

С.А.Бугоркова, В.Е.Куклев, Т.В.Бугоркова, З.В.Малыхина, В.В.Кутырев

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧУМНОЙ ИНФЕКЦИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ *YERSINIA PESTIS* ШТАММАМИ С РАЗЛИЧНОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКОЙ

ФГУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов

С помощью морфометрического анализа, включающего характеристику состояния апудоцитов в ряде органов, были получены сведения о формировании адаптационно-компенсаторных процессов в функциональных системах детоксикации и адаптации экспериментальных животных при моделировании чумной инфекции. Выявлены изменения активности и количества апудоцитов в иммунокомпетентных органах и в легочной ткани биомоделей. Показано, что выбранные для учета морфометрические показатели позволяют характеризовать тяжесть течения экспериментального инфекционного процесса.

Ключевые слова: штаммы, чумной микроб, морфометрия, апудоциты.

Существование на территории нашей страны и сопряженных территориях государств-участников СНГ природных очагов чумы обуславливает актуальность исследований по всестороннему изучению возбудителя этой инфекции [8, 11]. В связи с циркуляцией в природе штаммов *Yersinia pestis* с атипичными свойствами, отличающими их от характерного для конкретного очага варианта возбудителя, вызывает интерес сравнительный анализ реакций макроорганизма на такие штаммы, основанный на сопоставлении ряда параметров, характеризующих функцию ключевых систем жизнеобеспечения биомоделей при воспроизведении экспериментального инфекционного процесса. Применение для этого морфометрических методов, расширяющих возможности морфологического исследования, позволяет стандартизировать оценку выявляемых изменений.

Целью работы являлся подбор наиболее значимых морфометрических показателей для характеристики тяжести течения экспериментального инфекционного процесса в результате комплексного исследования лабораторных белых мышей, зараженных возбудителем *Y. pestis*, штаммами с различной генетической характеристикой.

Материалы и методы

Лабораторных белых мышей подкожно заражали в дозе 10^7 м.к. культурами *Y. pestis*: вирулентного штамма – *Y. pestis* 231 (1-я группа); природных штаммов – *Y. pestis* 770, 6205, 6215 (2-я группа), выделенных от переносчика (блех *Nasopsila laeviceps*) и носителей (гребенщиковой песчанки и общественной полевки) на территории Астраханской области в Прикаспийском песчаном очаге; вакцинного штамма – *Y. pestis* ЕВ линии НИИЭГ (3-я группа). Наблюдение за животными осуществляли в течение 7 сут, по истечении которых все выжившие животные были умерщвлены хлороформом. В качестве контроля для морфометрического исследования были взяты

интактные белые мыши, которым подкожно вводили физиологический раствор в объеме 0,2 мл.

Оценку культурально-морфологических и биохимических свойств отобранных культур *Y. pestis* осуществляли в соответствии с «Руководством по профилактике чумы» [12]. Генетическое исследование *Y. pestis* указанных штаммов проводили с использованием праймеров комплементарных фрагментам видоспецифического для чумного микроба хромосомного локуса *3a*, генами *cafI* (плазмида pFra), *pla* (плазмида pPst), *lcrV* (плазмида pCad), *irp2* (локус иерсиниабактина хромосомного острова патогенности чумного микроба), *hmsH* (локус пигментсорбции хромосомного острова патогенности чумного микроба). Для проведения ПЦР-анализа использовали тест-систему «ГенПест» (ТУ-8895-005-01898109-2007) и экспериментальную тест-систему «Мульти-Ур» (РосНИПЧИ «Микроб»). Пробы обеззараживали в соответствии с Методическими указаниями (МУ 3.5.5-1034-01) [7]. Продукты ПЦР анализировали методом горизонтального электрофореза в 2–2,5 % агарозном геле согласно рекомендациям, изложенным в соответствующих руководствах [4, 9]. Для документирования полученных результатов использовали систему «GelDoc» («Biorad» США). Фенотипическая и генотипическая характеристики штаммов приведены в табл. 1.

