

P514
Д66

44

И.В.Домарадский

Чужа



**Домарадский
Игорь Валерианович,**

академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, один из основателей Российской академии естественных наук, награжденный серебряной медалью этой академии как автор научного открытия; в настоящее время — главный научный сотрудник МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского; известный специалист по особо опасным инфекциям бактериальной этиологии; основные работы посвящены микробиологии, биохимии и генетике их возбудителей, а также общим проблемам патогенности микроорганизмов. За последние годы получил признание как публицист.

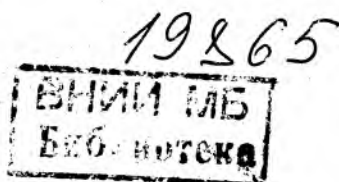
И.В.Домарадский

Чума



Москва «Медицина» 1998

УДК 616.98:579.843.95
ББК 55.146
Д66



Домарадский И.В.

Д66 Чума. — М.: Медицина, 1998. — 176 с.: ил.
ISBN 5-225-04483-2

В монографии приведена краткая история возникновения чумы. Изложены эпизоотология, эпидемиология и некоторые аспекты природной очаговости инфекции. Описаны биология возбудителя, патогенез, клиническая картина, дифференциальная диагностика и лечение чумы; показана роль иммунитета, профилактики, даются общие сведения по мерам борьбы с заболеванием. Подчеркивается огромный вклад отечественных ученых в изучение чумы, который замалчивается за рубежом и забывается в нашей стране. Подводятся итоги изучения различных аспектов проблемы чумы за последние годы и сформулированы первоочередные задачи дальнейших исследований, имеющие фундаментальное значение.

Для эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов, студентов вузов.

ББК 55.146

ISBN 5-225-04483-2

© И. В. Домарадский, 1998

Все права автора защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Мы живем в трудное время: распадается старая система общественного устройства и зарождается новая. Нет уже Советского Союза, этого «колосса на глиняных ногах», занимавшего шестую часть суши, и порваны все связи между входившими в его состав республиками. Однако на территории СНГ по-прежнему остаются природные очаги чумы, которые не успели «оздоровить» и чьи обитатели не ведают границ. Мы до сих пор не знаем, каковы причины периодического затухания и пробуждения этих очагов и поэтому можем ожидать различных сюрпризов в виде разлитых эпизоотий чумы. Беда еще и в том, что нам неизвестно, откуда может грянуть опасность (как в сказке А. С. Пушкина:

«Ждут, бывало, с юга, глядь —
Ан с востока лезет рать!»).

Постоянная угроза заноса чумы на территорию России усугубляется резким ухудшением экологической обстановки во многих регионах, межнациональными вооруженными конфликтами, тяжелым социально-экономическим положением населения, развалом системы здравоохранения и небывалым ранее увеличением объема торговли с зарубежными странами и туризма. Беспокойство вызывает также бедственная ситуация, сложившаяся в некогда мощной противочумной службе, столетие которой исполнилось в 1997 г. В общем, почва для возникновения эпидемических осложнений весьма благоприятна!

В прежние годы нам так долго внушали, что такие инфекции, как чума и холера, у нас полностью ликвидированы, что вспышки холеры в 1965 г. в Каракалпакии и в 1970—1972 гг. в Астрахани, Одессе, Махачкале и других южных городах страны застали всех врасплох. И то, что они охватили огромную территорию, в определенной мере было связано с забвением этих инфекций, неумением своевременно поставить правильный диагноз. Жаль, если уроки относительно недавнего прошлого не пошли впрок! А ведь чума не холера, но, подобно ей, всегда приходит неожиданно.



Рис. 1. Хавкинский институт в Бомбее [Wu Lien-Teh et al., 1936].

С момента возникновения чумы в Гонконге (1894) к возможности ее заноса в Россию стали готовиться очень серьезно и даже посылали врачей в районы, где регистрировались случаи этого заболевания, чтобы лучше изучить методы борьбы с ним¹. Выражением особой озабоченности правительства России по поводу чумы явилось, в частности, создание «Комиссии по мерам предупреждения и борьбы с чумной заразой», учрежденной в 1897 г. под председательством Принца Александра Петровича Ольденбургского [Заболотный Д. К., 1907]. Это же нашло отражение в появлении большого числа книг, журнальных статей и газетных публикаций (к сожалению, все они стали библиографической редкостью).

В бывшем Советском Союзе последняя общедоступная книга по чуме была издана Н. И. Николаевым 30 лет назад (1968), а все последующие книги, включая труды автора настоящей монографии, представляли интерес лишь для специалистов узкого профиля. Надеюсь, что предлагаемая монография в какой-то мере поможет восполнить этот пробел.

Монография посвящена критическому рассмотрению ряда проблем, связанных с чумой, начиная с микробиологии и кон-

¹ В честь д-ра Хавкина, много лет проработавшего в Индии, назван институт в Бомбее, в котором бережно сохраняется его кабинет (рис. 1, 2).

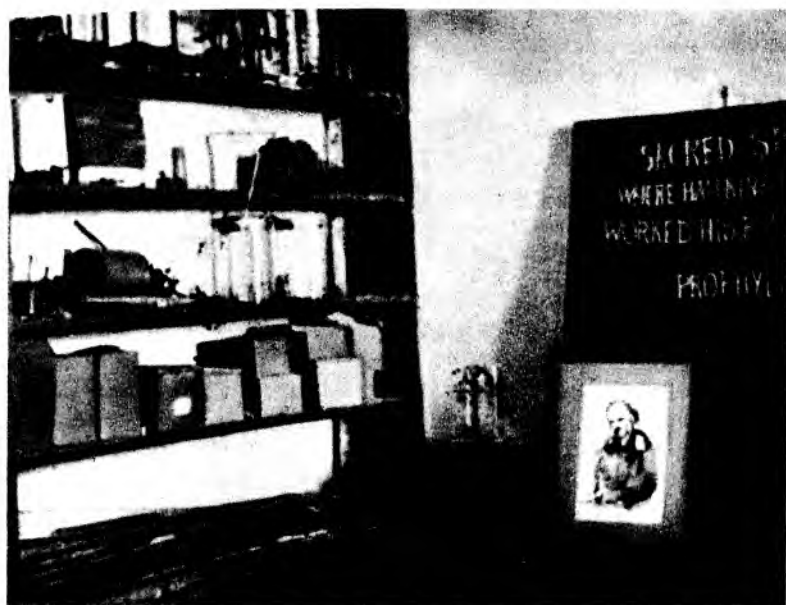


Рис. 2. Уголок кабинета д-ра Хавкина, в котором он разрабатывал свою вакцину против чумы.

чая вопросами лечения и профилактики. Особое место в ней отводится анализу новых, главным образом зарубежных, данных о чуме, в частности о причинах необычно высокой вирулентности ее возбудителя и об иммуногенезе при этой инфекции. На этом фоне подчеркивается бесценный вклад отечественных исследователей в изучение чумы и борьбу с ней. Где только было возможно, я отдавал предпочтение результатам исследований моих многочисленных учеников и сотрудников, с которыми приходилось работать в Саратове, Иркутске, Ростове-на-Дону и Москве.

Собранные в книге материалы не одинаковы по объему, что в определенной степени обусловлено моими научными интересами и тем, что в ряде вопросов я не считаю себя достаточно компетентным. Однако я стремился к объективному изложению фактов и старался избегать домыслов и натяжек, когда фактов не хватало. И если все же мне не удалось избежать ошибок, прошу за них извинить.

Особо следует оговорить следующее. По условиям издательства «Медицина» в список литературы настоящего издания включены цитируемые в монографии отечественные работы о заболеваемости чумой, опубликованные в 1965 г. и позже. Недостаю-

щие библиографические данные можно найти в книге «Чума. Библиография отечественной литературы 1740—1965» (Саратов, 1968). Из работ иностранных авторов в список литературы включены труды, опубликованные после 1960 г. Все остальные библиографические данные содержатся в широко известной книге R. Pollitzer «Plague» (Geneva, 1954) и в его же обзоре «A review of recent literature on plague» (Bull. WHO. — 1960. — Vol. 23. — P. 313—400).

Буду весьма признателен за замечания и критику.

КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК

Чума известна с глубокой древности. Как писали М. И. Афанасьев и П. Б. Вакс (1904), «...первые, хотя и довольно неясные указания на чуму, именно бубонную и легочную формы, встречаются в древних еврейских книгах: в Библии (египетская чума) и в «Пророках» («чума филистимлян»). Ссылаясь на G. Sticker, Wu Lien-Teh и соавт. (1936), считали библейские описания заслуживающими серьезного внимания, хотя с этим согласны не все [Pollitzer R., 1954].

Большие эпидемии древней истории, известные под названием «чума Фукида» (430—425 гг. до н.э.), «чума Антониана или Галена» (165—168 гг. н.э.) и «чума Киприана» (251—266 гг. н.э.), должны быть отнесены к эпидемиям «другого происхождения (тифозные заболевания, дифтерит, оспа и другие эпидемические болезни со значительной смертностью)», и только «чума Юстиниана» (531—580 гг. н.э.) «была действительно настоящей эпидемией бубонной чумы в современном смысле слова» [Габричевский Г. Н., 1904]. Аналогичного мнения придерживаются и другие авторы, например В. С. Богословский (1897). Появившись в Константинополе, эта эпидемия продолжалась там несколько лет в виде единичных случаев в легкой форме, но временами давала крупные вспышки. В 542 г. началась большая эпидемия чумы в Египте, распространившаяся вдоль северного берега Африки и в Западной Азии (Сирия, Аравия, Персия, Малая Азия). Весной следующего года эпидемия чумы перекинулась на Константинополь, быстро приняла опустошительный характер (ежедневно умирали от 5 до 10 тыс. человек) и продержалась более 4 мес. Бегство жителей только способствовало распространению инфекции. В 543 г. вспышки чумы появились в Италии, затем в Галлии и по левому берегу Рейна, а в 558 г. — снова в Константинополе. Периодические вспышки чумы продолжались в Южной и Средней Европе и Византийской империи еще много лет.

Уже в то время были зарегистрированы все известные сейчас формы чумы, включая молниеносные, при которых смерть наступала среди полного здоровья (нет указаний лишь на легочную ее форму). Удивляло то, что в городах, где свирепствовала чума, пощаженными оставались целые кварталы или отдельные дома,

что неоднократно подтверждалось в последующем. Не ускользнули от внимания и такие факты, как экзотичность повторных заболеваний и относительно редкие случаи заражения обслуживающего персонала [Афанасьев М. И., Вакс П. Б., 1904].

Отдельные вспышки чумы наблюдались в различных местах Европы в VII—IX вв. Особенной тяжестью отличались эпидемии в IX в. Но в XIV столетии чума — «черная смерть» — достигла беспрецедентного в истории распространения и силы [Габричевский Г. Н., 1904; Афанасьев М. И., Вакс П. Б., 1904]. Эпидемия началась в 1347 г. и продолжалась почти 60 лет. Ни одно государство не было пощажено, даже Гренландия (однако чума почему-то обошла Исландию). За годы второй пандемии в Европе погибло 25 млн человек, т.е. примерно четверть всего населения. Жертвой чумы стали многие известные личности. Так, от нее погибли Жанна Бурбонская — супруга Филиппа Валуа, Жанна Наваррская, дочь Людовика X, Альфонс Испанский, император германский Гюнтер и братья короля Швеции. Недаром во многих городах Европы были поставлены памятники жертвам чумы, а события, связанные со вспышками чумы, запечатлены в художественных произведениях современников и поэтому весьма достоверны¹.

Интересно, что по мере затухания пандемии начала заметно снижаться летальность [Богословский В. С., 1897].

Сведения о менее тяжелых эпидемиях чумы в Европе в XVI в. дошли до нас из описаний Фернеля, Маккиавелли и Лютера. Кстати, в это время от нее погиб знаменитый художник Тициан.

Пандемия XIV столетия дала огромный материал для изучения чумы, ее признаков и способов распространения. К этому времени относятся также признание заразного происхождения чумы и появление в некоторых итальянских городах первых карантинных [Габричевский Г. Н., 1904].

Трудно сказать, откуда пришла «черная смерть», но ряд авторов указывают в числе таких регионов Среднюю Азию, местность «Kathay». Именно оттуда шли три торговые дороги в Европу: одна к Каспийскому морю, вторая — к Черному, третья — к Средиземному (через Аравию и Египет). Поэтому неудивительно, что в 1351—1353 гг. чума пришла и к нам. Надо, однако, заметить, что это была не первая эпидемия в России. По существующим источникам (Нестор), еще в XI в. в Киеве был «мор на людях». То же повторялось в XII и XIII вв. Ответить на вопрос: были ли это действительно эпидемии чумы? — сейчас достаточно трудно.

Что касается эпидемий XIV столетия на территории России,

¹ Великолепный сборник соответствующих репродукций экспонатов из различных музеев Европы был издан Н. Mollaret и Jacqueline Brossollet [*«La peste, source meconnue d'inspiration artistique»*. — Antwerpen, 1965].



Рис. 3. Памятник жертвам чумы в Вене, 1693 г. [Wu Lien-Teh et al., 1936].

то летописец говорит о свойствах болезни так: «Вдруг ударит, как ножом, в сердце, лопатку или между плечами; огонь пылает внутри; кровь течет горлом; выступает сильный пот, и начинается дрожь. У других деются железы на шее, бедре, под скулой, пазухой или за лопаткой»¹. Насколько были ужасны опустошения, вызванные чумой в России, можно судить хотя бы по Смоленску, где после третьей вспышки чумы (1387) осталось только 5 человек, которые вышли из города и затворили город, наполненный трупами [Габричевский Г. Н., 1904].

В XVII столетии единичные вспышки чумы в Европе продолжались (рис. 3). О чуме же в 1654 г. в России известно только

¹ Карамзин Н. М. История государства Российского. — Т. V, гл. 1. — Журн. «Москва». — 1988. — № 10. — С. 102—138.

из официального письма боярина Михаила Пронского к царю Алексею Михайловичу, осаждавшему Смоленск [Богословский В. С., 1897]. Точных сведений о погибших тогда в Москве нет, но сохранились указания, что из Москвы чума перекинулась на Киев и по Волге спустилась до Астрахани.

Упомянем также об эпидемии чумы в России, известной под названием «моровой язвы». Занос ее в Россию в 1769 г. произошел после того, как по приказанию графа Румянцева генералом Штефелем была осаждена, а потом и разграблена крепость Юра в Валахии, где уже были большие чумой. В 1770 г. чума появилась в Москве, достигнув апогея в 1771 г. Паника охватила все слои общества, и $\frac{3}{4}$ жителей обратились в бегство. Для борьбы с чумой и поддержания порядка были приняты строгие меры, но население стало скрывать больных и мертвых, и дело кончилось мятежом, направленным главным образом против врачей и духовенства. Архиепископ Амвросий, вышедший навстречу бунтующей толпе, был убит¹. Поводом для этого послужило его требование снять с Варварских ворот чудотворную Боголюбскую икону Божьей Матери, где «народ скапливался массами для молитвы и тем самым распространял по городу заразу» [Богословский В. С., 1897]. Мятеж был подавлен силой оружия. Москва потеряла в связи с эпидемией более 50 тыс. человек (на ее пике, в августе, в день умирало от 600 до 1000 больных). Подробное описание этих событий дано В. С. Богословским (1897). Здесь укажем, что большую роль в борьбе с эпидемией сыграл врач Данила Самойлович. Он предложил, в частности, оригинальный способ иммунизации против чумы, испытал его на себе². Однако этот способ в последующем себя не оправдал и был запрещен [Wu Lien-Teh et al., 1936]. Кроме того, Самойлович доказал, что заражение чумой происходит при непосредственном контакте с больным или зараженными вещами, и разработал систему мероприятий по ее ликвидации³.

Чума продолжала регистрироваться в России и в XIX в. В Одессу, например, она заносилась 5 раз (1812—1813, 1823, 1829, 1835 и 1837 гг.). Наиболее крупная эпидемия в Одессе была в 1812—1813 гг., во время которой из 250 тыс. населения заболели 3500 и погибли 2655 человек. Как память о тех временах в

¹ По другим данным, его убили в собственном доме.

² Он наложил на руку гнойную повязку с бубона больного и перенес легкую форму чумы.

³ Как указывалось, о заразности чумы догадывались уже в период «черной смерти». Так, татары, осаждавшие теперешнюю Феодосию, чтобы сломить сопротивление противника, бросили через стены трупы погибших от чумы и вызвали в городе эпидемию [Афанасьев М. И., Вакс П. Б., 1904].

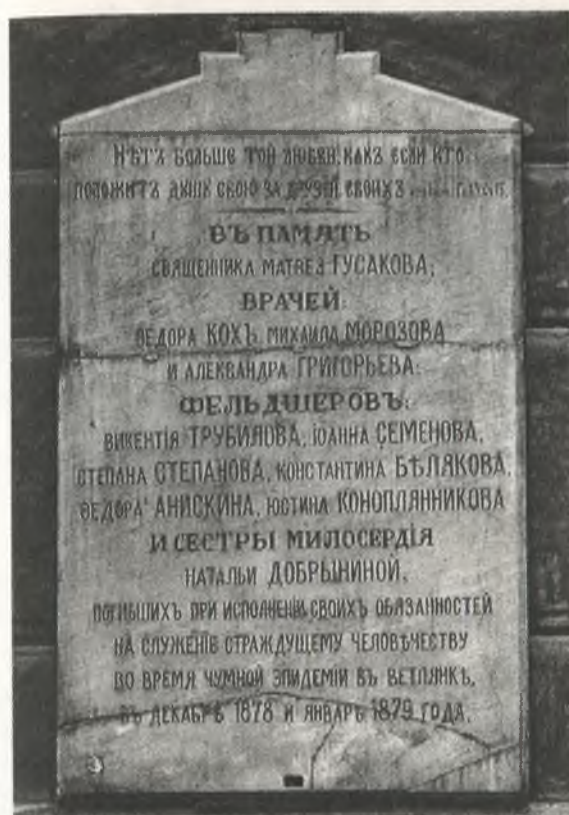


Рис. 4. Плита с могилы жертв Ветлянской чумы (в настоящее время плита установлена на одном из зданий во дворе Ростовского противочумного института).

Одессе сохранилась «чумка» — холм на месте массовых захоронений умерших [Заболотный Д. К., 1907].

В 1839—1849 гг. вспышки чумы регистрировались на Кавказе и в Закавказье, а затем они заглохли почти на 25 лет, но в 1878 г. случаи чумы появились на Волге, в Ветлянке, и, к сожалению, были не сразу распознаны. За эту ошибку заплатили жизнью многие из обслуживающего персонала (рис. 4). Вспышка чумы в Ветлянке во многом поучительна, она грозила «своим ужасом не только России, но и всей Европе» [Богословский В.С., 1897]. К особенностям этой эпидемии мы еще вернемся¹.

¹ Подробные сведения о чуме в других странах в прошлом веке можно найти у М. И. Галанина [«Бубонная чума. Ее историко-географическое распространение», СПб., 1897].

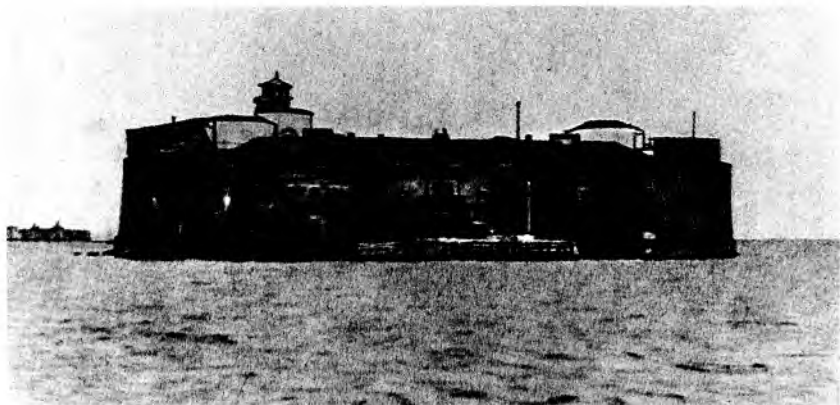


Рис. 5. Форт Александра I, в котором размещалась первая противочумная лаборатория России (фотография из книги Д.К.Заболотного, 1907).

В 1894 г. в Гонконге вспыхнула эпидемия, положившая начало третьей пандемии. Отголосками ее явились заносы чумы в Одессу в 1902 и 1910 гг. [«Эпидемии чумы и холеры в 1910 г. в Одессе». — Одесса, 1911; «Чума в Одессе в 1910 г.». — СПб., 1912], однако в других районах России их не было. Возможно, этому способствовало строгое соблюдение правил, предписанных «Сводом правительственных распоряжений по принятию мер против заноса и распространения холеры и чумы внутри Империи и по сухопутным и морским границам» (СПб., 1902). Кстати, *«ВЫСОЧАЙШЕ учрежденная Комиссия по мерам предупреждения и борьбы с чумной заразой журналом от 22 августа 1899 г. постановила производство кем бы то ни было как опытов, так и исследований по бубонной чуме сосредоточить исключительно в помещениях Форты ИМПЕРАТОР АЛЕКСАНДР I в Кронштадте, воспретив эти работы во всех других учреждениях Петербурга, ввиду представляемой ими опасности»* (рис. 5).

Подробные сведения о последней пандемии чумы приводятся в фундаментальных трудах Wu Lien-Teh и соавт. (1936), R. Pollitzer (1954) и в отчетах специальных комиссий, в том числе русской [Высокович В.К., 1897; Кашкадамов В., 1901]. Здесь напомним лишь, что в самом начале гонконгской чумы А. Иерсеном в 1894 г. был открыт ее возбудитель, а В. М. Хавкин в 1896 г. предложил убитую вакцину против чумы, которую в Индии применяют до сих пор.

Известная эпидемия легочной чумы в Маньчжурии и Забайкалье в 1910—1911 гг., жертвами которой за 4 мес стали 44 тыс. человек, не была результатом заносов, а обуславливалась энде-

мичностью в этих районах «тарбаганьей болезни» [Заболотный Д. К., 1915].

Последней описанной эпидемией чумы в России надо считать эпидемию ее легочной формы в Приморском крае в 1921 г., занесенной через ст. Пограничная из Китая [«Эпидемия легочной чумы в Приморской области и г. Владивостоке в 1921 году», Владивосток, 1922].

Сведения о заболеваемости людей чумой (и не только чумой!) в период советской власти — см. раздел 2.

ЭПИЗООТОЛОГИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЧУМЫ

2.1. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРИРОДНОЙ ОЧАГОВОСТИ ЧУМЫ

Чума является типичной зоонозной инфекцией. К настоящему времени она выявлена более чем у 200 видов грызунов и заячьих [Kirsch A., 1986], а также у других животных, включая слонов, буйволов, медведей, верблюдов, коз, собак и кошек. Перечень видов животных, которые втягиваются в эпизоотии, можно найти в работах Ю. М. Ралля (1958), В. М. Туманского (1958), Wu Lien-Teh и соавт. (1936), R. Pollitzer (1954). Птицы, пресмыкающиеся и земноводные к чуме невосприимчивы [Федоров В. Н. и др., 1955].

Цепь, состоящую из возбудителя (*Y. pestis*), носителей (грызунов) и переносчиков (блох), принято называть «триадой», а определенные географические ландшафты, заселенные грызунами, видовые и межвидовые отношения которых обеспечивают непрерывную циркуляцию чумного микроба от донора через членистоногих реципиентам, — природными очагами чумы.

Е. Н. Павловский (1946) подчеркивал, что все соотношения в биогеоценозе между возбудителями природно-очаговых заболеваний, их донорами, переносчиками и реципиентами сложились в процессе эволюции организмов и межвидовых отношений на определенном фоне внешней среды без какой-либо зависимости или связи его с человеком, а может быть, для некоторых болезней еще ранее появления человека на Земле. Однако влияние человека может перестраивать «патобиоценозы», а иногда даже укреплять и расширять их («антропургические» очаги).

Признание природного очага «...пространственно ограниченным, исторически сложившимся естественным комплексом организмов создало базу для научного изучения двух основных сторон этого явления: 1) биологической структуры очага или механизма и условий взаимодействия его компонентов; 2) пространственной структуры очага и взаимодействия его отдельных частей, заселенных разными популяциями возбудителя и его хозяев... [Наумов Н.П. и др., 1972].

С позиций учения Е.Н.Павловского, между «природными очагами» и «очагами инфекций» имеются принципиальные различия. Первые являются постоянными, существующими «вечно», вторые — эфемерны.

Укоренение мнения о неравноценности в эпизоотологическом отношении территории любого очага привело к появлению представлений об автономных очагах как части «категории более высокого ранга» — природного очага и микроочагах — наименьшей структурной единице очага, лежащей «в основе эпизоотологии чумы, механизмы которой сейчас неизвестны» [Дятлов А. И., 1989].

В русскоязычной литературе принято делить всех носителей инфекции на основных и второстепенных. Последних в свою очередь подразделяют на случайных и факультативных [Фенюк Б. К., 1948]. Наряду с этим предлагается различать: 1) основные резервуары инфекции в очаге; постоянные (основные хозяева) — главное «место» пребывания возбудителя и временные, в популяциях которых возбудитель размножается периодически — в годы подъема численности или в определенные сезоны; 2) распространителей инфекции и ее переносчиков — высокоподвижные виды или виды, склонные к массовому размножению и широким миграциям [Наумов Н. П. и др., 1972]. По нашему мнению, предложение Н. П. Наумова и соавт. по духу больше соответствует тем представлениям об эпизоотологии чумы, которых придерживаются зарубежные ученые [Pollitzer R., 1954; Butler T., 1983].

Согласно устоявшимся взглядам, особая роль основных носителей в природных очагах чумы обусловлена наличием у них общих экологических признаков: относительно высокой и, главное, относительно устойчивой численности сочленов популяции и паразитированием на них таких видов блох, которые могут быть активными переносчиками чумы; они обладают большой жизнеспособностью в условиях нор и гнезд грызунов. Второстепенные носители, как правило, этими признаками не обладают [Федоров В. Н. и др., 1955; Ралль Ю. М., 1965].

Помимо перечисленных особенностей основных носителей, большое значение придается обязательному наличию у них на тех или иных стадиях инфекционного процесса бактериемии — основного условия трансмиссивного механизма передачи инфекции [Федоров В. Н. и др., 1955; Ралль Ю. М., 1965; Наумов Н. П. и др., 1972; Козлов М. П., 1979; Baltazard M. et al., 1953; Pollitzer R., 1954], хотя эта особенность должна быть присуща также второстепенным носителям. Однако необходимо отметить, что четкую границу между основными и второстепенными носителями чумы провести не всегда возможно. Причины этого будут ясны из дальнейшего изложения.

Логическим следствием деления носителей на основных и второстепенных (или «основных», «временных» и «распространителей») стал постулат о моногостальности очагов — «второй закон природной очаговости чумы» [Ралль Ю. М., 1965]. Согласно этому положению, в каждом природном очаге есть свой основной носитель чумной инфекции, тогда как другие грызуны, хотя и вовлекаются в эпизоотии, но в поддержании очага роли не играют. При этом допускается, что носитель, являющийся в одном очаге «основным», в другом может переходить в разряд «второстепенных» [Ралль Ю. М., 1965].

Как весомый аргумент, свидетельствующий о моногостальности очагов, исследователи приводили факт связи между видом основного носителя и характерными свойствами возбудителя эпизоотии в его популяциях, что послужило основанием для создания различных внутривидовых классификаций *Y. pestis* (см. раздел 3.4). Одним из первых такую связь подметил В. М. Туманский (1958), предложивший различать три разновидности *Y. pestis*: «крысиную» (*ratti*), «сурчью» (*marmotae*) и «сусличью» (*citelli*). Сторонники этой точки зрения утверждали, что особенности штаммов чумного микроба из разных природных очагов являются отражением взаимной адаптации микроба и его основных хозяев, следствием их коэволюции [Ралль Ю. М., 1965; Козлов М. П., 1979; Дятлов А. И., 1989]. По их мнению, «взаимная адаптация» привела к изменению ферментативной активности или потребности в источниках питания у возбудителя чумы и появлению у него избирательной вирулентности. Адаптация же носителей сказалась на их чувствительности к чумной инфекции. Предполагается, в частности, что «...малая чувствительность вида указывает на связь и постоянный контакт этого вида и его ближайших предков с возбудителем чумы. Наоборот, высокая чувствительность говорит о том, что в процессе эволюции этот вид недавно встретился, совсем не встречался или имел слабый контакт с возбудителем чумы» [Кучерук В. В., 1965].

Наряду с ярыми приверженцами теории моногостальности имеется немало ученых, которые отвергают ее или разделяют частично.

Как считали Н. И. Калабухов (1949), Н. В. Некипелов (1959а), В. А. Саржинский (1969) и некоторые другие, очаги чумы полигостальны. А. А. Лавровский и С. Н. Варшавский (1970) полагали, что взгляды на структуру природных очагов как на моногостальные системы нельзя полностью заменить полигостальной концепцией. Они допускали одновременное существование поли- и моногостальных очагов как в эволюционно-историческом аспекте, так и в современных условиях, хотя критериев деления очагов чумы на моно- и полигостальные не приводили.

В. П. Хрусцелевский (1974) предлагал вообще отказаться от определения гостальности очагов. По его мнению, хозяевами чумного микроба являются не только грызуны, но и блохи, поэтому все очаги в принципе полигостальны.

Представление о природной очаговости инфекций вообще и чумы в частности разделяется за рубежом [Pollitzer R., 1954; Объединенный комитет экспертов ФАО/ВОЗ по зоонозам, 1969; Комитет экспертов ВОЗ по чуме, 1971]. Вместе с тем там чаще используется термин «очаги дикой чумы» (wild plague), противопоставляемый термину «очаги домовая чумы» (domestic plague), которые связаны с наличием синантропных грызунов, главным образом крыс (*Rattus rattus* и *R. norvegicus*). Последние также называют «крысиными», «городскими» или «портовыми». В этой связи уместно сделать одно замечание. Оно касается утверждения Ю. М. Ралля (1965) о том, что «собственно природных очагов чумы на крысах не бывает и под «зоной крысиной чумы» следует понимать область наиболее частых и упорных вторичных эпизоотий среди крыс». Однако подобное утверждение идет вразрез с многочисленными фактами, особенно ставшими известными относительно недавно [Козлов М. П., 1979; Вильямс Д. И. и др., 1980; Козакевич В. П. и др., 1981; Акиев А. К. и др., 1983; Pollitzer R., 1954; Butler T., 1983; Tomich P.F. et al., 1984]. В то же время существуют и «крысиные» очаги в понимании Ю. М. Ралля, хотя, как подчеркивали еще В.Н.Федоров и соавт. (1985), «эти связи не всегда удается точно установить».

Природные очаги чумы разбросаны по всему свету и располагаются между 48—49° северной и 40—41° южной широты. Несмотря на это, сейчас чума редко передается людям и ее вспышки чаще носят ограниченный характер. Представление об «эпидемическом потенциале» природных очагов на исходе XX в. можно получить из данных, приведенных в табл. 1 и 2. Однако в этом контексте, пожалуй, наиболее полезны сведения об очагах чумы в СНГ, где они занимают свыше 2 млн км² и эпизоотии регистрируются до сих пор, хотя случаев заболевания людей за последние 60 лет в бывшем СССР было относительно немного (табл. 3). Впрочем, не следует думать, что «чума перестала быть чумой». При ослаблении внимания к очагам их возникновение в любой момент может выйти из-под контроля, что может вызвать серьезные эпидемические осложнения, как это было в Маньчжурии (1910—1911, 1930—1931 и 1946—1947 гг.), Бирме (1974) и во Вьетнаме (в 60—70-е годы).

Таблица 1. Заболеваемость чумой в мире в конце XX в. (ВОЗ)

Год	Число случаев	Летальный исход
—		
1974	3756	163
1975	1479	102
1976	1505	104
1977	1478	78
1978	785	34
1979	661	33
1980	511	58
1981	300	31
1982	753	48
1983	1067	92
1984	1346	107
1985	486	58
1986	1003	115
1987	1055	215
1988	1363	134
1989	Сведений не имеем	
1990	1254	137
1991	1966	133
1992	1758	198
1993	2194	190
1994	2936	212
1995	588	28
Всего ...	28 244	2270

Таблица 2. Заболеваемость чумой по континентам и странам с 1986 по 1990 г. (ВОЗ)

Континент	Страна	Годы				
		1986	1987	1988	1989	1990
		Число случаев				
Африка	Мадагаскар	89	33	93	120	160
	Уганда	340	0	0	0	0
	Танзания	360	356	547	31	6
	Заир	0	474	369	1	0
	Ботсвана	0	0	0	103	61
Азия	Вьетнам	104	107	196	374	0
	Китай	8	7	6	10	0
	Бирма	0	0	0	34	0
	Монголия	0	0	0	5	13
Америка	Бразилия	58	43	25	26	14
	Перу	0	31	10	0	4
	Боливия	94	2	2	0	0
	США	10	12	15	4	2

Таблица 3. Число заболевших и умерших от чумы людей на территории СССР с 1920 по 1989 г.
[Наркевич М. И., Онищенко Г. Г., Наумов А. В. и др., 1991]

Республики	Годы						
	1920—1929	1930—1939	1940—1949	1950—1959	1960—1969	1970—1979	1980—1989
РСФСР	1067(673)	227(193)	3(2)	1(1)	3(0)	1(1)	0
КазССР	1369(1337)	147(97)	329(56)	22(9)	43(13)	11(5)	5(1)
Узбекистан	0	0	46(3)	0	2(2)	1(1)	2(0)
Киргизия	79(71)	0	13(10)	2(0)	15(5)	0	3(0)
Туркмения	0	0	3(1)	51(5)	1(1)	0	0
Армения	0	0	0	0	0	1(1)	0
Азербайджан	0	206(203)	15(0)	0	1(1)	0	0
Грузия	70(68)	0	0	0	0	0	0
Всего...	2485(2049)	580(493)	409(72)	76(15)	65(22)	14(8)	10(1)

Оставив споры о гостальности, приведем краткую характеристику природных очагов в СНГ (табл. 4). Сведения об эпизоотологии чумы среди основных носителей чумы в этих очагах приводятся в одной из следующих глав. Здесь же мы остановимся на одном из очагов Юго-Восточной Азии — «колыбели» третьей пандемии чумы, а именно на вьетнамском. Это связано с тем, что в течение почти 10 лет, начиная с 1965 г., на его долю приходился пик всех заболеваний чумой.

Таблица 4. Краткие сведения о природных очагах чумы в СНГ [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992]

Регион	Название очага	Основные носители	Основные переносчики
Кавказский	Центрально-Кавказский	<i>C. musicus</i>	<i>Citellophillus tesquorum</i>
	Ленинаканский	<i>Microtus arvalis</i>	<i>Callopsylla caspia</i>
	Присеванский	То же	То же
	Зангезуро-Карабахский	» »	» »
	Приараксинский	<i>Meriones vinogradovi</i>	<i>X. conformis</i>
	Бозчель	<i>Meriones libicus</i>	<i>X. cheopis</i> , <i>Nosopsyllus laeviceps</i>
	Кобыстанский	То же	То же
	Мильско-Карабахский	» »	» »
	Джейранчель	» »	» »
	Гинжа-Казахский	» »	» »
	Йорский	» »	» »
	Дагестанский высокогорный	<i>Microtus arvalis</i>	<i>C. caspia</i>
Северо-Западное Прикаспие	Терско-Сунженский	<i>C. pygmaeus</i>	<i>Neopsylla setosa</i> , <i>C. tesquorum</i>
	Дагестанский равнино-предгорный	То же	То же
	Прикаспийский Северо-Западный	» »	» »
	Волго-Уральский степной	» »	» »
	Зауральский	» »	» »
	Прикаспийский песчаночный	<i>Meriones meridianus</i>	<i>Neopsylla laeviceps</i>
	Волго-Уральский песчаночный	То же	<i>X. conformis</i> , <i>N. laeviceps</i>

...роста, на которые приходится почти 70 % мум.
Продолжение

Регион	Название очага	Основные носители	Основные переносчики
Средне-азиатский пустынный	Урало-Эмбинский	Rhombomis opimus	X.skrjabini
	Предустюрский	То же	То же
	Устюрский	» »	» »
	Северо-Приаральский	» »	» »
	Зааральский	» »	» »
	Мангышлакский	» »	» »
	Приаральско-Каракумский	» »	X.gerbilli
	Копетдагский	» »	» »
	Кызылкумский	» »	» »
	Муюнкумский	» »	» »
	Таукумский	» »	» »
	Прибалхашский	» »	» »
	Бетпак-Далинский	» »	» »
Среднеазиатские горные и сибирские	Сарылжазский	Marmota baibacina	Oropsylla silantiewi
	Верхненарынский	То же	То же
	Аксайский	» »	» »
	Гиссарский	Marmota camthersi	Нет ясности
	Алтайский	Marmota caudata	Oropsylla silantiewi
	Горно-Алтайский	Ochotona pricei	Paradoxopsyllus scorodumovi
	Тувинский, в том числе Саглинский	C.undulatus	C.tesquorum
	Забайкальский	C.daurica	То же
	Таласский	Нет ясности	Нет ясности

Примечание. Общая площадь очагов около 2,1 млн км².

Как указывали А. К. Акиев и соавт. (1983), характерной особенностью эпизоотий чумы во Вьетнаме следует считать то, что инфекция стойко удерживается в определенных районах: на равнинах северо-западнее и западнее Сайгона в провинциях Тайнинь и Хаунгхиа; на Центральной приморской равнине (провинция Тхуанхай); на Центральном плоскогорье (плато Зилинь, Ма Дарлак); в северной приморской области бывшего Южного Вьетнама от прибрежных районов до подошвы горных отрогов Ан-

намского хребта, на которые приходилось почти 90 % всех случаев чумы.

А. К. Акиев и соавт. считали, что природные очаги чумы на плоскогорьях Вьетнама смыкаются с очагами в Кампучии и Лаосе.

Во Вьетнаме установлена несомненная роль в эпизоотиях чумы трех видов крыс — черной, серой и малой (*R. exulans*), а также крупной землеройки *Suncus murinus* [Marshall J. D. et al., 1967]. Из числа грызунов эпидемиологическое значение серой крысы особенно велико в приморских селениях, а черные крысы имеют основное значение на плато. Помимо указанных видов животных, чума неоднократно выявлялась у других видов крыс, бандикотов, в частности *B. indica*, и домовых мышей.

Основным, если не единственным, видом переносчиков чумы во Вьетнаме является блоха *X. cheopis* (на ее долю приходится 99% всех блох, снимаемых с грызунов).

Близкая к Вьетнаму ситуация по чуме отмечается на Яве [Вильямс Д. И. и др., 1980] и в Бирме [Козакевич В. П. и др., 1984].

С эпидемиологической точки зрения наиболее опасны стыки между очагами дикой чумы и поселениями людей, где возбудитель передается синантропным грызунам — крысам и домовым мышам, а также домашним животным.

В. П. Козакевич и соавт. (1981), не исключая «возможности и дополнительного укоренения чумы в популяциях городских крыс вследствие заносов ее в портовые города», ставят вопрос о том, насколько реально при этом возникновение новых природных очагов (новой энзоотии). Это не праздный вопрос, поскольку с заносами чумы могло быть связано появление ее природных очагов там, где их никогда не было.

Многие авторы, в частности Д. И. Вильямс и соавт. (1980), L. G. Lipson (1972), T. Butler (1983), P. F. Tomich и соавт. (1984), считают, что чума в США и Индонезии, на Гавайских островах и Юге Африки укоренилась после завоза ее в портовые города в ходе третьей пандемии. С этих позиций примером новых природных очагов надо считать Запад США, где носителями чумы являются грызуны, принадлежащие не менее чем к 10 родам, два вида из семейства заячьих [Meuer K., 1960] и даже дикие плотоядные [Butler T., 1983]. Однако с этим согласны не все, в том числе В. Н. Федоров и соавт. (1955), Ю. М. Ралль (1965) и К. Meuer (1960), отстаивавшие точку зрения об автохтонности всех природных очагов чумы. В какой-то мере аргументом в пользу последнего мнения, если иметь в виду США, может служить следующий факт.

В период интенсивных заносов чумы в 1900—1909 гг. в Калифорнии было 332 случая «портовой» чумы, а в последующем на Западе США регистрировались только случаи «дикой» чумы,

пик которых (105 заболеваний) пришелся на период 1970—1979 гг. [Butler T., 1983].

Впрочем, приведенные данные можно трактовать и как результат повышения активности природных очагов, становление которых продолжается до сих пор. Иначе чем объяснить необычную для очагов Старого Света полигостальность американских очагов? Так или иначе, несмотря на огромные масштабы завоза в первой трети нашего века [Николаев Н. И., 1968], чума укоренилась далеко не везде. Классическим примером является Австралия — единственный континент, по-прежнему свободный от чумы. Твердый сторонник идеи об автохтонности всех природных очагов чумы, Ю. М. Ралль, полагал, что появление чумы как зооноза было связано с развитием на Земле высших плацентарных млекопитающих, а Австралия отделилась от Евразийского материка значительно раньше и потому заселена клоачными и сумчатыми животными; мышевидные грызуны — потенциальные носители чумы там весьма малочисленны. Еще одна причина может заключаться в том, что в Австралии очень низка численность блохи *X. cheopis*, играющей основную роль в поддержании «крысиной» чумы. Именно «дефицит» переносчиков чумы [Cumpston, цит. по Wu Lien-Teh et al., 1936] избавил Австралию от укоренения в этой стране «заносной» чумы. Подтверждением такой точки зрения служит то, что чумы никогда не было на Тасмании, где *X. cheopis* вообще нет, и более интенсивные, по сравнению со штатом Виктория, вспышки завезенной чумы в Квисленде и Новом Южном Уэльсе, в которых заболеваемость крыс была значительно выше.

Обсуждая проблемы завоза чумы, В. Н. Федоров и соавт. (1955) указывали, что в умеренных широтах основными препятствиями для укоренения ее среди местных крыс, т.е. для возникновения эндемичности, служат резкое снижение численности блох *X. cheopis* в некоторые довольно продолжительные сезоны, вследствие чего нарушается передача *Y. pestis* от крысы к крысе; относительно низкая численность крыс и неравномерное их распределение по отдельным объектам в городах.

По-видимому, в связи именно с этими причинами чума «не укоренилась» в Одессе, несмотря на многократные завозы в прошлом веке и в начале нынешнего столетия.

Как бы подводя итоги дискуссии, Комитет экспертов ВОЗ по чуме (1971) писал: «Поскольку маловероятно, что завоз чумы морским путем приведет к возникновению новых природных очагов, желательно заменить карты районов временных проявлений чумы в прошлом картой территорий известного или предполагаемого укоренения инфекций в настоящее время и районов, в которые она может распространиться». К этому следует добавить, что речь должна была идти о любых путях завоза, будь

то морской, воздушный или сухопутный. Однако, по нашему мнению, закрывать дискуссию еще рано.

Каждый природный очаг отличается от другого присущей ему спецификой. Эта специфика обуславливается как видовым составом носителей и переносчиков, так и ландшафтно-географическими особенностями очага. Поэтому наибольших успехов исследователи обычно достигают там, где наблюдения за очагом ведут в течение многих лет с учетом особенностей всего патогеноза. Примером такого подхода может служить работа уникальной по подбору специалистов противочумной системы Советского Союза, контролировавшей ситуацию по чуме по всей стране и задававшей целью оздоровить ее природные очаги [Наумов Н. П. и др., 1972; Голубинский Е. П. и др., 1987; Фе-лик В. К., 1960; Kuseguk V. V., 1970].

Одной из важнейших черт любого природного очага является характерная для него динамика эпизоотий. Нередко они протекают вяло и в течение длительного времени. Иногда же они начинаются внезапно, «взрывоподобно» и так же быстро затухают. В таких случаях межэпизоотические периоды могут продолжаться неопределенное время, причем самые тщательные поиски часто не выявляют возбудителя чумы. Мы сами были непосредственными свидетелями пробуждения одного из очагов в районе Гулженги в Забайкалье. До этого эпизоотия там была зарегистрирована в 1947 г. Последующие многолетние исследования различных грызунов (около 300 тыс.) неизменно давали отрицательные результаты, пока, наконец, летом 1960 г. от даурского суслика, даурского хомячка, полевки Брандта и блох не были выделены культуры, оказавшиеся, правда, слабовирулентными для лабораторных животных.

Естественно, давно уже возник вопрос о том, каким образом и где в межэпизоотические периоды сохраняется источник инфекции. К сожалению, однозначного ответа на него получить пока не удалось, о чем свидетельствует большое число гипотез [Леви М. И., 1985; Домарадский И. В. и др., 1995]. Однако некоторые авторы полагают, что межэпизоотических периодов никогда не бывает. Так, один из приверженцев этой концепции М. П. Козлов (1970) писал: «...эпизоотический процесс пульсирует, перемещается в пространстве не только в пределах группы нор, микроочагов, участков, но и в пределах всего очага, что никаких перерывов (межэпизоотических периодов) в течении эпизоотического процесса нет...». Он же выдвинул тезис об эпизоотическом процессе как о «саморегулирующейся» системе. Противоположной точки зрения придерживаются И. С. Солдаткин и Ю. В. Руденчик (1995), которые в конечном итоге вообще пришли к заключению о полной несостоятельности учения Е. Н. Павловского о природной очаговости трансмис-

сивных инфекций, поскольку оно зиждилось на постулате о непрерывности эпизоотического процесса, в значительной мере «подпитываемом» чумологами, сводившими всю свою работу к изучению «упрощенной системы»: грызун → блоха → грызун. Главным для И. С. Солдаткина и Ю. В. Руденчика было не наличие или отсутствие «межепизоотических» периодов, а вопрос о возможности существования чумного микроба в природе вне грызунов или блох, поскольку, по их мнению, представление об исключительной роли «пресловутой» триады в поддержании эндемичности чумы является несостоятельным.

Комплекс проблем, относящихся к возникновению, укоренению и угасанию очагов чумы, давно уже заставил искать новые подходы к их решению. В связи с этим остановимся лишь на двух гипотезах, которые, как нам кажется, лучше других помогут в дальнейших поисках.

Более 30 лет назад, когда пробудился упоминавшийся очаг в Забайкалье, было высказано предположение о возможности существования чумного микроба в слабовирулентной форме (В. А. Краминский, И. В. Домарадский). С позиций ортодоксальных представлений об эпизоотологических процессах при чуме серьезные возражения против новой гипотезы сводились к тому, что штаммы с пониженной вирулентностью якобы не могут циркулировать в природе [Ралль Ю. М., 1965; Козлов М. П., 1979]. Однако за последние годы накопились данные о неоднородности популяций чумного микроба по вирулентности, фенотипической флюктуации вирулентности и неоднозначной роли факторов патогенности (вирулентности) *Y. pestis* в эпизоотических процессах, которые позволяют не только снять указанные возражения, но и развить нашу гипотезу (см. раздел 3). Кстати, по существу она была поддержана Комитетом экспертов ВОЗ по чуме (1971).

Вторая гипотеза принадлежит Н. Mollaret (1963). Смысл ее сводится к тому, что чумной микроб при наличии соответствующих условий может длительно персистировать в почве нор («теллурическая чума»). Развивая эту гипотезу, М. Балтазар (1964) пришел к заключению, что цикл чумы в природных очагах состоит из двух фаз: паразитической (на грызунах и в ее блохах — кратковременной и неустойчивой) и непаразитической (в почве нор — устойчивой и, может быть, продолжительной). В пользу концепции М. Балтазара и Н. Mollaret сейчас получено так много фактов, что перечислить их здесь мы не имеем возможности. Отметим только, что найдено объяснение того, каким образом неспорообразующие микробы могут длительно существовать в окружающей среде [Домарадский И. В., 1997]. В данном случае речь идет о переходе бактерий в так называемое «некультивируемое» состояние. Открытие этого принципиально нового явле-

ния избавляет от необходимости прибегать к другим, весьма сомнительным объяснениям, подобным тем, которые дает А. И. Дятлов (см. с. 61).

Не исключено, что определенную роль в сохранении чумного микроба играет также L-трансформация [Ларина В. С., 1992; цит. по Домарадскому И. В. и др., 1995].

Небезынтересно отметить, что Т. Butler (1983) уже рассматривает существование чумного микроба в почве нор грызунов как непреложный факт.

Совсем недавно у автора монографии возникло предположение о возможности существования чумного микроба — типичного факультативного внутриклеточного паразита [Moulder J. W., 1985] одноклеточных животных. О том, что оно заслуживает серьезного внимания и может служить еще одним важным аргументом в пользу гипотезы о «теллурической чуме», говорят результаты опытов С. В. Никульшина и соавт. (1992), доказавших персистенцию ее возбудителя в почвенных амебах из микробиотопов в природных очагах Центрального Кавказа, заселенных горными сусликами.

Вероятность встречи этих простейших с чумным микробом, попадающим тем или иным путем во внешнюю среду, достаточно высока.

Как показали С. В. Никульшин и соавт. (1992), амебы *Hartmannella rhyodes* и *Vahlkampfia hartmanii* фагоцитируют чумной (и псевдотуберкулезный) микроб. При этом отмечены случаи гибели вегетативных форм *H. rhyodes*, «наглотившихся» клеток *Y. pestis*, и выход последних наружу. Выявлены также случаи сохранения чумного микроба в предцистах амеб, т.е. в условиях, в которых исключается возможность его переваривания (в предцистах нет пищеварительных вакуолей). С эпидемиологической точки зрения последний факт особенно интересен, поскольку в инцистированном состоянии одноклеточные животные выдерживают низкие температуры, обезвоживание, жару и воздействие других абиотических факторов и могут сохраняться годами. Следовательно, внутри цист чумной микроб также имеет шансы на выживание при самых неблагоприятных условиях окружающей среды и вместе с цистами может разноситься ветром на огромные расстояния.

Кстати, если считать, что условия существования чумного микроба в одноклеточных организмах сходны с таковыми в фагоцитах (см. ниже), то представляется возможным дать еще одно объяснение тому, как слабовирулентные штаммы могут сохраняться в природе.

Полагаем, что все сказанное позволяет надеяться на создание новой теории очаговости чумы в природе, которая устранил бы теперешние противоречия в учении о ней, в частности, подме-

ценные С. И. Солдаткиным и Ю. В. Руденчиком. Возможно, в дальнейшем чума вообще будет рассматриваться как одна из разновидностей зоосапронозных заболеваний животных и человека.

2.2. ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ПЕРЕНОСЧИКОВ С ВОЗБУДИТЕЛЕМ

Общепризнано, что передача инфекции в естественных условиях от грызуна к грызуну осуществляется трансмиссивным путем, а переносчиками служат блохи. В табл. 5 представлены данные о наиболее типичных видах блох — переносчиках чумной инфекции — и об основных видах их прокормителей в различных зарубежных природных очагах чумы. Аналогичные сведения, относящиеся к природным очагам чумы в СНГ, были приведены в табл. 4.