Для гистологического исследования кусочки внутренних органов (печень, почки, легкие, селезенка), лимфатических узлов (регионарные, отдаленные) и кожи места введения культур фиксировали в 10 % водном нейтральном растворе формалина, а затем проводили по общепринятой схеме обработки материала [6]. Полутонкие парафиновые срезы окрашивали раствором гематоксилина и эозина [5], импрегнировали раствором нитрата серебра по Гримелиусу [18] и Массону в модификации Гамперля [10]. Готовые препараты просматривали в микроскопе Olympus CX31 с тринакуляром, выполняя морфометрический анализ с помощью денситоморфометрической програм-

Фено- и генотипическая характеристика штаммов *Y. pestis*, используемых для воспроизведения экспериментальной инфекции

Штамм	Ферментация				Фракция I	Протеаза	Коагулаза	Пестициногенность	Чувствительность к пестицину	Пигмент-сорбция	Ca ²⁺ -зависимость	Вирулентность для лабораторных мышей	Наличие плазмид			Наличие хромосомных локусов		
	Глицерин	Мочевина	Нитраты	Рамноза									pFra (ген <i>caf1</i>)	pPst (ген <i>pla</i>)	pCad (ген <i>lcrV</i>)	<i>3a</i>	<i>irp2</i>	<i>hmsH</i>
<i>Y. pestis</i> 231	+	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Y. pestis</i> 6205	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-
<i>Y. pestis</i> 6215	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-
<i>Y. pestis</i> 770	+	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-
<i>Y. pestis</i> EB	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-

мы (ДММ, версия 2.1.0.0.) аппаратно-программного комплекса МЕКОС-Ц.

Для бактериологического исследования из внутренних органов и крови биомоделей делали мазки-отпечатки и посевы на агар Хоттингера (рН 7,2).

Результаты и обсуждение

Животные, зараженные *Y. pestis* вирулентного штамма 231, пали в течение 2–3 сут. В мазках-отпечатках из внутренних органов (селезенка, печень, сердце) этих животных, окрашенных по Граму, наблюдали скопления грамотрицательных биполярных палочек. В посевах из внутренних органов регистрировали рост типичных по морфологии колоний чумного микроба, идентификация которого проводилась в реакции агглютинации с иммуноглобулинами чумными диагностическими флуоресцирующими. Во 2-й и 3-й группах не регистрировали гибели животных и выделения чумного микроба на 7-е сутки наблюдения.

Алгоритм комплексного патоморфологического исследования включал анализ изменений в месте входных ворот инфекции, морфометрическую характеристику адаптационно-компенсаторных реакций со стороны внутренних органов и описание состояния иммунной системы с учетом реакции клеток нейроэндокринной системы (НЭК) макроорганизма.

В месте введения вирулентных чумных микробов штамма *Y. pestis* 231 наблюдали очаговые инфильтративные изменения в виде отека и клеточной инфильтрации полиморфно-ядерными лейкоцитами (ПМЯЛ) дермы и подкожной клетчатки. В патологический процесс были вовлечены регионарные лимфатические узлы (РЛУ). В них регистрировали явления острого серозно-гнойного лимфаденита с признаками очагового периаденита: наблюдали умеренное набухание капсулы, десквамацию синусовых эндотелиальных клеток, присутствие ПМЯЛ в краевом, мозговом синусах и их скопления в мозговых тяжах, клетки в состоянии апоптоза и отсутствие четко очерченных фолликулов. У этих животных отмечали уменьшение количества аргирофильных (АГ) и аргентаффиновых

(АТ) НЭК в 5 и 3 раза соответственно по сравнению с интактным контролем. Аналогичная реакция была характерна и для НЭК в группе отдаленных лимфатических узлов (ОЛУ) (табл. 2), где проявления воспалительной реакции были значительно слабее и на фоне умеренного серозного лимфаденита сохранялись мелкие единичные фолликулы без признаков активности. В селезенке подопытных животных регистрировали явления серозно-геморрагического спленита: неравномерное полнокровие синусов, умеренную инфильтрацию их ПМЯЛ, очаговое набухание капсулы. Наблюдали резкое угнетение кроветворной функции органа: количество мегакариоцитов (МКЦ) в 22 раза было ниже, чем у интактных мышей. Была резко снижена активность НЭК (табл. 2).

У биомоделей из 2-й и 3-й групп отмечали незначительное серозное пропитывание субдермальной клетчатки, в отдельных случаях имела место слабая, преимущественно мононуклеарная инфильтрация с примесью единичных ПМЯЛ межмышечной клетчатки (при заражении *Y. pestis* штамма 770). Регистрировали различной степени выраженности увеличение РЛУ от незначительного (при заражении *Y. pestis* штаммами 770 и 6205) и умеренного (при введении *Y. pestis* EB) до выраженного (на инокуляцию *Y. pestis* штамма 6215) без видимых очаговых изменений. ОЛУ и селезенка у всех биомоделей также не имели видимых изменений. При гистологическом исследовании наблюдали явления умеренного серозного лимфаденита РЛУ у мышей, зараженных штаммами *Y. pestis* 770 и 6205. На фоне изменения числа и активности фолликулов в срезе отмечали в той или иной степени выраженные признаки активации НЭК (табл. 2). В группе ОЛУ умеренный серозный лимфаденит был лишь у биомоделей, зараженных чумными микробами штамма *Y. pestis* 770. У животных из всех групп гиперпластические процессы в фолликулах были незначительными, бластическая реакция умеренная, а относительная активация НЭК наблюдалась только на введение культур штамма *Y. pestis* EB. Гиперпластические процессы в селезенке затрагивали в первую очередь периартериальные (Т) зоны, в центрах размножения фолликулов (В-зоны) отмеча-

Таблица 2

Морфометрическая характеристика состояния лимфоидных органов лабораторных белых мышей, зараженных *Y. pestis*

Орган	Определяемый морфометрический параметр	Штаммы <i>Y. pestis</i>					Интактный контроль
		6215	770	6205	231	ЕВ	
Селезенка	Длина органа в см (M±m)	2,6±1,05	2,2±0,95	2,0±0,32	2,8±0,94	2,4±0,89	1,9±0,64
	Число фолликулов в срезе (M±m), из них со светлыми центрами, %	8,4±1,17 23,8	7,5±0,96 26,7	6,8±0,65 29,41	2,0±0,89* 0	7,6±1,12 39,47	9,0±0,98 22,2
	Количество АГ клеток (M±m)	4,5±2,12	3,5±0,92	5,4±2,08	1,2±0,65*	3,6±1,21	6,17±4,13
	Количество АГ клеток (M±m)	2,75±0,69	2,3±0,96	4,0±1,91	0,75±0,02*	3,8±0,91	2,8±0,65
	Количество МКЦ (M±m)	2,3±1,96	1,57±0,27*	5,3±2,45	0,29±0,072*	2,78±1,17	6,25±2,74
РЛУ	Диаметр органа в см (M±m)	0,3±0,05	0,2±0,01	0,4±0,05	0,5±0,09	0,6±0,01	0,2±0,07
	Число фолликулов в срезе (M±m), из них со светлыми центрами, %	11,0±3,2* 36,4	6,1±2,2 0	5,6±2,7 0	0 0	3,5±0,98 57,1*	4,75±0,65 21,05
	Количество АГ клеток (M±m)	6,7±3,17	3,6±2,12	5,4±2,08	1,2±0,17	5,96±0,64	4,1±2,11
	Количество АГ клеток (M±m)	3,1±0,65	2,3±0,96	2,75±0,69	0,6±0,02*	3,8±0,91	2,9±1,85
ОЛУ	Диаметр органа в см (M±m)	0,3±0,02	0,4±0,05	0,3±0,02	0,4±0,07	0,5±0,02	0,3±0,04
	Число фолликулов в срезе (M±m), из них со светлыми центрами, %	4,0±1,22 25	5,1±2,4 39,2	2,0±0,45 0	2,1±0,78 0	4,2±1,24 23,8	3,7±0,35 27,01
	Количество АГ клеток (M±m)	3,1±0,89	2,1±0,64	3,75±1,65	1,8±0,65*	4,5±0,98	3,9±1,86
	Количество АГ клеток (M±m)	2,1±0,32	0,7±0,08*	1,83±0,62	1,05±0,32*	2,9±0,42	2,3±0,64

* Достоверность $p < 0,05$ по отношению к интактному контролю.