Блохи — мелкие бескрылые насекомые, относящиеся к отряду Siphonaptera (Aphaniptera). Этот отряд делится на два надсемейства — Pulicoides и Ceratophylloides, которые включают 17 семейств и приблизительно 1500 известных сейчас видов [Bahmanyar M., Cavanaugh D. C., 1976]. Подробности, касающиеся классификации, анатомо-физиологических особенностей и экологии блох, равно как и их роли в качестве переносчиков инфекций, можно найти в работах И. Г. Иоффа (1941), В. Е. Тифловой (1960), В. Ф. Жовтого (1966), В. А. Бибиковой и Л. Н. Классовского (1974), Wu Lien-Teh и соавт. (1936), R. Politzer (1954), L. Kartman и соавт. (1958), а описание их эволюции — в работах М. П. Козлова (1970) и А. И. Дятлова (1989).

Таблица 5. Наиболее важные виды блох—переносчиков чумы и их хозяев за пределами СНГ [Butler T., 1983]

Вид блохи	Распространение	Хозяева
<i>X. cheopis</i>	Широкое, особенно в тропиках	Крысы
<i>X. brasiliensis</i>	Южная Америка, Африка, Индия	*
<i>X. astia</i>	Юго-Восточная Азия	*
<i>X. vexabilis</i>	Острова Тихого океана	*
<i>Pulex irritans</i>	Широкое	Широкий круг, включая человека
<i>Nosopsyllus fasciatus</i>	Широкое	Крысы

Продолжение		
Вид блохи	Распространение	Хозяева
<i>Malareus teichinum</i>	США	Лесные грызуны
<i>Diamanus montanus</i>	»	» »
<i>Hoplopsyllus anomalus</i>	»	» »
<i>Stivalius cognatus</i>	Индонезия	Крысы
<i>Polygenis species</i>	Бразилия	Полевые грызуны

Единственный способ, с помощью которого происходит инфицирование блох, — кровососание. Но для этого необходимо наличие бактериемии у хозяина блохи. Число блох, инфицируемых при кровососании, обычно зависит от интенсивности бактериемии. Однако при прочих равных условиях частота заражения различных видов блох неодинакова. В значительной мере она зависит от интервалов между кровососаниями блох, которые питаются редко, часто не заражаются, поскольку «пропускают» бактериемию у хозяев. У тех же видов блох, которые обычно заражаются, продолжительность сохранения микроба в их организме варьирует в широких пределах. При этом нередки случаи, когда блохи освобождаются от бактерий, что может быть связано с участием фагоцитов и действием защитных факторов насекомых, подобных «лизинам» [Штейнхауз Э., 1952] или гемагглютинином [Купер Э., 1980]. R. Pollitzer (1954) подчеркивал, что частота клиренса значительно выше у блох, являющихся низкоэффективными переносчиками инфекции, и наоборот. Известны также случаи, когда микробы в организме блох теряют вирулентность. Тогда, по мнению L. Otten [цит. по Pollitzer R., 1954], вместо того чтобы заражать животных, блохи способствуют развитию у них иммунитета к чуме. Однако значительно чаще вирулентность чумного микроба сохраняется очень долго, иногда даже после гибели блох.

В связи с особой ролью блох как переносчиков чумы неоднократно поднимался вопрос: не болеют ли чумой они сами? Дискуссия продолжалась много лет [Козлов М. П., 1979]. Отметим, кстати, что блокообразование у блох, о чем пойдет речь ниже, К. И. Кондрашкина (1969) рассматривала как проявление чумы. Однако если это болезнь, то она весьма своеобразна.

Вскоре после того, как в 1898 г. P. L. Simond установил роль блох в передаче чумной инфекции, стало ясно, что развитие этой

способности связано с интенсивным размножением возбудителя. Его размножение бывает столь сильным, что клетки микроба, склеиваясь друг с другом, образуют комок, заполняющий весь преджелудок и даже часть пищевода блохи, вследствие чего возникает непроходимость пищеварительного тракта («чумной блок»). Несмотря на это, «блокированные» блохи не теряют потребности сосать кровь, но при наличии блока насасываемая кровь, омывающая микробный комок в пищеводе, пружинящими движениями глотка снова вгоняется в ранку на месте укуса, внося в нее большое число вирулентных бактерий. Для развития заболевания у морских свинок и белых мышей достаточно укуса одной такой блохи [Федоров В. Н. и др., 1955].

Опытным путем установлено, что иногда блок в преджелудке блохи исчезает и появляется вновь при поступлении свежей крови и благоприятной температуре и влажности. Однако не у всех блох, насосавшихся крови больных чумой животных, блок формируется в ближайшие же дни. Необходимо время, когда возникнут подходящие условия для блокообразования. Из этого следует, что чумной микроб может относительно долго сохраняться в организме блохи, причем трансвариальной передачи чумных микробов у блох нет, а личинки, как правило, не заражаются (единственный известный нам случай описан Е. К. Демидовой и Н. Д. Емельяновой в 1971 г.). Небезынтересно будет узнать, что продолжительность жизни заблокированных блох в общем не велика и зависит как от вида блохи, так и от климатических условий [Pollitzer R., 1954]. Например, основной переносчик чумы во многих очагах *X. cheopis* погибает в течение нескольких дней. Но известны также случаи, когда заблокированные блохи жили до 50 дней [Wu Lien-Teh et al., 1936] и более.

В настоящее время лишь немногие сомневаются в том, что блокообразование является важнейшим фактором, ответственным за циркуляцию чумного микроба в природе, перед которым «...бледнеют все теоретические возможные механизмы передачи инфекции...» [Федоров В. Н. и др., 1955]. Однако не все так просто, поскольку блокообразование отмечается не у всех видов блох, выявляемых в природных очагах. Основываясь на данных литературы, R. Pollitzer (1954) объяснял это ограниченным сроком существования блока в ряде случаев или неполным соответствием опытных данных тому, что происходит в естественных условиях. Не исключено также, что у некоторых видов блох блокообразование невозможно из-за их анатомо-физиологических особенностей или не регистрируется, поскольку в природе заблокированные блохи обычно быстро погибают [Дятлов А. И., 1989]. Одновременно R. Pollitzer обращал внимание на то, что даже полностью заблокированные блохи не всегда заражают животных. Поэтому особого обсуждения зас-

луживает вопрос о способности *P. irritans* — блох человеческого жилья быть активными переносчиками чумы. Мы акцентируем на них внимание, так как *P. irritans* относится к виду блох, которому присуще блокообразование. К тому же инфицированных чумным микробом *P. irritans* неоднократно находили в ряде активных очагов чумы земного шара, а G. Blanc и M. Baltazard (1943) удалось заразить морских свинок с помощью блох, которых «кормили» на больных чумой людях. Тем не менее отношение к этому виду блох как к переносчикам чумы остается неоднозначным. В «крысиных» очагах чумы Китая, Индии и Мадагаскара их роль оценивается как ничтожно малая, а основное значение придается *X. cheopis*. В противоположность этому, в «песчаночных» очагах, например в Марокко, где относительно слабая векторная способность *P. irritans* компенсируется относительно высокой их численностью, ей отводится главная роль.

Как указывали В. Н. Федоров и соавт. (1955), в подобных очагах вспышки чумы обычно начинались с заражения первых заболевших непосредственно от грызунов. Затем инфекция распространялась от человека к человеку через *P. irritans*.

Приведенные факты показывают, что, помимо всего прочего, один и тот же вид блох, находясь в разных условиях обитания, может изменять свою активность как переносчик чумы. К этому добавим, что сейчас лучше всего изучены блохи грызунов-комменсалов, а блохи диких животных по-прежнему остаются малоизученными. Какие сюрпризы они могут преподнести, покажет будущее.

Какова же роль других кровососущих насекомых в распространении чумы? Этот вопрос обсуждался Wu Lien-Teh и соавт. (1936), R. Politzer (1954) и многими другими. В ходе дискуссии они пришли к единому выводу: значение кровососущих насекомых в эпидемиологии чумы весьма невелико и «...часто кажется большим, чем оно бывает в действительности...» [Федоров В. Н. и др., 1955]. С подобным выводом нельзя не согласиться, если иметь в виду, что феномен блокообразования присущ только блохам. Несмотря на это, отдавая должное блохам как переносчикам чумы, Е. П. Голубинский и соавт. (1987) писали: «Но в учении о природной очаговости чумы есть ряд загадок, которые не решаются участием в эпизоотическом процессе одних блох. Их разгадку следует искать в исследовании всех компонентов паразитоценоза, в состав которого входят все кровососущие членистоногие — эндопаразиты носителей». Не созвучно ли с этим мнение Комитета экспертов ВОЗ по чуме (1971) о том, что хотя «...многие природные очаги чумы в умеренном климате изучены достаточно, но по тропическим районам таких данных почти нет»?

2.3. ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ ПО ЭПИЗООТОЛОГИИ ЧУМЫ

Очевидно, что ландшафтно-географические особенности природных очагов определяют видовой состав носителей и переносчиков чумы, а следовательно, и присущие им особенности эпизоотий. В связи с этим целесообразно остановиться на некоторых вопросах.

Как уже указывалось, принято отличать восприимчивость к инфекции от чувствительности к ней, причем под первой понимают способность заражаться, тогда как вторая характеризует интенсивность, остроту патологического процесса [Олсуфьев Н. Г., Дунаева Т. Н., 1970]. С этих позиций восприимчивость надо признать видовым признаком, а чувствительность — индивидуальным.

Многие считают, что одним из главных атрибутов основного носителя должна быть относительная резистентность к чуме. Одним из первых эту мысль, по-видимому, высказал Neter [1948, цит. по Pollitzer R., 1954]. Приверженцы указанной идеи подкрепляют ее представлениями о коэволюции носителя и возбудителя чумы [Кучерук В. В., 1965; Ралль Ю. М., 1965]. По их мнению, носителями чумы становились лишь те виды, которые выживали после многократных «встреч с чумой», а в качестве аргументов приводятся данные о меньшей чувствительности к чуме грызунов в эндемичных районах по сравнению с грызунами в местах, свободных от нее [Ралль Ю. М., 1965; Wu Lien-Teh et al., 1936; Pollitzer R., 1954, и др.]. В наиболее категоричной форме это сформулировано А. И. Дятловым (1989): «...эпизоотии чумы — достаточно эффективный, широко распространенный и на отдельных территориях постоянно действующий фактор естественного отбора...».

Однако, по мнению М. П. Козлова (1979), «...устойчивость видов к чуме не обусловлена обитанием их на энзоотичной территории, а степень инфекционной чувствительности и инфекционной восприимчивости грызунов к чуме не может служить показателем их важности в поддержании эпизоотического процесса».

Очевидно, истина лежит где-то посредине между этими крайностями, так как имеется много фактов, свидетельствующих о том, что по чувствительности к чуме популяции носителей неоднородны. Последнее позволило Ю. М. Елкину (1960) разделить грызунов на 4 группы: 1) высокочувствительные (домовая мышь, тамарисковая и малоазиатская песчанки, песчанка Виноградова, степная пеструшка, слепушонка); 2) залегающие в спячку с резко меняющейся по сезонам чувствительностью (сурки, суслики); 3) не залегающие в спячку, в популяциях которых всегда

имеются высокочувствительные и очень резистентные особи (полуденная, большая, краснохвостая песчанки, серая крыса, обыкновенная и общественная полевки, полевка Брандта, полевая мышь); 4) чувствительные только к очень большим дозам заражения (лесная мышь).

Понятно, что перечень видов, входящих в каждую из групп, приведенных Ю. М. Елкиным, может быть существенно расширен. Как считал Ю. М. Ралль (1965), «...виновниками укоренения чумы могут стать лишь представители второй и третьей групп с неодинаковой чувствительностью...». Насколько мы можем судить, на аналогичных или близких позициях стоят сейчас и зарубежные ученые. В частности, Т. Butler (1983) пишет: «Классическая теория резервуаров чумы требует одного или нескольких видов мелких млекопитающих, которые служат в качестве резервуаров «энзоотии», и одного или нескольких относительно чувствительных видов, выступающих в роли «эпизоотических хозяев», и могут вовлекаться в так называемый «rat die-offs» или «ratfalls». В очагах городской чумы одни и те же виды крыс могут иметь значение как «энзоотичные» и как «эпизоотичные» виды, в то время как в сельских районах или районах «дикой» чумы обычно эти функции распределяются между разными видами грызунов.

Сказанное выше иллюстрируется следующими примерами. В Индии основным носителем инфекции является резистентная к чуме песчанка *Tatera indica*, а звеном между нею и человеком — домовые крысы. На Яве же в роли носителя чумы выступает резистентная к ней полевая крыса *R. exulans*, а функция передаточного звена сохраняется за домовыми крысами. Однако подобная закономерность пока не подтвердилась для очагов дикой чумы в США. Там наиболее частыми «промежуточными» носителями являются разные виды земляной белки и луговой собачки (*Synomys*), однако единого мнения об основном носителе нет. В Нью-Мексико и Аризоне чумной микроб персистирует на койоте, американской рыси и кроликах, но каким образом осуществляется циркуляция микроба между ними, остается загадкой.

У грызунов, как и у людей (см. ниже), описаны различные клинические формы чумы: бубонная, септическая и первичная легочная. Возникновение тех или иных форм связано с механизмом заражения и локализацией входных ворот инфекции, хотя из этого правила есть и исключения. Так, алиментарный путь заражения может приводить к развитию либо бубонной, либо первичной легочной чумы. Все же, поскольку чума относится к числу кровяных инфекций с трансмиссивным механизмом передачи, основными формами ее у грызунов надо считать бубонную и септическую.

Интенсивное размножение *Y. pestis* и связанная с ним интоксикация сопровождается глубокими дистрофическими и некро-

биотическими изменениями в ретикулоэндотелиальной системе, приводящими к сепсису и гибели животных. Но процесс может останавливаться на ранних стадиях заболевания, о чем свидетельствуют находки в природе грызунов со следами перенесенной чумы [Лобанов В. Н., Федоров В. Н., 1938; Некипелов Н. В., 1953; Williams J. E., Cavanaugh D. C., 1983]. В других случаях процесс сразу переходит в септическую фазу, при которой патологоанатомических изменений не выявляют.

Помимо острых форм, у грызунов описаны затяжные и хронические формы, значение которых для эпизоотологии оценивается неоднозначно [Ралль Ю. М., 1965; Козлов М. П., 1979; Wu Lien-Teh et al., 1936; Pollitzer R., 1954]. Имеются также сообщения об «инаппарантном» течении чумы, которое при определенных условиях может сопровождаться бактериемией — основным условием трансмиссивной передачи инфекции. Однако, как указывал R. Pollitzer, инаппарантную чуму нельзя смешивать с латентной формой заболевания у грызунов во время спячки.

Рассмотрим теперь особенности течения чумы у основных носителей, указанных в табл. 4, и начнем с сурков и сусликов, имеющих много общего.

В соответствии с образом жизни эпизоотии среди малых сусликов носят характер выраженной зависимости от времени года. Как указывали В. Н. Федоров и соавт. (1955), ранневесенние эпизоотии обычно краткосрочны; продолжительность их равна периоду спаривания, и они очень редко приобретают разлитое течение, хотя затрагивают ослабленных зимней спячкой грызунов. Тем не менее такие эпизоотии играют большую роль в сохранении возбудителя в природных очагах, поскольку сопровождаются обновлением и увеличением численности блох, оставшихся со времени последних эпизоотий. Наступающие вслед за спариванием биологические циклы в жизни грызунов — беременность и лактация — резко уменьшают подвижность (активность) сусликов и обрывают эпизоотии.

Вторая эпизоотическая волна, более постоянная и широкая, чем первая, наступает в конце весны — начале лета и совпадает с началом расселения молодняка по пустым заблошивленным норам. Другие причины весенне-летних эпизоотий: а) значительно возросшая плотность популяций грызунов; б) ухудшение физиологического состояния молодняка, часто в результате истощения кормовой базы; в) непрерывное увеличение численности блох.

После завершения расселения молодняка начинается постепенное залегание сусликов в спячку, что приводит к затуханию эпизоотий.

Сурки существенно отличаются от сусликов рядом экологических особенностей, в частности семейным образом жизни: в

одной норе, помимо родителей, живут сурчата, родившиеся в этом году, а иногда и сурки прошлого выводка. Естественно, что такой образ жизни накладывает отпечаток на характер эпизоотий, которые очень редко приобретают большие масштабы [Wu Lien-Teh et al., 1936]. Несмотря на это, зараженных чумой сурков и их эктопаразитов можно обнаружить в течение всего периода их бодрствования. Кстати, в отличие от сусликов суркам свойственна только зимняя спячка [Федоров В. Н. и др., 1955]. В эпидемиологическом отношении особенно опасны сурки в период после окончания линьки, когда на них начинается охота ради шкурки. Правда, сейчас промысел сурка почти повсеместно резко сократился.

Говоря о заболеваемости чумой сурков, надо отметить, что в переносе возбудителя особо важное значение имеют их блохи — *O. silantiewi*. Эти блохи хорошо приспособились к низким температурам в норах сурков и потому служат «длительными хранителями» возбудителя [Иофф И. Г., 1941].

Для сусликов и сурков характерно латентное течение инфекции во время зимней спячки. У тарбаганов это было доказано еще в 20-х годах Wu Lien-Teh и R. Pollitzer [цит. по Wu Lien-Teh et al., 1936]. Исследователи установили, в частности, что во время спячки сурков чумной микроб сохраняется без потери вирулентности на месте введения и/или в регионарных лимфатических узлах. Через некоторое время после пробуждения у животных может развиваться острый процесс, сопровождающийся бактериемией. Однако нечувствительность спящих сурков к чуме не является абсолютной, поскольку они все-таки могут погибать от инфекции, а иногда на коже спящих сурков в местах заражения развиваются язвы, инфицированные чумным микробом, что несвойственно бодрствующим животным [Ралль Ю. М., 1965].

Латентная инфекция у сурков становится явной весной, после пробуждения. Аналогичная картина наблюдается у сусликов: латентное течение во время спячки с генерализацией процесса и гибелью отдельных зверьков после пробуждения [Гайский Н. А., 1925].

Описание чумы у сурков и сусликов будет неполным, если не упомянуть еще одну особенность патогенеза, а именно вариабельность процессов в активные периоды жизни грызунов. Так, описывая одну из эпизоотий, И.С.Тинкер (1940) указывал, что в ходе первого месяца (июль) эпизоотий смертность сусликов была очень высокой и обнаружение их трупов в степи в состоянии сильного окоченения было обычным явлением. Однако ни бубонов, ни видимых изменений во внутренних органах при этом у них не находили, хотя в отпечатках из органов обнаруживалось огромное число микробов. К середине лета у сусликов стали чаще обнаруживаться крупные бубоны (размерами до лесного

ореха), увеличенная селезенка и некротические изменения в печени, но выделить возбудителя у таких сусликов было трудно, а в некоторых случаях и невозможно.

Существенные различия в патологоанатомической картине от весны к осени отмечаются также у больных сурков. Весной чаще встречаются остросептические формы заболевания с большим числом бактерий во всех органах и крови, а к концу лета нарастают продуктивные изменения и резко падает вероятность выделения чумного микроба [Петрунина О. М., 1951а].

Иная ситуация наблюдается у песчанок.

Полуденные песчанки активны круглый год. В соответствии с этим зараженных зверьков и их блох обнаруживают постоянно, но все же чаще в весенне-летний и осенне-зимний сезоны. Подобную закономерность, т.е. двугорбый характер эпизоотий, В. Н. Федоров и соавт. (1955) связывали с сезонными изменениями активности полуденных песчанок, возможными изменениями их физиологического состояния, а также с влиянием сезонных условий на видовой состав и активность блох, паразитирующих на грызунах. В известной мере это мнение основывалось на экспериментальных данных, опубликованных В. Н. Лобановым и В. Н. Федоровым еще в 1938 г. Согласно им, в период с июля по октябрь большинство полуденных песчанок погибали от острых генерализованных форм чумы, а с апреля по июль у них отмечались локализованные формы с явной тенденцией к разрешению процесса, причем выделить культуру *Y. pestis* от таких животных не удавалось даже через биопробы.

Необходимо напомнить, что полученные песчанки являются носителями чумы в песчаном Волго-Уральском очаге, тогда как на правом берегу Волги, в степном очаге северо-западного Прикаспия, в поддержании чумы они никакой роли не играют [Ралль Ю. М., 1965]. Объяснение столь парадоксальной ситуации было найдено Е. С. Бирюковой (1960), которая впервые в 1955—1957 гг. подметила различия в чувствительности к чуме полуденных песчанок, обитающих на левом и правом берегах Волги: чувствительность к чуме первых оказалась на несколько порядков выше, чем вторых. При этом очень важно отметить, что эти различия чувствительности двух популяций полуденных песчанок выявлялись не только при искусственном заражении, но и в случае укусов их инфицированными блохами [Елкин Ю. М., 1960].

Вопросами заболеваемости чумой полуденных песчанок много занимались М. И. Леви и его сотрудники, подтвердившие первоначальное наблюдение Е. С. Бирюковой (табл. 6). При этом были установлены существенные различия в патогенезе чумы у право- и левобережных песчанок, подтверждающие гипотезу о том, что основным носителем чумной инфекции в природе яв-

ляются «не столько высоковосприимчивые к чуме, сколько малочувствительные грызуны с высоким уровнем бактериемии». Кроме того, М. И. Леви, одному из немногих, удалось показать, что «резистентность к чумному микробу передается по наследству» (табл. 7). Небезынтересно, что отмеченные выше различия в чувствительности полуденных песчанок к чуме не распространяются на их чувствительность к псевдотуберкулезу, туляремии и бруцеллезу, т.е. достаточно специфичны.

Таблица 6. Вирулентность штамма 1230 для различных животных [Леви М.И., 1994]

Животные	Место вылова	$\log LD_{50}$	LD_{50} (микроб. клеток)
Правобережные полуденные песчанки	Черноземельск	$2,1667 \pm 0,48$	147
	Приволжье	$1,7674 \pm 0,48$	59
	Яндыки	$1,8333 \pm 0,45$	68
Левобережные полуденные песчанки	Уштаган	$6,5239 \pm 0,40$	3 340 000
Белые мыши		1,5000	32
Морские свинки		1,0000	10

Таблица 7. Резистентность потомства от скрещивания правобережных и левобережных полуденных песчанок (LD_{50} в микробных клетках) [Леви М. И., 1994]

Характеристика животных	Опыт 1	Опыт 2	Опыт 3
Правобережные песчанки (F0)	4	216	2
Левобережные песчанки (F0)	3 937 000	1 000 000	39 400 000
Первое поколение первой линии (F1—1)		1000	14 920
Второе поколение первой линии (F2—1)			170 000
Первое поколение второй линии (F1—2)		131 000	
Второе поколение второй линии (F2—2)			56 200
Белые мыши	316	558	46

• Не меньший интерес представляют сведения о заболеваемости чумой больших песчанок, обитающих на огромных просторах равнинного Среднеазиатского очага. Здесь сохраняется в общем тот же характер эпизоотий, что и в Волго-Уральском очаге. Зараженных чумой больших песчанок можно обнаружить в любой сезон, но пики эпизоотий также приходится на весну и осень. Зимние спады объясняют резким уменьшением активности песчанок, тогда как подъемы связывают с повышением подвижности грызунов и увеличением численности блох рода *Xenopsylla*. Однако число зараженных особей в популяциях песчанок в различные сезоны бывает неодинаковым, что опять-таки объясняется неодинаковой подвижностью грызунов в различное время года. Обращают на себя внимание различия в инфекционной чувствительности отдельных возрастных групп, разброс индивидуальной чувствительности и зависимость ее от сезона. Зарегистрированы и различия чувствительности к чуме у больших песчанок в разных популяциях. Например, зверьки из северо-восточного Прикаспия по сравнению с песчанками из Туркмении, и особенно из Или-Каратальского междуречья, оказались более чувствительными к инфекции [Наумов Н. П. и др., 1972].

Интересно, что в период затухания эпизоотий увеличивается процент затяжных и хронических форм чумы, столь характерных для больших песчанок. При этом часто выделяются авирулентные штаммы чумного микроба. Относительно вялое течение чумы с тенденцией к переходу в хронические формы подтверждено в экспериментах О. М. Петруниной (1951б) и А. А. Левиной (1960). В опытах последней некоторые песчанки жили по несколько месяцев после заражения, но септицемия у них отмечалась очень редко, да и то в тех случаях, когда они погибали не позднее 35 сут.

Относительная устойчивость к чуме наряду с индивидуальными колебаниями чувствительности и тенденцией к затяжному течению присуща также краснохвостой и некоторым другим видам песчанок [Ралль Ю. М., 1965]. В отличие от них такие песчанки, как тамарисковая и Виноградова или *Tatera brantsi*, обладают высокой чувствительностью, на которую мало влияют климатические и другие факторы. В частности, тамарисковая песчанка среди грызунов иных видов легко вовлекается в эпизоотии и быстро погибает от острых септических форм чумы, что не раз позволяло использовать ее в качестве хороших объектов для биологических проб на чуму.

В отличие от зимоспящих грызунов и песчанок представители семейства заячьих — пищухи стали объектами внимания относительно недавно.

В ходе эпизоотий среди сурков и сусликов в Забайкалье часто находили трупы пищух, павших от чумы; при вскрытии у них обнаруживали картину сепсиса. Это побудило Н. А. Гайского и Н. Д. Алтареву (1944) провести соответствующие исследования. Используя разные заражающие дозы, они установили, что от чумы погибает около 50% даурских пищух. Тем не менее их все еще продолжали относить к числу второстепенных носителей [Некипелов Н. В., 19596]. Однако отношение к пищухам изменилось, когда в 1955 г. в относительно спокойном районе Северо-Западной Монголии, недалеко от границы с Горным Алтаем, среди пищух была зарегистрирована эпизоотия чумы, а в 1961 г. она появилась и здесь. Сначала эпизоотию среди монгольских пищух в Горном Алтае рассматривали как результат заноса чумы из Монголии [Домарадский И. В. и др., 1963а], но в последующем очаг чумы на северном и южном склонах хребта Сайлюгем стали относить к издавна существующим очагам северо-восточной окраины Центральноазиатской «чумной зоны» [Голубинский Е. П. и др., 1987].

Очаг в Сайлюгеме полигостальный, но роль основного носителя в нем играет монгольская пищуха, а дополнительными носителями являются даурская пищуха, длиннохвостый суслик и плоскочерепная полевка. Кроме того, в эпизоотии иногда вовлекаются алтайский сурок, тушканчик-прыгун и даурский хомячок. Функции переносчиков выполняют по крайней мере 5 видов блох, ни один из которых самостоятельного значения не имеет.

Эпизоотии в Сайлюгеме начинаются весной и достигают пика, совпадающего по времени с выходом на поверхность и расселением молодняка, в июле — августе. Затем начинается постепенный спад, но эпизоотии не прекращаются даже зимой [Логачев А. И., Михайлов Е. П., 1984].

Ю. М. Ралль (1965) считал, что пищухи относятся к числу высокоустойчивых видов. При этом он ссылался на упоминавшиеся уже опыты Н. А. Гайского и Н. Д. Алтаревой. Однако новые исследования заставили пересмотреть подобное мнение. Основанием послужили прежде всего данные В. Е. Тарасовой и А. М. Шамовой (1966) о том, что пищухи весьма чувствительны к чуме, если она вызывается штаммами чумного микроба из сайлюгемского очага. Как подчеркивали Е. П. Голубинский и соавт. (1987), это оказалось необычным и принципиально новым фактом, так как он идет вразрез с постулатом, согласно которому высокочувствительные к чуме животные не могут быть носителями чумы. Небезынтересно добавить, что пищухи чувствительны даже к авирулентным для других животных штаммам чумного микроба, включая вакцинный штамм EV [Иннокентьева Т. И., 1969], хотя по реакции на эти штаммы пищухи из Тувы

несколько отличаются от горно-алтайских [Тарасова В. Е., Иннокентьева Т. И., 1971].

В заключение остановимся на особенностях течения чумы у крыс, которых сейчас насчитывается около 500 видов.

Большинство крыс обитают в диком состоянии, и только два вида — черная (*R. rattus*) и серая (*R. norvegicus*) — приспособились к условиям жизнедеятельности человека и расселились почти по всем материкам [Козлов М. П., 1979]. Неудивительно поэтому, что именно этим видам принадлежит главная роль в распространении чумы среди людей [Wu Lien-Teh et al., 1936]. Очень точно «крысиная» чума описана в романе Альбера Камю¹.

Течение чумы у крыс в естественных условиях хорошо известно еще со времени работы Индийской комиссии в период с 1906 по 1917 г., опубликовавшей большую серию отчетов. Подробно описано оно также русскими исследователями во время одной из последних, но наиболее значительных вспышек бубонной чумы в Одессе в начале века.

Обычно эпизоотии среди крыс на фоне их высокой численности предшествуют заболеваниям людей. При этом трупы погибших животных часто находят на улицах, поскольку в состоянии агонии крысы покидают свои норы и «...бегут, пошатываясь, прямо вперед, падают в судорогах и умирают при дневном свете...» [Кияницын И.И., 1911]. При внешнем осмотре погибших крыс часто обращает на себя внимание сильно выраженное трупное окоченение, которое сохраняется даже у загнивших трупов [Wu Lien-Teh et al., 1936].

Как правило, от больных крыс человек заражается блохами, покидающими трупы животных. Иные механизмы передачи инфекции существенного значения не имеют [Pollitzer R., 1954].

При вскрытии трупов крыс самым ярким признаком чумы являются бубоны, в 75 % случаев цервикальные. На разрезе бубоны имеют типичный вид вследствие некрозов сердцевинной части. Кроме того, отмечается резкое увеличение других лимфатических узлов. Очень характерным для крыс можно считать гиперемии подкожных сосудов, что придает красноватый оттенок коже, особенно заметный на подошвах задних лап, а также на поверхностных мышцах груди и живота. Обнаруживаются геморрагии вокруг бубонов. В печени — все стадии жировой дистрофии. В начальной стадии заболевания контраст между пораженными участками желтоватого цвета, и здоровыми, красноватыми, придает этому органу вид мрамора. Позднее вид ее становится более однородным, и почти у всех крыс из-за очагов некроза печень как бы «посыпана перцем» [Кияницын И. И., 1911].

Патологоанатомические изменения в других органах и тканях

¹ Камю А. Чума. — Минск, 1969.

крыс весьма сходны с таковыми у людей, погибших от чумы (см. раздел 4.2).

Вскрытие крыс, впрочем, как и других грызунов, дает возможность взять материал для бактериологического исследования, однако в случае разложившихся трупов рекомендуется прибегать к постановке биопроб с применением «австрийского» метода заражения морских свинок.

Помимо острых форм чумы, для крыс особенно характерны хронические формы, при которых выявляются творожистое перерождение бронхиальных желез, индурация ткани легких или некротические очаги в селезенке. Важно, что такие случаи могут сопровождаться бактериемией [Wu Lien-Teh et al., 1936]. Встречаются также инаппарантные формы, когда нет ни макроскопических изменений во внутренних органах, ни бактериемии, но возбудитель удается обнаружить с помощью биопроб. Однако мнения исследователей о роли таких форм в поддержании и распространении чумы далеко не единодушны [Pollitzer R., 1954].

Картина заболевания крыс при экспериментальном заражении в общем не отличается от описанной выше [Анисимов Т. И., 1962].

Как черные, так и серые крысы весьма чувствительны к чуме, но в естественных условиях серые заражаются легче, чем черные. В Индии, например, были случаи, когда эпизоотии сначала начинались среди серых крыс и лишь позднее охватывали черных. В то же время по чувствительности к чуме популяции крыс столь же неоднородны, как и популяции многих других животных. Так, по данным Т. И. Анисимовой (1962), наряду с особями, нечувствительными к заражению 25—100 млн клеток *Y. pestis*, попадаются такие, которые погибают от единичных клеток. Однако в тех же опытах наблюдалась зависимость чувствительности к чуме обоих видов крыс от возраста животных, но сезонных изменений ее не выявлено. Видимо, поэтому эпизоотии среди крыс встречаются в любое время года, в частности, в Индии [Кашкадамов В., 1901] и других странах тропического пояса [Butler T., 1983]. Вместе с тем нельзя не указать на неодинаковую чувствительность к чуме крыс из эндемичных и свободных от нее областей.

В заключении раздела приведу цитату из работы М. П. Козлова (1979): «...синантропные и полусинантропные крысы как весьма пластичные виды являются процветающими. При снижении контроля за численностью их эктопаразитов они могут вновь стать одним из основных потенциально опасных видов грызунов — источников чумы в тропических и субтропических районах...». И следует добавить, что типичные крысиные очаги чумы все еще остаются слабоизученными [Комитет экспертов ВОЗ по чуме, 1971] и таят в себе много неожиданностей.

2.4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Несмотря на то что от начала эпидемии чумы в Гонконге нас отделяет 100 лет и за это время мир стал неузнаваемым, чума не перестала быть грозной. Вспышки чумы продолжают регистрироваться ежегодно (см. табл. 1 и 2), причем источником их остаются «старые» природные очаги в Африке, Азии и Америке, только изменился их удельный вес. К примеру, случаи чумы теперь редки в Индии или Китае, но много хлопот начали доставлять очаги в Юго-Восточной Азии и в Америке. По данным ВОЗ, за 10 мес 1996 г. в мире было зарегистрировано 234 случая чумы (1 — в Монголии, 23 — в Перу, 2 — в США и 208 — на Мадагаскаре).

К сожалению, многие особенности эпидемиологии чумы на территории бывшего Советского Союза остаются для нас тайной за семью печатями, хотя, как показано в табл. 3, только за 60 лет в нем было зарегистрировано около 4 тыс. заболеваний! Поэтому при эпидемиологическом анализе приходится апеллировать к дореволюционным работам или исследованиям зарубежных ученых и картина, конечно, оказывается неполной. Все сказанное оставляет чувство большой неудовлетворенности, и вот почему.

Все эпидемии чумы в России в XIX столетии и до установления советской власти условно можно разделить на две категории. К первой мы относим эпидемию чумы в Ветлянке и вокруг нее (сентябрь 1878 г. — январь 1879 г.), т.е. эпидемию, которая возникла почти за 15 лет до начала последней пандемии чумы (1894). Истинная причина ее осталась неразгаданной. Однако расположение Ветлянки на Волге, в местах повсеместных поселений малого суслика — одного из основных резервуаров чумной инфекции позволяет нам с большой долей вероятности говорить о его причастности к этой эпидемии. Весьма вероятно, что с эпизоотиями на малом суслике была также связана вспышка чумы в селе Колобовка на левом берегу Ахтубы в Астраханской губернии (июль — август 1899), хотя Д. Д. Ахшарумов (1900) не исключал возможности ее заноса паломниками из Северо-Восточной Монголии. К этой же категории «аутохтонной» чумы мы причисляем эпидемии «тарбаганьей болезни» в Забайкалье (1910—1916).

Ко второй категории, по нашему мнению, принадлежат эпидемии чумы в Одессе, включая последнюю вспышку 1910 г. Все они протекали по типу «городской чумы», т.е. носителями возбудителя были крысы. Поскольку природных очагов чумы на Украине нет, происхождение чумы в Одессе можно объяснять только заносами извне, с чем в общем все согласны.

Сопоставление приведенных фактов показывает, что серьез-

ные открытия делались только тогда, когда причину чумы искали «дома». Ведь именно благодаря такой направленности поиска были заложены основы учения о природной очаговости инфекций Д. К. Заболотным и его последователями, в частности И. А. Деминским, поплатившимся за это жизнью.

Возвращаясь к сегодняшнему дню, приходится констатировать, что под спудом находится или утрачен колоссальный материал, касающийся особенностей проявления чумы у многих сотен людей, проживавших на огромной территории, которую занимают ее природные очаги. Это особенно досадно, так как материалы собирались большой армией чумологов, равной которой нет в мире.

Так как чума является типичным зоонозом, ее вспышкам у людей всегда предшествуют эпизоотии. Первые случаи заражения человека чумой от больных грызунов возникают в результате укусов блох или прямого контакта с животными. При этом заболевания людей носят явно выраженный зоонозный характер и клинически начинаются как локальные или внутренне-диссеминированные формы (по классификации Г. П. Руднева, 1938), при которых больные практически не заразы. Основным источником инфекции человек становится в тех случаях, когда указанные формы чумы осложняются вторичной пневмонией. Тогда чума начинает распространяться по типу капельных инфекций и представляет собой особую опасность. Однако заразными для окружающих являются также моча и испражнения больных. Специальные меры безопасности должны соблюдаться при вскрытии и захоронении трупов погибших [Лобанов В. Н., 1956].

Почему вторичные пневмонии не всегда и не везде дают начало эпидемиям легочной чумы? На этот вопрос до сих пор ответа нет. Известно только, что их возникновение не связано с какой-то особой вирулентностью чумного микроба [Wu Lien-Teh et al., 1936; Girard G., 1963] или его гипотетической «пневмотропностью» [Pollitzer R., 1954]. Известно также, что вспышки легочной чумы наблюдаются преимущественно в природных очагах умеренного климата; в очагах тропического пояса они носят экзотический характер. К числу же способствующих факторов часто относят переохлаждение, перенаселение городов, антисанитарные условия, нищету.

Как уже указывалось, при естественном заражении обычно развивается одна из форм бубонной чумы, но описаны случаи, когда бубоны не выявляются и заболевание начинается как первичные пневмонии, сепсис и реже менингит [Butler T., 1983]. Именно поэтому для окружающих опасен любой больной чумой.

Главная роль среди переносчиков чумной инфекции принадлежит блохам; другие кровососущие членистоногие — вши, постельные клопы, клещи и летающие насекомые, если и играют

роль, то второстепенную (см. выше). Чаще всего блохи заражают людей в полевых условиях (в природных очагах) и в населенных пунктах во время эпизоотий на крысах. Тут, однако, надо обратить внимание на следующий факт. Судя по данным американских ученых [Mann J. M. et al., 1979], хорошо изученные случаи заболевания чумой были связаны не столько с работой или пребыванием в полевых условиях, сколько с появлением грызунов в жилищах человека. Эти наблюдения легко увязываются с предположением С. V. Reyn и соавт. (1977) о том, что домашние собаки и кошки служат звеном в передаче инфицированных блох от грызунов к человеку. Не этим ли объясняется факт, подмеченный еще старыми авторами, что чума «проникала далеко не во все дома и семьи» [Ахшарумов Д. Д., 1900]? Кроме того, не следует забывать об указании на передачу инфекции блохами от человека к человеку [Наркевич М.И. и др., 1991] и на заражение при раздавливании насекомых зубами [Butler T., 1983].

Немалое эпидемическое значение для возникновения чумы среди людей имеют такие домашние животные, как верблюды, что мало известно на Западе, а также козы [Christie A. B. et al., 1980] и дикие кролики, о чем не знают в нашей стране (табл. 8 и 9). В подобных случаях люди заражаются главным образом при разделке туш больных животных и употреблении их мяса в пищу. По-прежнему, хотя и в меньших масштабах, заражение бывает следствием охоты на сурков и сусликов. В таких случаях заболевания у людей протекают очень тяжело и часто оканчиваются смертью.

Таблица 8. Особенности чумы, развившейся при контакте с кроликами, в сравнении с ее особенностями при других источниках заражения в США с 1950 по 1979 г. [Butler T., 1983].

Показатели	Заболевания вследствие контакта с кроликами (8 больных)	Другие случаи (58 больных)
Возраст	Старше 20 лет	Чаще старше 20 лет
Мужчины/женщины	7:1	1,4:1
Сезон (пик)	Зима	Лето
Путь заражения	Контакт с кроликами	Обычно неизвестен или контакт с грызунами и через блох
Летальность	50%	17%

Таблица 9. Пути заражения человека в природных очагах чумы [Наркевич М. И., Онищенко Г. Г., Наумов А. В. и др., 1991]

Годы	Число заразившихся			Всего
	трансмиссивным путем	при контакте с дикими грызунами	при контакте с верблюдами	
1940—1949	53	4	30	87
1950—1959	38	2	19	49
1960—1969	12	8	25	45
1970—1979	7	2	5	14
1980—1989	7	1	0	8
Итого ...	107 (52,7%)	17 (8,4%)	79 (38,9%)	203 (100%)

Восприимчивость человека к чуме очень высока, хотя при прочих равных условиях ей особенно подвержены дети и лица моложе 20 лет. По данным Т. Butler (1983), среди заболевших чумой в период между 1925 и 1975 г. на эту категорию приходилось 65%. Частоту заболеваемости в зависимости от пола определить трудно. Так, в США за указанный период взрослые мужчины заражались примерно в 2 раза чаще, чем женщины, но среди детей такой разницы не было, а к 80-м годам разница в частоте заболеваемости женщин и мужчин нивелировалась. Однако во время эпидемии чумы в Ветлянке «влияние пола осталось незаметным, влияние же возраста выяснилось отчасти: с возрастанием годов прогрессирует и число смертности; детский возраст менее расположен к заболеванию» [Ахшарумов Д. Д., 1900]. Скорее всего группы риска определяются обычаями и социально-экономическими условиями жизни населения. То же можно сказать и об этнических особенностях.

Повторных заболеваний чумой не бывает, хотя отдельные случаи их описаны [Афанасьев М. И., Вакс П. Б., 1904; Butler T., Hudson W. B., 1977]. Данные последних авторов позволяют высказать предположение, что современная терапия не способствует развитию постинфекционного иммунитета. Как тут не вспомнить пророческие слова Н. Н. Жукова-Вережникова (1940) о том, что основным в лечении чумы должно быть стремление удлинить «сроки жизни больного до предела, за которым начинает проявляться активный иммунитет организма»?

Говоря об эпидемиологии чумы, нельзя обойти молчанием вопрос о ее сезонности и периодичности. Как подчеркивал Комитет экспертов ВОЗ по чуме (1971), «...эпизоотический процесс в каждом природном очаге имеет свои особенности с точки зрения цикличности и периодичности. Различные биологи-

ческие и абиотические факторы определяют экологию местных грызунов — резервуаров инфекции и блох — переносчиков и вызывают сезонные, четко выраженные различия эпизоотологии чумы с характерными пиками активности при благоприятствующих условиях. К сожалению, нет данных, достаточных для того, чтобы связать все это с одним каким-то фактором». Этими вопросами много занимались сотрудники противочумной службы России, хотя немало было сделано и другими исследователями [Wu Lien-Teh et al., 1936; Pollitzer R., 1954, 1960; Bahmanyar M., Cavanaugh D. C., 1976, и др.]. Поэтому, несмотря на пессимистическую нотку в приведенной выше цитате, некоторые обобщения, по крайней мере в отношении сезонности, сделать все же можно.

Зимоспящие грызуны (сурки, суслики) проводят на поверхности земли только 5—7 мес. Из-за повышенной устойчивости к чуме осенью перед залеганием в спячку, а также после пробуждения весной эпизоотические процессы среди них протекают вяло. Острые эпизоотии, как правило, возникают, когда грызуны покидают норы и когда начинается расселение молодняка по новым норам. Именно это сравнительно короткое время года является наиболее опасным для людей. У незимоспящих грызунов и зайцеобразных (песчанок, полевок, пищух, морских свинок, кроликов и др.) интенсивные эпизоотии продолжаются значительно дольше и часто имеют два пика, совпадающих с периодами массового размножения животных. Высокая миграционная активность блох многих видов носителей, например песчанок, в сочетании с их способностью питаться на других животных и человеке приводит к иррадиации инфекции и более частым вспышкам среди людей. О возможной причине сезонности эпизоотий среди крыс в широтах умеренного климата говорилось выше. В тропической зоне имеются свои закономерности, связанные с географическим положением очагов «крысиной чумы» и эколого-физиологическими особенностями животных.

Необходимо, однако, отметить, что на сезонность и периодичность эпизоотий чумы, а следовательно, и на ее эпидемиологию существенное влияние может оказывать деятельность человека. Яркой иллюстрацией служат интенсивные эпидемии чумы во Вьетнаме в 60-х годах, одной из причин которой были изменения в экологии грызунов и их блох, обусловленные широким применением дефолиантов в природных биотопах [Акиев А. К. и др., 1983].

Помимо сезонной периодичности вспышек чумы, отмечены и другие ее особенности. Так, в штате Шолапур (Индия) пик заболеваемости отмечается 1 раз в 5 лет, в Бразилии зарегистрированы 5- или 10-летние циклы, в Аргентине 4-летние и в

Южной Африке — 5—6-летние циклы [Pollitzer R., 1954]. В этом контексте небезынтересно указать на наличие определенной связи между эпидемиями чумы и солнечной активностью. Установлено, что существует цикличность солнечной активности, максимумы которой отделены друг от друга 11-летними периодами с колебаниями от 7 до 17 лет. Используя многочисленные литературные данные, А. Л. Чижевский (1973) подметил, что свыше 60% всех известных эпидемий чумы (VI—XVII вв.) «...хорошо совпадают с датами эпох солнечных максимумов». Правда, начиная с XVIII в. эта закономерность нарушается. Причина этого, по мнению А. Л. Чижевского, кроется в том, что история донесла до нас только наиболее крупные эпидемии, сравнимые с другими земными катаклизмами, а в XVIII в. и позднее таких эпидемий не было. Каким образом солнечная активность связана с возникновением эпидемий чумы (а также холеры, гриппа, дифтерии), предстоит еще выяснить. Может быть, солнечная активность как-то влияет на возбудителя, а возможно, она прямо или косвенно способствует размножению грызунов — носителей чумы. Некоторые соображения по этому поводу высказал М. С. Эйгенсон (1957). Не исключено, однако, что большее значение, нежели солнечная активность, во всех этих процессах имеет ионизирующее излучение, связанное со вспышками сверхновых звезд [Бяков В. М., 1996]. Так или иначе, но дальнейшее изучение проблем цикличности чумы может способствовать составлению долгосрочных прогнозов, наличие которых необходимо для эффективной борьбы с этой инфекцией.

В заключение остановимся еще на двух важных вопросах. Прежде всего мы имеем в виду бактерионосительство. О его возможном значении при чуме говорили многие исследователи, начиная с Е. В. Падлевого (1915). Однако вполне очевидным оно стало лишь после работы J.D.Marshall и соавт. (1967), которые выделили *Y. pestis* из зева 15 из 114 здоровых людей; при отсутствии химиофилактики бактерионосительство продолжалось до 31—35 дней. Второй вопрос касается возможности заражения грызунов от больных чумой людей, которую допускал, в частности, Б. К. Фенюк (1959). Соглашаясь с ним, Ю. М. Ралль (1965) подчеркивал тем не менее, что «внутридомовая» чума укореняться не может. В данном случае он был, по-видимому, солидарен с R. Pollitzer (1954), упоминавшим лишь о редких случаях заражения крыс во время эпидемий легочной чумы в Харбине (1910—1911) и во Владивостоке (1920—1921), не имевших серьезных последствий. В то же время нельзя не считаться с возможностью заражения блох от людей, больных чумой, поскольку блохи могут служить источником новых заболеваний людей без участия грызунов (см. раздел 2.2). При этом опасны как *X. cheopis*, так и *P. irritans* [Новикова Е. И., Лалазаров Г. А.,

1944; Blanc G., Baltazard M., 1943]. Поэтому тезис о «незаразности» большого бубонной чумой не следует принимать безоговорочно.

До сих пор основной акцент мы делали на вспышках чумы, которые связаны с пребыванием людей в эндемичных очагах. Однако не следует забывать, что чума угрожает им и в странах, которые расположены далеко от этих очагов. Источником инфекции в таких случаях могут быть лица, заразившиеся в природных очагах и прибывающие в страну еще без явных признаков заболевания. Другим источником инфекции служат крысы, особенно гнездящиеся в контейнерах, где их трудно обнаружить при санитарно-карантинных досмотрах судов. При этом надо опасаться не только непосредственного контакта с больными грызунами, но также их блох, из числа которых наибольшее значение имеют виды, указанные в табл. 10. Как подчеркивали М. Bahmanyar и D. C. Cavanaugh (1976), перечисленные виды блох отличаются двумя важнейшими особенностями. Во-первых, они легко инфицируются чумным микробом и предрасположены к блокообразованию, а во-вторых, они тесно связаны с человеком, нападают на него, когда голодают, и легко адаптируются к городским условиям.

Таблица 10. Важнейшие переносчики чумы, обнаруживаемые в портах и на судах [Bahmanyar M., Cavanaugh D. C., 1976]

Вид блохи	Распространение	Хозяин-прокормитель и место обитания
<i>X. cheopis</i>	Повсеместно, особенно между 36° южной широты и 35° северной широты	<i>Rattus</i> spp. в портовых городах, на судах и в сельских местностях
<i>X. brasiliensis</i>	Африка, Южная Америка, Индия	<i>Ratus</i> spp. в сельской местности и реже в портах
<i>X. astia</i>	Юго-Восточная Азия и Индонезия	<i>Rattus</i> spp. на полях, в деревнях и портах

ВОЗБУДИТЕЛЬ ЧУМЫ

3.1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Возбудитель чумы — *Yersinia pestis* [Leman и Neumann, 1896; van Logem, 1944] — является типовым видом рода *Yersinia*, относящимся к семейству Enterobacteriaceae. Помимо чумного микроба, к этому роду относятся еще 6 видов бактерий: *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, *Y. intermedia*, *Y. ruckeri*, *Y. frederiksenii* и *Y. kristensenii*. По культурально-биохимическим и некоторым другим свойствам ближе всего к чумному микробу стоят первые два вида, из которых *Y. pseudotuberculosis* называют даже его двойником. Однако по эпидемиологическим особенностям и патогенезу вызываемых инфекций *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* существенно отличаются от *Y. pestis*.

Далее приводится общая характеристика *Y. pestis*, основанная на работах В. М. Туманского (1958), R. Pollitzer (1954), G. S. Wilson и A. A. Miles (1964), а также на собственных данных [Домарадский И. В., 1971; Домарадский И. В. и др., 1974].

По морфологии *Y. pestis* — относительно мелкая, прямая, с закругленными концами палочка длиной 1—3 мкм и шириной 0,3—0,7 мкм. Отличается большим полиморфизмом, особенно в мазках из содержимого бубонов и 3 % солевого агара. Спор не образует. В организме животных и людей и на сывороточном или кровяном агаре при температуре 37 °С обычно образует капсулу. Легко воспринимает анилиновые красители. Окрашивается биполярно. Грамотрицательна. Кислотоустойчивостью не обладает. Неподвижна (без жгутиков) (рис. 6, 7).

На пластинках агара сначала образует прозрачные «кружевные платочки», что имеет диагностическое значение, а затем вырастает в виде блестящих, серовато-белых, прозрачных колоний с выпуклыми мелкозернистыми центрами и плоскими, волнистыми («фестончатыми») краями (R-форма) (рис. 8). При температуре 26—28 °С колонии суховаты, а колонии же, полученные при температуре 37 °С, имеют маслянистую консистенцию, вследствие чего клетки легче суспендируются, иногда тянутся за петлей. По мере старения центр их становится более

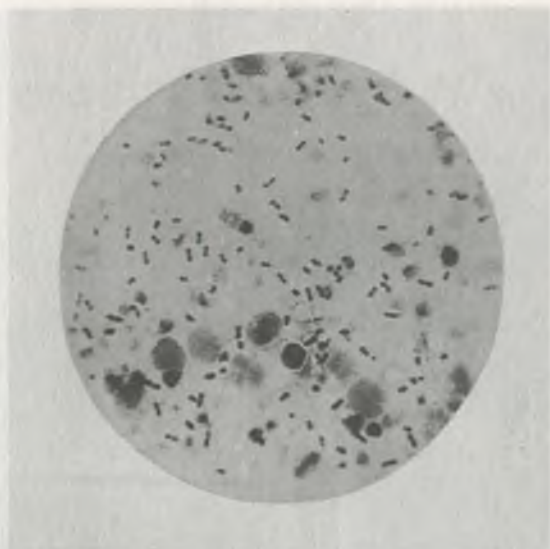


Рис. 6. Клетки чумного микроба в мазке из отделяемого бубона больного [Wu Lien-Teh et al., 1936].

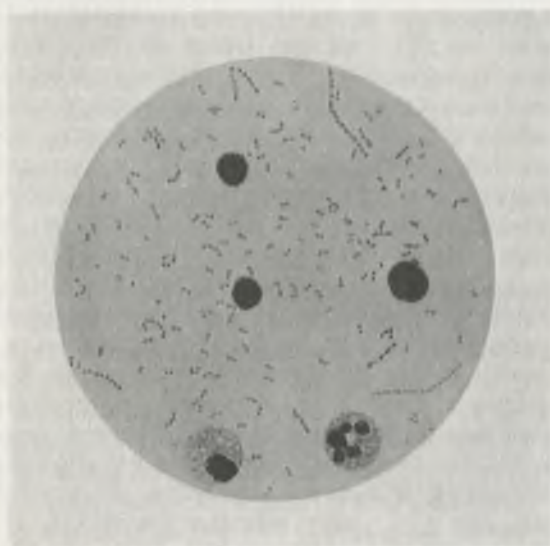


Рис. 7. Мазок из мокроты больного легочной чумой. Четко выражена биполярная окраска клеток *Y. pestis* [Wu Lien-Teh et al., 1936].

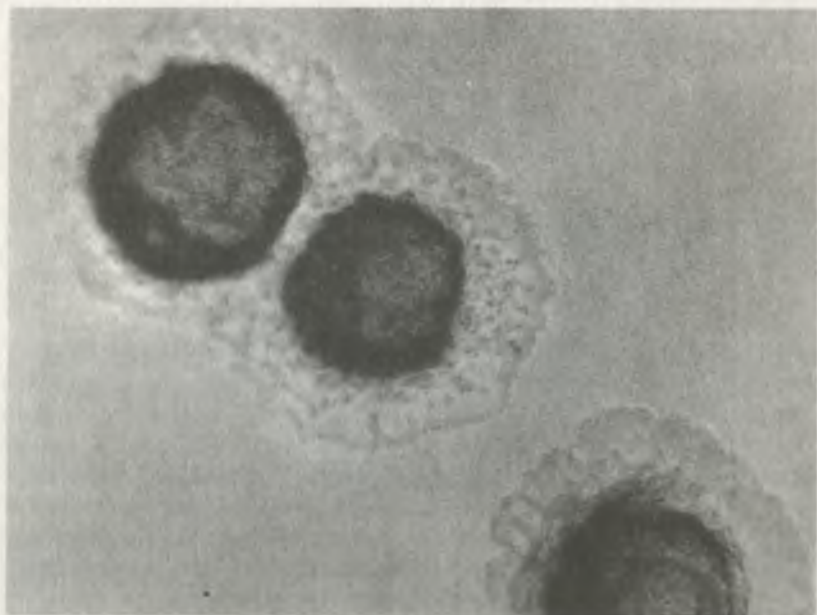


Рис. 8. Двухсуточные колонии чумного микроба. $\times 32$.

грубым, менее прозрачным и приобретает коричневатый оттенок. На кровяном агаре через 48 ч при температуре 37°C образует подобные же колонии, но менее дифференцированные; иногда вызывает β -гемолиз, а также легкое просветление среды или делает ее более темной. На скошенном агаре микроб растет в виде сероватого, вязкого, влажного, нежного, прозрачного налета. На дезоксихолатоцитратном агаре при температуре 37°C через 48 ч вырастает в виде немногочисленных красноватых колоний величиной с булавочную головку. На агаре Мак-Конки через 24 ч при той же температуре дает слабый сливной рост, едва различаемый невооруженным глазом. Столбик среды Тимофеевой-Головачевой окрашивает в красновато-оранжевый цвет, скошенную поверхность не изменяет. На пластинках желатины формирует плоские серые колонии с зернистыми центрами. В столбике желатины растет по поверхности и в глубине, среду не разжижает. На свернутой сыворотке по Леффлеру через 24 ч при температуре 37°C дает довольно хороший сливной рост, разжижения не вызывает. Молоко с лакмусом не свертывает, цвет его не изменяет или вызывает легкое покраснение. На картофеле развивается слабо.

В бульоне обычно образует хлопьевидный или порошковидный, легко распадающийся при встряхивании осадок, жидкость



Рис. 9. Старая бульонная культура чумного микроба. Хорошо видны «сталактиты» [Wu Lien-Teh et al., 1936].

над ним остается прозрачной. Часто образует нежную пленку; в старых культурах от нее в глубь среды могут отходить нити — «сталактиты» (рис. 9).

В связи с относительной неприхотливостью *Y. pestis* растет на синтетических средах с аминокислотами (в качестве источников азота) и ферментируемыми углеводами. В витаминах и азотистых основаниях, как правило, не нуждается. Однако аминокислотные потребности у штаммов из разных природных очагов сильно варьируют. Кроме того, они могут меняться в зависимости от температуры культивирования. В связи с этим следует подчеркнуть неоднородность популяций чумного микроба по аминокислотным потребностям, которая, безусловно, имеет определенную биологическую целесообразность. Весьма вероятно, что при неблагоприятных условиях внешней среды возбудитель чумы может выживать не только за счет появления прототрофных мутантов, но и благодаря синтрофизму между ауксотрофными мутантами, различающимися по потребности в аминокислотах [Лебедева С. А. и др., 1970]. Синтрофизм проявляется и с другими микроорганизмами, что используется для стимуляции роста чумных бактерий (сарцинный стимулятор Карпузи-ди).

Y. pestis — факультативный анаэроб. Для роста из небольших по-

севных доз на плотных средах нуждается в понижении окислительно-восстановительного потенциала, достигаемом, в частности, за счет добавления сульфата натрия, крови или гемина. На жидких средах хорошо развивается при аэрации. Оптимум температуры роста — 26—28 °С, пределы — от —2 до +45 °С. Оптимум рН 7,0—7,2, пределы — 5,0—9,5.

Чаще образует бактериоцин (пестицин I), свертывает плазму крови и вызывает фибринолиз. Мочевину обычно не разлагает (см. с. 60). Индол и ацетилметилкарбинол не образует. Продукция сероводорода бывает на жидких средах с ферментируемыми сахарами. Дает положительную реакцию на аммиак, обычно с метиловым красным. Метиленовую синь редуцирует редко. Нитраты чаще восстанавливает до нитритов. Каталазу и оксидазу образует. Декарбоксилирует аргинин и нерегулярно гистидин. Углеводы и их производные ферментирует до кислоты без газа (табл. 11).

Т а б л и ц а 11. Ферментация чумным микробом некоторых углеводов [Домарадский И. В., 1971]

Субстрат	Образование кислоты	Субстрат	Образование кислоты
Арабиноза	Чаще есть	Маннит	Обычно есть
Галактоза	Есть	Манноза	Есть
Гликоген	»	Мелибиоза	Нет
Глицерин	Есть/нет	Мелесцитоза	»
Глюкоза	Есть	Рамноза	Обычно нет
Декстрин	Чаще есть	Раффиноза	Нет
Дульцит	Обычно нет	Салицин	Чаще есть
Инозит	Нет	Сахароза	Обычно нет
Инсулин	Обычно нет	Сорбит	Нет
Ксилloза	Чаще есть	Фруктоза	Есть
Лактоза	Обычно нет	Целлобиоза	Нет
Мальтоза	» есть	Эскулин	Есть

Примечание. Отношение чумного микроба к глицерину и рамнозе зависит от происхождения штаммов.

Содержание Г+Ц в ДНК равно 46 % (по температуре плавления).

В чистых культурах *Y. pestis* высокочувствительна к обычным дезинфектантам. Отличается небольшой устойчивостью при высокой температуре окружающей среды; чувствительна к высушиванию, особенно при резких колебаниях влажности; быстро погибает под действием солнечных лучей. В мокроте и крови остается жизнеспособной значительно дольше. Низкую темпера-

туру переносит хорошо, в замерзших трупах сохраняется несколько месяцев.

Чумной микроб чувствителен ко многим сульфаниламидным препаратам и антибиотикам, но резистентен к пенициллину (образует пенициллиназу).

Закончив общую характеристику тинкториальных и культурально-биохимических свойств *Y.pestis*, остановимся на некоторых наиболее важных, с нашей точки зрения, аспектах ее биологии.

3.2. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Клетка *Y.pestis* построена по типу, присущему клеткам всех грамотрицательных бактерий, но отличается рядом особенностей [Кац Л. Н., 1966; Голубинский Е. П. и др., 1871; Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992]. Скелет клетки, представленный трехслойной мембраной, придает клетке овоидную форму со вздутиями по бокам и закруглениями на концах. Средний слой отличается способностью интенсивно абсорбировать красители на полюсах клетки (столь типичная для чумного микроба биполярная окраска обуславливается именно этим). Структурную основу внешней мембраны клеточной стенки составляет липополисахаридно-белковый комплекс, однако у чумного микроба липополисахарид (ЛПС) подобен ЛПС R-мутантов грамотрицательных бактерий, чем, в частности, объясняются характерные особенности роста *Y.pestis* на искусственных питательных средах [Бахрах Е. Э., 1973; Тараненко Т. М., 1988]. На поверхности клеточной стенки при надлежащих условиях культивирования микроба выявляются пилеобразные или фимбриоподобные структуры, имеющие белковую природу [Водопьянов С. О. и др., 1985; Linder L. E. et al., 1990].

После выращивания при температуре 37 °С и в мазках из органов животных клетки окружены гликопротеидной капсулой.

3.3. МЕТАБОЛИЗМ

По типу метаболизма все иерсинии, включая чумной микроб, характеризуются как типичные представители семейства кишечных бактерий. Прежние наши возражения против подобного заключения были основаны на иных подходах к таксономии бактерий. Нам казалось, что при классификации микробов нужно исходить из экологического принципа, который учитывает все особенности, а не ограничиваться анатомо-физиоло-

гическими данными о бактериях [Домарадский И. В., 1971]. Впрочем, мы и теперь так считаем, и если все же мы говорим, что *Yersinia* являются типичными представителями семейства *Enterobacteriaceae*, то, во-первых, следуем устоявшейся традиции, а во-вторых, хотим подчеркнуть присущую всем членам этого семейства специфику обмена веществ (и только!). Вместе с тем мы снова подчеркиваем, что по крайней мере *Y.pestis* по характеру обитания в природе, а также патогенезу и механизму передачи вызываемой в естественных условиях инфекции на «кишечные» бактерии не похож.

Большое значение для физиологии чумного микроба имеет гликолиз — универсальный и в то же время филогенетически наиболее древний путь метаболизма углеводов. Об этом свидетельствуют как данные табл. 11, так и сведения о конечных продуктах диссимиляции углеводов (табл. 12) и наличии у него соответствующих ферментов. Катаболизм других углеводов и близких к ним соединений обычно начинается с превращения в субстраты, доступные для сбраживания. Примечательно, что *Y.pestis* присуща способность не только к анаэробному, но и к аэробному гликолизу, энергетически более выгодному, чем первый. Не есть ли все это следствие «солидного» возраста возбудителя чумы, ставшего им еще задолго до появления человека, в мезозое, т.е. на заре царства млекопитающих — единственных хозяев микроба?

Таблица 12. Диссимиляция глюкозы клетками чумного микроба, выращенными в аэробных и анаэробных условиях [Englesberg E., Gibor A., Levy J. et al., 1954]

Продукты, ммоль/100 ммоль потребленной глюкозы	В присутствии кислорода, «аэробные» микробы	В присутствии кислорода, «анаэробные» микробы	Без кислорода, «анаэробные» микробы
Двуокись углерода	292	95	35
Этанол	0	15	103
Пируват	6	57	11
Лактат	10	15	36
Ацетат	3	11	31
Формиат		21	104
Ацетонин	0	Следы	1
Сукцинат	0	0	5

Что касается окисления моносахаридов до двуокиси углерода с промежуточным образованием пентозо- и гептозофосфатов (гексозомонофосфатный путь или пентозный цикл), то его удельный вес в метаболизме чумного микроба весьма невелик, хотя,

по-видимому, и достаточен для обеспечения его пентозами для образования нуклеиновых кислот [Рублев Б. Д., Голубинский Е. П., 1971]. Низкую активность этого цикла связывают с отсутствием у чумного микроба глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, отличающим его от возбудителя псевдотуберкулеза [Mortlock R., Brubaker R., 1962].

Помимо гликолиза, источником энергии для чумного микроба является окисление глюконата по схеме Энтнера — Дудорова, что установлено R. Mortlock (1962) и подтверждено мною и моими коллегами [Рублев Б. Д. и др., 1971]. Однако, как и для других аэробных микроорганизмов, основным источником энергии для чумного микроба служит цикл Кребса. При этом обращает на себя внимание то, что ему присущ даже глиоксислатный цикл, который используется в качестве источника метаболитов для синтеза углеродных скелетов углеводов, причем для этого он обладает несколькими формами изоцитрат-лиазы [Hiller S., Charnetzky W., 1981].

Рассматривая вопрос об углеводном обмене, нужно заострить внимание читателей еще на двух положениях, которые тесно связаны с таксономией. Прежде всего мы имеем в виду отношение *Y. pestis* к глицеролу. Как известно, уже давно [Безсонова А. А., 1928] по этому признаку различают две группы штаммов — глицериннегативные и глицеринпозитивные. В подавляющем большинстве случаев первые выделяются в тех очагах, где хранителями чумного микроба являются крысы («океанические» штаммы). Чаще всего океанические штаммы встречаются в очагах тропического пояса. Вторые же обычно выделяются у сусликов, сурков и песчанок. В связи с этим распространение глицеринпозитивных штаммов географически привязано к ареалам распространения указанных видов грызунов («континентальные» штаммы). По нашим данным [Домарадский И. В. и др., 1974], причина негативного отношения чумного микроба к глицерину может заключаться в утрате им только одного фермента — первого в цепи последующих, а именно глицеролдегидрогеназы. Однако чем объяснить подобную «диссоциацию» чумного микроба — особенностями обмена веществ его хозяев или какими-то другими факторами (абиотическими?), пока никто не знает.

Второй вопрос касается рамнозы. После того как А. А. Безсонова (1929) предложила среду с рамнозой для дифференциации *Y. pestis* от *Y. pseudotuberculosis*, отношение чумного микроба к этой пентозе стало предметом многочисленных исследований. При этом выяснилось, что неспособность ферментировать рамнозу является весьма постоянным признаком чумного микроба. Однако, как показала E. Englesberg (1957a), начиная с 6-го дня инкубации, могут появляться рамнозопозитивные клоны с частотой порядка 10^{-11} , с чем и связана «поздняя» фермента-

ция, которую подчас наблюдают в лабораториях. Продолжив изучение отношения к рамнозе, Е. Englesberg (1957б) показала, что рамнозопозитивные мутанты чумного микроба окисляют эту пентозу только в том случае, если их предварительно выращивают в ее присутствии. При выращивании же на среде с глюкозой окисление рамнозы начинается лишь после 50-минутного контакта с ней и максимальное потребление кислорода достигается к концу 2-го часа. Однако при этом рамноза окисляется не полностью, причем одним из продуктов распада является 2-оксипропионовый альдегид. У «адаптированных» рамнозопозитивных мутантов были обнаружены изомеразы рамнозы, катализирующая ее превращение в рамнулозу, и рамнулозокиназа.

Однако, помимо разложения рамнозы в поздние сроки, причина которого установлена Е. Englesberg (1957а), встречаются случаи, когда оно регистрируется одновременно с ферментацией других углеводов; обычно с этим сталкиваются при работе со штаммами, выделенными в горных очагах. Чем объясняется эта особенность «горных» штаммов, сказать мы не можем.

Реакции переаминирования являются центральными реакциями в белковом обмене животных, растений и микроорганизмов. Поэтому неудивительно, что они выявлены и у чумного микроба [Оленичева Л. С., Атарова Г. Т., 1967]. Обращает на себя внимание то, что в отличие от *Y. pseudotuberculosis* чумной микроб лишен γ -глутаматтрансаминазы — факт, представляющий интерес для их дифференциации [Bercovier H. et al., 1981]. Помимо трансаминаз, у *Y. pestis* обнаружены дезаминазы ряда аминокислот [Домарадский И. В., 1956] и декарбоксилаза аргинина. Наличие последней также важно для диагностики [Шиманюк Н. Я., 1972].

Показана способность чумного микроба превращать одни аминокислоты в другие, в частности орнитин в аргинин, аспартат в пролин, цистеин в метионин [Сучков Ю. Г. и др., 1971; Король В. В., 1973].

Все сказанное вместе с независимостью штаммов от азотистых оснований и наличия дополнительных факторов роста¹ объясняет относительную неприхотливость чумного микроба к питательным средам. Однако ее степень во многом зависит от происхождения штаммов, что было подмечено нами [Домарадский И. В., 1956] и стало общепризнанным в результате работ И. Л. Мартиневского (1969). В качестве примера связи потребности в аминокислотах с происхождением штаммов можно сослаться на данные, приведенные в табл. 13.

¹ Зависимость от тиамина выявлена у штаммов горного происхождения [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992].

Таблица 13. Таксономические признаки штаммов, характеризующие подвиды чумного микроба

Y. pestis subsp.	Ферментация				Денитрификация		Чувствительность к пенициллину I	Фибринолитическая активность	Когуляционная активность	Зависимость от источников питания				Вирulence для морских свинок	Район циркуляции
	рамонды	меланоиды	арабиноиды	глицериниды						асцины	метановина	аргинина	тиамин		
Pestis	Нет	Нет	Есть	Чаше есть	Чаше есть	Есть	Нет	Есть	Есть	Чаше есть	Есть	Нет	Нет	Есть	Природные оча- ги Азии, Афри- ки и Америки
Alataica	Есть	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Есть	»	»	Есть	Нет	Есть	»	Нет	Горный Алтай
Caucasica	»	»	Есть	»	Есть	Нет	»	Нет	Нет	Чаше есть	Есть	»	Есть	»	Закавказское на- горье, горный Дагестан
Hissarica	»	»	Нет	»	Нет	Есть	Чаше есть	Есть	Есть	Есть	»	Нет	Нет	»	Гиссарский хре- бет
Ulegeica	»	»	Есть	»	»	»	То же	»	»	Нет	Нет	»	»	»	Северо-Восточ- ная Монголия, пустыня Гоби

Из других азотистых соединений внимания заслуживает мочеви́на, отношение к которой чумного микроба давно уже помогает отличать его от возбудителя псевдотуберкулеза. Правда, сомнения в надежности этого теста были посеяны Г.Н.Ленской (1944) и Е.Е.Пунским (1960), что было связано с несовершенством методики определения уреазы, однако после специальных исследований нескольких сотен штаммов разного происхождения неспособность чумного микроба гидролизовать мочеви́ну была признана непреложной истиной.

3.4. ВОПРОСЫ ТАКСОНОМИИ

Как видно из приведенных выше фактов, по некоторым признакам одни штаммы чумного микроба отличаются от других, что с легкой руки R. Devignat [цит. по Pollitzer R., 1954] и В. М. Туманского (1958) послужило основанием для постулата о внутривидовой неоднородности чумного микроба. Исходя из этого постулата, одна за другой стали появляться схемы соответствующих классификаций, например Л. Н. Классовского и В. С. Петрова (1970), Л. А. Пейсахиса и В. М. Степанова (1975), Л. А. Тимофеевой и А. И. Логачева (1975), построенные в общем по одному принципу — на признании зависимости особенностей штаммов от видовой принадлежности носителя возбудителя чумы («зоологическая» классификация). Это привело к тому, что в 1985 г. на Всесоюзном совещании по таксономии чумного микроба была принята единая «систематическая схема подвидовых категорий для возбудителя чумы, о чем было сделано уведомление в Национальный центр по таксономии бактерий» [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992]. «Универсальная» схема для определения подвидов чумного микроба, основанная на результатах определения коэффициентов подобия (S) между различными штаммами, отражена в табл. 13. Эта схема полнее, нежели другие, и удобнее для практики.

Наше отношение к подобным классификациям сформировалось более 25 лет назад и с тех пор не изменилось [Домарадский И. В., 1971]. Как нам кажется, любая из предложенных схем удобна для практической работы, но мы по-прежнему считаем, что известные теперь различия между штаммами не могут служить достаточно веским аргументом в пользу существования подвидов чумного микроба. Мы не понимаем, почему не признать наличие вариаций («биоваров» или «биотипов»), как это сделано, например, в случае *Y. enterocolitica*?

Следует также подчеркнуть, что все известные нам схемы внутривидовой классификации штаммов чумного микроба построены на результатах изучения штаммов из природных

очагов СНГ и поэтому являются узкими, «национальными». К их составлению совершенно не привлекаются данные о штаммах из зарубежных природных очагов. Мы не исключаем, что если следовать логике отечественных исследователей, то в таком случае число «подвидов» увеличилось бы в несколько раз!

И еще одно замечание. Делению на подвиды придают у нас такое большое значение, поскольку оно якобы позволяет внести больше ясности в проблему изучения природных очагов чумы и наметить «правильные пути» для их ликвидации [Туманский В. М., 1958]. Но ведь независимо от вида носителя и географической зоны выделения возбудителя чумы к ликвидации ее очагов нужно стремиться всегда (мы имеем в виду не природный очаг, а очаг непосредственного заражения людей). При этом важно не то, ферментирует ли микроб глицерин и восстанавливает нитраты, а в какой мере он способен вызывать чуму. Насколько нам известно, эпидемии чумы вызывали все (кроме полевоочей?) «разновидности» чумного микроба, но различия между ними определялись отнюдь не подобными признаками штаммов. Добавим, что в одних и тех же природных очагах могут циркулировать разные штаммы, а при пассажах через организм соответствующих видов грызунов одна «разновидность» может превращаться в другую.

Наконец, отметим, что многие систематики животных давно уже избегают пользоваться понятием «разновидность» [Ралль Ю. М., 1965; Завадский К. М., 1968]. Пора это сделать и микробиологам!

Как полную противоположность только что сказанному и противоречие здравому смыслу надо расценивать попытку Н. Bercovier и соавт. (1980) объединить два вида — *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis* — в один — *Y. pseudotuberculosis* и подразделить его на два подвида: *Y. pseudotuberculosis subsp. pseudotuberculosis* и *Y. pseudotuberculosis subsp. pestis*. К счастью, эта попытка большинством ученых была отвергнута.

Поскольку речь идет о таксономии, нельзя обойти молчанием навязший на зубах вопрос о переходе одного вида микроба в другой. Мы имеем в виду высказывание А. И. Дятлова (1989) о «...возникновении чумного микроба из родственных ему сапрофитических форм в наше время, перед каждым случаем активизации очаговости чумы на каком-либо из участков очага после многолетних периодов отсутствия там эпизодов». Как видно, А. И. Дятлов пошел дальше авторов теории превращения чумного микроба в псевдотуберкулезный [Ленская Г. Н., 1951; Жуков-Вережников Н. Н., 1957], и наоборот: псевдотуберкулезного в чумной микроб [Blanc G., Molaret H., 1962].

3.5. ГЕНЕТИКА

3.5.1. КОНЬЮГАЦИЯ

Поиски половой дифференциации у возбудителя чумы начались вскоре после выхода в свет книги Ф. Жакоба и Э. Вольмана (1962). Однако очень быстро стало ясно, что собственного полового фактора типа F-плазмиды кишечной палочки ни у чумного микроба, ни у других иерсиний нет. Соответствующие данные можно найти в литературе [Домарадский И. В. и др., 1974]. Поэтому внимание исследователей быстро переключилось на изучение возможности придания иерсиниям способности к конъюгации за счет чужеродных плазмид, обладающих Tга-опероном. Тут первыми успеха добились S. Martin и F. Jacob (1962), которые сумели передать чумному микробу плазмиду F'lac *Escherichia coli*, получив Lac⁺-клоны. Позднее О. А. Проценко и П. И. Анисимов (1968, 1969) дополнили характеристику фенотипического выражения этой плазмиды в чумном микробе данными об образовании его рекомбинантами специфических пилей и об участии в гидролизе лактозы индуцибельной (как у *E. coli*) β-галактозидазы.

Аналогичные результаты были получены на возбудителе псевдотуберкулеза. После этого начались попытки использования F'lac- и F'cml-штаммов обоих микроорганизмов для картирования их хромосом [Проценко О. А., 1970; Lawton W. D. et al., 1968]. Однако по ряду причин результаты не оправдали надежд, и, насколько нам известно, к этому больше не возвращались, о чем можно только сожалеть. Дело в том, что в свое время в Ростовском противочумном институте был апробирован другой подход к решению указанной проблемы, основанный на принципе «специфического» мутагенеза, т.е. на получении желаемых мутантов при действии на синхронизированные клетки специально подобранных агентов. В результате исследований удалось определить последовательность расположения на хромосоме штамма EV ряда локусов [Домарадский И. В. и др., 1974]. Впрочем, у авторов не было уверенности в том, что в их опытах всегда имели место прямые, а не супрессорные мутации, и как раз в этом-то могла бы помочь конъюгация, опосредованная F-плазмидами.

Весьма примечательно, что одним из последствий приобретения чумным микробом F'-плазмид была обратимая утрата им вирулентности [Zsigray R. et al., 1983, 1985].

Вторым типом гетерологичных конъюгативных плазмид, которые переносились в клетки иерсиний и придавали им свойства доноров генетической информации, оказались R-факторы кишечной палочки [Ginosa R. S., Matney T. S., 1963; Knapp W.,

Lebek G., 1967]. Однако частоты передачи различных R-факторов и экспрессии в чумном микробе соответствующих генов резистентности колебались в значительных пределах [подробнее см. Домарадский И. В. и др., 1974].

Важно подчеркнуть, что собственных плазмид множественной лекарственной резистентности у чумного микроба нет. Одна из причин этого может заключаться в том, что чума относится к числу кровяных инфекций с трансмиссивным механизмом передачи. Именно эти два обстоятельства позволяют чумному микробу избежать контакта с основным резервуаром R-плазмид в природе — кишечными бактериями. В какой-то мере подобное объяснение подтверждается находками R-плазмид у *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* [Дроздов А. В. и др., 1992; Bechtel J., Boring J. R., 1979], заражение которыми происходит *per os*. Впрочем, это можно объяснить и другой причиной — наличием у иерсиний мощной системы рестрикции/модификации, препятствующей проникновению в клетки чужеродной генетической информации и обуславливающей быструю ее элиминацию [Cornelis G., Colson C., 1975]. Весьма вероятно, что поэтому даже у псевдотуберкулезного микроба и возбудителя кишечных иерсиниозов R-плазмиды встречаются очень редко. Так или иначе, но открытие возможности передачи чумному микробу R-плазмид сыграло большую роль в изучении его генетики и имеет практическое значение. В частности, R-плазмиды были использованы для конструирования одного из вариантов вакцинного штамма (см. ниже), получения полирезистентных вирулентных штаммов для испытания эффективности различных схем лечения чумы и для передачи чумному микробу от *Y. pseudotuberculosis* генов, ответственных за ферментацию раффинозы [Домарадский И. В. и др., а.с. СССР № 3107970 от 14.04.81 г.].

3.5.2. ТРАНСФОРМАЦИЯ

На основании результатов многих исследований было сделано однозначное заключение об отсутствии у чумного микроба естественной компетентности для восприятия как гомо-, так и гетерологичной ДНК. В то же время удалось показать, что у клеток чумного микроба (и других иерсиний) ее можно искусственно вызывать, но только для плазмидных и фаговых ДНК. Эффективность такой трансформации (трансфекции) достаточно велика и открывает широкие возможности для генноинженерных манипуляций с иерсиниями. Приоритет в соответствующих разработках принадлежит автору настоящей монографии и его коллегам из ВНИИ биосинтеза белковых веществ [а.с. СССР № 2253466/0003/003 от 27.07.78 г.; № 152324 от 19.07.79 г.; № 3047626 от 21.05.80 г., и др.], хотя об этом мало кто знает.

Чтобы у читателя не возникло недоумения, предлагаем его вниманию очерки, в которых описаны причины подобной ситуации¹.

3.5.3. БАКТЕРИОФАГИЯ И ТРАНСДУКЦИЯ

Бактериофаги, лизирующие чумной микроб, многократно выделяли из фильтратов бульонных культур, от животных и блох, из почвы нор и сточных вод, причем в местах, где чумы давно не было [Pollitzer R., 1954]. В то же время чумной микроб чувствителен к ряду фагов кишечной палочки и других бактерий. Сопоставление этих фактов вынудило Н. Н. Новосельцева и соавт. (1982) поставить вопрос: существуют ли «чумные» фаги на самом деле или приходится иметь дело с «кишечными» фагами, которые легко адаптируются к чумному микробу? Так или иначе, но фаги, пригодные для идентификации чумного микроба, все же есть (например, фаги Д'Эреля, Покровской, Лариной), хотя их специфичность оставляет желать лучшего. Так, по данным Г. Г. Гурлевой (1959), помимо чумного микроба, отдельные фаги могут лизировать штаммы возбудителя псевдотуберкулеза, ряда видов кишечных бактерий и даже микрококков. В то же время чувствительность *Y. pestis* к чужеродным фагам при эпизоотологических обследованиях заставляет прибегать к помощи антифаговых сывороток (очевидно, они столь же неспецифичны, как и чумные фаги, которые используются для их получения).

Еще более запутан вопрос об умеренных фагах и лизогении у чумного микроба. Некоторые авторы, например О. П. Плотников и соавт. (1982), несмотря на возражения [Домарадский И. В. и др., 1974; Новосельцев Н. Н. и др., 1977], продолжают утверждать, что чумные умеренные фаги существуют, хотя единственным доказательством в пользу этого служат особенности морфологии негативных колоний и способность «лизогенизированных» культур продуцировать фаг. Однако постоянное образование фага присуще также псевдолизогенным культурам, что в случае *Y. pestis* показано Б. Н. Мишанькиным и Ю. Г. Сучковым (1973), а сама по себе морфология негативных колоний является слишком спорным признаком. В общем, мы по-прежнему придерживаемся мнения, что лизогении у чумного микроба нет, чем он отличается от *Y. enterocolitica* и других иерсиний [Домарадский И. В., 1971; Calvo C., Brault J., 1983].

¹ Домарадский И. В. История одной авантюры // Знание — сила. — 1996. — № 11, № 12. Он же. Чума в Москве. — В кн.: Занимательные очерки о деятельности и деятелях противочумной системы России и Советского Союза. — Вып. 5. — М.: Изд-во «Информатика». — 1997.

Почти 20 лет назад автор настоящей монографии с коллегами из ВНИИ биосинтеза белковых веществ начали поиск гетерологичных фагов для передачи генов чумному микробу, т.е. для трансдукции. Теоретическим обоснованием этого послужили данные о неабсолютной специфичности многих фагов [Амиров Э. Я., Домарадский И. В., 1981]. В конечном итоге мы остановились на общетрансдуцирующем фаге P1; выбор был предопределен, в частности, результатами опытов D. A. Smith и T. Burgows (1962), выявившими общие рецепторы фага P1 у кишечной палочки и чумного микроба. Вскоре выяснилось, что фаги P1 (P1vir и P1clr) пригодны для наших целей: их применение оказалось весьма эффективным средством трансдукции. С помощью фагов P1 от кишечной палочки чумному микробу были переданы различные плазмиды, в том числе неконъюгированные или те, которые нельзя было передать с помощью конъюгации из-за явления поверхностного исключения, хромосомные гены [а.с. СССР «Метка» № 2251932/0001/001 от 15.02.1978 г.], а также фаг ламбда, маркированный транспозоном [а.с. СССР № 2269917/0005/005 от 1.09.78 г.]. Ныне предложенный нами принцип трансдукции широко применяют другие авторы как в России, так и за рубежом.

3.5.4. АУТОХТОННЫЕ ПЛАЗМИДЫ

Косвенные указания на наличие собственных плазмид у чумного микроба были получены Е. Г. Кольцовой (1970), которой впервые удалась передача кишечной палочке пестициногенности от чумного микроба. Однако поиски их были заторможены утверждением R. Little и R. Brubaker (1972), что чумной микроб плазмид не имеет. Тем не менее совместно с сотрудниками Кировского НИИЭГ все же продолжались соответствующие исследования. В нашей лаборатории (рук. И. В. Домарадский) работали с вакцинными штаммами EV, 1 и 17, применяя для анализа ДНК электронную микроскопию, а в НИИЭГ использовали также вирулентные штаммы, а ДНК подвергали электрофорезу в агарозном геле. В результате совместных усилий плазмиды были обнаружены. Более того, удалось установить связь патогенности (вирулентности) чумного микроба с плазмидами, что нашло отражение в формуле открытия [диплом на открытие «Плазма» № 001 от 27.06.83 г. с приоритетом от 27.12.77 г., не опубликовано]. С тех пор факт наличия плазмид у чумного микроба и их связь с вирулентностью стали непреложной истиной. Заметим, что за рубежом первые подтверждения этому стали появляться только с 1980—1981 гг.

Сейчас у чумного микроба основными считаются три плазмиды, которые кодируют свойства, указанные в табл. 14 и под-

робно описанные в разделе 3.8. Вместе с тем появятся данные о наличии у чумного микроба других плазмид, функции которых полностью еще не раскрыты [Butler T., 1983; Tsukano H. A. et al., 1986].

Т а б л и ц а 14. Плазмиды чумного микроба и кодируемые ими свойства

Плаزمида	Мол.м. (мД)	Кодируемые свойства
pPst	6	Пестициногенность, фибринолизин, плазмокоагулаза
pCad	47	Зависимость от кальция, синтез VWa и других поверхностных белков
pFra	61—65	FI, «мышинный» токсин

Примечание. Сведения о генетических функциях pFra нужно уточнять.

Из числа основных плазмид чумного микроба постоянным атрибутом вирулентных штаммов *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* является только одна, мол.м. которой колеблется в пределах 45—47 мДа [Portnoy D. A., Martinez R., 1985; Skurnik M., 1985, и др.].

Все известные плазмиды чумного микроба и близкородственных иерсиний относятся к неконъюгативным. Передача их возможна только за счет мобилизации гетерологичными конъюгативными плазмидами [Кольцова Т. Г., 1970] или трансдукции [собственные данные; Wolf-Watz H. et al., 1985].

Плазмидам иерсиний посвящено множество литературных источников, и поэтому анализировать все относящиеся к ним данные здесь нет возможности.

3.6. «МЫШИНЫЙ» ТОКСИН

По данным Е. S. Baker и соавт. (1952), токсин чумного микроба входит в состав водорастворимых компонентов клетки, представляющих собой ее поверхностные («оболочечные») антигены; водонерастворимый же остаток клеток содержит «соматический» антиген, общий для микробов чумы и псевдотуберкулеза [Schütze H., 1932]. Из водного экстракта клеток токсин может быть осажден при 55—67% концентрации сульфата аммония («фрак-

ция II», или FII). Характерной особенностью этого токсина оказалось то, что он вызывал гибель белых мышей и крыс, но не морских свинок. Поэтому его называли «мышинным». Однако прежде чем перейти к рассмотрению последнего, укажем, что, помимо токсина, в водном экстракте клеток содержится также капсульный антиген, который осаждается при более низкой концентрации сульфата аммония и поэтому еще называется «фракцией I», или «FI» (см. раздел 3.8.3).

«Мышиный» токсин является белком, входящим в состав цитоплазматической мембраны. С помощью проточного электрофореза на бумаге он был разделен на два компонента — субъединицы А и В. Субъединица А имеет мол.м. 240 кДа, а субъединица В — 120 кДа и содержит значительно меньше триптофана, чем субъединица А. В свою очередь при обработке SDS обе субъединицы распадаются на полипептиды с мол.м. от 12 до 24 кДа, которые сохраняют токсичность. Обе субъединицы отличаются высоким содержанием дикарбоновых аминокислот и низким содержанием цистеина. Однако для сохранения токсичности остатки цистеина очень важны, равно как важны и остатки триптофана. Удельная активность субъединицы А выше, чем таковая субъединицы В [Montie T. S., Ajl S.J., 1970; Montie T. C., Montie D. B., 1973].

Подобно любому белку, «мышинный» токсин обладает антигенными свойствами. Очищенный токсин, смешанный с адьювантом Фрейнда, вызывает у кроликов образование антитоксина, способного нейтрализовать токсин из вирулентных и авирулентных штаммов чумного микроба. Токсин сенсибилизирует танизированные эритроциты, которые в реакции гемагглютинации могут служить для определения уровня антитоксина в крови, и связывает комплемент. Очищенный токсин не вступает в реакцию с антикапсульными сыворотками, а антитоксин не реагирует с FI [Warren J. et al., 1955]. Однако антитоксические сыворотки не предохраняют против чумы, а токсин нельзя превратить в настоящий анатоксин, хотя при соответствующей обработке он теряет токсичность и продолжает связываться со специфическими антителами.

От таких истинных экзотоксинов, как, например, дифтерийный или столбнячный, «мышинный» токсин отличается еще двумя признаками. Во-первых, при его введении нет латентного периода (при надлежащей дозе действие проявляется сразу же), а во-вторых, отсутствует прямая связь между вирулентностью и токсичностью культур. Кроме того, хотя в картине интоксикации, вызванной «мышинным» токсином, много общего с картиной чумы [Домарадский И. В., 1966; Schär M., Meyer K., 1956; Cocking E. C. et al., 1960], все же некоторые симптомы чумной интоксикации очень сходны с симптомами интоксикации, вы-

зываемой эндотоксинами (табл. 15). На основании всего сказанного мы не согласны с теми, кто, подобно Т. Butler (1983), называет «мышинный токсин» «экзотоксином».

Таблица 15. Сравнительные показатели физиологических изменений в организме под влиянием чумных токсинов и при инфекции [Butler T., 1983]

Показатели	«Мышиный» токсин	Эндотоксин	Инфекционный процесс
LD ₅₀	0,1—3 мкг	300—10 000 мкг	1 клетка в организме мыши размножается до 1—10 млрд клеток
Время гибели	Спустя 8—9 ч	Спустя 12—15 ч	2—5 дней в зависимости от величины заражающей дозы
Патология	Мелкие сосудистые расстройства в мозге, легких, брюшине	Тяжелые сосудистые расстройства и геморагии во многих органах	Множество бактерий в сосудах с геморагиями и некрозами во внутренних органах
Содержание в крови: глюкозы (сахара)	Гипогликемия	Гипогликемия	Данных нет
мочевины, остаточного азота	Данных нет	Азотемия	» »

Говоря о «мышинном» токсине, нельзя не упомянуть о том, что некоторые авторы, например О.А.Проценко и соавт. (1983), связывают его генетический контроль с плазмидой pFga, мол.м. которой в пределах 61—65 мДа.

3.7. ЭНДОТОКСИН

В течение многих лет выделить эндотоксин чумного микроба («полный антиген», как его называли раньше) никому не удалось. Во всяком случае это не удалось ни G. Girard [1941; цит. по Коробковой Е. И. и др., 1944], независимо от того, имел ли он дело с вирулентными или авирулентными штаммами, ни Е. И. Коробковой и соавт. (1944), которые исследовали как шероховатые, так и гладкие колонии чумного микроба. Как считает Т. Butler (1983), возможная причина этого заключалась в

наличии у чумного микроба толстой белковой капсулы (F1), которая при использовавшихся тогда методах мешала выделению эндотоксина. Проблему удалось решить лишь в 1956 г., когда D. A. Davies для извлечения липополисахарида (ЛПС) чумного микроба использовал водно-фенольную экстракцию. Препарат был свободен от белка и нуклеиновых кислот и содержал глюкозу, глюкозамин, альдопентозу, на долю которой приходилась большая часть остатка полисахарида. Позднее этот сахар был идентифицирован как L-глицероманнопентоза [Foster A.B. et al., 1958]. Химическое сходство ЛПС чумного микроба и ЛПС кишечной палочки было установлено D. S. Ellewood (1968), идентифицировавшим 3-дезоксид-Д-маннооктулозу (КДО) в составе ядра ЛПС чумного микроба.

Липидная часть ЛПС чумного микроба была изучена R. V. Walker и соавт. (1966). После щелочного гидролиза ЛПС с помощью тонкослойной хроматографии было выявлено кефалиноподобное пятно, напоминающее фосфатидилэтанол-амин. Позднее J. L. Hartley и соавт. (1974) выявили липид А в чумном ЛПС, который, подобно липидным компонентам других ЛПС, обуславливает их токсичность. В состав чумного липида А входят глюкозамин, глюкозамин-6-фосфат, этанол-амин и одна важная жирная кислота — β -оксимиристиловая. Как полагают авторы, структура ЛПС чумного микроба несколько проще структуры других ЛПС вследствие преобладания в ней β -оксимиристиловой кислоты над другими жирными кислотами.

Через 10 лет N.D.Venezia и соавт. (1985) вернулись к изучению липида А чумного микроба и точнее определили его состав у штамма EV40. Оказалось, что этот липид содержит связанные β -гликозидными (1 \rightarrow 6) связями остатки Д-глюкозамина, которые несут по две фосфатные группы. Различными методами показано, что остатки фосфатной кислоты соединены с 4-аминоарабинозильными остатками, а гликозидные фосфатные группы — с Д-арабинозофуранозильным остатком в ЛПС II и с фосфорилэтаноломином в ЛПС I. Гидроксильные группы дисахарида ацилированы додекановой, гексадеценовой, 3-окситетрадекановой и 3-додеканоилокситетрадекановой кислотами. Аминогруппы дисахарида несут 3-окситетрадекановую и 3-додеканоилокситетрадекановую кислоты. Кроме того, меньшие количества 3-тетрадеканоилокситетрадекановой и 3-гексадеканоилокситетрадекановой кислот связаны эфирными связями.

Нативный ЛПС чумного микроба сильно агрегирован, и поэтому трудно определить его молекулярную массу. При ультрацентрифугировании он седиментирует при 29500 г \cdot м, а под электронным микроскопом выглядит как нитевидная структура с диаметром около 8 нм.

В последнее время показано, что дозы «мышинного» токсина и эндотоксина (ЛПС) которые сами по себе не летальны для белых мышей и морских свинок, при совместном введении вызывают их гибель [Зюкина и др., 1997]. Авторы делают вывод, что «мышинный» токсин и эндотоксин — единый токсический комплекс *Y. pestis*, который образуется в организме чувствительного к чуме хозяина.

3.8. ФАКТОРЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ

В противоположность токсинам, постоянным структурным компонентам клетки чумного микроба, его видовым атрибутам, факторы вирулентности относятся к числу фенотипических признаков, которые начинают проявляться в инкубационном периоде и достигают «расцвета» в разгар болезни [Butler T., 1983]. Здесь необходимо подчеркнуть, что, хотя большая часть известных сейчас детерминант вирулентности чумного микроба присуща также *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*, их экспрессия осуществляется по своим, характерным для каждой иерсии, законам. Учитывая сказанное, легко понять, почему, например, чумной микроб и его «двойник» *Y. pseudotuberculosis* вызывают столь несхожие заболевания.

По-прежнему считаю, что основное отличие авирулентных штаммов чумного микроба от вирулентных заключается в способности последних распространяться и безудержно размножаться в организме. Это различие между вирулентными и авирулентными штаммами можно иллюстрировать, в частности, результатами исследований G. M. Fukui и соавт. (1957). Если микробы, выращенные при 26 °C, вводились морским свинкам аэрогенным путем, то большая часть авирулентных клеток отмирала в первые 6 ч; элиминация клеток продолжалась и в последующем, но с меньшей скоростью. При аналогичных условиях число вирулентных клеток в первые часы также уменьшалось, но затем оно возрастало вплоть до гибели животных. Однако начального отмирания вирулентных клеток не отмечалось, если для заражения брали культуры, изолированные от животных или выращенные при 37 °C на агаре из вытяжки сердца с добавлением глюкозы и сульфита.

После долгих поисков T. Burrows (1957) пришел к выводу, ставшему общепризнанным, что характерными признаками вирулентных штаммов чумного микроба являются: 1) наличие капсулы и V- и W-антигенов; 2) способность синтезировать пурины и 3) образование пигментированных колоний на среде с гемином. Позднее к ним были отнесены пестициногенность и неспособность расти на средах при 37 °C в отсутствие ионов кальция.

С тех пор этот перечень факторов вирулентности не изменился. Только совсем недавно было предложено включить в него «рН-6-антиген» [Linder L. E. et al., 1990], наличие которого раньше никак не связывали с вирулентностью иерсиний. Однако постепенно стали накапливаться данные о том, что на самом деле проблема вирулентности гораздо сложнее. В первую очередь мы имеем в виду сообщения о том, что штаммы, вызывающие вспышки чумы у людей, и штаммы, циркулирующие в природных очагах, по наличию известных факторов вирулентности не отличаются друг от друга. Следовательно, есть еще какие-то другие, о природе которых можно только предполагать.

3.8.1. ПОТРЕБНОСТЬ В ИОНАХ КАЛЬЦИЯ И ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ТЕМПЕРАТУРЫ

Этот раздел начинается с вопросов о потребности иерсиний в ионах кальция, поскольку она для прокариотов уникальна.

Как установили К. Higuchi и соавт. (1959), для роста при 37 °С (но не 26 °С) в синтетической среде, содержащей оксалат магния (он связывает ионы кальция), вирулентные клетки чумного микроба не растут. В отличие от них авирулентные клетки обходятся без кальция (исключение составляет штамм EV). Однако потребность в Ca^{2+} появляется даже у авирулентных штаммов, если концентрация Mg^{2+} в синтетической среде падает с 0,02 до 0,0025 М. Очевидно, у авирулентных клеток потребность в Ca^{2+} покрывается достаточным количеством Mg^{2+} ¹. С легкой руки J. Gogue и соавт. (1984), процессы, протекающие в клетках иерсиний на средах без кальция при температуре 37 °С, теперь принято называть «low calcium response» или сокращенно «LCR».

По данным R. J. Zahorchak и соавт. (1979), при 37 °С на среде без кальция резко падает мембранный заряд клетки и еще до прекращения синтеза белка выключается образование ДНК и РНК, причем при добавлении кальция рост не восстанавливается.

Многочисленными работами доказано, что зависимость иерсиний от наличия кальция неразрывно связана с присутствием у них плазмиды «вирулентности» (pCad), о которой говорилось выше. На этой плазмиде за зависимость от наличия кальция ответственна область, лежащая между генами *IcrD* и *uscA-L*, равная примерно 18,5 тыс. пар оснований, т. е. четверти всей плазмиды [Holmström A., 1995].

Потребность в ионах кальция — сложный процесс, в реализации которого принимает участие большое число различных

¹ Основываясь на этих данных, К. Higuchi и J. Smith (1961) разработали среду, рекомендованную ВОЗ для выделения вирулентных штаммов чумного микроба [Bahmanyar M., Cauvanaugh D. C., 1976].

LCR-белков. Однако их набор у каждой из иерсиний весьма специфичен, и «беднее» всего он у *Y. pestis* (см. ниже). Так или иначе, но все LCR-белки образуются в течение 2 ч после прекращения деления клеток.

Ионы кальция, взаимодействуя с одним из LCR-белков, а именно с YopN, передают внутрь клетки сигнал к инактивации репрессора (репрессоров), препятствующего экспрессии других белков, т.е. выступают в роли негативного регулятора транскрипции. В то же время температура 37 °С действует как позитивный регулятор через посредство LcrF, гомологичного активатору транскрипции AraC *E. coli* [Holmström A., 1995]. Здесь уместно поэтому заострить внимание на особой роли температурного фактора в физиологии чумного микроба, которую можно считать для него очень характерной (у других иерсиний она выражена в меньшей степени).

На особую роль температурного фактора впервые обратили внимание G. Hills и E. Spur (1952), столкнувшиеся с тем, что потребность чумного микроба в источниках питания оказалась гораздо выше при 37 °С, нежели при 28 °С. В последующем значение температуры было подтверждено другими исследователями, в частности, изучавшими ферментативную активность *Y. pestis* [Домарадский И. В. и др., 1974]. Именно при этом был выявлен необычный феномен — отрицательное влияние глюкозы («токсичность») на рост вирулентных клеток при аэрации и температуре 37 °С (рис. 10), что не имело места в присутствии ксилозы, галактозы или маннита. Но особенно заметно перепады температуры сказываются на вирулентности, что в конечном итоге и привело к возникновению понятия о LCR. Однако последнее, по нашему мнению, отодвигает влияние температуры на второй план, хотя для возникновения LCR температура не менее важна, чем нехватка кальция. Ведущую роль температурного фактора в вирулентности чумного микроба можно иллюстрировать следующими примерами, заимствованными из работ, о которых теперь мало кто помнит.

По данным G. M. Fukui и соавт. (1960), из числа известных тогда детерминант вирулентности «главные» имели лишь культуры, которые выращивали при температуре 37 °С; они же обладали наиболее высокой вирулентностью (табл. 16). Однако когда культуры, выращенные при 5 °С, подвергали инкубации при 37 °С и аэрации, то уже через 2 ч вирулентность бактерий значительно увеличивалась, а через 8 ч возрастала на два логарифма. Все это протекало на фоне отсутствия заметного увеличения числа жизнеспособных клеток, что говорило о фенотипической модуляции вирулентности. Сходные результаты были получены и в опытах с морскими свинками.

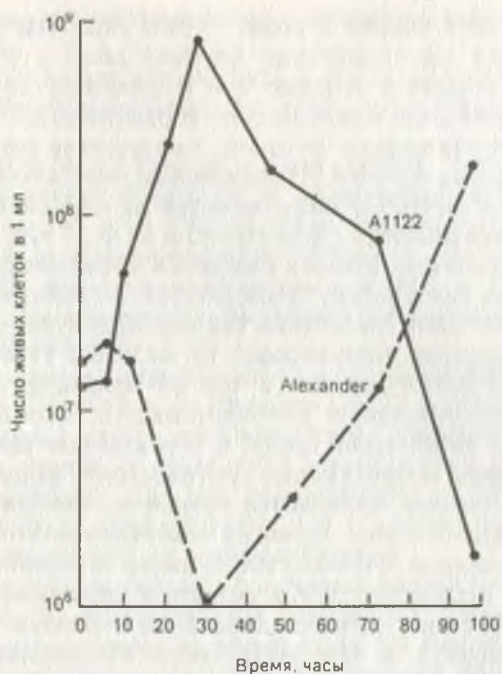


Рис. 10. Рост штаммов Alexander (вирулентный) и A1122 (авирулентный) *Y.pestis* при температуре 37 °C в аэрируемой жидкой синтетической среде с глюкозой в качестве источника энергии [Wessman G. E. et al., 1958].

Таблица 16. Связь между температурой культивирования и вирулентностью чумного микроба [Fukui G. M., Lawton W. D., Ham D. A. et al., 1960]

Температура (°C)	Антигены			LD ₅₀ для мышей (внутрибрюшное заражение)
	мышинный токсин	FI	VW	
5	Есть	Нет	Нет	500 (210—1200)
26	»	»	»	38 (16—88)
37	»	Есть	Есть	5 (3—11)

Примечание. В скобках указан доверительный интервал для вероятности 95%.