ли умеренную пролиферацию В-лимфобластов. На фоне относительной активации фолликулов в селезенке, реакция со стороны НЭК носила обратный характер в сравнении с лимфатическими узлами. У этих животных количество АГ клеток в селезенке было ниже, чем у интактного контроля, а АГ несколько увеличивалось у мышей, зараженных культурами штаммов *Y. pestis* 770 и ЕВ (табл. 2).

Во внутренних органах подопытных животных отмечали различной силы гемодинамические и дистрофические нарушения. У мышей 1-й группы регистрировали резкие дистрофические процессы со стороны гепатоцитов, подтверждаемые изменением ядерно-цитоплазматического индекса (ЯЦИ) и деструктивного индекса (ДИ). Характерным для течения инфекционного процесса, обусловленного инокуляцией вирулентных культур *Y. pestis*, было развитие блока ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) органа, проявляющегося в почти пятикратном снижении количества клеток РЭС по отношению к аналогичному показателю у интактного контроля. Наблюдали до 7,0±2,45 крупных, размером более 30 клеток, очагов инфильтрации, преимущественно ПМЯЛ и мелкие гранулемы (до 2 в срезе) с очагом некроза в центре. Отмечали явления застоя в системе оттока крови (изменение площади (S_{цв}) центральных вен) в органе на фоне относительного запустения внутридольковых синусоидальных гемокапилляров (ВДСГ), характеризующих состояние гемодинамики в системе циркуляции крови (табл. 3).

У мышей из 2-й и 3-й групп дистрофические изменения гепатоцитов были умеренными, регистрировали относительное полнокровие центральных вен (ЦВ) и незначительные циркуляторные на-

рушения в системе ВДСГ. ЯЦИ во всех группах не отличался от показателя у животных из группы интактного контроля, а ДИ изменялся без достоверного отличия во 2-й и 3-й группах, но в 4–6 раз превышал аналогичный показатель у интактных животных (табл. 3). Клетки РЭС реагировали либо умеренной активацией (на введение *Y. pestis* вакцинного штамма и штамма *Y. pestis* 6215), либо незначительным торможением (при введении *Y. pestis* штаммов 770 и 6205). Прослеживалась определенная зависимость между уровнем активности РЭС печени и характером инфильтративных процессов в межтканевой ткани органа. Так, более выраженное снижение числа клеток РЭС отмечали у животных, зараженных культурами штамма *Y. pestis* 770 при развитии достаточно выраженной инфильтративной реакции в органе. У мышей этой группы регистрировали до 29,1±1,65 мелких очагов в срезе печени, смешанной инфильтрации (ПМЯЛ, лимфоциты, гистиоциты) размером до 10 клеток, 10,0±2,17 более крупных очагов – до 20 клеток, единичную эпителиоидно-клеточную гранулему (у одного животного) с очагом распада в центре (табл. 3).