В работе Н. В. Naylor и соавт. (1961) описаны условия, необходимые для восстановления вирулентности у «5-градусных» культур: инкубация в течение 6 ч с аэрацией при 37–41 °С; наличие в среде ряда аминокислот, сбраживаемого сахара (ксилозы) и неорганического фосфата, присутствие глюконата, pH среды в пределах 5,5–8,4. Немаловажно, что к числу «восстанавливающих» факторов ионы кальция не относились!

Как уже указывалось [Домарадский И. В., 1993], на основании многочисленных данных создается впечатление, что столь поразительная связь между температурой и свойствами чумного микроба может быть следствием тех двух фаз существования его в природе, которые постулировал М. Балтазар (1964); находя у теплокровных животных все, в чем он нуждается, микроб теряет свою относительную неприхотливость, необходимую для персистенции во внешней среде, и переключает метаболизм на синтез факторов, позволяющих противостоять защитным силам организма. Поэтому приходится сожалеть, что интимные механизмы паразитического влияния температурного фактора на различные стороны физиологии чумного микроба выпали из поля зрения исследователей и остаются нерасшифрованными. По нашему мнению, здесь следовало бы в первую очередь попытаться выяснить, в чем заключается специфика регуляции ферментативной активности чумного микроба и осуществляется ли она при критических ситуациях путем изменения количества ферментов («дирижеров» ключевых реакций) на уровне транскрипции или происходит вследствие изменения их активности, т.е. степени изменения каталитического потенциала клетки.

3.8.2. VW-АНТИГЕНЫ (VWa)

У всех иерсиний были обнаружены V- и W-антигены, но сначала их нашли у чумного микроба [Burrows T. W., Bacon G. A., 1956b].

Как считают, оба эти антигена вместе с FI или независимо от нее обладают антифагоцитарным действием и рассматриваются поэтому как факторы вирулентности чумного микроба. Фагоцитозу могут противостоять даже авирулентные VW+-штаммы, лишенные FI, а сыворотка против этих антигенов снижает устойчивость чумного микроба к фагоцитозу [Burrows T. W., Bacon G. A., 1956a]. С другой стороны, имеются указания на то, что V-антиген участвует в процессах иммуносупрессии путем торможения синтеза цитокинов [Nakajima R. et al., 1995]. Недавно получены также весьма убедительные доказательства значения V-антигена для иммунитета против чумы. Выяснилось, в частности, что рекомбинантный V-антиген защищает мышей от

заражения вирулентным штаммом чумного микроба [Leary S. et al., 1995].

W-антиген может играть роль порина, способствующего выходу V-антигена в окружающую среду, но в общем о нем мало известно.

По данным W. D. Lawton и соавт. (1963), V-антиген является белком с мол.м. 90 кДа, а W представляет собой липопроtein с мол.м. 145 кДа. Оба антигена стабильны как при 60 °C (30 мин), так и в замороженном состоянии, но инактивируются при 80 °C, длительном хранении при 5 °C и лиофилизации. В процессе диализа против дистиллированной воды разрушается только W-антиген.

V- и W-антигены содержатся в цитоплазматической фракции микроба. S. C. Straley и R. Brubaker (1982) изолировали пептиды, связанные с этими детерминантами вирулентности, путем разрушения клеток и разделения компонентов цитоплазмы и внешней мембраны. Так как эти антигены на поверхности не экспрессируются, предполагают, что с клеточными мембранами клеток хозяев они не взаимодействуют.

Подобно другим белкам, о которых говорилось в предыдущем разделе, V- и W-антигены кодируются плазмидой pCad и экспрессируются только во время стаза; их синтез при делении клеток в присутствии избытка ионов кальция подавляется. Тем не менее считают, что после захвата бактерий фагоцитами оба антигена синтезируются все же могут, так как в фаголизосомах концентрация кальция достаточно низка [Pollak et al., 1986].

Синтез V-антигена кодируется геном *lcrV*, входящим в состав оперона *lcrGVH-yopBD*, расположенным на плазмиде «вирулентности» [Bergman T. et al., 1991; Perry R. D. et al., 1986].

По данным S. Price и соавт. (1991), V-антиген является регуляторным бифункциональным белком. С одной стороны, он необходим для кальцийзависимого роста чумного микроба, а с другой — для максимальной экспрессии LCR-генов вирулентности.

Говоря о VWa, нельзя вновь не упомянуть другие белки, связанные с LCR, которые также относят к белкам вирулентности иерсиний. Все они относятся к числу поверхностных белков и выполняют разные функции в патогенезе инфекций: сигнализируют микробным клеткам о наличии ионов кальция (YopN) и изменении температуры (LcrF), выполняют ферментативные и регуляторные функции (YpkA, YopH), образуют поры в соответствующих клетках-мишенях и способствуют перемещению в них других белков (YopK, YopB, YopD), дают цитотоксический эффект (YopE), нарушают агрегацию тромбоцитов (YopM) и др. [Guan K., Dixon J., 1990; Leung K. Y. et al., 1990; Bliska J. B. et al., 1991; Forsberg A. et al., 1991; Galyov E. et al., 1993; Holmst-

göm A., 1995]. Из числа белков, кодируемых плазмидой pCad и участвующих в LCR, у чумного микроба выявлено 11, среди которых преобладают YopM и YopN [Leung K. Y. et al., 1990]. Одна из причин, с которой может быть связан относительно небольшой набор LCR-белков у чумного микроба, рассматривается ниже.

Поскольку синтез всех LCR-белков неразрывно связан с pCad, необходимо заострить внимание на очень важном факте, который может помочь лучше понять, от чего зависят флюктуации вирулентности чумного микроба. Мы имеем в виду данные R. Zsigray и соавт. (1983, 1985), показавших, что у штаммов *Y. pestis*, получивших Flac, потеря вирулентности обуславливается встройкой pCad в хромосому. Встройка носит обратимый характер: pCad возвращается в автономное состояние, когда Flac элиминируется из клеток.

3.8.3. ФРАКЦИЯ I (КАПСУЛЬНЫЙ АНТИГЕН)

Подобно многим другим микроорганизмам, чумной микроб *in vivo* и при определенных условиях *in vitro* образует капсулу или оболочку. Однако, как подчеркивал T. Burrows (1960a), по вопросу о том, идентична ли капсула, образуемая микробом в организме, капсуле, которая образуется им на искусственных питательных средах, мало что известно.

Начало интенсивному изучению капсульного вещества было положено работами E. E. Baker и соавт. (1952), которые для ее извлечения использовали водно-солевой экстракт сухих клеток чумного микроба¹.

На искусственных питательных средах максимальное количество FI в форме видимой капсулы накапливается при 37 °C. При температуре 26—28 °C, оптимальной для роста чумного микроба, образование FI выражено значительно слабее.

По многочисленным данным, штаммы FI⁻ легко селекционировать из популяции FI⁺ при помощи специфической антисыворотки. Такие штаммы не образуют видимой капсулы, не агглютинируются капсульной антисывороткой, не высвобождают FI после обработки их ультразвуком и не вызывают образования соответствующих антител.

Помимо явных FI⁺ и FI⁻ штаммов, встречается еще третий тип штаммов, обладающих свойствами как первого, так и второго типа (штаммы FI[±]). Штаммы FI[±] не способны к образова-

¹ Водно-солевой экстракт содержит, помимо FI и FII, полисахаридно-липидный комплекс. Первый состоит из галактозы и фукозы, а во второй входят фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин [Glosnicks R., Cruzkiewicz E., 1980].

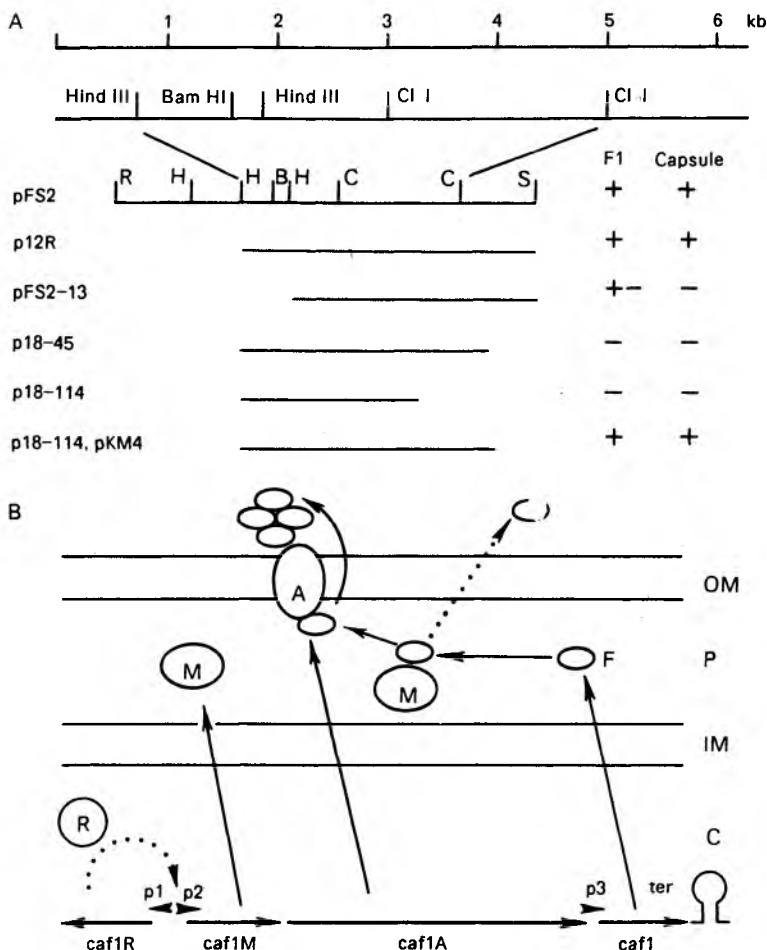


Рис. 11. Физическая и генетическая карта кластера генов биосинтеза капсулы *Y. pestis* [Karlyshev A. E. et al., 1996].

A — структура различных делеционных вариантов плазмиды pFS2 и фенотипы штаммов *E. coli*, несущих соответствующие плазмиды: R — EcoRI, S — SalGI, B — BamHI, C — CII, H — HindIII; B — генетическая организация и предполагаемая регуляция экспрессии кластера генов и схематическое изображение роли продуктов соответствующих генов в секрети субъединиц и образовании капсулы. Продукты генов: *caf1M* (M), *caf1A* (A), *caf1* (F), *caf1R* (R). OM — внешняя мембрана, P — периплазматическое пространство, IM — внутренняя мембрана, C — цитоплазма.

нию видимой капсулы ни на питательных средах, ни в организме животных. Однако такие штаммы способны к синтезу F1 полностью не лишены, о чем можно судить с помощью реакции преципитации в геле или по индукции ими специфических антител. Два таких штамма были получены путем селекции, а

один выделен от человека, умершего от чумы, — штамм Вуган [Burrows T. W., Bacon G. A., 1958].

По химической природе FI оказался белковым агрегатом с мол.м. 300 кДа, состоящим из двух компонентов с одинаковыми антигенными свойствами. Один из них, изоэлектрическая точка которого лежит при pH 4,6, соединен с олигомерным галактаном, т.е. представляет собой гликопротеин, тогда как второй, с pI 4,8, является чистым белком. Оба компонента распадаются на субъединицы с мол. м. от 15 до 17 кДа [Bennet L., Tornabene T., 1974] и легко образуют исходный высокомолекулярный комплекс. Упаковка молекулы FI происходит за счет водородных и гидрофобных взаимодействий без образования дисульфидных связей [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1995]. В-клеточный эпитоп, доступный для антител, выглядит как гидрофильная петля на поверхности полимерной молекулы [Zav'yalov V. et al., 1995a].

Что касается генетического контроля синтеза FI, то, по данным ряда авторов, например О.А.Проценко и соавт. (1983), он осуществляется «крупной» плазмидой (pFra), мол. м. которой колеблется от 60 до 65 мДа. Фрагмент pFra *Y. pestis* EV, непосредственно связанный с синтезом FI, — оперон *fI* — недавно был детально изучен. Он оказался относительно небольшим (около 4 мДа), включающим 4 гена (рис. 11). Клетки кишечной палочки, несущие рекомбинантную плазмиду с цельным опероном *fI*, образуют капсулу, содержащую FI [Karlyshev A. et al., 1996]. Примечательно, что эти клетки обладают способностью связывать интерлейкин I_{β} (hiL- I_{β}), причем ответственным за связывание является белок CaFIa; этот факт должен учитываться при анализе роли капсульного вещества в патогенезе чумы [Zav'yalov V. et al., 1995b].

Казалось бы, все ясно. Однако у штамма Yreka в образовании FI может участвовать плазида с мол. м. 13 мДа, отсутствующая у других штаммов чумного микроба [Tsukano H. et al., 1986]. Чтобы убедиться в этом, японские авторы прибегли к помощи комбинации элиминирующих плазмиды агентов и получили клетки штамма Yreka, которые наряду с указанной и еще четырьмя плазмидами утратили поверхностный капсульный материал [Tsukano H., 1989]. Но полученные клетки оказались неоднородными; одни были лишены FI, а другие напоминали штаммы FI⁺ и содержали FI, но только в цитоплазме. Поскольку оба типа клеток были бесплазмидными, авторы пришли к выводу, что именно плазида с мол.м. 13 мДа связана с появлением поверхностного капсульного антигена и не имеет отношения к синтезу внутриклеточного антигена. Дополнительные опыты дали указание на наличие каких-то других генетических элементов, кодирующих образование внутриклеточной FI.

Вопрос о генетическом контроле синтеза FI окончательно решенным считать нельзя. Помимо сказанного и собственных неопубликованных данных, в этом убеждают также результаты исследований других авторов, в частности M.S.Zhao и соавт. (1990). По мнению последних, соответствующие гены располагаются на транспозоне. Иначе трудно объяснить тот факт, что у одних штаммов чумного микроба гены FI связаны с крупной плазмидой, а у других — с хромосомой. И еще один вопрос, на который предстоит ответить: если синтез FI действительно связан со столь небольшим фрагментом pFra, как утверждают A. Karlyshev и соавт. (1996), то что же кодирует остальная часть этой неконъюгативной плазмиды: мышинный токсин, о чем пишут другие авторы? Как нам кажется, ответы на поставленные вопросы принципиально важны, поскольку они помогут понять причину, породившую сомнения в FI как в одном из факторов вирулентности чумного микроба [Davis K. J. et al., 1996].

3.8.4. РН6-АНТИГЕН

рН6-антиген (рН6Ag) был описан S. Ben-Efraim и соавт. (1961). Они показали, что этот антиген образуется чумным микробом *in vitro* и *in vivo* при 37 °С и рН ниже 6,7, т. е. при условиях, которые сходны с таковыми в фаголизосомах и абсцессах. По данным L. Bichowsky-Slomnicki и S. Ben-Efraim (1963), этот антиген сообщает клеткам чумного микроба большую стабильность в суспензиях, агглютинирует эритроциты и обладает цитотоксичностью, что может иметь непосредственное отношение рН6Ag к вирулентности, поскольку мутации в хромосомном структурном (*psaA*) или регуляторном (*psaE*) гене приводят более чем к 100-кратному увеличению ЛД₅₀ [Linder L. E. et al., 1990].

рН6Ag образует фимбриоподобные поверхностные структуры, построенные из субъединиц с мол. м. 15 кДа. Их образование индуцируется внутри макрофагов. Небезынтересно, что в отличие от гена *psaA* «работа» гена *psaE* не зависит от температуры и рН среды. Одной из особенностей этих структур — белка PsaA — является их способность играть роль Fc-рецепторов; они связываются с нормальными IgG человека, что приводит к возникновению псевдоиммунных комплексов и как следствие к антигенной мимикрии [Zav'yalov V. et al., 1996]. Возможно, что утрата вирулентности в опытах L. E. Linder и соавт. (1990) обуславливалась именно тем, что их мутанты не могли «обманывать» иммунную систему организма, как это делают неизмененные штаммы.

С помощью ДНК-гибридизации и иммуноблоттинга антиген, подобный рН6-антигену, выявлен у возбудителя псевдотуберку-

леза [Linder L. E., Tall B. D., 1993], у которого он также связан с вирулентностью [Muhr J., 1993; цит. по Holmström A., 1995]. Кроме того, 44% гомология с рН6-антигеном была обнаружена у Myf-белка (мукоидного фактора) *Y. enterocolitica* [Iriate M. et al., 1993]. В то же время хромосомные локусы, кодирующие рН6-антиген и Myf-белок, имеют сходство с локусами *Rap*-пиблей кишечной палочки — *rapC rapD*, ответственными за транспорт и сборку субъединиц пилина, что интересно с эволюционной точки зрения.

3.8.5. ПОТРЕБНОСТЬ В ЖЕЛЕЗЕ И ПИГМЕНТАЦИЯ

При изучении потребностей в источниках питания авирулентного штамма FS и его вирулентного мутанта MP6 было замечено [Jackson S., Burrows T. W., 1956], что оба штамма на синтетической среде с гемином образуют пигментированные колонии. После 4-дневной инкубации от пигментированных колоний (P^+) отщепляются вторичные непигментированные колонии (P^-), которые остаются непигментированными и в последующих генерациях (превращения штаммов P^- в P^+ никогда не происходит).

Как установил T. W. Burrows (1960a,b), превращение штамма P^+ в штамм P^- сопровождается потерей вирулентности для мышей, даже если штамм P^- сохраняет способность к образованию других детерминант вирулентности.

Потеря вирулентности, связанная с утратой способности образовывать пигментированные колонии на среде с гемином, оказалась обратимой и полностью восстанавливалась, если штамм P^- (с другими детерминантами вирулентности) вводили мышам вместе с нетоксичными дозами гемина или солей железа. В опытах на морских свинках этот эффект проявлялся слабее. Заменить соли железа солями других металлов не удалось. Железо не возвращало вирулентность пигментированным авирулентным штаммам, например P^+ , FI, VW⁻, и их непигментированным мутантам P^- , FI⁺, VW⁻ [Jackson S., Burrows T. W., 1956].

Эти данные в последующем были подтверждены многими другими авторами, в частности Л. А. Аваняном (1974), и, таким образом, потребность в железе стали рассматривать как еще одну детерминанту вирулентности чумного микроба.

Утрата вирулентности при превращении штаммов с фенотипом P^+ в P^- скорее всего связана с потерей ими сидерохромов, необходимых для обеспечения клетки железом. Однако вопрос о происхождении их у штаммов P^+ остается неясным. Одни считают, что *Y. pestis* обладает способностью к их синтезу [Wake A. et al., 1975], а другие полагают, что чумной микроб «заимствует» чужие хромофоры [Butler T., 1983]. Так или ина-

че, но обе гипотезы объясняют способность *Y.pestis* к размножению в животных тканях, содержащих свободное железо в критических концентрациях. Однако нуждается в дальнейшем изучении и вопрос о механизме влияния *in vivo* гемина или железа на штаммы *P*.

Говоря о значении ионов железа для вирулентности чумного микроба, нужно обратить внимание еще на одно обстоятельство, а именно на способность всех иерсиний при дефиците железа в окружающей среде образовывать новые полипептиды. Два из них, обладающих большой мол. м. (HMWPs), синтезируются *de novo* только высоковирулентными штаммами и располагаются во фракции внешних мембран. Интересной особенностью HMWPs является то, что все они имеют общие эпитопы [Carniel E. et al., 1989]. К этому добавим, что необходимые условия для синтеза HMWPs имеются в организме всех животных и человека. Судя по всему, образование HMWPs коррелирует с признаком пигментообразования у чумного микроба, а очищенные HMWPs подавляют продукцию макрофагами кислородных радикалов.

По данным Н. Tsukano и сотр. (1986), ген, ответственный за признак P^+ , трудно «привязать» к одной из плазмид. Этот ген удалось передать штамму *P* с помощью «вспомогательной», конъюгативной плазмиды RP4, что свидетельствует о его хромосомном происхождении. Полученный рекомбинантный штамм восстановил вирулентность для мышей.

Недавно получены новые доказательства хромосомной локализации *pgm* локуса протяженностью в 102 т.п.н., а также новые данные о связи *Pgm* с чувствительностью к пестицину (см. раздел 3.8.7) [Lucier T. S. et al., 1996].

3.8.6. НЕЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПУРИНОВ

К числу важных особенностей вирулентных штаммов чумного микроба относится их способность к синтезу пуринов (Pu^+); мутация в направлении утраты этой способности (Pu^-) сопровождается потерей вирулентности для животных без изменения других свойств микроба. Авирулентность отдельных штаммов Pu^+ объясняется, вероятно, отсутствием у них других детерминант вирулентности. Например, у штамма TS нет антигенов V и W (Pu^+ , FI^+ , P^+ , VW^+), а штамм EV лишен способности к образованию пигмента на среде с гемом (Pu^+ , FI^+ , P^+ , VW^+) [Burrows T. W., 1955, 1960a,b].

Введение соответствующего пурина животным вместе со штаммами Pu^- восстанавливает их вирулентность (при этом у мышей отмечается генерализованная инфекция: в отсутствие же экзогенного пурина из органов забитых животных микробов высевается меньше, чем вводится. Предполагается, что штам-

мы Pu^- лишены ферментов, необходимых для синтеза пуринового кольца из его предшественников. У штаммов Pu^- блок в синтезе пуринов, расположенный на пути к синтезу инозинмонофосфата, можно обойти путем добавления гипоксантина, причем вирулентность таких штаммов снижается незначительно. Наоборот, при нарушении образования аденина и гуанина снижение вирулентности более выражено. *In vivo* такие мутанты утилизируют аденин или гуанин, рибо- и дезоксинуклеозиды, но не нуклеотиды.

Трудно привести хотя бы один случай, когда при элиминации известных плазмид терялся бы признак Pu^+ . Следовательно, его фенотипическое выражение связано с хромосомным контролем.

Здесь уместно напомнить, что независимость чумного микроба от азотистых оснований была установлена еще в начале 50-х годов [Домарадский И. В., 1956]. Правда, связь признака Pu^+ с вирулентностью осталась тогда за кадром.

Некоторые особенности метаболизма азотистых оснований у чумного микроба служили уже предметом специального обсуждения [Майский В. Г., 1986].

3.8.7. ПЕСТИЦИН

R. Ben-Gurion и I. Hertman (1958) описали наличие у чумного микроба первого бактериоцина — пестицина. Позднее R. Brubaker и M. J. Surgalla (1961) выявили еще один пестицин. Теперь их обозначают как P1 и P2 соответственно. P1 образует большинство штаммов чумного микроба, но не возбудителя псевдотуберкулеза, а продукция P2 характерна для всех штаммов как *Y. pestis*, так и *Y. pseudotuberculosis*.

По индукции ультрафиолетовым светом, отношению к трипсину, зависимости от температуры и некоторым другим свойствам оба пестицина сходны. Однако между ними есть и принципиальное различие: образование P2 кодируется хромосомой (наши данные), а гены P1 («*pst*») локализованы на плазмиде Pst.

Активность обоих пестицинов нейтрализуется сыворотками против микробов чумы и вирулентного штамма возбудителя псевдотуберкулеза. Тем не менее R. Brubaker и M. J. Surgalla (1961) считали, что роль антител сводится лишь к блокаде рецепторов соответствующих бактериоцинов, а на сами пестицины антитела не влияют. Основанием для подобного заключения послужило, в частности, аналогичное действие на пестицины сывороток против непестициногенных штаммов *Y. pestis*.

К P1 чувствительны штаммы серотипа 1 *Y. pseudotuberculosis*, штаммы чумного микроба, не образующие P1, и отдельные штаммы P1 этого микроба; последние обычно плохо растут,

возможно, из-за чувствительности к продуцируемому ими бактериоцину. В отличие от P1 второй пестицин действует лишь на немногие P1-негативные штаммы *Y. pestis* (табл. 17).

Таблица 17. Взаимоотношения между продукцией пестицинов и чувствительностью штамма к ним [Brubaker R. R., Beesley E. D., Surgalla M. J., 1965]

Вид микроорганизма	Штамм или тип	Образование пестицинов		Чувствительность штамма к пестицинам	
		P1	P2	P1	P2
<i>Y. pestis</i>	Дикий	Есть	Есть		
» »	Java		»		Есть
» »	PW12	»	»	Есть	
» »	A12		»	»	»
» »	TRU		»		
<i>Y. pseudotuberculosis</i>	Тип I		»	»	
» »	Типы II—V		»		
<i>E. coli</i>	Ф	Нет	Нет	»	

Связь между P1 и вирулентностью служила предметом многочисленных исследований. При этом было установлено, что все мутанты чумного микроба, потерявшие способность продуцировать P1, становятся авирулентными, хотя некоторые авирулентные штаммы образуют P1. В этом отношении заслуживает упоминания работа И. Л. Мартиневского (1969). Согласно его данным, пестицин образуют штаммы чумного микроба, выделенные в Среднеазиатском и Волго-Уральском очагах, Дагестане, Забайкалье, Горном Алтае, а также в «океанических» очагах. Штаммы, изолированные в Теджен-Мургабе (Туркмения) и Закавказском нагорье, его не образуют. Близкие результаты были получены также Н. Н. Новосельцевым (1967). Он показал, что штаммы от полевок и их блох из очагов Нагорного Азербайджана и Армении могут служить только индикаторами пестицина. Напомним, что именно полевочьи штаммы отличаются «избирательной» вирулентностью, на что мы указываем, говоря ниже об отсутствии у них фибринолизин-коагулазной системы.

Вирулентность пестициннегативных мутантов чумного микроба повышается у мышей, которым вводятся ионы трехвалентного железа для насыщения трансферрина крови. Предполагается, что ионы железа скорее всего тормозят образование перекисных соединений в профессиональных фагоцитах, что способствует выживанию в них бактерий [Brubaker R. et al., 1965].

Нечувствительность подавляющего большинства P1⁺штаммов чумного микроба к собственному пестицину привела к заключению о наличии у них фактора, сообщающего иммунитет

к нему, что характерно для типичных бактериоцинов [Brandis H., Šmarda J., 1971; Reeves P., 1972]. Этот фактор действует на пестицин подобно ингибитору, от которого первый удалось частично освободить [Brubaker R., Surgalla M. J., 1962]. Поскольку наличие ингибитора может препятствовать выделению и идентификации чумного микроба, E. D. Beesley и M. J. Surgalla (1970) предложили специальную среду, содержащую ЭДТА и избыток ионов кальция, которые подавляют активность ингибитора.

Пестицин 1 — мономерный цитоплазматический белок с мол. м. около 63 кДа. В отличие от ряда бактериоцинов P1 не подавляет синтеза ДНК, РНК и белка, а, как показано R. Hall и R. Brubaker (1978), его действие на чувствительные бактерии сводится к превращению их в нежизнеспособные осмотически стабильные сферопласты, что связано с гидролизом муреинлипопротеинов. Таким образом, P1 является ферментом N-ацетил-β-глюкозаминидазой [Feber D. M., Brubaker R., 1979]¹.

3.8.8. ФИБРИНОЛИЗИН И ПЛАЗМОКОАГУЛАЗА

Оба свойства чумного микроба, отличающие его от двух других иерсиний, к числу «классических» факторов вирулентности не относятся. Тем не менее, по нашему мнению, они имеют непосредственное отношение к патогенезу чумы. Есть и другие основания рассматривать их именно в этой главе (см. ниже).

Анализируя особенности патологической анатомии при чуме, В. Н. Лобанов (1956) писал: «Почти все исследователи отмечают, что при окраске органов на фибрин они или получали отрицательные результаты, или обнаруживали фибрин в незначительных количествах». Говоря о первичной легочной чуме, он вновь подчеркивал, что «авторами ряда работ было отмечено полное или почти полное отсутствие фибрина в легких...». Собственные исследования В. Н. Лобанова привели его к подобному же заключению.

Особый интерес представляют указания на отсутствие фибрина при чуме даже в тромбах, расположенных в капиллярах и сосудах большого калибра [Кишенский Д. П. и др., 1911; Лобанов В. Н., 1956; Albrecht H., Gohn A., 1898].

Вполне естественно поэтому, что давно уже возникло подозрение о наличии у *Y. pestis* фибринолизина. В конце концов это подтвердил Madison [1936; цит. по Pollitzer R., 1954]. По его данным, наиболее чувствительным к фибринолитическому фак-

¹ Вопрос о P2 в общем остался нерешенным. Даже у самих авторов нет уверенности о том, что он является истинным бактериоцином [дискуссию см. в работах И. В. Домарадского, 1971].

тору чумного микроба оказался фибрин крысы. Приблизительно в 6 раз менее чувствителен был фибрин человека и морской свинки. Еще большей резистентностью обладал фибрин земляной белки, а также кошки, кролика, коровы и, наконец, обезьяны. Фибрины лошади, барана и свиньи не лизировались вовсе.

Позднее заключение Madison о способности чумного микроба лизировать фибрин было подтверждено другими авторами.

Изучив 114 штаммов чумного микроба различного происхождения и различных сроков хранения, из которых 4 штамма оказались фибринолитически неактивными, Г. А. Яромюк (1964) пришла к выводу, что фибринолитическая активность является одним из наиболее постоянных свойств чумного микроба, присущих как высоко-, так и слабовирулентным штаммам. В отличие от чумного микроба возбудитель псевдотуберкулеза способностью к фибринолизину не обладал. Последнее заключение было сделано на основании изучения 62 штаммов, из которых 28 были музейными, а остальные свежeweыделенными.

Более детальные исследования [Домарадский И. В., Яромюк Г. А., 1960] привели к выводу о тесной связи чумного фибринолизина с микробной клеткой, чем он существенно отличается от стрептокиназы и стафилокиназы.

Как показали наши последующие опыты, фибринолизин чумного микроба сохраняется при лиофилизации клеток и является весьма термостабильным фактором. В этом отношении он оказался сходным со стрептокиназой.

Исследования чувствительности свободного от сыворотки крови фибрина и фибрина плазмы к фибринолитическому фактору чумного микроба выявили существенные различия в степени лизиса этих субстратов.

Фибрины крови человека и животных, полученные коагуляцией очищенных фибриногенов гомологичными тромбинами, лизировались чумным микробом независимо от их видовой принадлежности. Фибринолитический фактор чумного микроба вызывал лизис не только фибрина, но и фибриногена, который превращался в несвертывающийся под действием тромбина белок.

В противоположность очищенному неочищенный фибрин человека или животных обнаруживал резкие видовые колебания чувствительности к фибринолитическому фактору чумного микроба. Например, неочищенный фибрин человека, морской свинки и кролика лизировался сравнительно легко, тогда как лизис неочищенного фибрина свиньи или барана происходил только в присутствии очень большого числа клеток чумного микроба.

Неодинаковую чувствительность неочищенного и очищенного фибрина человека и животных к фибринолитическому фактору

чумного микроба мы связали с наличием в сыворотке крови фибринозащитных субстанций или ингибиторов плазмينا — фибринолитического фермента крови, концентрация которых в крови человека и животных колеблется в широких пределах. Как показали наши опыты, ингибиторы плазмينا в крови животных, невосприимчивых к чуме, маскируют истинную чувствительность их фибрина к фибринолитическому действию чумного микроба¹.

Фибринолизин чумного микроба нам удалось солиubilизировать растворами тиоционата калия по Эмису или с помощью мочевины и доказать при этом отсутствие его связи с одним из токсинов. Это же дало возможность приступить к выяснению механизма действия фибринолизина. В итоге многочисленных опытов было показано, что на самом деле фибринолизин чумного микроба не является фибринолизином как таковым, а относится к числу активаторов плазминогена. Однако как активатор плазминогена он отличается от стрептокиназы и стафилокиназы: стрептокиназа для активации плазминогена быка нуждается в присутствии проактиватора, содержащегося в человеческой крови, а стафилокиназа вообще не активирует бычий плазминоген. Напротив, чумной «фибринолизин» обнаруживал большое сходство с активаторами плазминогена, которые встречаются в тканях животных [Яромюк Г. А., Домарадский И. В., 1960].

В настоящее время результаты наших работ по чумному «фибринолизину» признаны во всем мире и рекомендуются даже в качестве диагностического теста [Bahmanyar M., Cavanaugh D. C., 1976]².

После выявления у чумного микроба внехромосомных генетических элементов было установлено, что вирулентность чумного микроба неразрывно связана с наличием у него самой мелкой плазмиды, положение на которой гена «фибринолизина» точно локализовано А. Л. Мельниковым [дис. ... канд. биол. наук, закрытая, 1987] и многими другими исследователями в России и за рубежом. Тогда же было установлено, что один и тот же ген *pla* кодирует образование активатора плазминогена и плазмокоагулазы [Sodeinde O. A., Goguen J. D., 1988].

Имеет ли «фибринолизин» отношение к тем патологоанатомическим находкам при чуме, о которых говорилось выше, до

¹ Именно недостаточный учет этих данных позволил А.С.Квашниной (1941) утверждать, будто восприимчивость к чуме связана с чувствительностью фибрина их крови к фибринолитическому фактору чумного микроба.

² Для этой цели используется бычий фибриноген, который всегда содержит следы плазминогена.

сих пор неясно. Однако его значение для патогенности чумного микроба становится все более явным. На одну из возможных функций фибринолизина указала еще Г. А. Яромюк (1964). Ссылаясь на литературные данные об участии плазмина в повышении проницаемости тканей, она писала, что «фибринолизин» не только участвует в «локальном фибринолизе в очагах воспаления, но играет также роль «фактора распространения». Эта гипотеза хорошо восполняла тот пробел в наших знаниях о чумном микробе как о высокоинвазивном микроорганизме, который возник после доказательства отсутствия у него гиалуронидазы [Домарадский И. В., 1966]. И эта точка зрения разделяется зарубежными авторами. Так, например, меньшую, чем у чумного микроба инвазивность возбудителя псевдотуберкулеза R.Brubaker (1967) объяснял отсутствием у него «фибринолизин-коагулазных» энзимов.

Прямые указания на значение *pla*-гена для вирулентности чумного микроба получены О.А.Содинде и соавт. (1992). Для мышечной клетки чумного микроба, утратившие плазмиду с мол.м. 9,6 мДа, но несущие клонированный ген *pla*, оказались столь же вирулентными, как и клетки с этой плазмидой.

Далее выяснился весьма любопытный факт, биологическую целесообразность которого объяснить не так легко. Дело в том, что, как уже указывалось, присущая всем иерсиниям плаزمиды — *rCsd* обладает набором детерминант для синтеза LCR-белков. Однако у возбудителя чумы набор этих белков всегда бывает намного меньше, чем у *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*. Как оказалось, причина этого кроется в наличии другой плазмиды — *Pst*, а точнее, в кодируемом ею активаторе плазминогена, которому и приписывают участие в посттрансляционной деградации белков внешней мембраны [Sodeinde O.A. et al., 1988]. Мутации в гене *pla* предотвращают этот процесс, а штамм с клонированным геном *pla* столь же «агрессивен», как и штамм с плазмидой *Pst*. По данным R. Brubaker и соавт. (1987), то же происходит с V-антигеном чумного микроба, который в процессе очистки распадается на антигены с меньшей мол.м. Каким образом активатор плазминогена вызывает деградацию белков, нам пока непонятно. Однако О.А.Содинде и соавт. (1992) называют продукт гена *pla* «активатором плазминогена с необычными кинетическими свойствами», который может даже расщеплять в специфических участках компонент С3 комплемента.

Относительно недавно наши работы о чумном активаторе плазминогена получили неожиданное развитие. Как установил К. Kuusela (1996), на поверхности таких клеточных структур, как фимбрии и флагеллы кишечной палочки или М-подобные белки ряда грамотрицательных и грампозитивных бактерий, имеются

специфические рецепторы плазминогена. Связывание с этими рецепторами не препятствует активации плазминогена соответствующими активаторами и превращению его в плазмин. Одновременно эти рецепторы связывают ингибитор-2 плазмينا и макроглобулин-2. Данные о том, что расположенный на поверхностях клеточных структур плазмин позволяет бактериям *in vitro* разрушать внеклеточные матричные структуры и проникать сквозь искусственные мембраны, являются основанием для того, чтобы рассматривать прокариотические рецепторы плазминогена как новый патогенетический фактор или фактор вирулентности бактерий.

Поскольку фибринолиз, обусловленный чумным микробом, тесно связан с его способностью вызывать также коагуляцию плазмы крови, целесообразно рассмотреть и этот вопрос в данном разделе.

Впервые способность чумного микроба вызывать свертывание плазмы крови была установлена Е. Jawetz и К. Meyer (1944). По их данным, эта способность *Y. pestis* выявляется только при использовании плазмы крови кролика и морской свинки. Так как Е. Jawetz и К. Meyer испытывали лишь цитратную плазму, D. M. Eisler [1961; цит. по Домарадскому И. В., 1966] изучил процесс свертывания более подробно. В итоге он установил следующее: 1) авирулентный штамм чумного микроба A1122 свертывал неразведенную плазму крови человека, стабилизированную цитратом или оксалатом, и не вызывал этого эффекта в гепаринизированной плазме; 2) разведенная цитратная плазма (1:10) также подвергается свертыванию, хотя и менее полному и в более поздние сроки, чем неразведенная плазма, в то время как разведенная оксалатная плазма не коагулировала вовсе; 3) наибольшей коагулазной активностью отличались культуры чумного микроба, выращенные на сердечно-мозговом бульоне; 4) оптимальной являлась концентрация цитрата, равная 2 мг на 1 мл плазмы; 5) коагулазная активность свойственна только микробным клеткам; в фильтратах бульонных культур она не обнаруживается¹.

Помимо штамма A1122, коагулазная активность была констатирована D. M. Eisler у 23 штаммов чумного микроба, но какой-либо связи ее с вирулентностью отметить не удалось.

Поскольку фибринолитическая и плазмокоагулирующая активность чумного микроба направлена на один и тот же субстрат, представлялось интересным исследовать взаимосвязь между этими видами активности у различных штаммов чумного микроба. Для этой цели нами была использована в основном цитратная

¹ Наши данные о тесной связи фибринолизин-коагулазной системы с клеточной стенкой позднее были подтверждены S.C.Straley и R.Brubaker (1982).

плазма человека, кролика и морской свинки [Домарадский И. В. и др., 19636]. Всего для опытов было взято 116 фибринолитически активных и 57 неактивных штаммов чумного микроба различного происхождения, сроков хранения и вирулентности. Результаты наших опытов широко известны. Поэтому останавливаться подробно на них мы не будем. Однако на некоторых данных следует заострить внимание.

Прежде всего, важно подчеркнуть, что фибринолитическая активность чумного микроба всегда сопровождается его способностью коагулировать плазму, и наоборот. Раньше это было довольно трудно понять, но теперь, спустя годы, объяснение нашлось: ведь тот и другой признак чумного микроба кодируется одним и тем же геном *pla* плазмиды Pst. Благодаря этому стали понятны еще два факта, а именно причина одновременной утраты обоих признаков и характер связи их с вирулентностью чумного микроба. Более того, сейчас мы уже можем объяснить отсутствие фибринолизин-коагулазной системы у полевоочных штаммов чумного микроба из Закавказского высокогорного очага чумы, отличающихся «избирательной вирулентностью».

Данные о том, что ген *pla* кодирует синтез фибринолизин-коагулазной системы чумного микроба, недавно послужили поводом для очень интересной гипотезы. По мнению К. А. McDonough и S. Falkow (1989), продукт гена *pla* является одним и тем же белком, а появление у него той или иной активности осуществляется на посттрансляционном уровне и зависит от температуры среды: появлению коагулазной активности способствует температура ниже 25 °С, а фибринолитической — выше 30 °С. Авторы не исключают, что альтернативные формы продукта гена *pla* необходимы микробу для блокирования у блох, связанного со свертыванием крови, и заражения животных, при котором сгусток должен лизироваться. К сожалению, ни Г. А. Яромюк, ни другим исследователям расшифровать механизм свертывания плазмы чумным микробом не удалось. Г. А. Яромюк усматривала некоторое сходство между этим процессом и тем, который наблюдается при наличии коагулазопозитивных стафилококков. Если бы это подтвердилось, то можно было бы говорить о чумной коагулазе как о своего рода активаторе протромбина или аналоге тканевых тромбопластинов.

Наконец, следует подчеркнуть, что фибринолизин-коагулазная система чумного микроба неразрывно связана с его способностью образовывать пестицин I, что впервые было установлено Е. Г. Кольцовой. Ей же, как указывалось выше, принадлежит заслуга передачи всех трех признаков от чумного микроба кишечной палочке.

3.9. ПРИНЦИПЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЧУМЫ

3.9.1. МИКРОСКОПИЯ И ВЫДЕЛЕНИЕ КУЛЬТУРЫ

При исследовании любого подозрительного материала применяют микроскопию, посевы на питательные среды и постановку биопроб, а для поисков больных чумой грызунов в природе и для ретроспективной диагностики чумы (в том числе у людей) — серологические методы (см. раздел 4.6). Для идентификации применяют разнообразные методы, позволяющие возможно полнее охарактеризовать выделенную культуру.

Микроскопия до сих пор не утратила своей ценности. Во время вспышек среди людей или эпизоотий он часто дает возможность поставить предварительный диагноз по наличию в мазках биполярно окрашенных микробных клеток (см. рис. 6 и 7). Для этого лучше всего окрашивать мазки синью Леффлера или краской Wayson. Очень важно, чтобы мазки готовили и фиксировали как можно быстрее после взятия материала. Иначе биполярная окраска становится менее заметной. Кстати, биполярно окрашиваются клетки не только чумного микроба, но и некоторых других грамотрицательных бактерий, например *Pasteurella multocida* [Домарадский И. В., 1971], поэтому при массовых исследованиях грызунов и блох на чуму нецелесообразно применять «классическую» микроскопию [Голубинский Е. П. и др., 1989].

Заслуживает внимания флюоресцентно-серологический метод, обладающий высокой чувствительностью, а подчас и специфичностью (особенно в непрямом варианте). Однако для его осуществления необходимы люминесцентный микроскоп и надлежащие диагностикумы. Последние представляют собой меченные флюоресцеин-изотиоцианатом натрия кроличьи антитела к капсульному антигену чумного микроба (для прямого варианта) или немеченые антитела к капсульному антигену и меченые антикроличьи иммуноглобулины (для непрямого варианта). Как и при обычной окраске, чумной микроб выявляется в мазках, приготовленных из материала от больных, из органов животных или эктопаразитов, но только результаты при этом оценивают по яркости люминесценции. Специфичным считается свечение с яркостью в 4 или 3 плюса.

К недостаткам флюоресцентно-серологического метода следует отнести его ненадежность в случае атипичных штаммов. От этого недостатка А. Phillips и соавт. (1988) пытались избавиться путем замены поликлональных антител моноклональными (в прямом варианте), однако свечение оказалось очень слабым. В то же время П. И. Анисимов и соавт. (1983) утверждают, что моноклональные антитела выявляют только чумной микроб и «не

реагируют в рабочем разведении с близкородственными в антигенном отношении бактериями» (даже в прямом варианте).

В настоящее время люминесцентный метод используется лишь в стационарных условиях, когда есть возможность предварительно подрашивать уже изолированные культуры при температуре 37 °С, от чего метод теряет «экспрессность» и превращается в один из способов идентификации.

Исследование материала путем посевов остается основным способом диагностики чумы, но эффективность этого метода во многом зависит от качества питательных сред. Поэтому надежнее всего использовать стандартные питательные среды.

Из питательных сред при анализах на чуму рекомендуется применять питательный агар типа Хоттингера или Мартена, кровяной агар или агар из настоя бычьего сердца и соответствующие бульоны [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992; Bahmanyar С., Cavanaugh D. С., 1976]. Кроме того, особенно в полевых условиях, ВОЗ рекомендует применять дезоксихолатный агар, так как при этом не требуется стерилизации, и чумной микроб может быть изолирован даже при комнатной температуре.

Для повышения «чувствительности» плотных питательных сред в качестве стимуляторов роста чумного микроба часто добавляют гемолизированную кровь и сульфит натрия, а для подавления посторонней микрофлоры (протей и некоторых других бактерий) — геницианвиолет или борную кислоту [Туманский В. М., 1958; Николаев Н. И., 1968; Апарин Г. П., Голубинский Е. П., 1989]. Если же в исследуемом материале предполагается наличие бактериофага, могущего помешать выделению *Y. pestis*, то посевы производят на плотные среды с антифаговой сывороткой (2 капли сыворотки тщательно растирают по поверхности агара).

Обычно загрязненный материал (мокрота, пунктаты из бубонов, кусочки органов от трупов и грызунов и пр.) наносят на плотные среды, поскольку в жидких средах чумной микроб не выдерживает конкуренции с посторонней микрофлорой. В жидкие среды засевают только кровь, взятую с соблюдением правил асептики; при этом соотношение объема крови и бульона должно быть не менее 1:10.

Посевы инкубируют при температуре 37 °С [Bahmanyar С., Cavanaugh D. С., 1976] или 26—28 °С [Николаев Н. И., 1968; Апарин Г. П., Голубинский Е. П., 1989] и просматривают каждый день. При наличии чумного микроба уже через 12—14 ч на плотных средах отмечается его рост в виде «битого стекла» и мелких, плоских, прозрачных колоний — «кружевных платочков»; через 24—48 ч появляются оформленные колонии (см. рис. 8). На дезоксихолатном агаре рост становится заметным не ранее 2 сут, когда обнаруживаются мелкие, красноватые колонии. Первые

признаки роста в бульоне — нежные хлопья на дне пробирки; они появляются позже, чем признаки роста на агаре. Для выделения культуры каплю бульона растирают по поверхности плотных питательных сред.

Остановимся еще на одном из методов, который позволяет быстро, в момент выделения, отличить неполовочью разновидность чумного микроба от его «двойника» — *Y. pseudotuberculosis*. Для этого поверх колоний на плотную питательную среду наливают тонкий слой того же, но полужидкого (0,7 %) агара, в который предварительно вносят культуру штамма *Y. pseudotuberculosis* серотипа I и чашки инкубируют 24 ч при температуре 37 °C. Отбирают колонии с первого слоя среды, вокруг которых видны четкие зоны лизиса *Y. pseudotuberculosis*. Необходимо, однако, помнить, что лизис последнего могут вызывать, помимо чумного микроба, также *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* и некоторые виды аэробных бацилл [Bahmanyar C., Savanaugh C. D., 1976]. Подозрительные колонии отсеивают для идентификации.

Поскольку нередко выделить чумной микроб путем прямого посева не удается, при исследовании больных или трупов обязательной является постановка биопроб [Николаев Н. И., 1968]. При этом для заражения лучше использовать два вида подопытных животных — морских свинок и белых мышей. Морские свинки имеют ряд преимуществ перед белыми мышами, но нечувствительны к заражению штаммами Алтайского, Закавказского нагорья, гиссарского или улегейского происхождения. В то же время белые мыши высокочувствительны к «мышинному» токсину и могут погибать от токсикоза еще до развития картины инфекции [Апарин Г. П., Голубинский Е. П., 1989]. Допускается также ставить биопробы на диких грызунах, выловленных в тех же местах, где проводился забор материала, и выдержанных в лаборатории не менее 30 сут, но только если они дают отрицательный результат при предварительном определении антител к FI [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992].

Способ заражения животных исследуемым материалом определяется степенью возможного загрязнения его посторонней микрофлорой. Когда материал свободен от загрязнений, например кровь больного, пунктат из не вскрывшегося бубона или содержимое везикулы, пользуются методами подкожного, внутрикожного или внутрибрюшинного заражения; если же исследуют мокроту, слизь из зева, трупный материал или вытяжку из почвы, то их втирают в скарифицированную кожу морских свинок («австрийский» метод). Иногда для повышения вероятности последующего выделения чумного микроба подкожное заражение животных комбинируют с введением эмульсии яичного желтка. В практике работы противочумных учреждений Сибири

сухой желток используется с 1963 г. [Апарин Г. П., Голубинский Е. П., 1989]. Кроме того, для этих целей можно применять гидрокортизон или холерный экзотоксин [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992].

Гибель биопробных животных наступает в разные сроки, в зависимости от содержания микробов в исследуемом материале и способов заражения. Дольше других живут морские свинки, зараженные «австрийским» способом (до 7—9-го дня), а мыши обычно погибают раньше, чем морские свинки. Так как некоторые животные иногда выживают, то рекомендуется их забивать на 7—10-й день после заражения.

Типичные для чумы патологоанатомические изменения (см. раздел 4.2) в зависимости от места инфицирования локализуются или во внутренних органах, или в подкожной клетчатке и регионарных лимфатических узлах, причем характер и интенсивность этих изменений во многом обуславливаются продолжительностью жизни животных.

В мазках-отпечатках из органов животных обнаруживается большое число биполярно окрашенных, овоидных палочек, а посевы дают обильный рост чумного микроба.

В тех случаях, когда рост возбудителя чумы в прямом посеве исследуемого материала отсутствует, а биопробные животные погибли, взвесь его органов вводят второму биопробному животному и исследование этого животного проводят так же, как и первого.

3.9.2. ИДЕНТИФИКАЦИЯ КУЛЬТУРЫ

Комитет экспертов ВОЗ по чуме предложил для идентификации *Y. pestis* следующие критерии:

- ▲ наличие в мазках грамтрицательной, лишенной жгутиков (неподвижной) палочки с выраженной биполярной окраской;
- ▲ отсутствие спор;
- ▲ хороший рост на обычных питательных средах даже при ограничении доступа кислорода;
- ▲ ферментация глюкозы, но не сахарозы, лактозы и рамнозы
- ▲ положительная реакция на эскулин, но не мочевины;
- ▲ чувствительность к чумному бактериофагу при температуре 22 °С;
- ▲ патогенность для лабораторных животных (белых крыс, мышей и морских свинок) при введении любым способом в умеренных дозах.

В нашей стране рекомендуют другие критерии [Тинкер И. С. и др., 1970; Апарин Г. П., Голубинский Е. П., 1989; Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992]:

- ▲ типичная морфология клеток в мазках;
- ▲ морфология колоний на агаре и характер роста в жидких питательных средах;
- ▲ отсутствие подвижности;
- ▲ чувствительность к псевдотуберкулезному и чумному фагу, включая диагностический фаг Л-413;
- ▲ отсутствие газообразования и характерное изменение среды Тимофеевой-Головачевой;
- ▲ неспособность ферментировать рамнозу и расти из малых посеваемых доз на беспептонном агаре;
- ▲ вирулентность для морских свинок;
- ▲ наличие капсульного антигена (FI) и P1.

Естественно, что при идентификации культур следует учитывать и те особенности культур чумного микроба, о которых говорится в разделах 3.1 и 3.4.

Перечисленных выше критериев обычно достаточно, чтобы отличить *Y. pestis* от других бактерий.

Чумной микроб отличается от кокков по морфологии клеток в мазках; от бактерий кишечно-тифозной группы — биохимическими свойствами и особенностями роста на питательных средах, а также патогенностью для лабораторных животных; от листерий и эризипелотрикссов — по мазкам и характеру роста, в том числе на среде Тимофеевой-Головачевой; от возбудителя туляремии — по отсутствию роста последнего на обычных питательных средах. Не сложна также дифференциация *Y. pestis* от *P. multocida* и других пастерелл [Домарадский И. В., 1971], а также *Y. enterocolitica*, *Y. intermedia*, *Y. ruckeri*, *Y. frederiksenii* и *Y. kristensenii*. Однако сложнее дело обстоит, когда нужно бывает отличить чумной микроб от *Y. pseudotuberculosis*. Необходимость в этом возникает, в частности, при исследовании грызунов, объектов окружающей среды и пищевых продуктов [Сомов Г. П., Литвин В. Ю., 1988]. Эта необходимость в первую очередь обусловливается тем, что в ряде случаев ареалы чумы и псевдотуберкулеза перекрываются, например, во Вьетнаме [Кнарр W., 1969] или Сибири [Налетова Л. Е. и др., 1984] и Средней Азии [Радченко Г. А. и др., 1984]. В подобных случаях нередко от одних и тех же грызунов одновременно выделяются *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis* [Карпузиди К. С., Дрожевкина М. С., 1941; Шамова А. М., 1959; Радченко Г. А. и др., 1984]. Кроме того, нельзя исключать завоз чумы, где псевдотуберкулез эндемичен. Именно так, по-видимому, обстояло дело в Санкт-Петербурге (Ленинград) в 50-х годах, когда от крыс там изолировали микроб, который в момент выделения рассматривался как *Y. pseudotuberculosis* [Сомова Н. М., Сергеев Н. А., 1957], а в последующем был отнесен к виду *pestis* [Тимофеева Л. А. и др., 1962]. Отсутствие разлитой эпизоотии чумы в Ленинграде в этом

случае можно связать с тем, что соответствующие штаммы оказались авирулентными.

Напомним также, что с конца 50-х годов стала известна новая форма псевдотуберкулеза — скарлатиноподобная лихорадка, вызывающая большие вспышки на Дальнем Востоке и в некоторых других районах России [Сомов Г.П. и др., 1990], а недавно описанная и на Западе [Krober M. et al., 1983]. Мы подчеркиваем это потому, что ранее наличие вспышек можно было считать характерным для чумы, но не для псевдотуберкулеза, относящегося к неконтагиозным инфекциям. Таким образом, до некоторой степени утратил дифференциальное значение такой признак чумы, как эпидемичность.

Еще одной иллюстрацией затруднений, которые иногда встречаются на пути дифференциации *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis*, является случай, описанный S.Quan и соавт. (1965). В их статье речь шла о штаммах, выделенных на Аляске от *Lepus americanus*. Эти штаммы были зарегистрированы ВОЗ как *Y. pestis*, но при тщательном изучении авторами статьи оказались *Y. pseudotuberculosis*. Ошибка была связана с тем, что первоначальное заключение основывалось только на результатах люминесцентно-серологического анализа.

Заметим, однако: если имеют дело с неизмененными штаммами возбудителя псевдотуберкулеза, то для отличия от них штаммов чумного микроба достаточно тестов, указанных выше. В сомнительных же случаях дополнительную информацию можно получить на основе данных табл. 18.

Таблица 18. Признаки дифференциации *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis*

Признак	<i>Y. pestis</i>	<i>Y. pseudotuberculosis</i>
Ферментация глицерола	Есть/нет	Есть
мелибиозы	» »	»
рамнозы	Чаше нет	»
Уреаза	Обычно нет	»
Глюкозо-6-фосфатде- гидрогеназа	Нет	»
Гамма-глутаматтранс- аминаза	»	»
Аденин-аминогидролаза	»	»
Изоцитратлиаза	Чаше есть	Чаше нет
P1	Есть/нет	Нет

Признак	<i>Y. pestis</i>	<i>Y. pseudotuberculosis</i>
Фибринолизин	•	•
Плазмокоагулаза	•	•
FI	Есть	•
«Мышиный» токсин	•	•
Подвижность при 20—25°	Нет	Есть
Патогенность для птиц	•	•

Примечания. 1. Об отношении чумного микроба к мочеvine см. с. 60
 2. Наличие пестицина I и фибринолизинкоагулазной системы у чумного микроба зависит от происхождения штаммов.

Другие лабораторные методы диагностики чумы см. в разделе 4.6.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЧУМЫ

4.1. ОБЩАЯ КАРТИНА ПАТОГЕНЕЗА

Заражение человека чумой может происходить через различные входные ворота: кожу, слизистые оболочки глаза, полости рта, ротоглотки, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, что в значительной мере определяет клиническую форму заболевания. Тем не менее независимо от места и характера первичных изменений все формы имеют выраженную тенденцию к генерализации процесса, которая часто приводит к сепсису.

Как указывал В. Н. Лобанов (1956), «в подавляющем большинстве случаев в области заражения не происходит видимых изменений. Правда, известны отдельные вспышки и эпидемии, при которых первичные изменения кожи наблюдались у большого числа больных». К ним, в частности, относятся вспышки, описанные Т. Butler (1983). В общем, по данным Г. П. Руднева (1938), на долю кожной формы чумы приходится лишь 3—4 % всех случаев. Причина этого до сих пор неясна. Возможно, прав был Н. Н. Жуков-Вережников (1945), который связывал отсутствие местных изменений с «фибринолизмом» чумного микроба, препятствующим образованию «более или менее плотной фибринозной структуры воспалительного очага». Действительно, многие исследователи, занимавшиеся патологической анатомией чумы, неоднократно отмечали почти полное отсутствие фибрина в воспалительных очагах.

Из всех кожных проявлений при чуме наиболее примечательным является карбункул. Его развитию предшествует подвижный инфильтрат, довольно отчетливо выступающий над поверхностью кожи. Затем вокруг него образуется обширный отек. Очаг становится плотным, напряженным, над ним возникает пузырька или папула, а позднее он подвергается некрозу.

Согласно Н. Н. Жукову-Вережникову (1945), последующее развитие бубонной чумы осуществляется путем переноса ее возбудителя: а) током лимфы от места внедрения в организм до регионарного фагоцитарного барьера — лимфатического узла; б) кровью — от регионарного лимфатического узла до «кровеносного барьера» ретикулоэндотелиальной системы — селезенки и

печени (стадия бактериемии); в) от селезенки и печени до «забарьерных клеточных систем» (генерализация).

Заболевание может остановиться на любой стадии, но все же «чаще имеется тенденция к переходу в третью».

Проникнув в регионарный лимфатический узел, микроб интенсивно размножается и вызывает воспалительный процесс с геморрагической инфильтрацией, который захватывает все соседние лимфатические узлы и прилегающую к ним подкожную клетчатку; образуется своеобразный конгломерат, составляющий первичный бубон первого порядка. Если же *Y. pestis*, прорвав этот барьер, током лимфы переносится в другие лимфатические узлы и вызывает в них воспаление, то возникают первичные бубоны второго порядка. Число лимфатических узлов, вовлекаемых в патологический процесс, варьирует и зависит от «той площади, с которой собирает лимфу данный узел» [Руднев Г. П., 1970], а их локализация связана с местоположением входных ворот, которые из-за частого отсутствия лимфангитов при чуме иначе выявить трудно. Более тяжелым считается прогноз при развитии шейных (они чаще бывают у детей), подмышечных и паховых бубонов.

В процессе развития бубонов наряду с экссудативными изменениями обычно происходит гиперплазия элементов РЭС, сопровождающаяся некробиозом и некрозом. При этом бубоны буквально заполнены микробами, которых особенно много в субкапсулярных синусах [Высокович В. К., 1897; Кишенский Д. П. и др., 1911; Пожариский И. Ф., 1911; Лобанов В. Н., 1956, и др.]. Аналогичная картина наблюдается в клетчатке, окружающей бубоны. В ней к тому же скапливается большое количество серозного или геморрагического экссудата, расслаивающего ткани. Здесь также видны огромные скопления бактерий, располагающиеся главным образом вокруг сосудов и капилляров. В последующем, если больной не погибает, может начаться нагноение бубонов. Некоторые авторы, например Т. Аоуата (1896), полагают, что это обуславливается не возбудителем, а вторичной микрофлорой. По данным В. Н. Лобанова, гнойная инфильтрация встречается очень редко; напротив, постоянно отмечается полное или почти полное отсутствие полиморфно-ядерных лейкоцитов. На этом основании он считал отсутствие нагноения бубонов плохим прогностическим признаком.

Глубокие изменения в стенках кровеносных сосудов и капилляров в первичных бубонах в сочетании с множеством микробов внутри и вокруг них имеют важное патогенетическое значение как фактор, определяющий бактериемию и развитие сепсиса.

В отличие от первичных бубонов вторичные развиваются гематогенным путем, и их появление свидетельствует о начавшейся генерализации процесса. Вполне понятно поэтому, что они

могут возникать всюду, где есть лимфатические узлы. Впрочем, тут нельзя не отметить оригинальную точку зрения Г. П. Руднева (1970): «Бубоны (вторичные — *примеч. авт.*) могут быть не только бактериогенного (метастатического), но и токсигенного происхождения с отрицательными бактериологическими анализами...». Так или иначе, но изменения во вторичных бубонах бывают менее глубокими и обширными, чем в первичных. Как правило, вторичные бубоны не сопровождаются периаденитами, имеют меньшие размеры и бывают множественными. Причину этого легко понять, если вспомнить, что за генерализацией процесса часто следует летальный исход и вторичные бубоны не успевают полностью «созреть». Помимо вторичных бубонов, показателем начавшейся генерализации инфекции служит вовлечение в процесс печени и селезенки.

В вопросе о причинах генерализации процесса многое остается неясным. Возможно, одна из них кроется в особой вирулентности микроба, преодолевающего на своем пути все барьеры. Иногда генерализация наступает, когда первичные бубоны уже сформировались (вторичный сепсис), а в других случаях она развивается в первые часы или 1—2-й день от начала заболевания (первично-септическая форма).

Кроме сепсиса, следствием генерализации является вторичная пневмония. С позиций эпидемиологии это самое серьезное осложнение бубонной чумы, поскольку больной становится непосредственным источником инфекции, причиной возникновения первичной легочной чумы с аэрозольным механизмом передачи возбудителя. Недаром Г. П. Руднев (1938) вторичную пневмонию относил к «внешне диссеминированным» клиническим формам чумы.

Развитие пневмонии при чуме мы связываем с двумя причинами. Во-первых, ей всегда сопутствует бактериемия, вследствие которой попадающий в кровоток возбудитель прежде всего сталкивается с легочной тканью, где он задерживается лимфатическим аппаратом. Во-вторых, судя по экспериментальным данным [Домарадский И. В., 1966], большую роль играет токсический фактор, для которого легкие являются *locus minoris resistentiae*. Последнее особенно важно. Иначе чем еще объяснить такие симптомы, как учащенное дыхание, чувство давления в груди во время вдохов, покашливание и рассеянные сухие хрипы в легких даже при неосложненной форме бубонной чумы? С интоксикацией же, скорее всего, связан и отек легких, который «иногда развивается совсем неожиданно и поразительно быстро» [Руднев Г. П., 1938]. На это указывали еще К. Г. Доризо и М. И. Исакович (1912), причем они подчеркивали, что «отек легких наступал и у таких больных, у которых не было явлений пневмонии». По наблюдениям Wu Lien-Teh и соавт. (1936), в

отдельных случаях отек легких может развиваться раньше, чем появляются бубоны, что расценивали как «пульмонарный» тип первичной пневмонии. Небезынтересно, что подобные поражения легких нередко наблюдаются и при экспериментальной чуме [Донсков В. В., 1944].

Долгое время считали, что основная причина гибели людей от чумы кроется в поражении сердца. «Чума убивает через сердце» — этот тезис красной нитью проходит через работы многих исследователей. Наряду с этим встречаются данные, согласно которым основная причина гибели людей усматривается в поражении сосудов.

Вопрос о том, что поражается в первую очередь — сердце или сосуды, имеет большое практическое значение, поскольку от правильного ответа на него зависит терапия больного. К сожалению, сердечную недостаточность с застоем крови в венах перед сердцем (выше сердца по току крови) и сосудистую недостаточность с уменьшением поступления крови к сердцу раньше не всегда могли строго разграничивать. Однако сейчас, когда стали доступны инструментальные методы обследования больных и проведены многочисленные эксперименты на животных [Домарадский И. В., 1966], основную причину расстройства кровообращения при чуме, как и при ряде других инфекций, стали относить к поражению сосудистого аппарата, а изменения деятельности сердца интерпретируют как результат развития *cor pulmonale*. Итак, подтверждается мнение многих старых авторов о том, что смерть при чуме наступает в результате коллапса.

Весьма вероятно, что развитие сосудистых расстройств при чуме в значительной мере определяется поражением надпочечников, впервые описанным А. Н. Червенцовым (1904) и позднее служившим предметом изучения на животных В. В. Донсковым (1939). По данным последнего, помимо разрушения клеток эндотелия капилляров, в глаза бросаются изменения в клетках паренхимы коры и мозгового вещества надпочечников (зернистая и вакуолярная дистрофия). Это особенно интересно в связи с данными А. Г. Кратина и В. П. Гольмова (1959), согласно которым при смертельной чумной интоксикации у белых крыс в надпочечниках снижается содержание адреналина. К сказанному надо добавить и данные Т. С. Montie (1981) о том, что «мышиный» токсин (см. выше) действует как β -адреноблокатор. Таким образом, поражения мозгового вещества надпочечников в сочетании с блокадой β -адренорецепторов токсином и повсеместными глубокими морфологическими изменениями в кровеносных сосудах вполне достаточно, чтобы объяснить причину коллапса при чуме.

В отличие от отечественных авторов, выявивших изменения в корковом веществе надпочечников, N. J. Ehrenkranz и

L. P. White (1954) на основании опытов на обезьянах с легочной чумой пришли к заключению о том, что кора надпочечников сохраняет свою функцию неизменной на протяжении всей болезни. Именно с этим они связывают отсутствие терапевтического эффекта от кортизона при чуме у людей и обезьян.

При вскрытии у больных чумой могут встречаться фибриновые тромбы в капиллярах клубочков извитых канальцев. Это очень сходно с тем, что отмечается в почках при генерализованном феномене Шварцмана, вызванном повторным введением эндотоксинов. Сходство картины поражения почек при чуме и феномене Шварцмана привело M. S. Finegold (1968) к предположению о том, что для больных чумой фатальным фактором является эндотоксемия, влекущая за собой развитие тромбоза в сосудах почек и других органах. Кстати, присутствие специфического эндотоксина в крови больных чумой доказано T. Butler и сотр. (1973).

При чуме всегда поражается печень, и клинически это выражается по-разному. Чаще на «заинтересованность» печени указывают ее увеличение и умеренный подъем уровня характерных ферментов, например глутамат-аспартат-трансаминазы, и концентрации билирубина в крови, а в тяжелых случаях — явления печеночной недостаточности. У коматозных больных это даже приводило к ошибочному диагнозу синдрома Рейе [Butler T., 1983].

У некоторых больных при бубонной чуме отмечается спленомегалия, что неудивительно, если вспомнить о роли селезенки как важного барьера на пути распространения чумного микроба.

О состоянии костного мозга при чуме известно не так уж много. Из общих изменений, которые отмечены, обращают на себя внимание гиперплазия, гиперемия, кровоизлияния и обилие бактерий. К этому можно добавить указание М. Б. Станишевского (1911) на изменения клеточного состава костного мозга, выражающиеся в увеличении числа эозинофильных миелоцитов и мегакариоцитов, «иногда до громадного их числа». По мнению А. М. Скородумова и А. А. Стукова (1928), возникающие при бубонной чуме изменения в картине крови (появление мегало- и нормобластов, увеличение числа эозинофилов, палочкоядерных и юных форм) свидетельствуют о «чрезвычайной раздражительности» костного мозга, вызванной «чумным токсином».

Признаки поражения нервной системы являются постоянными спутниками чумы и наблюдаются во всех стадиях болезни. В тяжелых случаях они иногда настолько выражены, что налагают характерный отпечаток на всю клиническую картину [Афанасьев М. И., Вакс П. Б., 1904; Доризо К. Г., Исакович М. И., 1912; Широкогоров И. И., 1933; Скородумов А. М., 1937; Руд-

нев Г. П., 1938, и др.]. Однако патогенез нарушений функций нервной системы до сих пор изучен слабо. Тем не менее можно смело утверждать, что основную роль при этом играет интоксикация. Примечательно, что патологоанатомические изменения мозга у людей, умерших от чумы, обычно неадекватны клиническим нарушениям деятельности ЦНС [Тизенгаузен М., 1911].

Как указывал И. И. Широкогоров (1933), при сравнении картины бубонной чумы при различных эпидемиях обращают на себя внимание «различия в поражении нервной системы, стоящие в зависимости от неодинаковой токсичности микробов» и, кроме того, зависимость степени поражения нервной системы от тяжести заболевания [Златогоров С. И., 1915; Руднев Г. П., 1938].

Остановившись на описании поражений нервной системы, нельзя обойти молчанием такое грозное осложнение ее, как менингит, который в старое время вызывал массовую смертность; особенно часто от чумного менингита умирали дети. Поражение мозговых оболочек чаще всего присоединяется лишь через 1—2 нед от начала заболевания, но возможно и раньше. В последнем случае приходится говорить об особой форме чумы — менингеальной.

Помимо менингита, в качестве осложнений при чуме встречаются невриты, гемиплегии, пареплегии, параличи мягкого неба, лицевого, блуждающего и возвратного нервов с последующими афонией, мутизмом и афазией, а также психозы [Афанасьев М. И., Вакс П. Б., 1904; Широкогоров И. И., 1933; Скороумов А. М., 1937, и др.].

Патофизиологические аспекты экспериментальной чумной интоксикации рассматривались нами ранее [Домарадский И. В., 1966], и, хотя с тех пор прошло более 30 лет, добавить к ним даже сейчас почти нечего.

Нарисовав общую картину патогенеза чумы, следует остановиться на частных, но кардинальных вопросах.

4.1.1. ФАГОЦИТОЗ

По-видимому, разобраться во всех особенностях патогенеза чумы можно только в том случае, если помнить, что ее возбудитель относится к числу факультативных внутриклеточных паразитов, которые обладают механизмами, необходимыми для вхождения в клетки профессиональных фагоцитов и противодействия губительному влиянию внутриклеточных ферментов. Вероятно, вхождение чумного микроба в клетки осуществляется по «инициативе» микроба, путем так называемого «parasite-specified endocytosis» [Moulder J. W., 1985]. При этом процессе не требуется наличия у микроба специализированных органелл, что характерно, например, для малярийного плазмодия, но процесс

сопряжен с затратой энергии. Попав внутрь клетки, чумной микроб, чтобы выжить, из двух возможных путей — высвобождение из фаголизосомы и приобретение резистентности к лизосомальным ферментам — выбирает второй. После размножения в клетках и выхода из них он проникает в новые клетки. Таким образом, выживание внутри профессиональных фагоцитов является характерной особенностью вирулентных штаммов чумного микроба, отмеченной еще И. И. Мечниковым (1903) и подтвержденной Г. С. Кулешой (1915). Последний писал, в частности: «В некоторых случаях с самого начала воспаления наблюдается под влиянием агрессивной силы чумных бактерий превращение фагоцитоза, причем тела погибших фагоцитов превращаются в очаги, из которых бактерии прорастают в окружающую ткань».

Надо сказать, что сведения, получаемые от клиницистов и патологоанатомов относительно фагоцитоза при чуме и роли отдельных типов фагоцитов в борьбе с ее возбудителем, не всегда однозначны. Однако, по мнению В. Н. Лобанова (1956), эту неоднозначность нетрудно объяснить, если принять во внимание, что патологоанатомы, исследуя бубоны умерших от чумы людей, не имеют возможности наблюдать ранние изменения. «Явления фагоцитоза, — говорил он, — могут иметь место только в тех случаях, когда изменения не дошли до полного разрушения тканей и когда хотя бы в отдельных участках сохранились скопления пролиферирующих клеток ретикулоэндотелия». В этой связи более точная информация может быть получена на основании экспериментального изучения взаимоотношений мутантов чумного микроба с фагоцитами нормальных и иммунных животных *in vitro* и *in vivo*. Но и здесь мы сталкиваемся с рядом несоответствий и противоречий, в которых предстоит еще разобраться. С одной стороны, бесспорной является принадлежность чумного микроба к числу факультативных внутриклеточных паразитов, о чем мы говорили выше. С другой стороны, широко обсуждается вопрос об «антифагоцитарных» свойствах этого микроорганизма.

К основным антифагоцитарным факторам чумного микроба принадлежит FI. Одной из ее особенностей является то, что она образуется при 37 °C, а не при 26 °C. Поэтому в организме блох, имеющих температуру окружающей среды, микроб не образует капсулу и, следовательно, может захватываться лейкоцитами. Однако в организме теплокровного животного после нескольких циклов размножения оставшиеся живые клетки приобретают капсулу и становятся устойчивыми к фагоцитозу.

Подходы к выяснению механизма антифагоцитарной активности FI были найдены R. C. Williams и соавт. (1972). По их данным, он может заключаться во взаимодействии FI с термолабильными опсонинами сыворотки, в результате чего компо-

ненты C2 и C4, как и весь комплемент, инактивируются. Возможно, что здесь играет роль также антигенная мимикрия, о которой говорят V. Zav'yalov и соавт. (1996).

Существенное уточнение роли FI в фагоцитозе при чуме внесли W. A. Janssen и M. J. Surgalla (1969). Они показали, что даже бескапсульные вирулентные и авирулентные микробы способны выживать в нейтрофилах и макрофагах после инокуляции в перитонеальную полость морских свинок. Внутриклеточно расположенные микробы продолжали размножаться и после того, как фагоциты извлекали из организма животных и поддерживали *in vitro*. На этом основании авторы пришли к заключению, что выживание и размножение внутри фагоцитов для микроба более существенно, нежели противодействие захвату фагоцитами. Кстати, условия опытов W. A. Janssen и M. J. Surgalla весьма напоминают те условия, которые возникают при укусе животных блокированными блохами. Сходство усугубляется тем, что образование FI у использованных авторами штаммов наблюдалось лишь после того, как начиналось их размножение в фагоцитах. С этого момента начиналось беспрепятственное распространение бактерий в организме. Указанная последовательность событий согласуется с результатами опытов D. C. Cavanaugh и R. Randell (1959), показавших, что некапсулированные варианты чумного микроба захватываются нейтрофилами и погибают в них, однако часть клеток попадает в мононуклеарные фагоциты, благодаря чему и наступает заражение; если бы фагоцитоз осуществлялся только полиморфно-ядерными лейкоцитами, то трансмиссивный путь передачи чумы был бы невозможен (или малоэффективен). Не случайно поэтому столько усилий тратится на изучение взаимоотношений чумного микроба именно с макрофагами.

Как установили S. C. Straley и P. A. Harmon (1984a,b), в перитонеальных макрофагах мышей чумной микроб находится внутри фаголизосом и размножается в них, причем для этого не требуются такие детерминанты вирулентности микроба, как способность к пигментообразованию, Vwa или пестицин. Далее выяснилось, что плазида «вирулентности» требуется чумному микробу не столько для персистенции, сколько для размножения [Charnetzky W. T., Shuford W. W., 1985, 1986]. При этом особое значение имеет сохранение у плазмиды области, которая контролирует зависимость микроба от ионов кальция. Интересно также, что клетки чумного микроба с плазмидой «вирулентности» и без нее не различались по реакции на перекись водорода и супероксидный анион и что «окислительный взрыв» в случае обоих вариантов чумного микроба был значительно меньшим, чем при фагоцитозе кишечной палочки.

Несмотря на все сказанное, устойчивость чумного микроба к фагоцитозу не является абсолютной. Во-первых, даже в неим-

мунном организме фагоциты часто с ним «справляются». Во-вторых, как правило, эффективность фагоцитоза существенно возрастает по мере развития иммунитета. Для того чтобы понять причину этого, надо вспомнить некоторые особенности клеточного иммунитета, присущего, в частности, и чуме. Мы имеем в виду гетерогенность его макрофагального звена. Установлено, что свойства макрофагов варьируют в зависимости от вида и линии животных, от их локализации в данном организме и даже внутри одной и той же ткани; субпопуляции макрофагов существенно различаются по своей морфологии, размерам, фагоцитарной способности, экспрессии на поверхности Fc- и C3-рецепторов, антигенов Ia и дифференциации их по иммунорегуляторной активности [Кашкин К. П., Караев З. О., 1984; Шевак И. М., 1987; Паркер Ч. В., 1989, и др.]. Естественно поэтому, что в организме человека чумной микроб сталкивается с такой же ситуацией.

Как показала, в частности, Г. И. Васильева (1990), киллерная способность у альвеолярных макрофагов существенно ниже, чем у перитонеальных, что и объясняет более тяжелое течение легочной чумы¹. Впрочем, при оценке этих и подобных фактов следует иметь в виду, что опыты *in vitro* не полностью моделируют условия, возникающие в организме. Так, по данным T. W. Charnetsky и W. W. Shuford (1985), завершенность фагоцитоза в перитонеальной полости мышей была выше, чем в макрофагах, которые поддерживали *in vitro*. Очевидно, нужны были еще какие-то дополнительные «опсонизирующие» факторы. Об этом свидетельствует усиление киллерной активности макрофагов в процессе развития иммунитета, причем большое значение при этом имеет способ вакцинации.

По данным Г. И. Васильевой (1990), в случаях подкожной вакцинации животных живой вакциной EV усиление киллерной активности сопровождается изменением «композиции» субпопуляций перитонеальных макрофагов. В то же время у альвеолярных макрофагов при этом наблюдается «секвенционный» характер активации, не затрагивающий бактерицидную активность клеток и не сопровождающийся перераспределением их субпопуляций, хотя то и другое происходит при вакцинации через дыхательные пути.

От клеток макрофагальной системы полиморфно-ядерные лейкоциты отличаются большей однородностью и отсутствием прямых кооперативных связей с другими звеньями иммунной системы, но и их фагоцитарная активность возрастает по мере развития иммунитета. Здесь же вполне уместно указать, что анти-

¹ Справедливости ради следует отметить, что впервые на это обратили внимание М. П. Покровская и Л. С. Каганова (1945).

микробный потенциал лейкоцитов — напряженность их окислительного метаболизма, активность миелопероксидазы и степень бактерицидности катионного белка — Zh. M. Isin и B. M. Suleimov (1987) увязывают с видовой чувствительностью животных к чуме.

Между обоими типами фагоцитов имеется еще одно различие: макрофаги поглощают клетки чумного микроба независимо от того, при какой температуре они выращиваются (26 °C или 37 °C), тогда как нейтрофилы легче поглощают микробы и «расправляются» с ними, если их культивируют при 37 °C [Burgows T. W., Bacon G. A., 1956a; Cavanaugh D. C., Randall R., 1959; Janssen M. W., Surgalla M. J., 1969].

Относительно недавно появились данные о наличии у *Y. pestis* пилей адгезии, которые образуются микробом при pH, сравнимом с таковым в фаголизосомах. Образование пилей происходит через 18 ч от начала контакта «апилированных» клеток штамма EV с монослоем нативных (но не инактивированных) макрофагов из перитонеального экссудата мышей и морских свинок. Очищенные пили обладают цитотоксическим действием и тормозят переваривающую активность макрофагов [Водопьянов С. О. и др., 1985]. Отметим, что цитотоксическое действие чумного микроба на макрофаги было уже описано [Goguen J. D. et al., 1986], однако «материальный субстрат», ответственный за этот эффект, остался «за кадром». Если данные С. О. Водопьянова и соавт. (1985) подтверждаются, то можно будет говорить о наличии у чумного микроба еще одного фактора вирулентности. В то же время они послужат дальнейшим вкладом в идею о том, что свойства бактерий, о которых мы привыкли судить по результатам опытов *in vitro*, существенно отличаются от свойств, приобретаемых ими *in vivo* (см. раздел 4.1.3). Однако следует выяснить, какие взаимоотношения существуют между «пилями», описанными С. О. Водопьяновым и сотр., и теми, о которых говорится в разделе о рН6Ag.

4.1.2. ПРОБЛЕМА ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ЧУМЕ

Предположение о наличии токсина у *Y. pestis* возникло еще у А. Иерсена вскоре после открытия им этого микроба. «Токсин чумы существует, — писал он, — я мог бы его получить из культур, и я думаю его изучить позднее, но теперь (речь шла об эпидемии 1894 г. в Гонконге. — *Примеч. авт.*) чума слишком страшна, чтобы мы мечтали о чем-либо другом, как не о приготовлении противочумной сыворотки, не сосредоточившись на механизме ее действия [цит. по Шербачеву Д., 1901]. Тем не менее наличие токсина у чумного микроба было вскоре подтверждено рядом исследователей, из числа которых особого упоми-

нения заслуживают А. И. Желтенков (1940, 1946), A. Lustig и G. Galeotti (1897), H. Albrecht и A. Ghon (1898), Markl (1898) и E. Wernike (1898). Они доказывали наличие токсина разными методами, но общим в их работах было то, что к соответствующим препаратам были чувствительны все лабораторные животные. К сожалению, ни один из описанных тогда методов не был воспроизведен в последующем [подробнее об этом см. у Домарадского И. В., 1966].

Дискуссии вокруг чумного токсина продолжались до начала 50-х годов, когда, казалось, работа E. S. Baker и соавт. (1952) должна была положить им конец. Действительно, очень скоро после этого мышинный токсин (см. раздел 3.6) был очищен до гомогенного состояния и появилась возможность изучить механизм его действия. Однако результаты многочисленных исследований не оправдали надежд.

Как показали опыты S. Kadis и соавт. (1963, 1965) и J. H. Rust и сотр. (1963), мышинный токсин ингибирует дыхание митохондрий клеток миокарда, чувствительных к токсину мышей и морских свинок, но не действует на митохондрии миокарда крыс, собак и обезьян, которые к этому токсину резистентны. У чувствительных к токсину животных введение токсина вызывает изменение на ЭКГ сегмента *S — T*. Все это было расценено как результат торможения переноса электронов на уровне коэнзима Q и нарушения транспорта ионов кальция и неорганического фосфора. Однако для индукции указанных изменений в митохондриях требовались такие дозы токсина, которые сравнимы с летальными дозами для мышей. Поэтому возникло сомнение в том, что действительная причина гибели животных кроется в нарушении метаболизма миокарда. К тому же стало известно, что их смерть при экспериментальной интоксикации наступает на фоне расстройства периферического кровообращения [Hildebrand G. J. et al., 1966]. В итоге T. C. Montie и соавт. (1975), S. D. Brown и T. C. Montie (1977) выдвинули другую гипотезу.

Согласно новой гипотезе, «мышинный» токсин является антагонистом β -адреногенной активности и, вероятно, также антагонистом цАМФ. Основываясь на данных о том, что введение мышам 3 мкг токсина вызывает существенное уменьшение уровня глюкозы и жирных кислот в крови, они постулировали наличие у токсина выраженного инсулиноподобного эффекта. Однако измерение соответствующей активности показало, что при интоксикации в крови она не меняется. Введение отравленным мышам глюкозы или эпинефрина не отражалось на состоянии животных, но введение вместе с токсином дибутирил-цАМФ, глюкагона или кортизона уменьшало токсичность. Кроме того, токсин блокировал способность эпинефрина повышать в крови уровень глюкозы (сахара) и свободных жирных кислот. Все это

подтвердило мнение о том, что токсин является β -адреноблока-
тором.

Механизм анти- β -адреногенного действия токсина был под-
вергнут более подробному анализу. Когда холерный токсин вво-
дится животным, он вызывает повышение уровня цАМФ почти
во всех клетках за счет активации аденилатциклазы. Если одно-
временно с холерным токсином вводится летальная доза «мышь-
иного» токсина, то летальность у мышей уменьшается. Хотя
мышиный токсин предотвращает увеличение концентрации сво-
бодных жирных кислот в плазме, индуцируемое эпинефрином,
он не оказывает такого эффекта при наличии цАМФ, действу-
ющего, подобно эпинефрину. Эпинефрин и другие β -адренало-
вые агонисты в клетках, обладающих β -адреногенными рецеп-
торами, повышают содержание цАМФ. Поскольку токсин бло-
кирует действие эпинефрина, но не цАМФ, предполагается, что
точка приложения действия токсина лежит выше локализации
аденилатциклазы. Дальнейшие доказательства действия «мышь-
иного» токсина на цАМФ Т. С. Montie (1981) получил в опытах
на мышах, которым вводили сыворотку против цАМФ; чувстви-
тельность мышей к токсину при этом изменялась.

Для того чтобы лучше понять значение «мышьиного» токсина
в патогенезе чумы, из вирулентного штамма 358 чумного мик-
роба были селекционированы бескапсульные клоны, нетоксич-
ные для мышей. С одним из таких клонов В. Н. Метлин (1968)
провел опыты на мышах и морских свинках, которым вводились
разные дозы инфекта (от 2 до 200 Dcl). Против ожидания,
почти все подопытные животные погибли от типичной чумы.
На этом основании и на основе некоторых других данных
В. Н. Метлин пришел к выводу, что «мышиный» токсин, «во-
первых, не является ведущим фактором в патогенезе чумной
инфекции у белых мышей и морских свинок, во-вторых, не
определяет вирулентных свойств возбудителя чумы и, наконец,
практически не имеет значения в становлении противочумного
иммунитета при активной иммунизации указанных видов живот-
ных».

Несмотря на то что опыты В. Н. Метлина были обставлены
рядом контролей, их результаты считать достаточно убедитель-
ными нельзя, так как в них нельзя было исключить реверсии
свойств штаммов *in vivo*. Иначе пришлось бы признать, что в
патогенезе чумы не играет роли не только мышиный токсин, но
и FI. Для того чтобы разобраться в этом, надо было поставить
еще один контроль, а именно: исследовать культуры, выделен-
ные от павших животных, на наличие или отсутствие у них обоих
факторов. Уже после работы В. Н. Метлина (1968) стали извест-
ны факты о существовании в природе FI-штаммов чумного мик-
роба, сохраняющих частичную вирулентность, и о выделении

бескапсульных штаммов от больных людей и животных [Williams J. E. et al., 1975, 1978]. Не исключено, что то же относится и к «мышинному» токсину.

В общем, истинная роль «мышинного» токсина при чуме до сих пор не вскрыта. Неудивительно, что основное внимание исследователи переключили на чумной эндотоксин (ЛПС).

По данным D. A. Davies (1956), ЛПС чумного микроба обладает пирогенностью для кроликов и убивает мышей, хотя его токсичность намного меньше таковой других ЛПС. Интересно отметить, что очищенный ЛПС другого микроба, который ранее объединяли в один род с чумным микробом и который вызывал сходную клиническую картину заболевания у грызунов, а именно *Francisella tularensis*, столь же малотоксичен (собственные данные).

Последующее изучение ЛПС чумного микроба показало, что *in vivo* и *in vitro* он вызывает изменения, которые во многом сходны с таковыми в случае ЛПС других грамотрицательных бактерий, а именно «двугорбую» лихорадку у кроликов, летальный шок, повреждение сосудов и геморрагии в почках, печени и других органах, локализованные и общие реакции Шварцмана у кроликов, желатинизацию крабового лизата и активацию митоза в В-лимфоцитах селезенки мышей [Cocking E. C. et al., 1960; Walker R. V., 1968; Albizo J. M., Surgalla M. J., 1970]. Как и при других ЛПС, эффекты чумного ЛПС не выявляются после обработки его полимиксином [Butler T. et al., 1973].

При чуме все фагоцитирующие клетки крови, печени и селезенки буквально нафаршированы возбудителями, что способствует высвобождению огромных количеств эндотоксина. Под влиянием эндотоксина мононуклеарные фагоциты начинают синтезировать и секретировать пироген, который действует на гипоталамус, вызывая лихорадку, а тканевой тромбопластин запускает каскад реакций, способствующих внутрисосудистому свертыванию крови. Не остаются безразличными к эндотоксину и белки крови, включая компоненты комплемента и фактор Хагемана. В результате происходят, в частности, образование медиаторов гипотензии и диапедез лейкоцитов.

T. Butler (1983) особое значение придает эндотоксину как фактору, вызывающему местные и общие реакции Шварцмана, о чем уже говорилось выше.

В естественных условиях при участии блох заражение происходит внутрикожно. С места входных ворот током лимфы микробы переносятся в регионарные лимфатические узлы, где начинают интенсивно размножаться. В связи с этим лимфатические узлы становятся сенсibilизированными. В последующем при первых же клинических проявлениях заболевания (лихорадка, озноб) развивается бактериемия, которая сопровождается

высвобождением эндотоксина, играющего роль провоцирующего фактора. Лимфатические узлы набухают и подвергаются геморрагическому некрозу, столь характерному для феномена Шварцмана. Затем возникают бубоны. Часто, однако, процесс этим не ограничивается, а развиваются кожные поражения в виде геморрагических высыпаний, струпов и некротических язв, которые можно рассматривать как проявления общей реакции Шварцмана.

Другие явления при чуме — исчезновение гликогена из печени, гипогликемия и повышение остаточного азота крови — также могут быть связаны с эндотоксином [Walker R. W. et al., 1966; Walker R. W., 1968]. Весьма вероятно, что эти изменения вызываются нарушениями функции почек и расстройством углеводного обмена, связанным с выбросом большого количества эпинефрина. При патологоанатомическом исследовании у животных наблюдаются поражения канальцев почек и жировая инфильтрация клеток печени. По данным M. S. Finegold (1968), в сосудах канальцев почек людей, погибших от чумы, часто видны тромбы и некрозы коркового вещества, напоминающие картину при общей реакции Шварцмана у кроликов.

Прямым доказательством участия эндотоксина в патогенезе чумы можно считать наличие его в крови больных во все периоды заболевания бубонной чумой, а у некоторых больных даже после клинического выздоровления [Butler T. et al., 1973]. Эндотоксин находили не только в крови, но и в цереброспинальной жидкости — при чумном менингите.

4.1.3. О ПРИЧИНАХ НЕСООТВЕТСТВИЯ МЕЖДУ ВЫСОКОЙ ВОСПРИИМЧИВОСТЬЮ РЯДА ЖИВОТНЫХ К ЧУМЕ И ОТНОСИТЕЛЬНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ ИХ К ЧУМНОМУ «ЭКЗОТОКСИНУ»

Этот вопрос уже служил предметом специального рассмотрения [Домарадский И. В., 1966]. Однако за истекшие с тех пор три десятилетия загадка осталась неразгаданной. Более того, никому так и не удалось воспроизвести данные авторов, упоминавшихся в начале главы. Поэтому одна из возможностей заключается в продолжении поиска ответа на вопрос с тех позиций, что «истинный» токсин образуется только *in vivo* и что он является весьма нестойким компонентом микробной клетки.

Многочисленные попытки найти связь между теми или иными свойствами бактерий и их вирулентностью чаще всего заканчиваются неудачей. Это, по-видимому, как мы неоднократно подчеркивали, связано с тем, что свойства бактерий, о которых мы судим по результатам опытов *in vitro*, отличаются от свойств, приобретаемых бактериями *in vivo* [Домарадский И. В., 1996,

1997]'. Если это так, то факторы вирулентности столь же разнообразны, как и разнообразны видовые особенности микроорганизмов. К сожалению, это мнение разделяется далеко не всеми. Мы говорим «к сожалению», поскольку отрицание специфичности вирулентности, ее видовой обусловленности тормозит решение многих проблем инфекционной патологии. Исходя из этого, вирулентность микроба следует рассматривать как его способность адаптироваться к организму хозяина. В естественных условиях бактерии вынуждены перестраивать метаболизм таким образом, чтобы можно было противостоять защитным силам организма, и чем сильнее выражена эта способность, тем больше вероятность развития инфекции. При этом бактерии приобретают, в частности, способность образовывать капсулу или токсины, которые не нужны им тогда, когда они попадают на искусственные питательные среды, изменять антигенность и даже прибегать к «антигенной» или «молекулярной» мимикрии. Однако чаще всего мы плохо представляем себе те изменения в метаболизме патогенных бактерий, которые помогают им выживать при смене среды обитания. И основной причиной этого являются методические трудности. Поэтому вполне вероятно, что «истинный» токсин, действующий на все виды лабораторных животных, чумной микроб образует только *in vivo*.

Возможным подтверждением являются теперь забытые работы английских авторов, в частности Е. С. Cocking и соавт. (1960). Для выделения токсина они использовали клетки чумного микроба из перитонеальной и торакальной полостей 400 морских свинок, погибших от острой чумы, и разрушали их ультразвуком. В итоге были получены препараты токсина, которые у морских свинок вызывали картину чумной интоксикации, часто наблюдаемой у людей. Еще одним доводом, свидетельствующим о том, что *in vivo* чумной микроб образует факторы патогенности (или вирулентности), не выявляемые у него *in vitro*, могут служить многочисленные данные о LCR-белках, кодируемых плазмидой pCad (см. раздел 3.8.2). В данном случае особый интерес представляют результаты опытов G. Mazza и соавт. (1985). Согласно этим результатам, в сыворотках крови иммунизированных животных (мышей, кроликов), как и у людей, больных чумой, выявляются антитела по крайней мере к двум антигенам *Y. pestis*, которые *in vitro* у чумного микроба отсутствуют; *Y. enterocolitica* в отличие от чумного микроба синтезируют оба антигена во всех случаях.

Альтернативой сказанному, к чему мы все больше и больше подчас склоняемся, является предположение об отсутствии у чум-

¹ Применительно к чумному микробу эту мысль впервые высказали T. W. Burrows и G. A. Bacon [1956a,b].

ного микроба мифического «истинного» токсина. В таком случае всю картину интоксикации при чуме можно объяснить потенцированием эффектов мышинового токсина и ЛПС при связывании их различными, но специфическими для каждого из них клетками-мишенями. Это подтверждается результатами недавних опытов В. Зюзиной и соавт. (1997). Ими было установлено, что дозы «мышинового» токсина и ЛПС, которые сами по себе не летальны для белых мышей и морских свинок, при совместном введении вызывают их гибель. Авторы этой работы делают вывод, что «мышинный» токсин и эндотоксин — единый «токсический комплекс», который в организме чувствительного к чуме хозяина образуется *de novo*¹.

4.1.4. ОБ ИНВАЗИВНОСТИ ЧУМНОГО МИКРОБА

О большой способности чумного микроба распространяться в организме нетрудно судить хотя бы по данным Е. И. Коробковой (1956), согласно которым уже через 5—10 мин после подкожной или внутрикожной прививки даже вакцинного штамма EV чумной микроб обнаруживается в глубоких слоях кожи, подкожной клетчатке, регионарных лимфатических узлах, крови, легких, печени и селезенке (рис. 12). Естественно, поэтому давно уже возник вопрос о механизмах, обуславливающих такую способность.

Е. Jawetz и К. Meyer (1944) показали, что в лизатах авирулентных и вирулентных штаммов чумного микроба содержится фактор, усиливающий проницаемость тканей и капилляров. У живых авирулентных штаммов этот фактор не обнаружен. По утверждению указанных авторов, действие «фактора распространения» (ФР) в организме иммунных к чуме морских свинок выражено гораздо слабее, чем в организме неиммунных животных. Поскольку специально изучением ФР Е. Jawetz и К. Meyer не занимались, каких-либо предположений о его природе они не высказали.

В отличие от американских авторов Е. И. Коробкова (1947) обнаружила ФР даже у цельных клеток чумного микроба независимо от их вирулентности, хотя наибольшей активностью ФР обладали супернатанты агаровых культур. В то же время в опытах Е. И. Коробковой ФР выявлялся только при использовании неиммунных животных. В последующем Е. И. Коробкова (1950) пришла к выводу, что способность чумного микроба увеличивать площадь распространения красок в коже кроликов и морс-

¹ Результаты опытов В. Зюзиной и соавт. (1997) очень напоминают результаты изучения действия поверхностно-активных веществ на токсичность чумного микроба [Pannell L., 1955; Goodner K. et al., 1955].

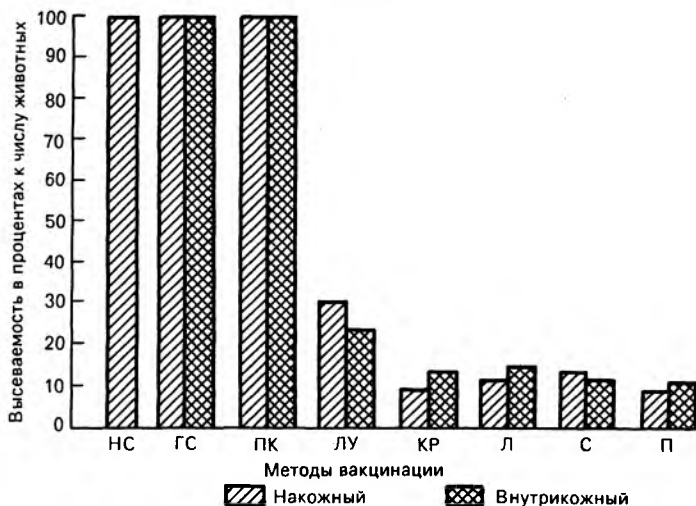


Рис. 12. Высеваемость вакцинного штамма EV из наружного (НС) и глубокого (ГС) слоев кожи, подкожной клетчатки (ПК), лимфатического узла (ЛУ), крови (КР), легких (Л), селезенки (С) и печени (П) после 5-минутного воздействия вакцины на скарифицированную кожу с последующим механическим удалением вакцины и иссечения депо вакцины через 5 мин после внутрикожной прививки [Коробкова Е.И., 1956].

ких свинок обусловлена наличием у него фермента, который она отождествила с гиалуронидазой, однако при тщательной проверке этого выявить гиалуронидазу у *Y. pestis* я и мои коллеги не смогли. Наши исследования проводились как в опытах *in vitro*, так и *in vivo* с большим числом штаммов чумного микроба и параллельно со *Staphylococcus aureus* и *Clostridium perfringens*, которые заведомо обладают этим ферментом. Скорее всего, причина расхождений в результатах наших опытов и опытов Е. И. Коробковой заключалась в том, что в ее исследованиях отсутствовали необходимые контроли [Домарадский И. В., 1966].

В чем же все-таки причина столь поразительной инвазивности чумного микроба? Весьма вероятно, что одна из причин кроется в наличии у чумного микроба нейраминидазы, обнаруженной Н. Я. Шиманюк и Б. Н. Мишанькиным (1982), которая при определенных условиях может восполнять отсутствие гиалуронидазы. Возможно также, что роль ФР у чумного микроба играют «фибринолизин» — активатор плазминогена, на что указывала еще Г. А. Яромюк¹, и пестицин 1, оказавшийся одной из гидролаз. Впрочем, при тех тяжелых деструктивных измене-

¹ Об этом сообщали также R. Brubaker (1967), O. A. Sodeinde и соавт. (1992) и K. Kuusela (1996).

ниях в организме, в частности в крупных и мелких сосудах, что наблюдается при чуме всеми исследователями, путь для ее возбудителя в лимфу и кровь всегда открыт.

4.1.5. О ГЕМОЛИЗИНЕ ЧУМНОГО МИКРОБА И ГЕМОЛИЗЕ ПРИ ЧУМЕ

Данные о гемолизине чумного микроба столь же противоречивы, как и о факторе распространения. Одно из первых указаний на наличие гемолизина у чумного микроба принадлежит Zinno [1904, цит. по Шурупову И. З., 1906], который работал с 25 культурами разной вирулентности, выделенными во время эпидемии в Неаполе в 1901 г. По его данным, первые признаки гемолиза в бульоне с кровью при 37 °С выявлялись уже через 10—15 ч после засева среды. Позднее вся среда окрашивалась в красный цвет.

По данным Raybaud и Pelisser [1902, цит. по Шурупову И. З., 1906], гемолитическая способность у чумного микроба выражена гораздо слабее (проявляется только через несколько дней) и связана с вирулентностью культур и их происхождением. Сходные результаты получил Г. Д. Белиловский (1904), который к тому же установил, что чумной гемолизин относительно термостабилен (разрушается только при кипячении).

Подобно авторам двух указанных работ, И. З. Шурупов (1906) наблюдал первые признаки гемолиза не ранее 6—7-х суток. Однако он не смог подтвердить зависимость гемолитической активности от вирулентности культур. Не удалось это и Е. И. Коробковой (1940), поставившей под сомнение и наличие у чумного гемолизина антигенных свойств, и связь его с токсичностью штаммов.

В противоположность приведенным данным, имеются и такие, в которых наличие гемолизина у чумного микроба отрицается [см. Pollitzer R., 1954], а по мнению В. В. Ткаченко (1963), то, что считали «чумным гемолизином», на самом деле может быть высшими жирными кислотами, которые, подобно большинству других детергентов, обладают способностью лизировать эритроциты; эти кислоты могут высвобождаться при разрушении клеток чумного микроба *in vitro* и *in vivo*. При этом условии находят объяснение два факта: развитие гемолиза в поздние сроки и его характер на плотных средах с кровью — β -тип.

Несмотря на противоречивость данных о чумном гемолизине, необходимо отметить, что «лаковую» кровь при чуме констатировали многие, включая Г. Д. Белиловского, а В. Н. Лобанов (1956) постоянно регистрировал множество разрушенных эритроцитов как внутри, так и вне сосудов и наличие гемосидерина, особенно в печени и селезенке. Косвенным свидетельством гемолиза при чуме служит также развитие у больных желтухи, наблюдавшейся рядом авторов, в частности Г. П. Рудневым (1938). Не исключается, од-

нако, что причина гемолиза при чуме может крыться не в ее возбудителе, а в тех нарушениях метаболизма, которые развиваются в процессе заболевания («опосредованный» гемолиз). Напомним, кстати, что чувствительность к «чумному гемолизу» эритроцитов разных видов животных при чуме существенно выше, чем в норме [Белиловский Г. Д., 1904].

4.2. ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Как подчеркивали И. А. Чалисов и А. Т. Хазанов (1980), у людей, погибших от чумы, было резко выражено трупное окоченение. Мышцы трупа бурого цвета, сухие. Общим фоном патологоанатомических изменений является геморрагический характер поражений различных органов и тканей. В серозных полостях содержится значительное количество транссудата, а В. Н. Лобанов наблюдал значительное количество крови (150—200 мл). Селезенка увеличена, иногда значительно, дряблая, имеет все признаки «септической». На разрезе ткань темно-красная, пульпа легко соскабливается; отмечается гиперплазия фолликулов, встречаются очаги некроза. В печени обычно определяются изменения в виде зернистой дистрофии и ожирения, а также очаги некроза. В почках — кровоизлияния, зернистая дистрофия; иногда некроз извитых канальцев. В слизистой оболочке желудка и кишечника наблюдаются воспалительные процессы, кровоизлияния и некрозы [Кишенский Д. П. и др., 1911]. В миокарде выявляют зернистую и жировую дистрофию [Заболотный Д. К., 1915; Лобанов В. Н., 1956; Pollitzer R., 1954].

Изменения в кровеносных сосудах, главным образом кровоизлияния, описаны Кишенским Д. П. и соавт. (1911), Широкогоровым (1933), Н. Albrecht и А. Ghon (1898). Изменения происходят как в артериях, так и в венах, и тем в большей степени, чем мельче сосуды [Лобанов В. Н., 1956; Finegold M. S., 1968; Butler T. et al., 1974].