В почках мышей, зараженных *Y. pestis* штамма 231, отмечали выраженное полнокровие мозгового вещества на фоне относительного запустения сосудов коркового вещества органа. Количество почечных телец в срезе было в 2,5 раза меньше, чем у контрольных животных. При этом регистрировали увеличение площади сосудистых клубочков – за счет полнокровия капилляров и клеточной реакции. Часть клубочков в срезе были сморщены или находились в состоянии некробиоза. Эпителий извитых канальцев местами имел признаки гидрорической дистрофии,

Морфометрическая характеристика изменений во внутренних органах лабораторных белых мышей, зараженных *Y. pestis*

Орган	Определяемый морфометрический параметр	Штаммы <i>Y. pestis</i>					Интактный контроль
		6215	770	6205	231	ЕВ	
Печень	Количество РЭС (M±m)	13,5±3,41	6,67±2,83	8,8±2,95	2,14±0,89*	12,8±4,72	10,4±3,65
	ЯЦИ	0,2	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2
	ДИ	0,39	0,52	0,48	0,77	0,36	0,09
	S _{цв} (M±m), мкм ²	10845,78±4659,21	114413,52±99031,13	14116,63±2164,02	2681683,56±59461,34*	15279,61±3298,75	14048,35±2336,85
	S _{вдст} (M±m), мкм ²	1752,74±965,11*	1169,85±321,45*	2759,65±792,50*	875,24±278,32*	16978,45±1268,30	32189,63±2708,7
Почки	Число почечных телец в поле зрения среза (M±m)	11,0±2,83	13,6±6,29	12,3±7,35	7,12±1,48*	14,5±3,45	17,9±4,65
	S почечных телец (M±m), мкм ²	16216,94±4164,64	22695,63±4315,29	18287,67±3219,64	26931,86±15517,20*	19016,25±4236,61	16204,56±2498,43
	S сосудистых клубочков (M±m), мкм ²	8226,58±2381,78	8964,29±1978,96	7583,06±509,73	25499,29±10871,22*	10536,66±3603,92*	9506,70±1699,03
Легкие	ПВО	9,56*	9,45*	13,1	3,28*	14,9	21,45
	Число АТ клеток (M±m)	5,5±1,95	6,56±3,12*	3,75±1,17	7,80±2,45*	3,98±0,65	4,5±1,84

Примечания: *Достоверность $p < 0,05$ по отношению к интактному контролю; S – площадь.

вплоть до некробиоза отдельных клеток.

У животных из 2-й и 3-й групп не отмечали резкого полнокровия капилляров коркового вещества органа, а показатель средней суммарной площади капилляров (S капилляров) в срезе достоверно не отличался по величине от аналогичного показателя у контрольных мышей. Введение вакцинного штамма *Y. pestis* ЕВ вызывало некоторое увеличение данного показателя, в основном за счет полнокровия капилляров сосудистых клубочков (табл. 3). В мозговом веществе полнокровия сосудов не отмечали, а дистрофические изменения эпителия канальцев были минимальными. Количество клубочков в срезе животных этих групп практически не различалось, и было близко к показателю у контрольных мышей. У биомоделей из 2-й группы практически отсутствовали изменения в сосудистых клубочках, а из 3-й – регистрировали умеренное полнокровие капиллярных петель в них.

При введении *Y. pestis* вирулентного штамма 231 в легких развивались неравномерное полнокровие сосудов и очаговая инфильтративная реакция с примесью ПМЯЛ. В отдельных альвеолах и мелких бронхах наблюдали скопление серозного экссудата и небольшое количество слущенных клеток – субмилиарные очаги серозно-десквамативной бронхопневмонии. Участки эмфизематозной измененной легочной ткани, соседствовали с зонами дистелектазов. Количество НЭК в органе увеличивалось в 2 раза, наблюдали резкую активацию гистохимической реакции в них (табл. 3). Регистрировали изменение перфузионно-вентиляционного отношения в легких (ПВО) за счет резкого полнокровия капилляров межальвеолярных перегородок и межклеточной инфильтрации легочной ткани. Показатель ПВО у мышей этой группы был в 6,5 раз ниже, чем у интактных контрольных животных.