При кожно-бубонной форме чумы на коже появляются геморрагическая и пустулезная сыпь. Могут быть также первичные и вторичные карбункулы [Чалисов И. А., Хазанов А. Т., 1980]. В таких случаях на разрезе обращает на себя внимание обильное пропитывание тканей кровянистой жидкостью, а при микроскопии — наличие гноя или серозного экссудата, эритроцитов, некробиоз или некроз элементов РЭС, поражение сосудов и обилие микробов [Лобанов В. Н., 1964]. На разрезе ткань первичных бубонов по внешнему виду напоминает сгустки крови, лежащие в отечной, разрыхленной клетчатке. Иногда в них выявляются участки некроза или гнойного расплавления. В отдаленных лимфатических узлах — внутренних и периферических — воспалительное изменение выражено менее резко.

При первичной и вторичной формах пневмонии очаги в легких плотноваты на ощупь, на разрезе они несколько выбухают и имеют гладкую, иногда слегка зернистую поверхность и красный, серый или серо-красный цвет. Число очагов колеблется от 1—2 до нескольких, сильно варьируют их размеры. В процесс вовлекается плевра, расположенная над очагами воспаления в легочной ткани. Слизистая оболочка трахеи и крупных бронхов резко гиперемирована, покрыта пенистой кровянистой жидкостью. Важно еще раз указать, что к числу характерных признаков чумы вообще и чумной пневмонии в частности ранее относили отсутствие фибрина [Высокович В. К., 1897; Кулеша Г. С., 1915; Wu Lien-Teh et al., 1936]. Только после применения современных методов антибактериальной терапии в экссудате пневмонических очагов стали обнаруживать фибрин, причем в значительных количествах, что ныне может затруднять дифференциацию чумной пневмонии от крупозной [Чалисов И. А., Хазанов А. Т., 1980].

Гистологическая картина в легких зависит от стадии заболевания [Лобанов В. Н., 1964]. У умерших в ранние сроки межальвеолярные перегородки утолщены из-за полнокровия. Просветы альвеол заполнены экссудатом, иногда со значительной примесью эритроцитов. В альвеолах вокруг сосудов и капилляров — множество чумных бактерий. Позднее альвеолы заполняются клеточными элементами, преимущественно нейтрофилами. Стенки капилляров еще больше утолщаются, становятся гомогенными и нередко разрушаются. Полнокровие усиливается, развивается стаз, эндотелий подвергается дистрофическим изменениям. В некоторых участках сосудов возникают некрозы стенок. Наконец, в картине изменений начинают доминировать признаки некроза, который распространяется на стенки альвеол, капилляров и других сосудов, следствием чего являются очаги кровоизлияний. В трахее и бронхах при микроскопическом исследовании отмечаются очаги некроза с обильным скоплением микробов.

При септической форме чумы отмечаются патологоанатомические изменения, характерные для сепсиса, без каких-либо признаков, присущих только чуме [Лобанов В. Н., 1964]. Геморрагический синдром (кровоизлияния в кожу, серозные оболочки и внутренние органы) выражен особенно резко [Чалисов И. А., Хазанов А. Т., 1980].

4.3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Среди известных классификаций клинических форм чумы, по нашему мнению, наибольший интерес представляет классификация Г. П. Руднева (1938), в которой клинические формы рассматриваются с эпидемиологической точки зрения. Это вполне

оправдано, поскольку при каждой клинической форме должна быть особая тактика подхода к больному.

Согласно классификации Г. П. Руднева различают следующие **клинические формы чумы:**

А. Преимущественно локальные формы (обычно периферические с относительно скудной внешней диссеминацией):

- 1) кожную,
- 2) бубонную,
- 3) кожно-бубонную.

Б. Внутренне-диссеминированные или генерализованные формы:

- 1) первично-септическую,
- 2) вторично-септическую.

В. Внешне-диссеминирующие формы:

- 1) первично-легочную,
- 2) вторично-легочную,
- 3) кишечную.

Естественно, приведенная классификация условна, так как «один и тот же больной по характеру течения своего заболевания может переходить из одной группы в другую (исключая, конечно, первично-септическую и первично-легочную формы)» [Руднев Г. П., 1938]. Однако клинические формы чумы в этой классификации располагаются в порядке возрастания опасности заболевания для окружающих, хотя при любой форме чумы требуется тщательное соблюдение всех мер личной профилактики медицинским персоналом.

Далее мы приводим данные, касающиеся общих аспектов и характерных признаков заболевания, заимствованные в основном из работ М. И. Афанасьева и П. Б. Вакса (1904), К. Г. Доризо и М. И. Исаковича (1912), С. И. Златогорова (1915), Г. П. Руднева (1938, 1970, 1972), Wu Lien-Teh и соавт. (1936), а также Т. Butler (1983).

Инкубационный период чумы — 3—6 дней (по международным карантинным правилам — 6 дней); в исключительных случаях до 8—10 сут и даже больше. Описаны также случаи, особенно внутрилабораторного и секционного заражения или в разгар первично-легочной чумы, когда инкубационный период длился всего несколько часов (табл. 19).

Таблица 19. Колебания продолжительности инкубационного периода при чуме [Заболотный Д.К., 1907]

Дни	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й	После 10 дней
Число больных	210	128	96	89	82	46	35	15	18	15	15

Характерно, что чума начинается без продромального периода, проявляется внезапно, обычно с сильного озноба и быстрого повышения температуры тела до 38 °С и выше. Типичные признаки заболевания: озноб, сменяющийся лихорадкой («жаром»), сильная головная боль и головокружение, резкая слабость, бессонница, боли в груди и мышцах, тошнота, иногда рвота. Больные могут быть заторможены, находиться в состоянии оглушения; в других случаях сознание полностью сохранено или возникает психомоторное возбуждение с бредом или галлюцинациями. В бреду больные особенно беспокойны, часто вскакивают с постели, стремятся убежать. Из-за шатающейся походки, гиперемии лица и конъюнктив, а также невнятной речи они нередко напоминают пьяных. Лицо становится синюшным, черты его, особенно при тяжелых формах, заострены, порой появляется выражение ужаса («*facies pestica*»). На лбу выступают крупные капли пота («роса чумы», по Г. П. Рудневу). Кожа горячая и сухая на ощупь. Могут появляться множественные петехии и даже геморрагии. На трупах эти элементы становятся темно-багровыми, что и послужило основанием называть чуму «черной смертью»¹. Язык покрывается белым налетом, как бы «натерт мелом» [Руднев Г. П., 1938]. Иногда появляется тремор языка. Отмечается сухость слизистой оболочки полости рта. Зев гиперемирован, с мелкими кровоизлияниями. Миндалины увеличены, изъязвлены. Печень и селезенка увеличены. У тяжелобольных отмечается кровавая рвота; рвотные массы иногда имеют вид кофейной гущи. В моче — примесь крови и белка. Может развиваться олигурия.

Уже в первые часы, как следствие интоксикации, появляются симптомы поражения сердечно-сосудистой системы: границы сердца расширены, тоны глубокие, тахикардия, пульс дикротичный или нитевидный, артериальное давление сильно понижено, одышка, у некоторых больных — дыхание Чейна — Стокса. На ЭКГ чаще всего бывает синусовая тахикардия, иногда с изменением интервала *S—T* (уменьшение зубца *T*). У некоторых больных обращают на себя внимание преждевременные сокращения предсердий, а также высокий зубец *P* и отклонение оси вправо. Эти изменения трактуются как указание на *cor pulmonale*, хотя изменений легких может и не быть [Butler T., 1983]. Смерть наступает при прогрессирующей циркуляторной недостаточности, часто с отеком легких. Однако известны случаи, когда у больных до последнего дня самочувствие оставалось хорошим и они умирали в полном сознании [Златогоров С. И., 1915]. Иногда с самого начала заболевание приобре-

¹ Название «черной смерти» чума получила в Дании вследствие того, что трупы погибших от нее быстро чернели, как уголь [цит. по Афанасьеву М. И., Ваксу П. Б., 1904].

тает абортивный характер, протекает легко и процесс ограничивается местными изменениями, о которых говорится ниже («*pestis minor*» или «амбулаторная форма чумы», по Г. П. Рудневу). Обычно такие случаи отмечаются в начале и конце эпидемий [Pollitzer R., 1954].

Помимо общих проявлений чумы, развиваются поражения, свойственные различным формам заболевания.

При кожной чуме, наблюдающейся сравнительно редко (в 3—4%) и, как правило, переходящей в кожно-бубонную, изменения на коже появляются последовательно — в виде пятен, папул, везикул, пустул и язв, но врачи чаще встречаются с двумя последними. Пустулы обычно напоминают карбункул, отличающийся значительной болезненностью, которая резко усиливается при пальпации, что важно для диагностики. Когда пустула лопается, образуется долго не заживающая язва, оставляющая после себя рубец. Патогномоничным для чумы Г. П. Руднев (1938) считает отсутствие лимфангитов, хотя другие авторы, например М. И. Афанасьев и П. Б. Вакс (1904), Ч. И. Хенцинский (1911), К. Г. Доризо и М. И. Исакович (1912) их наблюдали. Однако, как подчеркивает Г. П. Руднев, в этих случаях, скорее всего, имелись не первичные, а вторичные лимфангиты, т.е. «исходящие из бубона, а не направляющиеся к нему».

Пустулы и язвы могут возникать также вторично, на фоне других кожных проявлений, описанных выше. Очевидно, то, что Т. Butler (1983) называл «пурпурой», относится к этой же категории поражений. По его данным, гистологическая картина в местах расположения пурпуры напоминает таковую при феномене Шварцмана, и ее развитие связывается с действием эндотоксина (сравните с данными М. S. Finegold, 1968).

Заслуживает упоминания необычный случай кожной чумы, о котором сообщил Н. Dürk (1904). Речь шла о человеке, укушенном крысой во время сна в область виска. Через 2 дня он заболел, и у него сразу же возникли изменения на месте укуса. Эти изменения было нарастали, началось глубокое омертвление тканей. Все это закончилось сепсисом, и больной умер. Диагноз чумы был подтвержден бактериологически.

При бубонной чуме бубоны (резко болезненные припухания лимфатических узлов) являются кардинальным симптомом. Бубоны, чаще единичные, располагаются вблизи от входных ворот инфекции и могут служить некоторым указанием на то, каким образом заразился человек. Считается, что бубоны на нижних конечностях и в паховой области появляются от укусов блох, тогда как подмышечные бубоны чаще указывают на контакт больного с зараженными животными (грызунами, верблюдами, козами и др.), а цервикальные чаще бывают обусловлены употреблением в пищу мяса больных животных (табл. 20).

Таблица 20. Локализация бубонов [Butler T., 1983]

Вспышки чумы	Число больных с бубонами				
	бедренны- ми и/или паховыми	бедрен- ными	паховы- ми	подмышеч- ными	шейны- ми
Первая (500 случаев)	60	Сведений нет		16	8
Вторая (88 случаев)	52	» »		9	33
Третья (40 случаев)	86	65	23	15	5

Ранний признак намечающегося бубона — сильнейшая болезненность, из-за которой больные принимают неестественные, вынужденные позы. Кожа над образующимся бубоном в начальном периоде не изменена, затем, по мере увеличения бубона, краснеет, натягивается, становится гладкой и блестящей. Сами бубоны сначала прощупываются в виде небольших уплотнений, а в дальнейшем лимфатические узлы сильно увеличиваются, и в процесс вовлекаются окружающие ткани. Узлы сливаются в конгломераты, лишь изредка сохраняющие признаки бугристой дольчатости. Болезненный и плотный конгломерат лимфатических узлов постепенно размягчается, появляются участки флюктуации. Раньше на 8—13-й день болезни бубоны часто вскрывались самопроизвольно с выделением большого количества густого зеленовато-желтого гноя. Однако при современной терапии вскрытие бубонов происходит редко, обычно наступают полное их рассасывание и склерозирование.

Приведенное описание бубонов основывается главным образом на классических данных, поэтому небезынтересно указать на два новых факта. О первом сообщили Т. L. Stahly и J. D. Shoop (1975). При обследовании человека, больного чумой, с помощью радиоактивного галлия они обнаружили повышенное поглощение изотопа в области аксиллярного бубона, а когда развился менингит, то и в оболочках мозга. Второе сообщение принадлежит N. N. Thuat и N. D. Tier (1970). Эти авторы у некоторых больных обнаружили подкожную эмфизему вблизи бубонов. Причина эмфиземы осталась невыясненной.

Какой-либо типичной температурной кривой при кожной, бубонной и кожно-бубонной формах чумы нет (рис. 13). Тяжесть болезни и состояние больного определяются степенью интоксикации. Симптомы болезни нарастают (до 4—5-го дня) и затем постепенно стихают, но неблагоприятный исход болезни может наступить на любом этапе, даже на фоне лечения. Наряду с этим течение чумы может затянуться до месяца и более («хроническая»

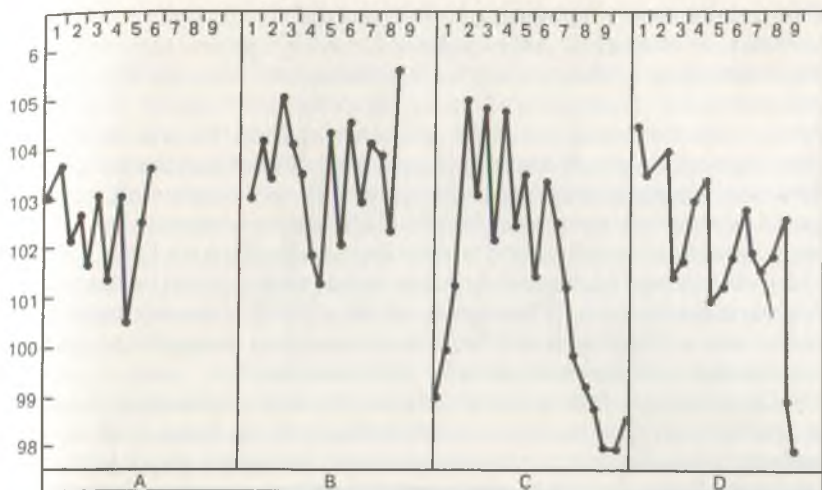


Рис. 13. Типы температурных кривых больных бубонной чумой [Wu Lien-Teh et al., 1936]. Температура — по шкале Фаренгейта (37 °C соответствует 98,6 °F).

чума). Тогда у больных развиваются кахексия и облысение, появляются вторичные бубоны. От первичных бубонов они отличаются множественностью и меньшей болезненностью; кроме того, вторичные бубоны, как правило, не спаяны с кожей и между собой, а периаденит отсутствует или нерезко выражен. Важно, что из пунктатов бубонов таких больных чумной микроб может выделяться в течение года [Pollitzer R., 1954]. Как уже указывалось, в начальных стадиях чумы отмечаются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, которые подчас могут даже доминировать в картине заболевания. Тогда, помимо тошноты и рвоты, к ним присоединяются диарея и боли в животе. В подобных случаях клиническая картина напоминает острые кишечные инфекции [Hull H. P. et al., 1986] — «кишечная форма чумы». В связи с этим интересно описание подобной картины С. И. Златогоровым (1915): «Болезнь протекает при повышенной температуре и напоминает собой холерину. Испражнения имеют вид рисового отвара и содержат большое количество бацилл. Течение болезни кратковременное, в некоторых случаях заболевание затягивается до 2 нед (наши наблюдения в Чифу) и обычно заканчивается смертью». Тут же следует отметить еще некоторые моменты. Хотя Г. П. Руднев (1970) сначала и отнес подобные случаи к самостоятельной форме «внешне-диссеминирующей чумы», однако в последующем он согласился с теми, кто расценивал их «как осложнение какой-либо другой ее формы» [Руднев Г. П., 1970].

Из осложнений при описанных формах чумы на первое место надо поставить пневмонию (вторичную чумную пневмонию).

Присоединение пневмонии, встречающейся примерно в 5—10% случаев, а иногда и чаще [Mann J., 1979], резко ухудшает общую картину заболевания. Клинически это выражается новым повышением температуры тела, резкими колющими болями в груди, появлением кашля с выделением кровавой мокроты, содержащей большое число чумных микробов. По данным объективного исследования, процесс характеризуется как лобулярная, реже псевдолобарная пневмония. При выздоровлении разрешение процесса происходит очень медленно [Руднев Г. П., 1970]. Описан случай, когда после пневмонии очаги уплотнения заместились полостями [Florman A. et al., 1986]. Следует подчеркнуть, что в эпидемиологическом отношении вторичная чумная пневмония так же опасна, как и первичная.

Среди других осложнений бубонной чумы необходимо назвать менингит, который нередко развивается даже на фоне лечения антибиотиками. У взрослых присоединение менингита резко ухудшает прогноз [Butler T., 1983], тогда как у детей менингит носит более доброкачественный характер [Becker T. et al., 1987]. Примечательно, что менингит чаще развивается у лиц с аксиллярными бубонами (табл. 21). Клинически менингит выражается в виде лихорадки, головных болей и явлений менингизма. В цереброспинальной жидкости регистрируются плеоцитоз с преобладанием нейтрофилов и часто множество клеток возбудителя чумы. Заслуживает внимания указание T. Butler на то, что в некоторых случаях чумной менингит может протекать по типу первичного заболевания, когда предшествующие лимфадениты выявить не удастся.

Таблица 21. Больные менингитом с установленной локализацией бубонов [Butler T., 1983]

	Общее число больных	Число больных с подмышечными бубонами	Число умерших
	7	3	6
	2	2	2
	7	4	6
	1	0	0
	2	1	0
	1	1	0
	2	1	0
	2	1	0
	2	2	1
	1	1	0
	1	1	0
	3	3	1
	1	0	1
Всего...	32	20	17

У больных, ослабленных бубонной чумой, возможны также осложнения неспецифического характера, включая пневмонии, рожу, флебиты, обострение туберкулеза, малярии, дизентерии и др.

Наиболее опасной в эпидемиологическом отношении и исключительно тяжелой клинической формой болезни является первичная легочная чума. До начала эры антибиотиков летальность при этой форме достигала 80—100%, но и сейчас еще она требует к себе пристального внимания. На основании клинических признаков условились различать две стадии заболевания — до появления кашля и выделения мокроты и с начала выделения мокроты. Однако, как указывал Г. П. Руднев (1972), «далеко не всегда можно установить грань перехода, когда потенциальные распространители становятся действующим источником заразы». На этом основании он различал три основных периода легочной чумы: период начального лихорадочного возбуждения, период разгара болезни и сопорный (терминальный) период с «прогрессирующей одышкой, цианозом, иногда комой». Для окружающих наиболее опасен второй период, характеризующийся обильным выделением чумного микроба при кашле с мокротой.

Как уже подчеркивалось, болезнь обычно начинается без продрома. В этом отношении весьма показательны наблюдения за лицами, которые попадали под врачебный контроль сразу же после контакта с больными [Лобанов В. Н., 1956].

Согласно наблюдениям Г. П. Руднева (1938, 1972), на фоне общих признаков заболевания возникают режущие боли в груди и сильная одышка. Кашель может появляться как с начала заболевания, так и позднее, причем количество мокроты сильно варьирует (до «целых тазов»), хотя подчас она и отсутствует. Вначале мокрота вязкая, затем становится пенистой, жидкой, ржавой, иногда со значительной примесью свежей крови. Жидкая консистенция мокроты — один из характерных признаков легочной чумы.

В фазе разгара болезни в зависимости от стадии развития пневмонии при перкуссии обнаруживаются очаги притупления, диффузные или сливающиеся, а при аускультации определяются влажные или сухие хрипы, жесткое дыхание.

В терминальной фазе развивается сопорозное состояние, нарастает одышка, лицо больного становится синюшным, «как лицо задыхающегося человека, изнуренного непосильной борьбой» [Руднев Г. П., 1970]. Некоторые больные впадают в кому, иные же погибают во время неоднократных попыток встать и убежать.

Многие авторы [Златогоров С. И., 1915; Лобанов В. Н., 1956; Руднев Г. П., 1972, и др.] особое внимание обращают на скудность объективных данных, что не вяжется с крайне тяжелым состоянием больных и патогномично для первично-легочной

чумы. По результатам наблюдений Г. П. Руднева (1972), объективные данные позволяют рассматривать процесс как плевропневмонию, лобулярную или псевдолобарную пневмонию.

В прежние время продолжительность жизни при первично-легочной чуме колебалась от 1-го дня до 5 сут [Златогоров С. И., 1915; Руднев Г. П., 1938], а Wu Lien-Teh и соавт. (1936) на основании анализа 1126 случаев оценили ее как 1,8 дня. Но ныне положение изменилось, и если антибактериальная терапия начинается не позднее 24 ч с момента появления первых признаков, то подавляющее большинство больных выздоравливают [Benenson A., 1970].

Последняя форма чумы — первично-септическая с большей или меньшей частотой наблюдалась почти при всех эпидемиях [Минх Г. Н., 1898; Кашкадамов В., 1901; Шунаев В.В., 1933; Hill, 1912; Christie, 1918, и др.] и встречается в настоящее время [Washington R. et al., 1979; Hull H. P. et al., 1987]. Для этой формы чумы типичны многочисленные кровоизлияния в кожу и слизистые оболочки. Клиническая септицемия проявляется также в виде гематурии, кровавой рвоты и поноса, носовых и легочных кровотечений. Другой типичный признак — отсутствие поражений кожи, лимфатических узлов и легких. Могут наблюдаться признаки менингоэнцефалита. Раньше эта форма быстро приводила к гибели больных. По сообщению Г. М. Минха (1898), во время эпидемии чумы в Ветлянке имелись случаи почти внезапной смерти. Однако и сейчас еще летальность при этой форме чумы достаточно высока, особенно среди больных моложе 30 лет [Hull H. P. et al., 1987].

Для врачей интересно будет узнать, что клиническая картина первично-септической чумы может быть очень сходной с синдромом Рейе [Washington R. et al., 1979].

Вторичный сепсис, представляющий собой осложнение при бубонных формах чумы, отличается от первичного наличием вторичных бубонов и также протекает очень тяжело.

Наконец, следует упомянуть о фарингеальной чуме, на которую особое внимание обратили во Вьетнаме во время эпидемий в 60—70-х годах. Клинически она напоминает обычные острые тонзиллиты с поражением передних шейных лимфатических узлов. При этом в мазках и посевах из зева и содержимого бубонов обнаруживают возбудитель¹.

Возникновение фарингеальной чумы обусловлено заглатыванием или вдыханием чумного микроба. Во Вьетнаме это заболе-

¹ В связи с проблемой «фарингеальной чумы» укажем, что поражения миндалин были описаны еще Г. С. Кулешой (1915), придававшим им важное значение в патогенезе легочной чумы.

вание в подавляющем большинстве случаев наблюдали у женщин, среди которых сохранился обычай искать друг у друга головных вшей и блох и давить их зубами.

4.4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Диагностика типичных форм чумы во время ее вспышек не представляет затруднений, но выявление первых случаев, особенно развивающихся атипично, часто приводит к ошибкам, что подчеркивают многие авторы как в нашей стране, так и за рубежом. В этой связи для диагностики чумы колоссальное значение имеет не только клинический, но и эпидемиологический анамнез. Необходимо, чтобы медицинский персонал, работающий на территориях природных очагов чумы или в местах возможного заноса ее (в морских портах, международных аэропортах, санитарно-контрольных пунктах на границах и т.п.), постоянно помнил об этой грозной инфекции. Обязательно надо выяснить, не находился ли заболевший в эндемичном по чуме районе и какие виды работ там выполнял (пас скот, охотился за зайцами или сурками, занимался отловом сусликов, разделял верблюдов), не было ли заболеваний с летальным исходом среди родственников, соседей и знакомых, откуда приехал заболевший. В последнем случае рекомендуется уточнить, когда заболел пациент и каковы начальные симптомы.

Чаше всего чуму приходится дифференцировать от пневмонии разной этиологии, туляремии, сибирской язвы, цереброспинального эпидемического менингита, сыпного и брюшного тифа, псевдотуберкулеза. Кроме того, в тропиках и в случае прибытия лиц из жарких стран следует помнить о малярии, лихорадке денге и возвратном тифе.

Для постановки правильного диагноза надо иметь в виду следующие факты.

При бубонной чуме доминирует тяжелое общее состояние, не соответствующее степени местных проявлений. Отмечаются сильная болезненность при пальпации области пораженных лимфатических узлов, наличие бубона с быстро развивающимся периаденитом и сращением с окружающей клетчаткой, отсутствие лимфангитов, что отличает чумной бубон от аденитов другого происхождения, в частности от «чумоподобного» заболевания — туляремии. Мы подчеркиваем это, поскольку очаги туляремии, особенно на территории СНГ и США, нередко накладываются на очаги чумы [Butler T., 1983]. Туляремиальные бубоны более резко очерчены, не спаяны с окружающими тканями, менее болезненны (как и язвы), сопровождаются первичным лимфангитом, а само заболевание протекает намного легче и в неосложненных случаях заканчивается выздоровлением.

При острых гнойных лимфаденитах банальной этиологии (стафилококковой или стрептококковой) чаще наблюдаются воспалительные гнойные процессы в местах входных ворот инфекции. Общее же состояние обычно легче, температура тела ниже, и нет столь резких функциональных нарушений сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

Кожные проявления при сибирской язве напоминают чумные, но они не болезненны («локальная анестезия»); дополнительные высыпания пузырьков вокруг темнокрашенного или даже черного струпа типичны для сибирской язвы. Еще более характерны для сибирской язвы значительная, иногда резкая отечность и наличие ясных лимфангитов. Общие реакции при сибирской язве выражены слабее. При постановке диагноза важную роль играют лабораторные исследования, так же как при септической и кишечной формах сибирской язвы, до некоторой степени сходных с одноименными формами чумы.

Значительные трудности для диагностики представляют редкие случаи *pestis minor*. При подозрительном эпидемиологическом анамнезе постановке диагноза может способствовать бактериологическое исследование пунктатов увеличенных лимфатических узлов, содержимого везикул, крови [Wu Lien-Teh et al., 1936; Pollitzer R., 1954].

Наиболее затруднен диагноз в случаях чумной пневмонии и дифференциации ее от крупозной и гриппозной пневмоний. Так, иногда мокрота больного легочной формой чумы может вначале иметь желтоватый или ржавый цвет, характерный для крупозной пневмонии; мокрота при крупозной пневмонии подчас приобретает вид «чумной мокроты», имеющей жидкую консистенцию в отличие от вязкой мокроты при крупозной пневмонии. Некоторое дифференциально-диагностическое значение имеет *herpes labialis*, не свойственный чуме. Но основными отличиями чумной пневмонии являются несоответствие общего тяжелого состояния больного слабым изменениям в легких, высокие инфекциозность и частота летальных исходов в первые дни болезни. Для отличия легочной чумы от тяжелых гриппозных пневмоний могут служить присущие последним гнойная мокрота, риниты и иногда наличие герпеса, а также длительное течение.

Легочная форма сибирской язвы может быть очень похожей на чумную пневмонию и приводить к быстрому летальному исходу. Отличительными признаками первой служат катаральные явления в верхних дыхательных путях и более выраженные объективные изменения в легких с обязательным вовлечением плевры¹. Во время вскрытия при легочной форме сибирской язвы

¹ Правда, при чумных пневмониях плевра также может вовлекаться [Кулеша Г. С., 1915].

обращает на себя внимание серозный или серозно-геморрагический медиастинит, которого обычно нет при чумных пневмониях.

Легочная форма туляремии отличается от чумной пневмонии заметно более легким течением и, по крайней мере как считали раньше, благоприятным исходом. При летальном же исходе в легких находят очаги казеозной пневмонии; бывают отдельные мелкие очаги, но могут поражаться и большие участки и даже целые доли. В альвеолах содержится фибринозный или фибринозно-гнойный экссудат. В то же время при чуме макроскопически видимых некрозов в легких, как правило, не бывает, не обнаруживаются также казеозные очаги и абсцессы, а серозно-геморрагический экссудат обычно не содержит фибрина [Кулеша Г. С., 1915; Лобанов В. Н., 1956].

С 70-х годов появилась необходимость, главным образом в США, легочную чуму дифференцировать от болезни легионеров, при которой диспноэ и диарея встречаются гораздо чаще, чем при пневмониях другой этиологии. При этом Т. Butler (1983) подчеркивает наличие у больных легионеллезом антител, дающих перекрестные реакции с таковыми у переболевших чумой, тулярией и лептоспирозами.

Необходимо напомнить, что больные сибирской язвой, тулярией и легионеллезом незаразны для окружающих.

Дифференцировать чуму от тифа — брюшного и возвратного в общем легко [Руднев Г. П., 1970]. При тяжелых формах сыпного тифа дифференциация между ним и чумой — довольно трудная задача. Одномоментное появление сыпи на 4—5-й день болезни и положительная реакция Вейля — Феликса отличают сыпной тиф от первично-септической формы чумы, однако при быстротечном сыпном тифе основанием для дифференциации от чумы могут служить данные эпидемиологического анамнеза и вскрытия умерших, хотя и при вскрытии без бактериологического анализа постановка диагноза не всегда возможна [Лобанов В. Н., 1956]. Напомним, что вспышки сыпного тифа на фоне эпидемий чумы неоднократно приводили к диагностическим ошибкам.

При цереброспинальном эпидемическом менингите, преимущественно в начальном его периоде, имеется ряд сходных с чумой симптомов. Из числа отличительных признаков эпидемического менингита Г. П. Руднев (1970) особо выделяет весьма частое появление герпеса, типичное положение больного с запрокинутой головой, гиперестезии, положительные симптомы Кернига и Брудзинского, обычно сохраненное сознание, анзороцию и характерные изменения цереброспинальной жидкости. Как указывалось выше, менингеальные явления при чуме заканчиваются без неврологических осложнений и в основном встречаются у детей [Becker T. et al., 1987].

Особо следует остановиться на дифференциации септической чумы от лихорадки денге, клиническое течение которой имеет много общего с чумой: внезапное начало, высокая температура тела, головные боли, особенно в затылочной части, боли в глазных яблоках, мышцах, позвоночнике и суставах, напряженная походка, гиперемия конъюнктивы, тошнота, рвота, тахикардия, кожные высыпания, увеличение и болезненность лимфатических узлов, обложенный язык. Отличительными признаками лихорадки денге можно считать двугорбый характер температурной кривой (понижение ее на 2—3-й день с последующим новым повышением), более легкое течение и почти всегда благоприятный исход [Кассирский И. А., Плотников Н. Н., 1964]. Естественно, что для России лихорадка денге является экзотической инфекцией.

Сложнее дифференцировать септическую форму чумы от пернициозной малярии. По мнению Wu Lien-Teh и соавт. (1936), в решении вопроса может помочь обнаружение в крови паразитов, однако в полевых условиях проведение анализа весьма затруднительно, да к тому же при пернициозной малярии плазмодии выявляются далеко не всегда [Pollitzer R., 1954]. Надо также иметь в виду возможность смешанных инфекций — возникновение чумы на фоне малярии. Однако во всех случаях подозрения на чуму рекомендуется начинать соответствующую терапию, не дожидаясь результатов бактериологических исследований, а у больных, которые раньше лечились от малярии, продолжать профилактику ее приступов [Pollitzer R., 1954; Venenson A., 1970].

Остановимся также на дифференциации чумы от генерализованных форм псевдотуберкулеза — «скарлатиноподобной и токсико-септической лихорадки». Необходимость в этом стала очевидной относительно недавно, после того как были зарегистрированы эпидемические вспышки псевдотуберкулеза на Дальнем Востоке [Сомов Г. П. и др., 1990], где занос чумы из-за рубежа весьма вероятен (в частности, из Вьетнама и Маньчжурии). При многих общих симптомах начального периода (внезапность заболевания, головная боль, высокая температура тела, тошнота и рвота, боли в мышцах, повышенная возбудимость или заторможенность и др.) псевдотуберкулез отличают от чумы следующие признаки:

- ▲ неконтагиозность инфекции и в общем благоприятный исход;
- ▲ скарлатиноподобная сыпь и сначала обложенный, а затем «малиновый» язык;
- ▲ частые рецидивы на фоне шелушения кожи;
- ▲ абсолютная или относительная брадикардия у большинства больных на фоне высокой температуры тела;
- ▲ боль в горле при глотании, гиперемия зева, налеты на мин-

далинах, реже — насморк, кашель, точечные энантемы на слизистой оболочке мягкого неба и сухие хрипы в легких, а у некоторых больных с тяжелым течением процесса — притупление при перкуссии и влажные хрипы в легких;

▲ отсутствие бубонов или кожных поражений;

▲ высокая частота изменений со стороны опорно-двигательного аппарата.

В табл. 22 приводятся данные, подтверждающие наличие в России тех инфекций, которые следует иметь в виду при постановке диагноза чумы. При этом необходимо помнить, что статистика инфекционной заболеваемости у нас далеко не полная и не всегда достоверная, что объясняется рядом объективных причин. Из их числа укажем на пелену секретности, приподнятую совсем недавно, и слабую лабораторную базу на большей части России. К этому добавим, что перечень инфекций, от которых приходится отличать чуму, например бубонную, гораздо больше указанного нами и включает даже такие заболевания, как инфекционные мононуклеозы, цитомегаловирусные инфекции и токсоплазмоз.

**Таблица 22. Инфекционные заболевания в России, учитываемые при диагностике чумы
(Инфекционная заболеваемость в России, 1992)**

Нозологическая форма	Общее число случаев
Брюшной тиф	320 (1992)
Малярия	115 (1992)
Сибирская язва	49 (1992)
Туляремия	175 (1992)
Сыпной тиф	10 (1992)
Легионеллезы	4 (1992)
Псевдотуберкулез (формы не указаны)	5152 (1991)

Примечание. В скобках указан год, к которому относятся данные.

В заключение мы снова обращаем внимание на факт, мимо которого раньше проходили или не считали важным, а именно на «фарингеальную чуму» [Butler T., 1983], часто протекающую с малохарактерными симптомами и потому особенно опасную для окружающих. Это заставляет тщательно обследовать всех больных с фарингитами и шейными лимфаденопатиями, подозрительных с позиций эпидемиологов.

4.5. ЛЕЧЕНИЕ

До появления современных антибактериальных препаратов лечение чумы было неблагоприятной задачей. В прежнее время для этой цели рекомендовали различные химические препараты — карболовую кислоту, формальдегид, электригол, йод и др., но они оказались малоэффективными или совсем неэффективными [Руднев Г. П., 1938; Николаев Н. В., 1968; Wu Lien-Teh et al., 1936]. То же относится к бактериофагам, использование которых не дало однозначных результатов [Д'Эрель Ф., 1935; Руднев Г. П., 1938; Wu Lien-Teh et al., 1936].

Вскоре после того, как в 1894 г. А. Иерсен открыл чумной микроб, для лечения больных стали применять противочумную сыворотку. Предлагались разные варианты получения противочумных сывороток, однако существенной пользы от них никому получить не удалось [Руднев Г. П., 1938; Жуков-Вережников Н. Н., 1940; Wu Lien-Teh et al., 1936; Pollitzer R., 1954]. Не помогло и использование специфического гамма-глобулина. Все это еще раз указывает на то, что гуморальный фактор в иммунитете против чумы существенной роли не играет. Тем не менее Комитет экспертов ВОЗ по чуме (1971) счел полезными дальнейшие усилия по получению анитоксических сывороток, которые могли бы дать эффект при лечении больных с «тяжелым токсикозом».

Положение резко изменилось с появлением сульфаниламидных препаратов, большой опыт по применению которых при лечении бубонной чумы был накоплен в Индии. По обобщенным данным S. C. Seal (1958), наилучшие результаты были получены при применении сульфадиазина (выздоровливали свыше 80% больных) и сульфамерезина (87,4 %). Однако сульфаниламиды оказались неэффективными при лечении легочной и септической форм чумы, да и при бубонной форме результаты не всегда были благоприятными [Николаев Н. И., 1968]. Поэтому их пытались комбинировать с противочумной сывороткой и метиленовой синью, что иногда приводило к успеху [Жуков-Вережников Н. Н. и др., 1949]. В настоящее время сульфаниламидные препараты (триметоприм-сульфаметоксазол, сульфатон и др.) рекомендуются только для лечения бубонной чумы и в тех случаях, когда отсутствуют антибиотики. При этом следует соблюдать обычные меры предосторожности, назначая 3—4 г бикарбоната натрия при каждом приеме сульфаниламидов [Комитет экспертов ВОЗ по чуме, 1971].

Сейчас основными средствами лечения всех форм чумы являются антибиотики. История их внедрения описана Н. И. Николаевым (1968) и R. Pollitzer (1954).

Из группы антибиотиков на первом месте по-прежнему стоит стрептомицин. Ни один другой препарат не был более эффек-

тивным или менее токсичным, чем он. На основании опыта, полученного во время эпидемий во Вьетнаме, T. Butler (1983) рекомендует вводить стрептомицин внутримышечно по 15 мг на 1 кг массы тела 2 раза в день в течение 10 сут. При таком лечении у большинства больных быстро наступает улучшение и температура падает уже на 3-й день. Риск вестибулярных осложнений и потери слуха при этом минимален. В России рекомендуют вводить стрептомицин 2 раза в день по 1—3 г в день на протяжении 7—10 дней при бубонной чуме и по 3 г в день в течение 10 дней при септической форме [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992].

При повышенной чувствительности к стрептомицину применяют препараты тетрациклинового ряда. Их можно вводить как парентерально (тетрациклин), так и перорально (доксциклин). T. Butler предпочитает лечение тетрациклином (по 2—4 г в день в течение 10 дней), а в России применяют доксициклин (дневная доза 0,2—0,4 г в течение 11—14 сут), иногда в комбинации с рифампицином [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992].

При чумном менингите показан хлорамфеникол, который легко преодолевает гематоэнцефалический барьер. Применение этого препарата предпочтительнее также на фоне выраженной гипотензии. В обоих случаях хлорамфеникол вводят ежедневно внутривенно сначала по 25 мг/кг массы тела («ударная» доза), а затем 3 раза по 15 мг/кг. После клинического улучшения препарат продолжают давать *per os* до 10-го дня от начала лечения. При появлении изменений в костном мозге дозы хлорамфеникола можно снижать (до 30 мг/кг в день). Впрочем, при использовании хлорамфеникола изменения в костном мозге встречаются крайне редко [Butler T., 1983].

Помимо указанных антибиотиков, для лечения чумы показаны также сизомицин и гентамицин (парентерально), рифампицин и хиноксидин (перорально), но все же лучше применять стрептомицин.

В литературе неоднократно поднимался вопрос о целесообразности комбинации антибиотиков (иногда даже в сочетании с противочумной сывороткой) при лечении легкой и септической форм чумы, однако Н. И. Николаев получал хороший эффект от применения только повышенных доз стрептомицина. В комбинированном лечении не видит также необходимости T. Butler (1983).

Как уже подчеркивалось (см. раздел 3), диагноз чумы следует непременно подтверждать бактериологическим исследованием. Поэтому укажем, что забор материала для исследования нужно проводить до начала антибактериальной терапии. Иначе результаты анализа могут оказаться негативными. Что же касается определения чувствительности выделенных культур к антибиотикам, то мы не видим в этом необходимости, хотя это и

предписывается российскими инструкциями [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992]. Ведь если не считать труднообъяснимых находок Г. Е. Муггау и соавт. (1984), сведениями о резистентности природных изолятов мы не располагаем. Отсутствие же эффекта от применения того или иного терапевтического агента или повышение температуры тела после ее первоначального падения обычно указывает не на повышенную устойчивость к нему *Y. pestis*, а на развитие осложнений, вызванных другой микрофлорой [Benenson A., 1970]. В таких случаях назначают пенициллины (ампициллин) или иные средства в зависимости от особенностей возбудителя, вызвавшего осложнение. Отметим, кстати, что, хотя пенициллин на чумной микроб не действует, для лечения чумы и предотвращения неспецифических осложнений можно применять большие дозы ампициллина [Butler T., 1983].

Разумеется, помимо этиотропной терапии при чуме необходимо также симптоматическое лечение. При выраженной интоксикации больным вводят гемодез, полиглюкин, реополиглюкин, сухую или нативную плазму крови. При отсутствии этих препаратов назначают глюкозу и изотонический раствор натрия хлорида. Введение жидкостей, как подчеркивают А. В. Наумов и Л. В. Самойлова (1992), нужно контролировать с учетом диуреза, состава электролитов и рН крови, а в случае задержки жидкости в организме необходимо применять мочегонные средства (лазикс, фуросемид и др.).

При нарушении деятельности сердечно-сосудистой системы больным чумой назначают кордиамин, кофеин, камфору, эфедрин или адреналин. Кроме того, больные нуждаются в витаминах группы В (В1, В2), аскорбиновой кислоте, витамине К, а также в антигистаминных препаратах (десенсибилизирующая терапия) — димедрол, пипольфен или тавегил. Тяжелобольным с явлениями кислородной недостаточности назначают оксигенотерапию. Местные лечебные мероприятия, включая хирургическое вмешательство, показаны при бубонной и кожной формах чумы [Руднев Г. П., 1970].

Помимо отсутствия клинических симптомов заболевания, критерием выздоровления больных являются отрицательные результаты поисков возбудителя в мокроте, крови и пунктатах из бубонов на 3-й, 4-й и 6-й дни после окончания лечения [Николаев Н. И., 1968].

4.6. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ ПО ДИАГНОСТИКЕ ЧУМЫ

Необходимо обратить внимание читателя на важность лабораторной диагностики чумы, при которой решающее слово принадлежит не врачу или эпидемиологу, а лабораторной службе

[Комитет экспертов ВОЗ по чуме, 1971]. Она необходима для подтверждения всех случаев заболевания, особенно спорных или в начале вспышки среди людей, определения источника заражения, установления границ очага, решения вопросов об объеме противоэпидемических мероприятий и их отмене; не меньшее значение она имеет при обследованиях природных очагов и для контроля за последними. Основное значение при этом мы придаем бактериологическим исследованиям, поскольку только выделение культуры *Y.pestis* является бесспорным доказательством чумы. Все остальные методы, будь то ускоренные, серологические, а теперь и молекулярно-биологические, пригодны лишь для рекогносцировки и постановки предварительного или ретроспективного диагноза. Тут же укажем, что клинический и биохимический анализы крови имеют весьма ограниченную ценность. В этом легко убедиться, познакомившись со множеством противоречивых данных [Домарадский И. В., 1966; Butler T., 1983]. К ним следует прибегать только для контроля за состоянием больных или если при заболеваниях, от которых дифференцируют чуму, имеются характерные изменения крови.

Отрицательный ответ лаборатории при наличии клинических и эпидемиологических указаний на наличие чумы не исключает проведения соответствующих мероприятий [Руднев Г. П., 1972].

Для лабораторного исследования используют пунктаты бубонов, отделяемое язв, кровь, мокроту, секционный материал, органы и кровь животных, воду, пробы почвы из нор грызунов [Bahmanyar M., Cavanaugh D. C., 1976] и даже пробы воздуха из помещений, где лежат больные с «чумной пневмонией» [Николаев Н. И., 1968]. Иногда исследуют также частицы одежды или смывы с предметов, загрязненных больными. Сейчас усиленно рекомендуют подвергать лабораторному исследованию также материал из зева больных и лиц, бывших в контакте с ними. Описание методики отбора, доставки в лабораторию и подготовки материалов для исследования можно найти в специальных руководствах, например, А. В. Наумова и Л. В. Самойловой (1992) или М. Bahmanyar и D. C. Cavanaugh (1976). Отметим лишь, что забор материала должен проводиться с соблюдением строгих мер предосторожности, особенно в тех случаях, когда имеется подозрение на легочную чуму.

Несмотря на то что в диагностике чумы основное место мы отводим бактериологическим методам, необходимо все же остановиться и на других.

В настоящее время серологические методы исследований прочно вошли в практику во всех мире, в чем немалая заслуга работников противочумной системы СНГ [Сучков Ю. Г., 1963]. Серологические методы пригодны для массовых обследований и

получения предварительных результатов; они доступны для работы в любых условиях и сравнительно недороги, чем выгодно отличаются от бактериологических методов. Роль серологических реакций особенно велика, когда необходима постановка ретроспективного диагноза у людей, леченных антибиотиками, при стертых формах чумы или смешанных инфекциях [Bahmanyar M., Cavanaugh D. C., 1976]. Однако повторяем, что серологические методы могут давать «осечки». Одна из причин этого заключается в том, что все или почти все серологические реакции основаны на наличии у чумного микроба FI, и если у микробов FI нет, то с помощью серологических реакций обнаружить их нельзя. С другой стороны, специфичность антител неабсолютна, и поэтому возможна «гипердиагностика». Об одном таком случае говорилось в разделе 3.9.2. Со вторым случаем столкнулись в Японии: при обследовании *R. norvegicus* было отловлено несколько крыс, дававших положительные реакции на чуму, однако изолировать от них ее возбудителя так и не удалось [Suzuki T., Hotta S., 1979].

Из числа серологических реакций наибольший интерес для широкой практики представляют сейчас различные варианты гемагглютинационного теста, вытеснившие реакции агглютинации и связывания комплемента (первая малоспецифична, вторая слишком сложна) [Леви М. И. и др., 1964].

Для выявления чумного микроба применяют реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА), в которой диагностикумом служат формализированные баряны эритроциты, сенсibilизированные антителами к FI (нередко моноклональными), а для определения антител к чумному микробу используют РПГА с «антигенным» диагностикумом. Подробности подготовки проб к анализу, постановки реакций и учета результатов содержатся в руководствах А. В. Наумова и Л. В. Самойловой (1992), М. И. Леви (1995), М. Bahmanyar и D. C. Cavanaugh (1976) и др.

Наряду с гемагглютинационными тестами в последние годы все шире начинают применять различные варианты иммуноферментного анализа (ИФА). Эти методы отличаются относительной простотой выполнения, доступностью и стабильностью реагентов, объективным учетом результатов и возможностью автоматизации. В 1982 г. на экспериментальных животных, зараженных чумой, под бактериологическим контролем была проведена сравнительная оценка ИФА и РПГА. Как показали опыты, информативность ИФА оказалась намного выше. Радиоиммунный метод [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992] интереса для практики не представляет.

Остановимся на молекулярно-биологических методах диагностики, из числа которых сейчас наибольшего внимания заслуживает гибридизация. При прочих равных условиях молекуляр-

ная гибридизация предпочтительнее других методов в следующих случаях:

- ▲ при изучении микроорганизмов, которые трудно культивировать (вирусы, возбудители лепры или туберкулеза, лептоспирры, микоплазмы и пр.) или которые быстро меняют антигенную структуру (возбудители гриппа и ящура, кампилобактер, нейссерии и др.);

- ▲ когда иммунитет носит преимущественно клеточный характер;

- ▲ при наличии в исследуемых объектах нежизнеспособных бактерий данного вида, даже в присутствии посторонних микроорганизмов;

- ▲ если возникает необходимость быстро дать ответ о лекарственной резистентности;

- ▲ когда надо решить вопрос, не прибегая к опытам *in vivo*, обладает ли штамм вирулентностью или токсигенностью.

Для диагностики возбудителя чумы предложены полинуклеотидные зонды, в частности относительно небольшой (900 пар оснований) фрагмент pPst [McDonough K. A. et al., 1988]. Было показано, что этот зонд пригоден для выявления чумного микроба у блох и в органах животных [Thomas R. et al., 1989]. С его же помощью К. А. McDonough и S. Falkow (1989) смогли найти объяснение роли плазмокоагулазы и фибринолизина в экологии чумного микроба. Сходный зонд (pLD625) получен также мною совместно с А. Л. Мельниковым [а.с. СССР, № 284593 от 11.10.88, с приоритетом от 27.10.87]. Поскольку оба зонда плучены из pPst, присущей только чумному микробу, они обладают высокой специфичностью.

Относительно недавно сконструирован также олигонуклеотидный зонд [Kapperud G. et al., 1990]. Это стало возможным после расшифровки нуклеотидной последовательности гена белка, вирулентности *uopA* на pCad [Forsberg A. et al., 1987; Skurnik M., Wolf-Watz H., 1989]. В отличие от зонда на основе pPst этот зонд обладает групповой специфичностью — выявляет вирулентные штаммы *Y.pestis*, *Y.pseudotuberculosis* и *Y.enterocolitica*. Тем не менее в сочетании с зондом на основе pPst олигонуклеотидный зонд может помочь повысить эффективность поиска возбудителя чумы в природных очагах, особенно в межэпизоотический период.

До сих пор применению молекулярной гибридизации в полевой практике мешают необходимость маркировки зондов радионуклидами [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992] и связанная с этим трудность регистрации результатов. Поэтому мы разработали другой метод маркировки зондов, включая олигонуклеотидные. Принцип его заключается в гаптенизации азотистых оснований в составе зондов, получении к ним специфических анти-

тел и регистрации результатов, как при ИФА. Этот принцип нов, но в сочетании с некоторыми особенностями его реализации он приобрел определенную оригинальность, позволяющую рассчитывать на возможность его широкого применения [а.с. СССР № 1637336 от 3.05.89 и № 1659487 от 25.12.88].

В последнее время в практику исследований на чуму начинают внедрять полимеразную цепную реакцию (ПЦР), которая лишена многих недостатков, присущих гибридизации ДНК, и позволяет в течение нескольких часов определить единичные клетки возбудителя.

В заключение упомянем еще об одном ускоренном методе выявления чумного микроба, обладающем большой разрешающей способностью. Мы имеем в виду реакцию нарастания титра фага [Домарадский И. В. и др., 1957]. Принцип метода основан на том, что титр индикаторного фага резко, на несколько порядков, возрастает в присутствии живых бактерий — его хозяев и не изменяется в контрольных пробах, где этих бактерий нет. К недостаткам метода можно отнести необходимость титрования фага по методу Грация, однако сейчас предложены модификации метода, которые лишены этого недостатка, хотя и нуждаются в доработках [Апарин Г. П., Голубинский Е. П., 1989; Голубинский Е.П. и др., 1992].

5.1. ГОМОЛОГИЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

Несмотря на большие успехи в борьбе с чумой, связанные с внедрением антибиотиков, улучшением контроля за носителями и переносчиками чумного микроба в природных очагах, нет уверенности в том, что эпидемии чумы не будут повторяться. Проблема специфической профилактики поэтому по-прежнему актуальна, однако для полного решения ее еще далеко. Как и раньше [Николаев Н. И., 1968; Комитет экспертов ВОЗ по чуме, 1971], нет единого мнения о преимуществах тех или иных вакцин, методах учета эффективности прививок, показаниях к ним и даже о способах проведения иммунизации.

Имеется по крайней мере три вопроса, без ответа на которые проблему специфической профилактики полностью решить нельзя. Один из них относится к механизму иммунитета против чумы, второй касается антигенной структуры чумного микроба, поскольку до сих пор нет ясности, какой из многочисленных антигенов имеет решающее значение для защиты. И, наконец, третий вопрос, на первый взгляд несерьезный, а на самом деле принципиальный, связан с выбором адекватной модели для изучения иммунитета к чуме. Все эти вопросы неотделимы друг от друга, и трудности получения ответа на них усугубляются тем, что естественной резистентности человека к чуме нет. Недаром П. Ф. Здродовский (1963) относил ее к числу инфекций, при которых «встреча с возбудителем практически равнозначна заболеванию». Учитывая сказанное, выделение возбудителя из носоглотки внешне здоровых людей [Падлевский Е. В., 1915; Wu Lien-Teh et al., 1936] надо трактовать не как «естественную резистентность» к чуме, а как «бессимптомное заболевание» [Marshall J. D. et al., 1967] или реинфицирование [Pollitzer R., 1954]. Тот факт, что последнее действительно может иметь место, относительно недавно получил новое подтверждение. Речь идет о двух лицах, заболевших чумой повторно, до этого (за 4 года и 6 лет соответственно) чума у них была подтверждена бактериологически [Butler T., Hudson B. W., 1977].