Видимые изменения в легких животных из 2-й и 3-й групп отсутствовали. При гистологическом исследовании в легких биомоделей наблюдали микроскопические единичные очаги, чаще мононуклеарной природы, иногда с примесью ПМЯЛ в инфильтрате. На введение культур вакцинного штамма регистрировали достаточно выраженные пролиферативные процессы в периартериальных и перибронхиальных лимфоидных скоплениях, появление в них бластических элементов. АТ клетки в легочной ткани мышей, зараженных подкожно *Y. pestis* вакцинного штамма ЕВ и штамма 6205, находились в опустошенном состоянии, их количество было несколько ниже, чем у контрольных животных. ПВО у этих биомоделей не более чем в 1,6 раза был ниже показателя интактного контроля. В то время как у мышей, зараженных *Y. pestis* штаммов 6215 и 770, на фоне относительной активации синтетических процессов в АТ клетках и увеличения их числа (табл. 3) отмечали снижение ПВО более чем в 2,3 раза по сравнению с контрольным.

Несмотря на отсутствие гибели животных, зараженных *Y. pestis* штаммами 770, 6205, 6215, и развития у них грубых нарушений со стороны систем жизнеобеспечения, регистрируемые умеренные патоморфологические изменения во внутренних органах отражали развитие адаптационно-компенсаторных реакций. Эти штаммы по результатам микробиологического анализа по культурально-морфологическим свойствам и фенотипическим характеристикам обладали типичными признаками *Y. pestis*, за исключением признака пигментсорбции. По данным генетического анализа, была выявлена элиминация *hms*- и *ybt*-локуса из генома этих штаммов, что, по видимому, свидетельствует о полной утрате острова высокой патогенности из состава их хромосомы. До последнего времени продукты хромосомного ло-

куса, обозначаемого HPI (high-pathogenicity island) чумного микроба, относили к числу «обязательных» факторов его патогенности [2, 3, 14]. Хотя, из других источников следует, что HPI, содержащий кластер генов ассоциированных с «высокой летальностью» для мышей, в тоже время не несет ни одной детерминанты, напрямую связанной с патогенностью. А гены, входящие в HPI, кодируют продукцию иерсиниабактина, хелатирующего железа, связанное с белками эукариотических клеток и трансформирующего эти соединения в микробную клетку [13, 15, 17], то есть отвечают за размножение патогенов в макроорганизме, а не за прямое повреждение эукариотических клеток [1, 16]. В то же время отсутствие гибели мышей во 2-й группе укладывается в общую картину течения чумной инфекции у этой биомодели при заражении HPI-мутантами [19]. Хотя избирательная потеря способности к экспрессии только генов, отвечающих за признак пигментсорбции, локализованных в составе HPI, не приводит к снижению вирулентности Hms⁻-мутантов возбудителя чумы [20].

Выявленные при гистологическом исследовании изменения ряда морфометрических характеристик у животных 2-й группы определяют интерес к дальнейшему углубленному изучению таких штаммов, в том числе с использованием высокочувствительных биомоделей, с позиции уточнения роли HPI для утраты вирулентности атипичными культурами.

Таким образом, расширив традиционное морфологическое описание изменений у биомоделей элементами морфометрического анализа и характеристикой состояния апудоцитов в ряде органов, были получены сведения о формировании адаптационно-компенсаторных процессов в функциональных системах детоксикации и адаптации биомоделей в условиях моделирования экспериментальной чумной инфекции. Использование для воспроизведения инфекционного процесса атипичных культур *Y. pestis* показало необходимость дальнейшего всестороннего изучения молекулярных основ патогенности чумного микроба в совокупности с всеобъемлющим выяснением патогенетических аспектов их влияния на макроорганизм, что позволит достигнуть полного понимания патогенеза данного заболевания и раскрытия глубоких механизмов адаптации патогена в организме чувствительного хозяина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анисимов А.П. Факторы *Yersinia pestis*, обеспечивающие циркуляцию и сохранение возбудителя чумы в экосистемах природных очагов. Мол. генет., микробиол. и вирусол. 2002; 3:3–23.
2. Кокушкин А.М. Социальные и биологические аспекты эпидемиологии чумы [автореф. дис. ... д-ра мед. наук]. Саратов; 1995. 32 с.
3. Кутырев В.В. Генетический анализ факторов вирулентности возбудителя чумы [автореф. дис. ... д-ра мед. наук]. Саратов; 1992. 38 с.
4. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир; 1984.