Уместно напомнить, что в отличие от человека естественная устойчивость к чуме присуща птицам, земноводным, рептилиям и даже многим млекопитающим [Попов П. П., 1915; Федоров В. Н. и др., 1955; Ралль Ю. М., 1965; Pollitzer R., 1954]. Однако причины ее пока не вскрыты, и поэтому для понимания сущности иммунитета человека к чуме этот факт пока ничего не дал. Впрочем, луч света на это могут бросить относительно новые данные о взаимодействии ЛПС с клеточными элементами иммунной системы разных видов млекопитающих, земноводных (лягушек) и птиц (цыплят). Так, J. Roeder и соавт. (1989) показали наличие у В-лимфоцитов и лейкоцитов млекопитающих ЛПС-связывающего белка с мол.м. 80 кД, которого нет у мононуклеарных клеток животных, нечувствительных к ЛПС. Несколько ранее Zh. M. Isin и B. M. Suleimenov (1987) установили, что между «антимикробным потенциалом» лейкоцитов — кислородзависимым метаболизмом и активностью миелопероксидазы — и чувствительностью к чуме различных видов животных существует определенная связь.

Говоря о восприимчивости к чуме, надо упомянуть о существовании определенной корреляции ее с ABC-системой крови человека, на что обратил внимание G. Jorgensen (1981).

Н. Н. Жуков-Вережников и Т. Д. Фадеева (1937) были, по-видимому, первыми, кто установил, что фагоцитоз чумного микроба *in vitro* резко усиливается в присутствии сывороток животных, иммунных к чуме. Последующие опыты E. Jawetz и K. Meyer (1944) подтвердили это. Теперь уже твердо установлено, что по мере развития иммунитета фагоцитоз чумного микроба приобретает заверченный характер. В то же время протективные свойства специфических антител сами по себе выражены очень слабо, о чем свидетельствуют неутешительные результаты бесчисленных попыток серопротекции и серотерапии [Жуков-Вережников Н. Н., 1940; Wu Lien-Teh et al., 1936; Pollitzer R., 1954], а также отсутствие влияния циклофосфана на уровень приобретенного иммунитета у лабораторных и диких грызунов [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992]. Следовательно, как уже указывалось, в иммунитете к чуме основная роль принадлежит не гуморальным, а клеточным факторам — Т-лимфоцитам и связанной с ними гиперчувствительности замедленного типа, которая давно уже рассматривается как показатель специфичности и напряженности иммунитета против чумы. Подтверждением роли клеточных факторов служат, в частности, данные об адаптивном иммунитете при переносе лимфоидных клеток, иммунодепрессивном эффекте антилимфоцитарных и антимониторных сывороток на иммунизированных морских свинок и повышении в процессе иммуногенеза в крови числа Т-хелперов и в меньшей степени Т-супрессоров [Васильева Г. И., 1990;

Исупов И. В. и др., 1990; Назарова Л. С. и др., 1990; Наумов А. С., Самойлова Л. В., 1992].

Приведенные данные не должны, однако, расцениваться как попытка свести на нет роль гуморальных факторов в защите от чумы. Не подлежит сомнению их опсонизирующая роль, на что указывалось выше, а также превентивное, хотя и слабо выраженное действие специфических антител [Meyer K., 1950]. Так или иначе, но антитела, безусловно, являются показателем иммунитета против чумы, что доказано многолетней практикой применения серологических методов для диагностики чумы в полевых условиях и даже у людей [Butler T., 1983]. При этом особое значение имеет выявление IgM — показателя недавнего контакта с источником чумы [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992].

К сожалению, за последние годы иммуногенезу как таковому стали уделять меньше внимания, чем изучению проблем патогенеза и роли в нем продуктов «основных» плазмид, хотя весьма вероятно, что в последующем это окупится сторицей. Ведь эти вопросы тесно переплетаются: они как две стороны одной и той же медали. Кстати, в процессе изучения патогенеза открываются новые аспекты антигенной структуры чумного микроба и становится более понятной роль уже известных.

Одной из характерных черт иммунитета к чуме является то, что его острое направлено против возбудителя, хотя в клинической картине чумы доминируют симптомы интоксикации. Помимо сомнительной эффективности иммунизации животных различными токсическими препаратами из *Y. pestis* [Pollitzer R., 1954], в пользу этого говорит низкое содержание или полное отсутствие антитоксина в сыворотке крови лиц, переболевших чумой [McCrum F. R. et al., 1955; Warren J. et al., 1955; Payne F. E. et al., 1956]. К этому добавим, что при чрезмерных дозировках антибиотиков некоторые больные погибают от интоксикации, вызванной интенсивным распадом бактерий [Bahmanyar M., Cavanaugh D. C., 1976], несмотря на то что антитела к возбудителю появляются уже с 7-го дня заболевания [McCrum F. R. et al., 1955]. Возможно, борьба организма с токсемией при чуме осуществляется непрямым путем за счет предотвращения размножения бактерий до критического предела. Однако нельзя исключить и того, что «истинный» токсин образуется только *in vivo*, и, не имея его, мы не можем выявить антитоксин. Ведь тогда бы сыворотка крови переболевших должна была обладать лечебными свойствами.

Сейчас трудно сказать, какому из многочисленных антигенов чумного микроба [Lawton W. D. et al., 1960] принадлежит решающая роль в иммуногенезе. Дело осложняется еще тем, что реакция различных видов животных на один и тот же антиген неодинакова [Burrows T., 1963]. В итоге мы не всегда можем

быть уверены в том, что данные, полученные на животных, безоговорочно приложимы к объяснению процессов, происходящих в организме человека.

Как указывалось, развитие иммунитета против чумы, как и против многих других инфекций, сопровождается сенсibilизацией организма, которая может быть выявлена с помощью специфических аллергенов [Коробкова Е. И., 1955]. Положительные реакции на аллергены появляются в первые недели после иммунизации, причем у морских свинок в те же сроки, что и иммунитет, или позже на 1—2 дня [Павлова Л. П., 1964; Павлова Л. П. и др., 1964]. У людей сроки появления гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) зависят от способа и кратности введения живой вакцины. На основании этих и последующих данных было сделано заключение о целесообразности применения аллергенов для оценки эффективности вакцинации и даже для «выявления сенсibilизации к чуме в природных очагах у малого суслика» [Тараненко Т. М., 1988]. Укажем также, что Л. П. Павловой была установлена обратная связь между интенсивностью реакции на аллерген — пестин — и исходом заболевания морских свинок при заражении их чумой; отрицательная или слабая реакция служила плохим прогностическим признаком. Если бы это удалось подтвердить на людях, то отпали бы сомнения в наличии корреляции между ГЗТ и иммунитетом к чуме, которые высказывали Т. Burrows (1963), В. J. Hurtrel и соавт. (1981).

Вскоре после открытия чумного микроба были предложены различные убитые вакцины и отдельные компоненты микробной клетки [Домарадский И. В., 1966; Николаев Н. И., 1968; Wu Lien-Teh et al., 1936; Pollitzer R., 1954]. Однако при тщательном изучении всех этих препаратов ни одному из исследователей не удалось получить напряженного иммунитета у морских свинок. За редким исключением, они были недостаточно эффективны и в полевых условиях, в очагах чумы. К тому же убитым вакцинам подчас была присуща высокая реактогенность. Поэтому давно уже стали проводиться поиски путей создания живых вакцин.

Уже W. Kolle и R. Otto (1903) показали, что только живые вакцины надежно предохраняют лабораторных животных от чумы. Н. Н. Жуков-Вережников (1940) при заражении морских свинок большими дозами вирулентной культуры (100 DLM) установил, что если убитые вакцины лишь удлинляли сроки жизни животных, то живые способствовали их выживанию. В работах других авторов [Покровская М. П., 1934; Коробкова Е. И., Крайнова А. Н., 1939; Коробкова Е. И., 1956; Jawetz E., Meyer K., 1943, 1944] также была показана высокая эффективность живых и слабая эффективность убитых вакцин, однако сравнение их в очагах чумы оказалось далеко не легким делом. Даже в тех случаях,

	1933-1934	1934-1935	1935-1936	1936-1937	1937-1938 гг.
Число больных	3493	3605	3035	1376	596

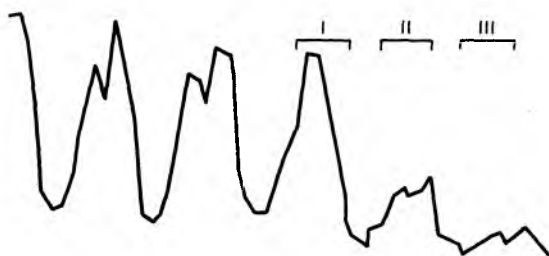


Рис. 14. Кривая заболеваемости чумой на Мадагаскаре до использования штамма EV и по ходу прививочных кампаний (I, II, III) [Коробкова Е. И., 1956].

когда одних членов семьи прививали, а других оставляли непривитыми, трудно было установить, кто из них подвергался большей опасности заражения. Вследствие этого для оценки эффективности вакцинации избрали такой показатель, как снижение смертности населения [Николаев Н. И., 1964], хотя и он не был бесспорным [Girard G., 1963].

К настоящему времени известно большое число вакцинных штаммов, полученных путем селекции культур, в течение длительного времени пересевавшихся на питательных средах (таким образом были получены штаммы Tjiwidei (TJW), EV, 1 и 17); культивированием при неблагоприятных условиях (штамм M-11-40); воздействием бактериофагов (штаммы АМП, ЖБР, 46S).

Сведения о других методах получения вакцинных штаммов имеются в работах Е. И. Коробковой (1964), Н. И. Николаева (1964) и Pollitzer R. (1954).

Из всех штаммов к сегодняшнему дню лучше всего зарекомендовали себя TJW и EV. Применяя штамм TJW на Яве, L. A. Otten (1941) установил, что среди 37436 привитых людей смертность от чумы составляла 1,01:1000, а среди непривитых — 4,75:1000. Гораздо лучшие результаты были получены при использовании штамма EV, которое началось на Мадагаскаре. Там G. Girard (1963) в 1933 г. привил этим штаммом 13 тыс. человек. Вакцинация прошла без всяких осложнений, и эффективность ее, хотя и не была абсолютной, во много раз превзошла таковую убитых вакцин, применявшихся на Мадагаскаре в течение предыдущих 10 лет. Продолжая прививочную кампанию, G. Girard руководствовался принципом массовости, и, следовательно, необходимость сравнения с контрольными группами отпала. С ноября 1935 г. по ноябрь 1938 г. на Мадагаскаре было привито и ревакцинировано свыше 2 млн человек. В результате

заболеваемость чумой при неизменившейся эпизоотологической обстановке с 3045 случаев в 1935 г. снизилась до 596 в 1938 г. (рис. 14). Не менее убедительные данные об эффективности штамма EV были получены в Бельгийском Конго [Devignat R., 1949] и в Южной Африке [Crasset E., 1946].

По наблюдениям Н. И. Николаева (1968), в Ванемяо (Внутренняя Монголия) в 1945 г. заболеваемость чумой среди 19 780 привитых вакциной EV была 2,5:10 000, а среди непривитых — 288:10 000.

В. П. Смирнов (1962) изучал эффективность сухой живой вакцины EV в Монголии, вводя ее подкожно или конъюнктивально. По его данным, из 7885 привитых подкожно легочной чумой заболели 6 человек, а из 116 333 человек, привитых через конъюнктиву, 2 человека (1 — бубонной и 1 — легочной), среди 31 878 непривитых было 69 случаев, из них 48 легочной чумой.

К большим достоинствам штамма EV T. Burrows (1963) относил то, что, помимо антибактериального иммунитета, он вызывает также заметный антитоксический иммунитет, однако другие авторы об этом не упоминают.

Итоги 30-летнего применения живой вакцины EV были обобщены G. Girard (1963), и в настоящее время эффективность ее мало у кого вызывает сомнения. Она широко используется для профилактики чумы во многих странах, хотя осторожность в отношении вакцинации все еще сохраняется. Поэтому в ряде стран (Индия, США, Англия) прививки осуществляются убитыми вакцинами (см. раздел 6).

Как указывал Н. И. Николаев (1968), основными причинами, препятствующими более широкому применению живых вакцин, являются проблема хранения их в условиях жаркого климата и боязнь восстановления вирулентности. Но первое из этих препятствий легко преодолевается путем использования высушенных (лиофилизированных) живых вакцин, на что указывает богатый отечественный опыт. Что касается второго, то опасения реверсии совершенно необоснованы, поскольку многолетняя работа с вакцинными штаммами показывает, что «...ни одному исследователю не удалось повысить вирулентность вакцинных штаммов при многократном пассаже их через высокочувствительных животных» [Николаев Н. И., 1968]. Еще более убедительным доказательством безвредности живых вакцин является отсутствие осложнений при массовом использовании живых вакцин на людях. Однако есть один факт, который свидетельствует в пользу противников живых вакцин, — неудачный опыт американцев во Вьетнаме [Butler T., 1983]. Впрочем, в этом случае скидку можно сделать на войну, в частности на неконтролируемую миграцию населения и серьезные изменения в эко-

логической ситуации, а также на то, что там готовили жидкую вакцину EV.

Более серьезные возражения против применения живых вакцин имелись у военнослужащих, которые опасались, что в случае масштабных нарушений эпидемической обстановки живую вакцину EV нельзя будет сочетать с экстренной профилактикой, необходимость в которой возникает также в мирный период. Однако и это возражение удалось устранить путем получения штамма EV, обладающего устойчивостью к наиболее распространенным химиотерапевтическим средствам, и приготовления на его основе сухой вакцины [Домарадский И. В. и др., а.с. СССР, № 69052 от 1973 г. и № 133725 от 1979 г., неопубликовано]. Как показали соответствующие испытания, наша вакцина индуцировала у животных прочный иммунитет против чумы на фоне применения антибиотиков и оказалась безвредной для людей. Сейчас, когда мы лучше знаем генетику чумного микроба, конструирование штаммов с любым спектром резистентности вообще не является проблемой.

Наряду с бесспорными достоинствами у вакцинных штаммов имеется ряд недостатков, один из которых — утрата иммуногенности, чего не удастся избежать даже при хранении их в лиофилизированном состоянии. Особенно часто с этим сталкиваются в процессе производства. Именно так обстояло дело с бивалентной вакциной, составившейся из штаммов 1 и 17 [Коробкова Е. И. и др., 1964], в результате чего ее вынуждены были оставить. Что касается вакцины EV, то благодаря работам А. И. Тинкера и соавт. (1971) и других исследователей удалось добиться ее стабилизации, что позволило увеличить срок годности до 5 лет после лиофилизации.

Второй недостаток многих вакцинных штаммов — высокая реактогенность, из-за которой в практику не были внедрены высокоиммуногенные штаммы 774 и 780 [Шмутер М. Ф. и др., 1963]¹. Тут надо отметить, что важным, если не определяющим, условием при отборе вакцинных штаммов является сохранение «остаточной вирулентности»; полностью аттенуированные штаммы иммуногенностью не обладают [Коробкова Е. И., 1956, 1964; Николаев Н. И., 1964; Girard G., 1963]. Причину этого легко понять, если вспомнить, что иммунитет, возникающий при использовании живых вакцин, по крайней мере в начальном периоде, не является стерильным. Однако добиться сбалансированности нужной степени аттенуации и сохране-

¹ Если чумной микроб выращивают на мясных средах, то в составе его поверхностных белков может появляться антиген группы крови А, что объясняет наличие анти-А агглютининов и гемолизина у доноров 0(1) группы крови, иммунизированных против чумы [Luzzio A. J., 1969].

ния остаточной вирулентности на надлежащем уровне удается очень редко.

Третий недостаток вакцинных штаммов заключается в том, что иммунизация живыми вакцинами не гарантирует от заболевания легочной чумой [Котлярова Р. И., 1964, и др.].

Наконец, еще один недостаток живых вакцин, включая вакцину из штамма EV, кроется в том, что длительность вызываемого ими иммунитета в общем не велика и для его поддержания необходима ревакцинация [Котлярова Р. И., 1964; Николаев Н. И., 1964; Pollitzer R., 1954]. Впрочем, два последних недостатка присущи не только живым вакцинам [Котлярова Р. И., 1964; Meyer K., 1950, 1953].

Все сказанное служит основанием для поиска новых вакцинных штаммов, требования к которым сформулированы Е. И. Коробковой (1964). О том, что «идеальную» живую вакцину против чумы получить все же можно, косвенно свидетельствует факт наличия эффективной вакцины против туляремии Гайского-Эльберта. К сожалению, существенных успехов на этом пути пока еще нет, но достижения в области молекулярной генетики и иммунохимии иерсиний удерживают от пессимизма. В то же время последние открывают новые подходы к созданию «химических» вакцин, которые будут свободны от недостатков, присущих живым вакцинам. Одна из таких попыток уже увенчалась определенным успехом, о чем подробнее говорится в следующем разделе. Здесь же подчеркнем, что убитые или «химические» вакцины могут быть полезными, независимо от степени их исходной эффективности, при ревакцинации людей, иммунизированных живыми вакцинами, поскольку многие считают, что приживлению живых вакцин при повторном применении мешает «остаточный» иммунитет, от чего ревакцинация не достигает цели.

Рассмотрим еще один очень важный аспект специфической профилактики чумы. Как уже указывалось, все существующие вакцины при парентеральных способах введения в той или иной степени защищают людей от заболевания бубонной чумой, но не дают гарантии от заболевания легочной чумой. По-видимому, одними из первых на это обратили внимание Д. К. Заболотный (1915) и А. Batzaroff (1899), пришедшие к выводу, что общий иммунитет к чуме можно получить лишь «путем иммунизации всех органов», причем «селезенка и печень первыми приобретают иммунитет, в то время как легкие идут на последнем месте» [цит. по Александрову Н. И. и Гефен Н. Е., 1963]. По мнению М. П. Покровской и Л. С. Кагановой (1945), причина этого кроется в особенностях макрофагальной системы легких, слабом развитии в легочной ткани ретикулоэндотелия и плохой проницаемости ее для антител. Авторам удалось усилить меха-

низм защиты легких от чумной инфекции, вводя живую вакцину животным через дыхательные пути, т.е. путем создания местного иммунитета, постулированного А. М. Безредкой (1925). Вслед за указанными авторами некоторые другие исследователи [Александров Н. И., Гефен Н. Е., 1962; Лебединский В. А., 1971] стали подчеркивать, что для защиты от легочной чумы одного лишь повышения дозировок вакцин или увеличения кратности их введения явно недостаточно. Однако подобное мнение разделялось не всеми. В частности, Е. И. Коробкова (1956) писала: «Не подлежит сомнению тот факт, что в результате иммунизации эффективной живой вакциной и достаточной дозой весь организм в целом — все клеточные системы и органы — приобретают резистентность к чумной инфекции. Ввиду этого кажется неубедительной точка зрения о невозможности предохранить организм от легочной чумы и о необходимости вакцину вводить непосредственно в дыхательные пути». Вместе с тем Е. И. Коробкова не отрицала, что «...прививки в дыхательные пути (назально, ингаляцией) являются одним из методов, которые наряду с другими прививочными приемами могут быть использованы в практике» (табл. 23).

Таблица 23. Иммунизация против легочной чумы [Коробкова Е. И., 1956]

Метод вакцинации	Доза вакцины (число микробных клеток)	Интервал	Доза заражения	Метод заражения	Число морских свинок	Погибло	Выжило
Подкожно однократно	2 млрд	Нет	25 млн	Назально	10	0	10
То же	2 млрд	»	6,25 млрд	Ингаляционно	12	0	12
Назально трехкратно	По 700 млн	3 дня	25 млн	Назально	10	1	9
Контроль	Нет	Нет	25 млн	»	9	9	0
»	»	»	6,25 млрд	Ингаляционно	9	9	0

Сомнения ряда исследователей в целесообразности вакцинации через дыхательных пути в свое время подогревались дискуссией о том, существует ли местный иммунитет вообще. Однако сейчас в этом никто уже не сомневается. Стал общепризнанным факт существования «common mucosal immune system in

humans», которая закладывается в раннем детстве независимо от общего состояния иммунной системы организма («body's systemic immune system»), но обе они «сплачиваются», когда возникает необходимость создания надежного заслона для инфекции [Ciardi J. et al., 1992]. Доказано также, что макрофагальной системе каждого органа присущи свои особенности. Что касается особенностей макрофагальной системы легких, то примером анализа этого вопроса могут служить данные G. R. Lyons и M. P. Lipscome (1983), имеющие общее значение, и данные Г. И. Васильевой (1990), непосредственно связанные с изучением иммунитета к чуме. В связи с этим значительный интерес представляют исследования, направленные на разработку более совершенных способов вакцинации против чумы через дыхательные пути, которые можно было бы применять в больших масштабах как в камерных, так и полевых условиях.

На основании многочисленных экспериментальных данных Н. И. Александров и Н. Е. Гефен (1962) пришли к заключению, что весьма перспективной формой аэрогенной (ингаляционной) иммунизации является использование сухих аэрозолей живой вакцины EV («пылевая вакцина»). Они отработали технологию производства этих вакцин и сконструировали технические средства для их применения.

Аэрогенная вакцинация пылевой противочумной вакциной морских свинок приводила к развитию у них «генерализованного вакцинного процесса», который протекал без значительных некротических изменений в паренхиматозных органах и кровеносных сосудах, а отсутствие значительных изменений в легких создавало условия для быстрого и полного рассасывания возникших очагов воспаления. Выяснилось также, что вакцинированные животные приобретали иммунитет к чуме, эффективность которого зависела от концентрации живых микробов в препаратах пылевых вакцин и созданном аэрозоле.

После дополнительных опытов на обезьянах пылевые вакцины и соответствующие технические средства были испытаны на волонтерах. Как показали испытания, при оптимальных дозах вакцина оказалась слабореактогенной. Большая реактогенность отмечалась лишь у лиц, сенсibilизированных предыдущими прививками. В итоге Н. И. Александров и Н. Е. Гефен пришли к выводу об отсутствии серьезных противопоказаний к более широкому применению пылевых вакцин на людях с целью дальнейшего углубленного изучения и всестороннего испытания их иммунологической и противоэпидемической эффективности. Тем не менее последующие испытания вскрыли существенные недостатки пылевых вакцин, анализ которых дан В. А. Лебединским (1971). На основании его П. А. Кутырев и соавт. (1967) разработали иную технологию приготовления чумной живой вакцины

для ингаляционной иммунизации. Новый препарат представляет собой сублимационно высушенную культуру штамма EV без всяких добавок (например, без наполнителей), кроме среды высушивания. Эта вакцина может применяться не только ингаляционным, но также накожным или подкожным способом; она хорошо сохраняется как при низкой, так и комнатной температуре. Перед распылением новый препарат разводят, получая достаточно однородный высокодисперсный аэрозоль.

К сожалению, данных о противоэпидемической эффективности обоих типов вакцин — пылевой и регидратированной — мы не имеем. Однако то же относится и к некоторым другим вакцинам.

Заканчивая этот раздел, нельзя не высказать недоумения по поводу того, что за рубежом в число критериев иммунитета к чуме не включались аллергические пробы, разработанные русскими исследователями, хотя возможность для этого предоставлялась не раз. Ведь только во Вьетнаме были сотни больных, а живыми и убитыми вакцинами прививались миллионы людей [Butler T., 1983].

5.2. ПЕРЕКРЕСТНЫЙ ИММУНИТЕТ

Сходство между *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis* не ограничивается только культурально-биохимическими признаками, но затрагивает также антигенную структуру, что подчеркивал еще С. И. Златогоров (1918). Как полагал Н. Schütze (1932), оно обусловлено присутствием у обоих видов микробов одного общего антигена — шероховатого (R) соматического. Позднее было показано, что общих антигенов гораздо больше (до 18). В частности, к ним относятся «антиген 4» [Cramton M. J., Davies D. A., 1956. 1957], на самом деле оказавшийся рН6Ag [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992], и Vwa [Burrows T. W., Bacon G. A., 1960]. Однако возбудитель псевдотуберкулеза лишен FI и мышинового токсина (подробнее об этом см. в книге Домарадский И. В., 1971).

Наличие общих антигенов послужило основанием для попыток использовать *Y. pseudotuberculosis* как условно-патогенный для человека микроб в практике иммунизации против чумы. Одна из первых попыток иммунизации животных против чумы микробом псевдотуберкулеза была предпринята S. Zlatogoroff [1904; цит. по Златогорову С. И., 1918], не получившим, однако, положительного результата. Напротив, А. Т. McConkey (1908) и S. Rowland (1912)¹, вводя животным живые и убитые культуры, добились явно выраженного иммунитета против чумы. Boué [1932,

¹ Обе работы цит. по книге И. В. Домарадского (1966).

1933; цит. по Pollitzer R., 1954] не без успеха применял на Мадагаскаре убитые формалином псевдотуберкулезные бактерии для вакцинации людей против чумы. В дальнейшем E. Thal (1955, 1956) показал, что однократное введение морским свинкам живой бульонной культуры *Y. pseudotuberculosis* серотипа IV (авирулентный штамм 32) вызывает стойкий иммунитет. То же самое имело место при введении животным, правда шестикратном, мутанта, лишенного О-антигена. Введение животным убитой культуры штамма 32 или живой культуры авирулентного нетоксичного штамма чумного микроба TRU не обеспечивало иммунитета.

Несмотря на то что выяснением иммунологического родства между микробами чумы и псевдотуберкулеза занимались многие исследователи, ряд вопросов оставался без ответа: например, вопрос о механизме иммунитета против чумы в результате прививок псевдотуберкулезного микроба или о том, какой из антигенов этого микроба необходим для развития иммунитета. Почти ничего не было известно и о том, что происходит в организме животных при введении ему аттенуированных штаммов *Y. pseudotuberculosis*. Учитывая все сказанное, мы в течение ряда лет занимались изучением различных аспектов гетерологического иммунитета против чумы [Домарадский И. В., 1971, 1973]. Не останавливаясь подробно на всех результатах наших работ, поскольку они представляют интерес в основном для специалистов, отметим лишь следующее.

Напряженный иммунитет против чумы вызывают только живые культуры, независимо от серологического типа возбудителя псевдотуберкулеза. С помощью убитых культур или отдельных компонентов его клеток (в том числе О-антигена) вызвать подобный иммунитет не удастся.

Некоторые штаммы возбудителя псевдотуберкулеза по своей иммуногенности превосходят штамм EV-76 *Y. pestis*. Наряду с этим имеются штаммы, которые менее иммуногенны. При прочих равных условиях отмечается известный параллелизм между вирулентностью штаммов возбудителя псевдотуберкулеза и напряженностью иммунитета против чумы. Влияние кратности иммунизации заметно проявляется лишь при работе со слабовирулентными штаммами.

У животных, иммунизированных возбудителем псевдотуберкулеза, отмечается интенсивный фагоцитоз микробов чумы макрофагами, причем в отдельных случаях фагоцитарная реакция начинается раньше и выражена сильнее, чем при иммунизации гомологичной вакциной.

Эти данные были получены нами много лет назад. Теперь к ним можно добавить новые факты. В частности, показано, что развитие иммунитета против чумы не зависит от присутствия рCad

у *Y. pseudotuberculosis*, а следовательно, и таких общих для обоих микробов антигенов, как V и W, и ряд других поверхностных белков, связанных с pCad [Simone M. et al., 1985]¹. Тем не менее вопрос о том, какой же из антигенов *Y. pseudotuberculosis* играет главную роль в развитии иммунитета против чумы, остается открытым, что, впрочем, не мешает решению практических задач.

Еще в 1962 г. совместно с моими коллегами из Иркутского противочумного института я попытался создать «химическую» вакцину против чумы, комбинируя антигены *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis*, но соответствующие опыты довести до конца не удалось. Однако позднее это смог сделать мой ученик С. М. Дальвадянц (1990). Его «химическая» вакцина состоит из двух компонентов — FI и OCA *Y. pseudotuberculosis*, преимущества которого перед OCA чумного микроба показаны как самим С. М. Дальвадянцем, так и Т. М. Тараненко (1988). Эта вакцина, вызывающая напряженный иммунитет к чуме, хотя и уступает штамму EV, но оставляет за собой убитую вакцину USF (см. раздел 6). Однако «химическая» вакцина превосходит штамм EV по ревакцинирующему эффекту: у морских свинок, иммунизированных штаммом EV, она вызывает большую степень устойчивости к чуме, чем повторная вакцинация штаммом EV. Кроме того, преимуществом «химической» вакцины являются ареактогенность и то, что ее можно применять на фоне профилактики чумы с помощью антибиотиков.

Вакцина С. М. Дальвадянца прошла испытания на людях и получила официальное признание.

Несколько слов об опытах по иммунизации против чумы с помощью *Y. enterocolitica*, которые пока представляют лишь теоретический интерес. В значительной мере соответствующие работы индуцировались попытками таким путем полнее разобраться в функциях плазмиды pCad и выяснить особенности экспрессии ее генов у каждой из трех иерсиний. Подкупало, по видимому, и то, что сыворотки людей и животных, переболевших чумой, псевдотуберкулезом или кишечным иерсиниозом, содержат общие антитела к поверхностным белкам, связанным с этой плазмидой [Bolin I. et al., 1985].

Как показали J. M. Alonso и соавт. (1978, 1980), мыши, зараженные внутривенно или перорально *Y. enterocolitica* (серотипами 03 или 08), становятся резистентными к летальным дозам *Y. pestis*. Эта устойчивость к чуме сохраняется даже тогда, когда *Y. enterocolitica* не высевается из внутренних органов животных, хотя в фекалиях иерсиния обнаруживается в течение 3 нед. Да-

¹ Интересно, что этот иммунитет не предохранял от заражения *Y. enterocolitica* и листериями.

лее оказалось, что с антителами защита мышей от чумы не связана, но ее можно передать с помощью лимфоидных элементов пейеровых бляшек (групповые лимфатические фолликулы). Как нам кажется, последний факт служит еще одним доказательством клеточного механизма защиты от чумы.

Продолжив опыты, J. M. Alonso и соавт. (1981) для заражения мышей использовали культуру *Y. enterocolitica* 03, выращенную при температуре 25 °C, и получили такие же результаты, а также обнаружили у мышей гиперчувствительность к чуме замедленного типа. В противоположность этому, «38-градусные» культуры ни защиты против чумы, ни гиперчувствительности у мышей не вызывали. Выяснилось, что при 38 °C селектировались авирулентные клетки *Y. enterocolitica*, теряющие способность защищать мышей против чумы, однако при однократном выращивании их при 25 °C эта способность (но не вирулентность) восстанавливалась. На основании сказанного был сделан вывод, что в защите против чумы температурозависимые факторы вирулентности *Y. enterocolitica* роли не играют и что у *Y. pestis* и *Y. enterocolitica* имеются общие протективные антигены [Barber C., Eylan E., 1976].

Иные результаты получили D. Mazigh и соавт. (1984). Впервые, они показали, что защиту против чумы можно вызвать не только с помощью серотипов 03, но и 05, 09 и 27, а во-вторых, что эта защита тесно связана с наличием у соответствующих штаммов плазмиды pCad. Однако с их результатами трудно согласовать данные M. Simone и др. (1985), о которых говорилось выше.

Остается добавить, что возбудитель кишечного иерсиниоза обладает антигеном Кунина [Diaz R. et al., 1985], а ранее он был обнаружен также у *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis* [LeMinor L., 1979]. Последнее послужило даже одним из аргументов в пользу переноса всех трех бактерий из семейства Pasteurellaceae в семейство кишечных бактерий.

И еще одно замечание. Защиту от *Y. enterocolitica* 03, 09 или 05B с помощью *Y. pseudotuberculosis* IV у мышей приписывают общности их O-антигенов [Uchida I. et al., 1982].

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактику чумы принято делить на экстренную и специфическую. Под первой понимают применение антибиотиков (химиопрофилактика), а под второй — вакцинацию. К ним следует добавить личную профилактику.

6.1. ХИМИОПРОФИЛАКТИКА

Экстренная профилактика показана для лиц, контактировавших с больными чумой, и для тех, кто подвергался непосредственной опасности заражения, например, при лабораторных авариях или имел дело с материалом, инфицированным возбудителем чумы (трусами людей и животных или больными животными). Кроме того, ее надо проводить среди населения при небольших, «бурных вспышках до тех пор, пока нельзя будет применить другие средства» [Комитет экспертов ВОЗ по чуме, 1971].

Для химиопрофилактики А. Benenson (1970) и Комитет экспертов ВОЗ по чуме рекомендовали использовать тетрациклин или, при его отсутствии, сульфаниламиды. Согласно российским рекомендациям, можно использовать аминогликозидные антибиотики, рифампицин, тетрациклины и хиноксидин или сульфаниламиды [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992]. При этом предпочтение следует отдавать препаратам, которые назначают перорально.

Продолжительность курса химиопрофилактики составляет 5—7 сут. При попадании или подозрении на попадание инфицированного материала на слизистые оболочки глаз и конъюнктиву необходимо проводить параллельно с курсом общей профилактики местную профилактику.

6.2. СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА

В настоящее время уже мало кто считает, что с помощью вакцинации можно покончить с чумой, как это было сделано с оспой. И дело не только в качестве вакцины. Основная причи-

на негативного отношения к вакцинации как средству борьбы с чумой кроется в том, что чума — зоонозное заболевание, и вакцинация, уменьшая вероятность заражения людей, причем только бубонной формой, никак не отражается на существовании природных очагов [Butler T., 1983]. Исходя из этого, предлагают ограничить показания к иммунизации группами максимального риска: медицинским персоналом в очагах чумы, лабораторными работниками, геологами, экологами, археологами и др., если они по роду своих занятий могут сталкиваться с источниками инфекции.

Что касается населения районов, где имеются природные очаги чумы, то массовая вакцинация там вряд ли целесообразна [Pollitzer R., 1954; Комитет экспертов ВОЗ по чуме, 1971; Butler T., 1983]. Во-первых, продолжительность иммунитета в любом случае невелика. Во-вторых, из-за непредсказуемости вспышек чумы до сих пор не было хорошо контролируемых испытаний эффективности массовой вакцинации. В-третьих, организация массовых контролируемых прививок — очень трудное и дорогостоящее мероприятие. Наконец, вакцинация может создавать иллюзию защищенности людей и в силу этого притуплять внимание к другим мерам борьбы с чумой. Неудивительно, что подчас к вакцинации не прибегали даже во время крупных вспышек чумы, например, в Шанси (Китай) в 1917—1918 гг. [Wu Lien-Teh et al., 1936] и не упоминают ее как меру профилактики [Bahmanyar M., Cavanaugh D. C., 1976]. Известно также, что прививки во Вьетнаме более чем 10 млн человек живой вакциной EV не оправдали надежд [Butler T., 1983].

Из всего многообразия вакцин в настоящее время внимания заслуживают две — живая на основе штамма EV [Коробкова Е. И., 1956; Girard G., 1963] и убитая (вакцина USF), представляющая собой высоковирулентный штамм 195P, инактивированный формальдегидом [Butler T., 1983].

Иммунизацию живой вакциной проводят подкожно или наочно. Подкожная вакцинация надежнее, чем наочная, но более реактогенна [Николаев Н. И., 1968]. Поэтому «здоровые» контингенты населения в возрасте от 7 до 60 лет, не имеющие противопоказаний, следует прививать подкожно, а детей от 2 до 7 лет, стариков и женщин в первой половине беременности и кормящих грудью нужно прививать наочно. Подробнее с методами вакцинации можно познакомиться в наставлении, которым снабжается каждая коробка вакцины. Кстати, ингаляционный метод иммунизации, несмотря на ряд преимуществ, приписываемых ему автором [Лебединский В. А., 1971], широкого распространения не получил. То же относится к конъюнктивальному способу [Смирнов В. П., 1962].

При регулярно практикующихся прививках, например в противочумной системе, ревакцинацию проводят через 12 мес.

Прививки живой вакциной могут сопровождаться общей и местной реакцией. Интенсивность реакций зависит как от индивидуальных особенностей привитых, так и от метода иммунизации. После ингаляционных прививок общие реакции обычно развиваются через 2—5 сут и исчезают через 7—8 сут. Сильные и средние реакции могут составлять 4 и 6 % соответственно [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992].

Прививка вакциной USP осуществляется внутримышечно. Взрослым и детям старше 10 лет вводят 1 мл в первый раз и 0,2 мл через 4 нед. Ревакцинацию проводят через 6 мес и далее по показаниям. Детям моложе 10 лет назначают меньшие дозы. В качестве осложнений при прививках могут быть лихорадочное состояние и лимфаденопатия, а также эритемы и уплотнения на месте инъекции [Butler T., 1983].

Ниже приводится схема сочетанного применения средств экстренной и специфической профилактики чумы (табл. 24). В принципе в подобных случаях для прививок лучше было бы использовать полирезистентную вакцину, о которой говорилось в разделе 5.1, а для ревакцинаций — «химическую» вакцину С. М. Дальвадянца.

Таблица 24. Сочетанное применение средств экстренной и специфической профилактики чумы (схема) [Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992]

Экстренная профилактика					Специфическая профилактика (начало через 2 сут. после экстренной)		
Препарат	Способ приме- нения *	Разо- вая доза, г.	Крат- ность приме- нения в день	Про- дол- жи- тель- ность курса	Вид вакцины	Способ введения	Крат- ность
Рифампи- цин	Внутрь	0,3	2	7	Живая сухая ЕВ	Подкожно или на- кожно	Одно- кратно
Доксицик- лин	»	0,2	1	7	То же	То же	То же
Тетрацик- лин	»	0,5	3	7	» »	» »	» »

6.3. ЛИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Говоря о профилактике, нельзя не подчеркнуть необходимость тщательного соблюдения всех мер безопасности, в первую очередь медицинским персоналом и работниками лабораторий. В противочумной системе СНГ для этого действуют специальные инструкции, которые предусматривают обязательную личную профилактику, правильное использование противочумного костюма, надежную текущую и заключительную дезинфекцию, учет культур, своевременное обеззараживание материала, уничтожение зараженных (биопробных) животных и посевов и, наконец, резкое ограничение круга лиц, принимающих участие в исследованиях или наблюдении за больными. Недооценка этих мер или пренебрежение ими служили причинами неоднократных внутрибольничных и лабораторных заражений, часто с трагическими исходами [Мартиневский И. Л., Молляре Г., 1971; Баргамова Э. Е., 1988].

ОБЩИЕ МЕРЫ БОРЬБЫ С ЧУМОЙ

Мероприятия по локализации и ликвидации очагов чумы среди людей отрабатывались в процессе многолетней практики борьбы с этой инфекцией, и общий план их сохраняется поныне [Федоров В. Н. и др., 1955; Комитет экспертов ВОЗ по чуме, 1971; Наумов А. В., Самойлова Л. В., 1992; Черкасский Б. Л., 1994; Wu Lien-Teh et al., 1936; Pollitzer R., 1954; Bahmanyar M., Cavanaugh D. C., 1976; Butler T., 1983, и др].

Мероприятия по локализации очагов:

- ▲ выявление и изоляция (госпитализация) всех больных;
- ▲ обсервация в течение 6 дней всех лиц, соприкасавшихся с больными чумой, трупами, зараженными вещами или участвовавших в забое больных верблюдов или в охоте на грызунов (сурков, диких кроликов и пр.) в местах эпизоотий;
- ▲ немедленная госпитализация остро лихорадящих больных, обнаруженных в процессе обсервации;
- ▲ строгое соблюдение медицинским и обслуживающим персоналом госпиталей и бактериологических лабораторий всех мер личной безопасности;
- ▲ первичная дезинфекция зараженных объектов, личных вещей, выделений больных и предметов обихода;
- ▲ подводные обходы в населенных пунктах, где выявлены больные;
- ▲ организация в необходимом объеме карантина для предотвращения выноса заразы за пределы очага;
- ▲ проведение после уточнения показаний экстренной профилактики и вакцинации, если будет признана необходимость последней.

Условиями, от которых во многом зависит судьба очага, являются немедленное оповещение об эпидемической ситуации органов власти и санпросветработа среди населения.

Первоочередные меры по ликвидации очага:

- ▲ уточнение границ очага;
- ▲ выявление источников инфекции и связанных с ними видов животных и переносчиков;

- ▲ выявление и захоронение трупов;
- ▲ заключительная дезинфекция;
- ▲ широкомасштабная и тщательная дезинсекция (при этом рекомендуется, где возможно, проверять блох на чувствительность к инсектицидам);
- ▲ борьба с грызунами (дератизация) как в населенных пунктах и вокруг них, так и в жилищах людей, если заболевания людей связаны с эпизоотиями.

Очаг следует считать ликвидированным с момента выписки последнего реконвалесцента при условии отрицательного бактериологического анализа (см. раздел 4.5) и завершения всех работ по обеззараживанию очага.

После выписки переболевшего за ним устанавливается наблюдение в течение 3 мес.

В этом разделе мы остановились лишь на борьбе непосредственно с чумой среди людей и не затрагивали проблем ликвидации чумы как таковых, которые намного сложнее и подробно рассмотрены во многих специальных работах. Кроме того, общие принципы и стратегия борьбы с чумой намечены консультативным совещанием ВОЗ [Эпидемиологический надзор за чумой и борьба с этим заболеванием, 1980].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Много лет назад (1966, 1974) мы пытались прогнозировать направления дальнейших исследований по чуме. Поэтому небезынтересно проанализировать, насколько оправдался наш прогноз.

Как мы и предполагали, начиная с 70-х годов, основное внимание стали уделять изучению взаимоотношений *Y. pestis* с его хозяевами, чему в немалой степени способствовало открытие тесной связи между вирулентностью чумного микроба и наличием у него плазмид. При этом важно, что исследования стали проводить в сравнительном плане, с привлечением близких «родственников» возбудителя чумы — *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*. В итоге были получены ответы на многие неясные ранее вопросы и найдены подходы к выяснению генетических механизмов регуляции вирулентности. Неудивительно поэтому, что этому мы уделили так много внимания. Однако мы далеки от мысли, что наш анализ может полностью удовлетворить читателя. Слишком уж велик объем новых данных, и, чтобы их обобщить, нужна специальная книга.

В то же время наш прогноз не оправдался в той части, которая касалась проблем интоксикации при чуме. Никаких принципиальных открытий в этой области не сделано, да и особого интереса к этому проявлено не было. Пожалуй, новым является лишь то, что центр тяжести с «мышинного» токсина сместился в сторону эндотоксина (ЛПС) и, таким образом, частная проблема — интоксикация при чуме — стала частью общей — интоксикации при инфекциях, вызываемых другими грамотрицательными микробами, хотя и здесь успехов пока немного [McCartney A. C., Wardlaw A. C., 1985]. Большинство наших представлений о патогенезе чумы продолжает базироваться на тех данных, которые были получены еще до начала эры антибиотиков, и поэтому мы были вынуждены допускать некоторые повторы.

Столь же мало внимания уделяли вопросам популяционной генетики чумного микроба. А ведь без соответствующих данных трудно понять взаимоотношения клеток, селективную роль среды и влияние временных факторов и метаболитов на поведение популяций и их сочленов.

За прошедшие годы определилось, наконец, место *Y. pestis* в общей системе микроорганизмов, но не все еще ясно. Несмотря на отмеченный выше сравнительный подход к изучению чумного микроба, до сих пор остается загадкой, почему он вызывает инфекцию с трансмиссивным механизмом передачи, а *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* относятся к числу типичных возбудителей кишечных заболеваний.

Зашла в тупик и проблема существования чумного микроба в природе, и все больше внимания стала привлекать идея о возможности персистенции его во внешней среде. Вместе с тем среди наших биологов созрело убеждение в бесплодности попыток покончить с чумой путем ликвидации ее природных очагов, хотя раньше на это возлагалось много надежд.

Получила дальнейшее развитие наша идея о цикличности течения современной чумы у человека. Данные о том, что бактерию-носителя, повторные случаи заболеваний и вторичные осложнения — не столь уж редкие явления.

По нашему мнению, в ближайшем будущем предстоит сосредоточиться на следующих задачах:

- ▲ расшифровке механизмов биохимической адаптации чумного микроба к меняющимся условиям существования *in vitro*, в частности, с учетом регуляторной функции температурного фактора;
- ▲ обнаружении особенностей физиологии и химического состава, присущих культурам чумного микроба в организме хозяев;
- ▲ выяснении причины неодинаковой агрессивности штаммов возбудителя, обладающих одинаковым набором известных факторов вирулентности;
- ▲ поиске принципиально новых подходов к решению проблемы интоксикации при чуме;
- ▲ интенсификации изучения интимных сторон иммуногенеза.

СПИСОК ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Аванян Л. А. Гипокаталаземия и акаталаземия у высокочувствительных к чуме грызунов и некоторые другие биохимические особенности этих животных в норме и при инфицировании их микробами чумы. — Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — Саратов, 1974. — 25 с.
- Акиев А. К., Варшавский С. П., Козакевич В. П. Природная очаговость чумы в Юго-Восточной Азии (Вьетнам)//В кн.: Эпидемиология и профилактика чумы и холеры. — Саратов: Изд-во Всесоюз. противочумного ин-та «Микроб», 1983. — С. 43—52.
- Амиров Э. Я., Домарадский И. В. Трансдукция: возможности, ограничения, перспективы. — М.: Обзорная информация. Серия II. Общие вопросы микробиологической промышленности. — М., 1981. — 43 с.
- Анисимов П. И., Кузнецова К. А., Девдариани Э. Д. и др. Результаты исследования по конструированию чумной люминесцирующей диагностической антикапсульной сыворотки на основе моноклональных антител к фракции I//Диагностика и профилактика особо опасных инфекций. — Саратов: Изд-во Всесоюз. противочумного ин-та «Микроб», 1983. — С. 3—6.
- Апарин Г. П., Голубинский Е. П. Микробиология чумы. — Иркутск: Изд-во Иркутского ун-та, 1989. — 89 с.
- Барагамова Э. Е. Еще раз об «Операции «Руда»//Эпизоотология и профилактика природно-очаговых инфекций. — Саратов: Изд-во Всесоюз. противочумного ин-та «Микроб», 1982. — С. 76—79.
- Бахрах Е. Э. Соматические антигены чумных бактерий и применение выделенных препаратов для выявления иммуноаллергической перестройки организма при чуме. — Автореф. ... д-ра биол. наук. — Саратов, 1973. — 39 с.
- Бибикова В. А., Классовский Л. Н. Передача чумы блохами. — М.: Медицина, 1974. — 165 с.
- Бирюкова Е. С. Экспериментальная чума у гребенщиковых и полуденных песчанок Восточного Предкавказья//Труды Противочумного ин-та Кавказа и Закавказья. — 1960. — Т. 4. — С. 84—94.
- Бяков В. М. Ионизирующее излучение в естественной истории Земли: роль вспышек сверхновых звезд//Рос. хим. журн. — 1996. — Т. 40. — С. 114—119.
- Васильева Г. И. Взаимодействия *Y. pestis* с клетками системы мононуклеарных фагоцитов в реализации вакцинного и инфекционного процессов. — Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — Саратов, 1990. — 40 с.
- Вильямс Д. И., Хадсон Б. В., Тернер Р. В. и др. Чума в провинции Центральная Ява, Индонезия//Бюл. ВОЗ. — 1980. — Т. 58. — С. 338—348.
- Водопьянов С. О., Мишанькин Б. Н. Пили адгезии у чумного микроба//Журн. микробиол. — 1985. — № 6. — С. 13—17.

- Голубинский Е. П., Домарадский И. В., Загоскина Т. Ю. и др. Иммуноферментный вариант реакции нарастания титра бактериофага для обнаружения жизнеспособного возбудителя чумы//Информ. бюл. — Саратов: Изд-во Всесоюз. противочумного ин-та «Микроб», 1992. — С. 15—16.
- Голубинский Е. П., Жовтый И. Ф., Лемешева Л. В. Чума в Сибири. — Иркутск: Изд-во Иркутского ун-та, 1987. — С. 3—17.
- Голубинский Е. П., Курдеев В. К., Токарев С. А. Ультраструктура *P. pestis*//Журн. микробиол. — 1971. — № 3. — С. 13—17.
- Дальвадянец С. М. Химическая вакцина: конструирование, экспериментальное и клиническое обоснование применения для ревакцинации людей. — Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Саратов, 1990. — 38 с.
- Демидова Е. К., Емельянова Н. Д. Случай выделения микроба чумы от личинок блох *Oropsylla silantiewi* W., инфицированных в естественных условиях//Докл. Иркутского противочумного ин-та. — 1971. — Вып. 9. — С. 231—232.
- Домарадский И. В. Очерки патогенеза чумы. — М.: Медицина, 1966. — 271 с.
- Домарадский И. В. Возбудители пастереллезов и близких к ним заболеваний. — М.: Медицина, 1971. — 287 с.
- Домарадский И. В. Проблемы перекрестного иммунитета. — М.: Медицина, 1973. — 135 с.
- Домарадский И. В. О взаимоотношениях эпителиальных клеток слизистых оболочек с микробами — внутриклеточными паразитами//Мед. паразитол. — 1996. — № 4. — С. 3—8.
- Домарадский И. В., Голубинский Е. П., Лебедева С. А., Сучков Ю. Г. Биохимия и генетика возбудителя чумы. — М.: Медицина, 1974. — 165 с.
- Домарадский И. В., Жовтый И. Ф., Краминский В. А. и др. Современное состояние очагов чумы в Сибири//Докл. Иркутского противочумного ин-та. — 1963а. — Вып. 6. — С. 15—20.
- Домарадский И. В., Мединский Г. М., Мишанькин Б. Н., Сучков Ю. Г. Проблема природной очаговости чумы: поиски путей ее решения//Мед. паразитол. — 1995. — № 4. — С. 3—9.
- Дроздов А. В., Белокурова Т. В., Ильина Т. С. и др.//Новая R-плазмида *Yersinia pseudotuberculosis*//Молек. генетика. — 1992. — № 5—6. — С. 31—32.
- Дятлов А. И. Эволюционные аспекты в природной очаговости чумы. — Ставрополь: Ставропольское краевое изд-во, 1989. — 180 с.
- Жовтый И. Ф. Очерки экологии блох грызунов Сибири и Дальнего Востока в связи с их эпидемиологическим значением. Автореф. дис. ...д-ра биол. наук. — Томск, 1966. — 40 с.
- Завадский К. М. Вид и видообразование. — Л.: Наука, 1968. — 361 с.
- Здродовский П. Ф. Проблемы инфекций, иммунитета и аллергии. — М.: Медгиз, 1963. — 467 с.
- Зюзина В., Демидова Г., Плесцитная А. и др. Реализация токсических свойств капсульным веществом *Yersinia pestis*//М-лы 7-го съезда Всерос. о-ва эпидемиол., микробиол., паразитол. — М., 1997. — С. 293—294.
- Иннокентьева Т. И. Повышение вирулентности и изменение других свойств чумного микроба при пассивировании его через организм монгольских пищух Горного Алтая. — Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1969. — 22 с.

- Инфекционные заболевания в России: Статистический справочник.* — М.: Изд. Рос. респ. информ.-аналитич. центра, 1992. — 47 с.
- Исупов И. В., Назарова Л. С., Павлова Л. П.* и др. Изучение влияния различных антигенов *Yersinia pestis* на клеточное звено иммунитета//Журн. микробиол. — 1990. — № 9. — С. 85—89.
- Кац Л. Н.* О субмикроскопической структуре *Pasteurella pestis* Holland//Журн. микробиол. — 1966. — № 7. — С. 84—89.
- Кашкин К. П., Караев З. О.* Иммунная реактивность организма и антибиотическая терапия. — Л.: Медицина, 1984. — 200 с.
- Классовский Л. Н., Петров В. С.* О классификации проявлений изменчивости возбудителя чумы на экологической основе//Пробл. особо опасных инфекций. — 1970. — Вып. 5. — С. 5—12.
- Козакевич В. П., Варшавский С. Н., Акиев А. К.* К вопросу о природной очаговости чумы в Бирме//Современные вопросы профилактики зоонозных инфекций. Тез. докл. к Всесоюз. науч. конф. специалистов противочумных учреждений. — Ч. I. — Иркутск, 1984. — С. 36—37.
- Козакевич В. П., Варшавский С. Н., Некипелов Н. В.* География природных очагов чумы в Восточной Азии (Юго-Западная Маньчжурия)//Эпидемиология и профилактика природно-очаговых инфекций. — Саратов: Изд-во Всесоюз. противочумного ин-та «Микроб», 1981. — С. 12—23.
- Козлов М. П.* Чума. — М.: Медицина, 1979. — 190 с.
- Кольцова Е. Г.* Некоторые свойства пестицина 1 и передача пестициногенного фактора *in vitro*//Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 1970. — 18 с.
- Комитет экспертов ВОЗ по чуме: Четвертый доклад/Пер. с англ.* — М.: Медицина, 1971. — 36 с.
- Кондрашкина К. И.* Болеют ли блохи чумой?//Пробл. особо опасных инфекций. — 1969. — Вып. 5. — С. 212—223.
- Король В. В.* Метаболизм соединений серы у чумного и псевдотуберкулезного микробов. — Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ростов-на-Дону, 1973. — 19 с.
- Кутырев П. А., Лебединский В. А., Огарков В. И.* Эффективность ингаляционного метода иммунизации регидратированной вакциной в отношении аэрогенного заражения возбудителя чумы//Аэрозольный метод иммунизации в специфической профилактике инфекционных заболеваний. — М.: Медицина, 1967. — С. 39—40.
- Кучерук В. В.* Вопросы палеогенезиса природных очагов чумы в связи с историей фауны грызунов//Фауна и экология грызунов. — Вып. 7. — М.: Изд-во МГУ, 1965. — С. 5—86.
- Лавровский А. А., Варшавский С. Н.* Некоторые актуальные вопросы природной очаговости чумы//Пробл. особо опасных инфекций. — М., 1970. — Вып. 1. — С. 13—22.
- Ларина В. С., Розанова Г. И., Тимофеева Л. А.* и др. Сравнительная характеристика специфических свойств диагностических чумных бактериофагов Л-413 (сухого и жидкого) и Покровской//Патологическая физиология особо опасных инфекций. — Саратов: Изд-во Всесоюз. противочумного ин-та «Микроб», 1981. — С. 87—90.
- Лебедева С. А., Сучков Ю. Г., Домарадский И. В.* Синтрофизм у чумного микроба//Бюл. экспер. биол. — 1970. — № 3. — С. 79—81.
- Лебединский В. А.* Ингаляционный (аэрогенный) метод вакцинации. — М.: Медицина, 1971. — 205 с.

- Леви М. И. Гипотезы, объясняющие эпизоотический процесс при чуме// Мед. паразитол. — 1985. — № 1. — С. 36—42.
- Леви М. И. Песчанки, чума и Волга (история одного парадокса)//Занимательные очерки о деятельности и деятелях противочумной системы России и Советского Союза. — Вып. 1. — М.: Информатика, 1994. — С. 8—44.
- Леви М. И., Сучков Ю. Г., Орлова Г. М. и др. Значение серологического метода для эпизоотологического обследования диких грызунов на чуму//Журн. гиг. эпидемиол. (Прага). — 1964. — № 4. — С. 344—348.
- Лобанов В. Н. Чума у верблюдов и ее значение в эпидемиологии. — Саратов: Изд-во Саратовского ун-та, 1969. — 127 с.
- Логачев А. И., Михайлов Е. П. К характеристике вирулентности штаммов чумного микроба, выделенных в Горном Алтае//Современные аспекты профилактики зоонозных инфекций: Тез. докл. к Всесоюз. науч. конф. специалистов противочумных учреждений. — Ч. 1. — Иркутск, 1984. — С. 50.
- Майский В. Г. Метаболизм предшественников нуклеиновых кислот у чумного микроба//Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — Саратов, 1986. — 32 с.
- Мартиневский И. Л. Биология и генетические особенности чумного и близкородственных ему микробов. — М.: Медицина, 1969. — 268 с.
- Мартиневский И. Л., Молляре Г. Эпидемия чумы в Маньчжурии в 1910—1911 гг. — М.: Медицина, 1971. — 215 с.
- Метлин В. Н. Роль «мышинного» токсина в вирулентности и иммуногенности чумного микроба. — Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1968. — 16 с.
- Мишанькин Б. Н., Сучков Ю. Г. Псевдолизогения у возбудителя чумы//Пробл. особо опасных инфекций. — 1973. — Вып. 2. — С. 38—41.
- Назарова Л. С., Исупов И. В., Суриков Н. Н. и др. Роль Т-лимфоцитов в формировании противочумного иммунитета у мышей//Журн. микробиол. — 1990. — № 4. — С. 89—93.
- Налетова Л. Е., Миронова Л. П., Головачева В. Я. и др. К нозогеографии псевдотуберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке//Современные вопросы профилактики зоонозных инфекций. Тез. докл. к Всесоюз. науч. конф. специалистов противочумных учреждений. — Ч. 3. — Иркутск, 1984. — С. 45—46.
- Наркевич М. И., Онищенко Г. Г., Наумов А. В. и др. Характеристика эпидемических проявлений чумы в СССР за период с 1920 по 1989 г.//Журн. микробиол. — 1991. № 12. — С. 31—33.
- Наумов А. В., Самойлова Л. В. Руководство по профилактике чумы. — Саратов: Изд-во Рос. науч. исслед. противочумного ин-та «Микроб», 1992. — 275 с.
- Наумов А. В., Кузьмиченко И. А., Тараненко Т. И. и др. Биохимические аспекты патогенности возбудителя чумы//Мед. паразитол. — 1995. — № 4. — С. 17—22.
- Наумов Н. П., Лобачев В. С., Дмитриев П. П., Смирин В. М. Природный очаг чумы в приаральских Каракумах. — М.: Изд-во МГУ, 1972. — № 4. — С. 17—22.
- Николаев Н. И. Чума. — М.: Медицина, 1968. — 238 с.
- Никульшин С. В., Онацкая Т. Т., Луканина Л. М. Изучение ассоциаций почвенных амёб *N. rhyssodes* с бактериями — возбудителями чумы и псевдотуберкулеза в эксперименте//Журн. микробиол. — 1992. — № 9—10. — С. 2—5.

- Новосельцев Н. Н. О бактериоциногенности *P. pestis*//Генетика, биохимия и иммунохимия особо опасных инфекций. — Ростов-на-Дону, 1967. — С. 91—98.
- Новосельцев Н. Н., Рыжко И. В., Арутюнов Ю. И. Выделение «чумного» фага из сточных вод и изменение литической активности фага «РД» при культивировании на микробе чумы//Селекция и генетика возбудителей особо опасных инфекций. — Саратов, 1982. — С. 62—66.
- Новосельцев Н. Н., Рыжко И. В., Кирдеев В. К. О происхождении чумных умеренных фагов серотипа 2//Журн. микробиол. — 1977. — № 10. — С. 111—115.
- Объединенный комитет экспертов ФАО/ВОЗ по зоонозам: Третий доклад/Пер. с англ. — М.: Медицина, 1969. — 41 с.
- Оленичева Л. С., Атарова Г. Т. Процессы переаминирования аминокислот у бактерий чумы//Обмен аминокислот: М-лы Всесоюз. конф. — Тбилиси, 1967. — С. 244—245.
- Олсуфьев Н. Г., Дунаева Т. Н. Природная очаговость, эпидемиология и профилактика туляремии. — М.: Медицина, 1970. — 272 с.
- Пейсахис Л. А., Степанов В. М. Внутривидовая классификация возбудителя чумы по принципу географического районирования//Пробл. особо опасных инфекций. — 1975. — Вып. 2. — С. 5—9.
- Плотников О. П., Ларина В. С., Кондрашин Ю. И. и др. Спектр литического действия бактериофагов, выделенных из почвы нор грызунов//Селекция и генетика возбудителей особо опасных инфекций. — Саратов: Изд-во Всесоюз. противочумного ин-та «Микроб», 1982. — С. 56—61.
- Проценко О. А. Перенос хромосомных маркеров у чумного микроба//Пробл. особо опасных инфекций. — 1970. — Вып. 2. — С. 5—8.
- Проценко О. А., Анисимов П. И. Фертильность чумного микроба и анализ фенотипического проявления чужеродной информации у рекомбинантов, полученных в кроссах между возбудителем чумы и маркированными штаммами кишечной палочки//Пробл. особо опасных инфекций. — 1968. — Вып. 4. — С. 217—220.
- Проценко О. А., Анисимов П. И. Активность β -галактозидазы у чумного микроба и его *lac*⁺-рекомбинантов//Пробл. особо опасных инфекций. — 1969. — Вып. 5. — С. 33—35.
- Проценко О. А., Анисимов П. И., Можаров О. Т. и др. Выявление и характеристика плазмид *Yersinia pestis*, детерминирующих синтез пестицина I, фракции I и «мышинного» токсина//Генетика. — 1983. — Т. 19. — С. 1081—1090.
- Радченко Г. А., Безрукова Л. С., Алешкин Г. И. Сочетанные инфекции в Среднеазиатском пустынном очаге чумы//Современные вопросы профилактики зоонозных инфекций: Тез. докл. к Всесоюз. науч. конф. специалистов противочумных учреждений. — Ч. 1. — Иркутск, 1984. — С. 44—45.
- Ралль Ю. М. Природная очаговость и эпизоотология чумы. — М.: Медицина, 1965. — 338 с.
- Рублев Б. Д., Голубинский Е. П. О метаболизме глюкозы у *P. pestis*//Пробл. особо опасных инфекций. — 1971. — Вып. 1. — С. 62—65.
- Рублев Б. Д., Голубинский Е. П., Домарадский И. В. Обмен глюконовой кислоты у чумного микроба//Пробл. особо опасных инфекций. — 1971. — Вып. 3. — С. 90—94.
- Руднев Г. П. Антропозоонозы. — М.: Медицина, 1970. — 211 с.

- Руднев Г. П. Клиника карантинных инфекций. — М.: Медицина, 1972. — 200 с.
- Саржинский В. А. О природной очаговости чумы на Северо-Западе Монголии и в прилегающих районах Сибири//Итоги работы противочумных учреждений за 1964—1968 гг. и перспективы дальнейшей деятельности. — Саратов: Изд-во Всесоюз. противочумного ин-та «Микроб», 1969. — С. 117—119.
- Солдаткин И. С., Руденчик Ю. В. Неожиданные загадки эпизоотий чумы//Занимательные очерки о деятельности и деятелях противочумной системы России и Советского Союза. — Вып. 2. — М.: Информатика, 1995. — С. 27—59.
- Сомов Г. П., Покровский В. И., Беседнова Н. Н. Псевдотуберкулез. — М.: Медицина, 1990. — 273 с.
- Сомов Г. П., Литвин В. Ю.//Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий. Экологические аспекты. — Новосибирск: Наука, 1988. — 207 с.
- Сомова Н. М., Сергеев Н. А. Выделение *Pasteurella pseudotuberculosis* в R-форме из органов серых крыс//Труды Ростовск. противочумного ин-та. — 1957. — Т. 12. — С. 307—316.
- Сучков Ю. Г., Домарадский И. В., Ряпис И. В. Ауксотрофные мутанты чумного микроба, полученные после обработки N-нитрозометилмочевинной//Журн. микробиол. — 1971. — № 3. — С. 23—26.
- Тараненко Т. М. Углеводосодержащие антигены чумного и псевдотуберкулезного микробов (теоретические и прикладные аспекты)//Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — Саратов, 1988. — 39 с.
- Тарасова В. Е., Иннокентьева Т. И. Особенности течения экспериментальной чумной инфекции у монгольских пищух тувинского природного очага//Докл. Иркутск. противочумного ин-та. — 1971. — Вып. 9. — С. 31—32.
- Тарасова В. Е., Шамова А. М. К оценке роли монгольской пищухи в природной очаговости чумы//Докл. Иркутск. противочумного ин-та. — 1966. — Вып. 6. — С. 8—10.
- Тимофеева Л. А., Логачев А. И. *Yersinia pestis ulegeica* — новый подвид чумного микроба, выделенный в МНР//Эпидемиология и профилактика особо опасных инфекций в МНР и СССР. — Улан-Батор, 1975. — С. 63—64.
- Тинкер И. С., Макаровская Л. Н., Алешина В. Н. и др. Чума//Диагностика особо опасных и малоизвестных инфекций. — Ростов-на-Дону, 1970. — С. 38—66.
- Хрущелевский В. П. Биоцентрические факторы природной очаговости чумы в Средней Азии и Забайкалье: Докл. по опубликованным работам, представленный к защите на соискание ученой степени д-ра биол. наук. — Саратов, 1974.
- Чалисов И. А., Хазанов А. Т. Руководство по патологоанатомической диагностике важнейших инфекционных заболеваний человека. — Л.: Медицина, 1980. — 351 с.
- Черкасский Б. Я. Инфекционные и паразитарные болезни человека. — М.: Изд-во Медицинская газета, 1994. — 617 с.
- Чижевский А. Л. Земное эхо солнечных бурь. — М.: Мысль, 1973. — 348 с.
- Шиманюк Н. Я. Декарбоксилазы аминокислот пастерелл и вибрионов. — Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Витебск, 1972. — 17 с.
- Шиманюк Н. Я., Мишанькин Б. Н. Влияние температуры культивирования

на ферменты метаболизма сиаловых кислот у чумного микроба//Журн. микробиол. — 1982. — № 6. — С. 49—53.

- Albizo J. M., Surgalla M. J.* Isolation and biological characterization of *Pasteurella pestis* endotoxin//Infect. and Immun. — 1970. — Vol. 2. — P. 229—236.
- Alonso J. M., Hurtrel B., Mazigh D. et al.* Influence de la température de culture de *Yersinia enterocolitica* 03 sur son innumogénicité contre la peste//Ann. Immunol. — 1981. — T. 132 D. — P. 213—223.
- Alonso J. M., Vilmer E., Mazigh D., Mollaret H.* Mechanism of aquired resistance to plague in mice infected by *Yersinia enterocolitica* 03//Curr. Microbiol. — 1980. — Vol. 4. — P. 117—122.
- Alonso J. M., Joseph-François A., Mazigh D. et al.* Resistance à la peste de souris expérimentalement infectées par *Yersinia enterocolitica*//Ann. Microbiol. — 1978. — T. 129 B. — P. 203—207.
- Bahmanyar M., Cavanaugh D. C.* Plague manual. — Geneva: WHO. — 1976. — 76 p.
- (Baltazard M.) Балтазар М.* Стойкость чумы в постоянных очагах//Журн. гиг. эпидемиол. (Прага). — 1964. — Vol. 8. — P. 333—343.
- Barber C., Eylan E.* Immunochemical relations of *Yersinia enterocolitica* with *Yersinia pestis* and their connection with other Enterobacteriaceae//Microb. Letter. — 1976. — Vol. 3. — P. 25—29.
- Bechtel J., Boring J. R.* Antibiotic-resistance transfer in *Yersinia enterocolitica*/Amer. J. clin. Path. — 1979. — Vol. 71. — P. 93—96.
- Becker T., Polan J. D., Quan T. et al.* Plague meningitis — a retrospective analysis of cases reported in the United States 1970—1979//West. J. Med. — 1987. — Vol. 147. — P. 554—557.
- Beesley E. D., Surgalla M. J.* Pesticinogeny: a characteristic useful for presumptive identification and isolation of *P. pestis*//Appl. Microbiol, 1970. — Vol. 19. — P. 915—918.
- Ben-Efraim S., Aromson M., Bichowsky-Slomnicki L.* New antigenic component of *Pasteurella pestis* formed under specific conditions of pH and temperature//J. Bacteriol. — 1961. — Vol. 81. — P. 704—714.
- Bennet L., Tornabene T.* Characterization of the antigenic subunits of the envelope protein of *Yersinia pestis*//J. Bacteriol. — 1974. — Vol. 177. — P. 48—55.
- Benenson A. (ed.)*//Control of communicable diseases in man. — Eleventh edition. — New York: The American Public Health Association, 1970. — 316 p.
- Bercovier H., Falcou J., Brault G. et al.* Intérêt de la recherche de la γ -glutamyltransferase dans le genre *Yersinia*//Ann. Microbiol. — 1981. — T. 132 A. — P. 197—200.
- Bercovier H., Mollaret H., Alonso J. M. et al.* Intra- and interspecies relatedness of *Yersinia pestis* by DNA hybridization and its relationship to *Yersinia pseudotuberculosis*//Curr. Microbiol. — 1980. — Vol. 4. — P. 225—229.
- Bergman T., Håkasson S., Forsberg A. et al.* Analysis of the V-antigen *lcrGVN* — *yopBD* operon of *Yersinia pseudotuberculosis*: evidence for a regulatory role of *LcrH* and *LcrV*//J. Bacteriol. — 1991. — Vol. 173. — P. 1607—1616.
- Bichowsky-Slomnicki L., Ben-Efraim S.* Biological activities in extracts of *Pasteurella pestis* and their relations in the «pH6 antigen»//J. Bacteriol. — 1963. — Vol. 86. — P. 101—111.

- Bliska J. B., Guan K. L., Dixon J. E., Falkow S.* Tyrosine phosphate hydrolysis of host proteins by an essential *Yersinia* virulence determinant//Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1991. — Vol. 88. — P. 1187—1191.
- Bolin I., Portnoy D. A., Wolf-Watz H.* Expression of the temperature-inducible outer membrane proteins of *Yersinia*//Infect. and Immun. — 1985. — Vol. 48. — P. 234—240.
- Brandis H., Šmarda J.* Bacteriocine und bacteriocine ähnliche Substanzen. — Jena: Veb Gustav Fischer Verlag, 1971. — 406 S.
- Brown S. D., Montie T. C.* Beta-adrenergic blocking activity of *Yersinia pestis* murine toxin//Infect. and Immun. — 1977. — Vol. 18. — P. 85—93.
- Brubaker R.* Growth of *Pasteurella pseudotuberculosis* in simulated intracellular and extracellular environments//J. Infect. Dis. — 1967. — Vol. 117. — P. 403—417.
- Brubaker R. R., Beesley E. D., Surgalla M. J.* *Pasteurella pestis*: Role of pesticin I and iron in experimental plague//Science. — 1965. — Vol. 149. — P. 422—424.
- Brubaker R. R., Sample A. K., Yu D. Z. et al.* Proteolysis of V antigen from *Yersinia pestis*//Microbiol. Path. — 1987. — Vol. 2. — P. 49—62.
- Brubaker R. R., Surgalla M. J.* Pesticin-bacterium interrelationships and environmental factors influencing activity//J. Bact. — 1961. — Vol. 82. — P. 940—949.
- Brubaker R. R., Surgalla M. J.* Pesticin II. Production of pesticins I and II//J. Bact. — 1962. — Vol. 84. — P. 539—545.
- Burrows T.* Virulence determinants in *Pasteurella pestis* and *Pasteurella pseudotuberculosis*//Proc. Symp. held during Diamond Jubilee of the Haffkine Institute in Bombay 10—14 January 1959. — Bombay, 1960b. — P. 14—17.
- Burrows T.* Virulence of *Pasteurella pestis* and immunity to plague//Ergeb. Mikrobiol. Immunitätsforsch. expt. Ther. — 1963. — Bd 37. — S. 59—113.
- Butler T.* Plague and other *Yersinia* infections. — New York: Plenum Med. Book. Comp., 1983. — 137 p.
- Butler T., Hudson B. W.* The serological response to *Yersinia pestis* infection//Bull. WHO. — 1977. — Vol. 55. — P. 34—42.
- Butler T., Bell W. R., Linh N. N. et al.* *Yersinia pestis* infection in Vietnam. I. Clinical and hematologic aspects//J. Infect. Dis. — 1974. — Vol. 129 (Suppl.). — P. 78—84.
- Butler T., Levin J., Cu D. Q. et al.* Bubonic plague: detection of endotoxemia with the limulus test//Ann. Inter. Med. — 1973. — Vol. 79. — P. 642—654.
- Calvo C., Brault J.* Lysogénie chez *Yersinia frederiksenii*, *Y. kristensenii* et *Y. intermedia*//Ann. Microbiol. — 1983. — Vol. 134A. — P. 183—188.
- Carniel E., Antoine J. C., Guiyole A. et al.* Purification, location and immunological characterization of the iron-regulated high-molecular-weight proteins of the highly pathogenic *Yersinia*//Infect. and Immun. — 1989. — Vol. 57. — P. 540—545.
- Charnetzky W. T., Shuford W. W.* Survival and growth of *Yersinia pestis* within macrophages and an effect of the loss of 47-megadaltons plasmid on growth in macrophages//Infect. and Immun. — 1985. — Vol. 47. — P. 243—247.
- Charnetzky W. T., Shuford W. W.* The calcium dependence region of the 47-megadalton plasmid of *Yersinia pestis* is required for growth within

- macrophages//Acta Microbiol. Hung. — 1986. — Vol. 33. — P. 213—219.
- Christie A. B., Chen T. H., Elberg S. S. Plague in camels and goats: their role in human epidemics//J. Infect. Dis. — 1980. — Vol. 141. — P. 724—726.
- Giardi J., McGhee J., Keith M. Summary and recommendations for future research. — In.: Genetically engineered vaccines. — New York, London: Plenum Press, 1992. — P. 301—314.
- (Cooper E. L.) Купер Э. Экспериментальная иммунология. — М.: Мир, 1980. — 422 с.
- Cocking E. C., Keppie J., Witt K., Smith H. The chemical basis of the virulence of *P. pestis* II. The toxicity for guinea-pigs and mice of products of *P. pestis*/Brit. J.exp.Path. — 1960. — Vol. 41. — P. 460—471.
- Cornelis G., Colson C. Restriction of DNA in *Yersinia enterocolitica* detected by recipient ability for a derepressed R factor from *Escherichia coli*//J.gen.Microbiol. — 1975. — Vol. 87. — P. 285—291.
- Davis K. J., Fritz D. L., Pitt M. L. et al.//Pathology of experimental pneumonic plague produced by fraction 1-positive and fraction 1-negative *Yersinia pestis* in African green monkeys (*Cercopithecus aethiops*)//Arch.Path.Lab.Med. — 1996. — Vol. 120. — P. 156—163.
- Diaz R., Toyos E., Mariyon I. Characterization of a *Yersinia enterocolitica* antigen common to enterocolitis-associated serotypes//J.Clin.Microbiol. — 1985. — Vol. 22. — P. 1035—1039.
- Ellewood D. S. The 3-deoxy-D-manno-octulosonic acid found in the lypopolysaccharide *Pasteurella* species//Biochem J. — 1968. — Vol. 106. — P. 47—48.
- Ferber D. M., Brubaker R. Mode of action of pesticin; N-acetylglucosaminidase activity//J.Bact. — 1979. — Vol. 139. — P. 495—501.
- Finegold M. S. Pathogenesis of plague. A review of plague deaths in the United States during the last decade//Amer. J.Med. — 1968. — Vol. 45. — P. 549—554.
- Florman A., Spencer R., Sheward S. Multiple lung cavities in a 12-year-old girl with bubonic plague, sepsis and secondary pneumonia//Amer. J.Med. — 1986. — Vol. 80. — P. 1191—1193.
- Forsberg A., Bolin I., Norlander L., Wolf-Watz H. Molecular cloning and expression of calcium-regulated, plasmid-coded proteins of *Y. pseudotuberculosis*//Microbiol. Path. — 1987. — Vol. 2. — P. 123—137.
- Forsberg A., Virtanen M., Skurnik M., Wolf-Watz H. Surface-located YopN protein is involved in calcium signal transduction in *Yersinia pseudotuberculosis*//Molec. Microbiol. — 1991. — Vol. 5. — P. 977—986.
- Galyov E., Hakansson S., Forsberg A., Wolf-Watz H. A secreted protein kinase of *Yersinia pseudotuberculosis* is an indispensable virulence determinant//Nature. — 1993. — Vol. 361. — P. 730—731.
- Ginosa R. S., Matney T. S. Transmission of a resistance transfer factor from *Escherichia coli* to two species of *Pasteurella*//J.Bact. — 1963. — Vol. 85. — P. 1177—1178.
- Girard G. L'immunité dans l'infection pesteuse. Acquisitions apportée par 30 années de travaux sur la souche de *Pasteurella pestis* EV (Gerard et Robic)//Biol. Med. — 1963. — T. 52. — P. 631—731.
- Głosnicka R., Gruszkiewicz E. Chemical composition and biological activity of the *Yersinia pestis* envelope substance//Infect. and Immun. — 1980. — Vol. 30. — P. 505—512.

- Goguen J., Yother J., Straley S. Genetic analysis of the low calcium response in *Yersinia pestis* mu d1 (Ap-lac) insertion mutants//J.Bact. — 1984. — Vol. 160. — P. 842—848.
- Goguen J. D., Walker W. S., Hatch T. P., Yother J. Plasmid-determined cytotoxicity in *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis*//Infect. and Immun. — 1986. — Vol. 51. — P. 788—794.
- Guan K., Dixon J. Protein tyrosine phosphatase activity of an essential virulence determinant of *Yersinia*//Science. — 1990. — Vol. 249. — P. 553—556.
- Hall R., Brubaker R. Pesticin-dependent generation of osmotically stable spheroplast-like structures//J.Bact. — 1978. — Vol. 136. — P. 786—789.
- Hartley J. L., Adams G. A., Tornabene T. G. Chemical and physical properties of lypopolysaccharide of *Yersinia pestis*//J.Bact. — 1974. — Vol. 118. — P. 848—854.
- Higuchi K., Smith J. Studies of the nutrition and physiology of *Pasteurella pestis*. A differential plating medium for the estimation of the mutation rate to avirulence//J.Bact. — 1961. — Vol. 81. — P. 605—608.
- Hildebrand G. J., Ng J., von Metz E., Eisler D. Studies on mechanism of circulatory failure induced in rats by *Pasteurella pestis* murine toxin//J.Infect. Dis. — 1966. — Vol. 116. — P. 615—629.
- Hiller S., Charnetzky W. Glyoxilate bypass enzyme in *Yersinia* species and multiple forms of isocitrate lyase in *Yersinia pestis*//J. Bact. — 1981. — Vol. 145. — P. 452—458.
- Holmström A. Identification and characterization of novel virulence determinant of *Yersinia pseudotuberculosis*: a possible role for YopK in regulating translocation. Licentiate thesis. — Ulmea, 1995.
- Hull H. P., Montes J., Mann J. M. Plague masqueradinag as gastrointestinal illness//West J.Med. — 1986. — Vol. 145. — P. 485—487.
- Hull H. P., Montes J., Mann J. M. Septicemic plague in New Mexico//J.Infect.Dis. — 1987. — Vol. 155. — P. 113—118.
- Hurtrel B. J., Alonso M., Lagrange P., Hurtrel M. Delayed-type hypersensitivity and acquired resistance to plague in mice immunized with killed *Yersinia pestis* and immunoregulators//Immunology. — 1981. — Vol. 44. — P. 297—304.
- Iriate M., Vanooteghem J. C., Delor I. et al. The Myf fibrillae of *Yersinia enterocolitica*//Molec. Microbiol. — 1993. — Vol. 9. — P. 507—520.
- Isin Zh. M., Suleimenov B. M. Comparative investigation of PMN leucocyte antimicrobial potential in animals of different species susceptibility to the plague agent//J.Hyg.Epidemiol.Microbiol.Immunol. — 1987. — Vol. 31. — P. 307—312.
- (Jacob F., Wollman E. L.) Жакоб Ф., Вольман Э. Пол и генетика бактерий. — М.: Изд-во «Иностранная литература», 1962. — 475 с.
- Janssen W. A., Surgalla M. J. Plague bacillus: Survival within host phagocytes//Science. — 1969. — Vol. 163. — P. 950—952.
- Jorgansen G. Humangenetik und Infektionskrankheiten//Münc.h.med.Wschr. — 1981. — Bd 123. — S. 1447—1452.
- Kadis S., Ajl S., Rust J. Action of plague murine toxin on mitochondria from resistant and susceptible animals//J.Bact. — 1963. — Vol. 86. — P. 757—765.
- Kadis S., Cohen M., Ajl S. The effect of plague murine toxin on the electron transport system//Biochim. biophys. Acta. — 1965. — Vol. 96. — P. 179—186.
- Kapperud G., Dommarsenes K., Skurnik M., Hornes E. A synthetic oligonucleotide

- probe and a cloned polynucleotide probe on the *yopA* gene for detection and enumeration of virulent *Yersinia enterocolitica*//Appl. Environm. Microbiol. — 1990. — vol. 56. — P. 17–23.
- Kirsch A. Plague. Infectious diseases and medical microbiology/Ed. Braude A., Davies C. — Philadelphia. PA.: Publ. by W.Saunders. — 1986. — P. 1506–1512.
- Knapp W. Über die Pest und ihren Erreger//Münch.Med.Wschr., 1969. — Bd 51. — S. 2633–2640.
- Knapp W., Lebek G. Übertragung der infektiösen Resistenz auf *Pasteurella*//Path. et Mikrobiol. (Basel). — 1967. — Bd 30. — S. 103–121.
- Krober M., Bass J., Barcia P. Scarlatiniform rash and pleural effusion in a patient with *Yersinia pseudotuberculosis* infection//J.Pediat. — 1983. — Vol. 102. — P. 879–880.
- Kuusela K. Prokaryotic plasminogen receptors. A novel bacterial virulence factor//11th International conference on proteolysis and protein turnover. Abstracts. — Turku. — 1996. — P. 53.
- Lawton W. D., Fukui G. M., Sargalla M. J. Studies on the antigens of *Pasteurella pestis* and *P.pseudotuberculosis*//J.Immunol. — 1960. — Vol. 84. — P. 475–479.
- Lawton W. D., Erdman R. L., Sargalla M. J. Biosynthesis and purification of V and W antigens in *Pasteurella pestis*//J. Immunol. — 1963. — Vol. 91. — P. 179–184.
- Lawton W., Morris B., Burrows T. Gene transfer by conjugation in *Pasteurella pseudotuberculosis* and *P. pestis*//Intern. Symp. on Pseudotuberculosis. — Paris, 1967. Symp. Series immunol. Slend. — Basel, 1968. — Vol. 9. — P. 285–287.
- Leary S., Williamson E., Griffin K. et al. Active immunization with recombinant V antigen from *Yersinia pestis* protects against plague//Infect. and Immun. — 1995. — Vol. 63. — P. 2854–2858.
- LeMinor L. Common enterobacterial antigen and ONPG test in the taxonomy of the genus *Yersinia*//Contr. Microbiol. Immunol. — 1979. — Vol. 5. — P. 1–7.
- Leung K. Y., Reisner B. S., Straley S. C. YopM inhibits platelet aggregation and is necessary for virulence of *Yersinia pestis* in mice//Infect. and Immun. — 1990. — Vol. 58. — P. 3262–3271.
- Leung K. Y., Straley S. C. The *yopM* gene of *Yersinia pestis* encodes a released protein having homology with the human platelet surface protein GPIb alpha//J.Bact. — 1989. — Vol. 171. — P. 4623–4632.
- Linder L. E., Klempner M. S., Straley S. C. *Yersinia pestis* pH 6 antigen genetic, biochemical and virulence characterization of a protein involved in the pathogenesis of bubonic plague//Infect. and Immun. — 1990. — Vol. 58. — P. 2569–2577.
- Linder L. E., Tall B. D. *Yersinia pestis* pH 6 antigen forms fimbriae and is induced by intracellular association with macrophages//Molec. Microbiol. — 1993. — Vol. 8. — P. 311–324.
- Lipson L. G. Plague in San-Francisco in 1900. The United States of Marine Hospital Service Commission to study the existence of plague in San-Francisco//Ann. Intern. Med. — 1972. — Vol. 77. — P. 303–310.
- Little R., Brubaker R. Characterization of deoxyribonucleic acid from *Yersinia pestis* by ethidium bromide, cesium chloride density gradient centrifugation//Infect. and Immun. — 1972. — Vol. 5. — P. 630–631.
- Lucier T. S., Fetherston J. D., Brubaker R. R., Perry R. D. Iron uptake and iron

- repressible polypeptides in *Yersinia pestis*//*Infect. and Immun.* — 1996. — Vol. 64. — P. 3023—3031.
- Luzzio A. J. Demonstration of blood group substance A bound to *Pasteurella pestis*//*Proc. Soc. exp. Biol. Med.* — 1969. — Vol. 131. — P. 853—858.
- Lyons G. R., Lipscome M. P. Alveolar macrophages in pulmonary immune response. 1. Role in initiation of pulmonary recruitment of T lymphocytes to the lung//*J. Immunol.* — 1983. — Vol. 130. — P. 1113—1119.
- Martin S., Jacob F. Transfert de l'episome sexuel l'Escherichia coli à *Pasteurella pestis*//*C.R.Acad.Sci.(Paris)*. — 1962. — T. 254. — P. 3589—3590.
- Mann J. Plague pneumonia//*New. Engl. J. Med.* — 1979. — Vol. 300. — P. 1276—1277.
- Mann J. M., Martone W. J., Boyce J. M. et al. Endemic human plague in New Mexico. Risk factors associated with acquisition of infection//*J. Infect. Dis.* — 1979. — Vol. 140. — P. 379—401.
- Marshall J. D., Quy D. V., Gibson P. L. et al. Biology of plague in Vietnam. I. Role of *Suncus murinus* //*Proc. Sci. exp. Biol. Med.* — 1967. — Vol. 124. — P. 1083—1086.
- Mazigh D., Quilici M., Mollaret H. Role of the virulence-associated plasmids of *Yersinia enterocolitica* on its immunogenicity against *Y. pestis*//*Ann. Microbiol.* — 1984. — Vol. 135 B. — P. 283—290.
- Mazza G., Karu A. E., Kingsbury D. T. Immune response to plasmid- and chromosome-encoded *Yersinia* antigens//*Infect. and Immun.* — 1985. — Vol. 48. — P. 676—685.
- McCartney A. C., Wardlaw A. C. Endotoxic activities of lypopolysaccharides//*Immunology of the Bacterial Cell Envelope*/Ed. D.E. Stewart-Tull, M. Davies. — Chichester etc.: John Wiley and Sons Ltd, 1985. — P. 203—238.
- McDonough K. A., Falkow S. A. *Yersinia pestis*-specific DNA fragment encodes temperature-dependent coagulase and fibrinolysin-associated phenotypes//*Molec. Microbiol.* — 1989. — Vol. 3. — P. 767—775.
- McDonough K. A., Schwam T., Thomas R. et al. Identification of a *Yersinia pestis*-specific DNA probe with potential for use in plague surveillance//*J. Clin. Microbiol.* — 1988. — Vol. 26. — P. 2515—2519.
- Meyer K. F. Fortschritte in der Erforschung und Behandlung der Pest//*Schweiz. med. Wschr.* — 1960. — Vol. 90. — P. 1392—1398.
- Mollaret H. Conservation experimentale de la peste dans le sol//*Bull. Soc. Pathol. exot.* — 1963. — T. 56. — P. 1168—1182.
- Montie T. C. Properties and pharmacological action of plague murine toxin//*Pharmacol. Ther.* — 1981. — Vol. 12. — P. 491—499.
- Montie T. C., Ajl S. J. Nature and synthesis of murine toxin of *Pasteurella pestis*//*Microbiol. toxins*/Ed. T.C. Montie, S. Kadis, S. Ajl. — Vol. 3. — New York, London: Academic Press. — 1970. — P. 1—38.
- Montie T. C., Montie D. B. Protein toxins of *Pasteurella pestis*: subunit composition and acid binding//*Biochem.* — 1971. — Vol. 70. — P. 2094—2100.
- Montie T. C., Montie D., Wennerstrom D. Aspects of structure and biological activity of plague murine toxin//*Microbiology-1975*/Ed. D. Schlesinger. — Washington: American Society of Microbiology. — 1975.
- Mortlock R. Gluconate metabolism of *Pasteurella pestis*//*J. Bact.* — 1962. — Vol. 84. — P. 53—56.
- Mortlock R., Brubaker R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase activities of *Pasteurella pestis* and *P. pseudotuberculosis*//*J. Bact.* — 1962. — Vol. 84. — P. 1122—1123.

- Moulder J. W. Comparative biology of intracellular parasitism//Microbiol. Rev. — 1985. — Vol. 49. — P. 298—337.
- Nakajama R., Motin V., Brubaker R. Supression of cytokines in mice by protein A-, V-antigen fusion peptide and restoration of synthesis by active immunization//Infect. and Immun. — 1995. — Vol. 63. — P. 3021—3029.
- Naylor H. B., Fukui G. M., McDuff C. R. Effect of temperature on growth and virulence of *Pasteurella pestis*. Physical and nutritional requirements for restriction of virulence//J.Bact. — 1961. — Vol. 81. — P. 649—655.
- (Parker Ch. W.) Паркер Ч. В. Медиаторы: высвобождение и функции//Иммунология. — Т. 3. — М.: Мир, 1989. — С. 170—247.
- Perry R. D., Harmon P., Bowmer W., Straley S. A low- Ca^{2+} response operon encodes the V-antigen of *Yersinia pestis*//Infect. and Immun. — 1986. — Vol. 54. — P. 428—434.
- Portnoy D. A., Martinez R. Role of the plasmid in the pathogenecity of *Yersinia* species//Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 1985. — Vol. 113. — P. 29—51.
- Price S., Cowan C., Perry R., Straley S. The *Yersinia pestis* V-antigen is a regulatory protein necessary for Ca^{2+} -dependent growth and maximal expression of low- Ca^{2+} response virulence genes//J.Bact. — 1991. — Vol. 173. — P. 2649—2657.
- Phillips A., Morris B., Hall D. et al. Identification of encapsulated and noncapsulated *Yersinia pestis* by immunofluorescent tests using polyclonal and monoclonal antibodies//Epidem. Infect. — 1988. — Vol. 101. — P. 59—73.
- Quan S., Knapp W., Goldenberg M. et al. Isolation of a strains of *Pasteurella pseudotuberculosis* from Alaska identified as *Pasteurella pestis*: an immunofluorescent false positive//Amer.J.trop.Med.Hyg. — 1965. — Vol. 14. — P. 424—432.
- Reeves P. The Bacteriocins. — Berlin etc.: Springer-Verlag, 1972. — P. 101—103.
- Reyn C. V., Weber N. S., Tempest B. et al. Epidemiologic and clinical features of an outbreak of bubonic plague in New Mexico//J.Infect.Dis. — 1977. — Vol. 136. — P. 489—494.
- Roeder J., LeiMei-Guey, Morrison D. C. Endotoxic-lipopolysaccharide-specific binding proteins on lymphoid cells of various animal species: association with endotoxin susceptibility//Infect. and Immun. — 1989. — Vol. 57. — P. 1054—1058.
- Rust J. H., Cavanaugh D. S., Kadis S. et al. Plague toxin: its effect in vitro and in vivo//Science. — 1963. — Vol. 142. — P. 408—409.
- (Shevach E.) Шевач И. М. Макрофаги и другие вспомогательные клетки//Иммунология. — Т. 1. — М.: Мир, 1987. — С. 115—172.
- Simonet M., Berche P., Mazigh D., Veron M. Protection against *Yersinia* infection induced by non-virulence-plasmid-encoded antigens//J.med.Microbiol. — 1985. — Vol. 20. — P. 225—231.
- Skurnik M. Studies on the virulence plasmids of *Yersinia* species//Acta universitatis ouluensis. — 1985. — Ser. A. — № 169.
- Smith D. A., Burrows T. Phage and bacteriocin investigation with *Pasteurella pestis* and other bacteria//Nature. — 1962. — Vol. 193. — P. 397—398.
- Sodeinde O. A., Goguen J. D. Genetic analysis of the 9,5-kilobase virulence plasmid of *Yersinia pestis*//Infect. and Immun. — 1988. — Vol. 56. — P. 2743—2748.

- Sodeinde O. A., Sample A. K., Brubaker R. R., Goguen J. D.* Plasminogen activator coagulase gene of *Yersinia pestis* is responsible for degradation of plasmid-encoded outer membrane proteins//*Infect. and Immun.* — 1988. — Vol. 56. — P. 2749—2752.
- Sodeinde O., Subrahmanyam Y., Stark K. et al.* A surface protease and the invasive character of plague//*Science.* — 1992. — Vol. 258. — P. 1004—1007.
- Stahly T. L., Shoop J. D.* Plague and gallium seant. Case report//*J.nucl.Med.* — 1975. — Vol. 16. — P. 1031—1032.
- Straley S. C., Brubaker R.* Localization in *Yersinia pestis* of peptides associated with virulence//*Infect. and Immun.* — 1982. — Vol. 36. — P. 129—135.
- Straley S. C., Harmon P. A.* *Yersinia pestis* growth within phagolysosomes in mouse peritoneal macrophages//*Infect. and Immun.* — 1984b. — Vol. 45. — P. 655—659.
- Straley S. C., Harmon P. A.* Growth in mouse peritoneal macrophages of *Yersinia pestis* lacking established virulence determinants//*Infect. and Immun.* — 1984b. — Vol. 45. — P. 649—654.
- Straley S. C., Harmon P. A.* *Yersinia pestis* growth within phagolysosomes in mouse peritoneal macrophages//*Infect. and Immun.* — 1984b. — Vol. 45. — P. 655—659.
- Suzuki H., Hotta S.* Anti plague antibodies against *Y.pestis* fraction I antigen in serum from rodents either experimentally infected or captured in harbor areas of Japan, 1971—1975//*Microbiol.Immunol.* — 1979. — Vol. 23. — P. 1157—1168.
- Thomas R., McDonough K. A., Schwan T.* Use of the DNA hybridization probes for detection of the plague bacillus (*Yersinia pestis*) in fleas (Siphonaptera: Pulicidae and Caratophyllidae)//*J.med.Entomol.* — 1989. — Vol. 26. — P. 342—348.
- Tomich P. F., Barnes A. M., Devick W. S. et al.* Evidence for the extinction of plague in Hawaii//*Amer.J.Epidem.* — 1984. — Vol. 119. — P. 261—273.
- Tsukano H., Wake A., Sakakibara Y.* Plasmid-like properties of four virulence-associated factors of *Yersinia pestis*//*Microbiol.Immunol.* — 1986. — Vol. 30. — P. 837—848.
- Tsukano H.* Possible control of capsule formation and intracellular synthesis of envelope antigen by each different plasmid//*Kansenshogaku-Zasshi.* — 1989. — P. 63.
- Thuat N. N., Tiep N. D.* Clinical consideration and therapeutics in 500 confirmed plague patients in Cho-Quan hospital//*Symposium on plague.* — Saigon, 1970. — P. 35—39.
- Uchida I., Kaneko K., Hashimoto N.* Cross protection against faecal excretion of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in mice by oral vaccination of viable cells//*Infect. and Immun.* — 1982. — Vol. 36. — P. 837—840.
- Venezia N. D., Minka S., Bruneteau M. et al.* Lipopolysaccharide from *Yersinia pestis*: studies on lipid of lipopolysaccharide I and II//*J.Biochem.* — 1985. — Vol. 151. — P. 399—404.
- Wake A., Misawa M., Matsui A.* Siderochrome production by *Yersinia pestis* and its relation to virulence//*Infect. and Immun.* — 1975. — Vol. 12. — P. 1211—1213.
- Walker R. V.* Comparison and physiopathology of plague endotoxin in mice, guinea pigs and monkeys//*J.Infect.Dis.* — 1968. — Vol. 118. — P. 188—190.
- Walker R. V., Barnes M. G., Higgins E. D.* Composition of and physiopathology produced by plague endotoxin//*Nature.* — 1966. — Vol. 209. — P. 1246.

- Washington R., Barkin R. M., Hillman J. Septicemic plague that mimics Reye's syndrome//Amer.J.Dis.Child. — 1979. — Vol. 133. — P. 434—435.
- Williams J. E., Cavanaugh D. C. Differential sings of plague in young and old California croud squirrels (*Spermophilus beechelyi*)//J.Wild.Dis. — 1983. — Vol. 19. — P. 154—155.
- Williams R. C., Gewurz H., Quie P. G. Effect of fraction I from *Yersinia pestis* on phagocytosis in vitro//J.Infect.Dis. — 1972. — Vol. 126. — P. 235—241.
- Williams J. E., Harrison D. N., Cavanaugh D. C. Criptic infection of rat with nonencapsulated variants of *Yersinia pestis*//Trans roy Soc.trop.Med.Hyg. — 1975. — Vol. 69. — P. 171—172.
- Williams J. E., Harrison D. N., Quan T. J. et al. Atypical plague bacilli isolated from rodents, fleas and man//Amer.J.publ.Hlth. — 1978. — Vol. 58. — P. 262—264.
- Wilson G. S., Miles A. A. Topley and Wilson's principles of bacteriology and immunity. — Vol. I. — London: Edward Arnold Ltd, 1964. — P. 932—956.
- Wolf-Watz H., Portnoy D. A., Bolin I. et al. Transfer of the virulence plasmid of *Yersinia pestis* to *Yersinia pseudotuberculosis*//Infect. and Immun. — 1985. — Vol. 48. — P. 241—243.
- Wu Lien-Teh, Chun J. W., Pollitzer R. et al. Plague. A Manual for medical and public health workers. — Shanghai station.: Weishengahu National quarantine service. — 1936. — 547 p.
- Zahorchak R. J., Charnetzky W. T., Little R. V., Brubaker R. Consequences of Ca^{2+} deficiency on macromolecular synthesis and adenylate energy charge in *Yersinia pestis*//J.Bact. — 1979. — Vol. 139. — P. 792—799.
- Zav'yalov V., Abramov V., Cherepanov P. et al. pH6 antigen (PsaA protein) of *Yersinia pestis*, a novel bacterial Fc-receptor. FEMS Immunol./Med. Microbiol. — 1996. — Vol. 14. — P. 53—57.
- Zav'yalov V., Chernovskaya T., Novolotskaya E. et al. Specific high affinity binding of human interleukin 1β by CaFIA usher protein of *Yersinia pestis*//FEBS Letters. — 1995b. — Vol. 371. — P. 65—68.
- Zav'yalov V., Denesyuk A., Zav'yalova G., Korpela T. Molecular modeling of the steric structure of the envelope FI antigen of *Yersinia pestis*//Immunol. Letters. — 1995a. — Vol. 45. — P. 19—22.
- Zsigray R., Lawton W., Surgalla M. Repression of the virulence of *Yersinia pestis* by an F'plasmid//Infect. and Immun. — 1983. — Vol. 39. — P. 974—976.
- Zsigray R., Hopper J., Zukowski K., Chesbro W. Integration of the Vwa plasmid into the chromosome of *Yersinia pestis* strains harboring F'plasmids of *Escherichia coli*//Infect. and Immun. — 1985. — Vol. 47. — P. 670—673.
- Zhao M. S., He Y., Zhang C. Izuchenie funktsii krupnykh plazmid chumnogo mikroba//Genetikes. — 1990. — Vol. 26. — P. 1876—1879.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
1. Краткий исторический очерк	9
2. Эпизоотология и эпидемиология чумы	16
2.1. Некоторые аспекты природной очаговости чумы	16
2.2. Взаимоотношения переносчиков с возбудителем	29
2.3. Основные сведения по эпизоотологии чумы	33
2.4. Эпидемиология	43
3. Возбудитель чумы	50
3.1. Общая характеристика	50
3.2. Морфологические особенности	55
3.3. Метаболизм	55
3.4. Вопросы таксономии	60
3.5. Генетика	62
3.5.1. Конъюгация	62
3.5.2. Трансформация	63
3.5.3. Бактериофагия и трансдукция	64
3.5.4. Аутохтонные плазмиды	65
3.6. «Мышиный» токсин	66
3.7. Эндотоксин	68
3.8. Факторы вирулентности	70
3.8.1. Потребность в ионах кальция и зависимость от температуры	71
3.8.2. VW-антигены (Vwa)	74
3.8.3. Фракция I (капсульный антиген)	76
3.8.4. рН6-антиген	79
3.8.5. Потребность в железе и пигментация	80
3.8.6. Независимость от пуринов	81
3.8.7. Пестицин	82
3.8.8. Фибринолизин и плазмокоагулаза	84
3.9. Принципы лабораторной диагностики чумы	90
3.9.1. Микроскопия и выделение культуры	90
3.9.2. Идентификация культуры	93
4. Клинические аспекты чумы	97
4.1. Общая картина патогенеза	97
4.1.1. Фагоцитоз	103
4.1.2. Проблема интоксикации при чуме	106
4.1.3. О причинах несоответствия между высокой восприимчивостью ряда животных к чуме и относительной резистентностью их к чумному «экзотоксину»	110

4.1.4. Об инвазивности чумного микроба	112
4.1.5. О гемолизине чумного микроба и гемолизе при чуме	114
4.2. Патологоанатомическая картина	115
4.3. Клиническая картина	116
4.4. Дифференциальный диагноз	125
4.5. Лечение	130
4.6. Дополнительные замечания по диагностике чумы	132
5. Иммуитет	137
5.1. Гомологичный иммунитет	137
5.2. Перекрестный иммунитет	147
6. Профилактика	151
6.1. Химиопрофилактика	151
6.2. Специфическая профилактика	151
6.3. Личная профилактика	154
7. Общие меры борьбы с чумой	155
Заключение	157
Список основной литературы	159

Монография
Игорь Валерианович Домарадский

ЧУМА

Зав. редакцией *Т. П. Осокина*
Научный редактор *Ю. Г. Сучков*
Редактор издательства *В. С. Афанасьева*
Художественный редактор *С. М. Лымина*
Технический редактор *Н. В. Сорокина*
Корректор *Л. П. Колокольцева*

ЛР № 010215 от 29.04. 97. Сдано в набор
18.11.97. Подписано к печати 19.02.98.
Формат бумаги 60×90 $\frac{1}{16}$. Бумага офс. № 1.
Гарнитура таймс. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 11,00. Усл. кр.-отт. 11,00. Уч.-изд.л.
11,00. Тираж 2000 экз. Заказ № 857.

Ордена Трудового Красного Знамени
издательство «Медицина».
101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8

ОАО «Ярославский полиграфкомбинат».
150049, г. Ярославль, ул. Свободы, 97.

ISBN 5-225-04483-2



9 785225 044831