480 с.

5. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир; 1969. 645 с.
6. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. М.: Медицина; 1969. 423 с.
7. Методические указания 3.5.1034-01. Обеззараживание исследуемого материала, инфицированного бактериями I-IV групп патогенности при работе методом ПЦР. М.; 2001.
8. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2006 году: Государственный доклад. М.: Федеральныи центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2007. 360 с.
9. Остерман Л.А. Методы исследования белков и нуклеиновых кислот: электрофорез и ультрацентрифугирование. М.: Наука; 1981. 288 с.
10. Пирс Э. Гистохимия. М.: Изд-во Иностранная литература; 1962. 962 с.
11. Попов Н.В., Безмертний В.Е., Новиков Н.Л. и др. Современное состояние и прогноз эпизоотической активности природных очагов чумы Российской Федерации на 2007 г. Пробл. особо опасных инф. 2007; 1(93):11–6.
12. Руководство по профилактике чумы. Саратов, 1992. 278 с.
13. Смирнова Н.И., Кутырев В.В. Сравнительный анализ молекулярно-генетических особенностей геномов и их эволюционных преобразований у возбудителей холеры, чумы и сибирской язвы. Мол. генет., микробиол. и вирусол. 2006; 2:9–19.
14. Bearden S.W., Fetherston J.D., Perry R.D. Genetic organization of the yersiniabactin biosynthetic region and construction of avirulent mutants in *Yersinia pestis*. Infect. Immun. 1997; 65:1659–68.
15. Buchrieser C., Rusniok C., Frangeul L. et al. The 102-kilobase pgm locus of *Yersinia pestis* sequence analysis and comparison of selected regions among different *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* strains. Infect. Immun. 1999; 67(9):4851–61.
16. Carniel E. The *Yersinia* High-Pathogenicity Island. В кн.: Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика. СПб; 2000. С. 74.
17. Geoffroy V.A., Fetherston J.D., Perry R.D. *Yersinia pestis* YbtU and YbtT are involved in synthesis of the siderophore Yersiniabactin by have different effects on regulation. Infect. Immun. 2000; 68(8):4452–61.
18. Grimelius L. A silver nitrate stain for 12 cells in human pancreatic islets. Acta Soc. Med. upsaliensis. 1968; 73:243–70.
19. Jackson S., Burrows T.W. The virulence enhancing effect of iron on non-pigmented mutants of virulent strains of *P. pestis*. Br. J. Exp. Pathol. 1956; 37:577–83.
20. Lillard J.W. Jr., Bearden S.W., Fetherston J.D. et al. The haemin storage (Hms⁺) phenotype of *Yersinia pestis* is not essential for the pathogenesis of bubonic plague in mammals. Microbiology. 1999; 145:197–209.

S.A.Bugorkova, V.E.Kouklev, T.V.Bugorkova, Z.V.Malykhina, V.V.Kutyrev

Comparative Morphometric Analysis of Experimental Plague Infection Caused by *Yersinia pestis* Strains with Different Genetic Characteristics

Russian Anti-Plague Research Institute "Microbe", Saratov

Data on adaptive-compensatory process formation in detoxication and adaptation functional systems of test animals during the plague infection modeling were obtained by means of morphometric analysis. The latter included characterization of apudocytes condition in the number of organs. Changes of apudocytes activity and quantity in immunocompetent organs and pulmonary tissue of biomodels were determined. Morphometric indices selected for registration were shown to allow characterizing the severity of experimental infectious process.

Key words: strains, plague microbe, morphometry, apudocytes.

Об авторах:

Бугоркова С.А. (зав. сект.), Куклев В.Е. (н.с.), Бугоркова Т.В. (с.н.с.), Малихина З.В. (н.с.). Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. Тел. (845-2) 73-46-48. E-mail: microbe@san.ru

Поступила 09.06.08.