

DOI 10.21055/0370-1069-2021-3-23-32

УДК 616.98:579.852.11

В.С. Тимофеев, И.В. Бахтеева, Г.М. Титарева, Ю.О. Гончарова, И.А. Дятлов

ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ В ПРИРОДНЫХ ЭКОСИСТЕМАХ

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», п. Оболенск, Российская Федерация

Сибирская язва – особо опасный зооантропоноз, вызываемый грамположительной спорообразующей бактерией *Bacillus anthracis*. Это заболевание поражает преимущественно копытных травоядных животных, в том числе использующихся в сельском хозяйстве, но может встречаться у других животных и человека. Именно сибиреязвенной инфекции человека и сельскохозяйственных животных посвящено большинство исследований. В то же время вопросы эпидемиологии сибирской язвы в природных экосистемах освещены в литературе недостаточно подробно и зачастую весьма фрагментарно. В данном обзоре проведен анализ литературных источников, описывающих основные пути и способы распространения различных клинических форм сибиреязвенной инфекции в природе, в первую очередь среди диких животных. В том числе мы касаемся некоторых неочевидных аспектов алиментарного заражения сибирской язвой, например, объясняющих разницу в чувствительности к заражению травоядных и хищных млекопитающих и даже разных половозрастных групп в пределах одного вида.

Ключевые слова: *Bacillus anthracis*, сибирская язва, дикие животные, эпидемиология.

Корреспондирующий автор: Тимофеев Виталий Сергеевич, e-mail: timofeev_vitalii@mail.ru.

Для цитирования: Тимофеев В.С., Бахтеева И.В., Титарева Г.М., Гончарова Ю.О., Дятлов И.А. Пути распространения сибирской язвы в природных экосистемах. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; 3:23–32. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-23-32.

Поступила 02.06.2021. Отправлена на доработку 07.07.2021. Принята к публ. 29.07.2021.

V.S. Timofeev, I.V. Bakhteeva, G.M. Titareva, Yu.O. Goncharova, I.A. Dyatlov

Routes of Spread of Anthrax in Natural Ecosystems

State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russian Federation

Abstract. Anthrax is a particularly dangerous zoonanthroponosis caused by the Gram-positive spore-forming bacterium *Bacillus anthracis*. This disease mainly affects hooved herbivores, including those used in agriculture, but can occur in other animals and in humans. That is why the majority of studies of this infection are focused on anthrax in humans and farm animals, as the most important issues from a practical point of view. At the same time, the issues of anthrax epidemiology in natural ecosystems are described in the literature in insufficient detail and often very fragmentary. This paper provides a review of the literature describing the main pathways, patterns and risks of the spread of various clinical forms of anthrax infection in nature, primarily among wild animals. Among other things, we cover some non-notable aspects of intestinal infection with anthrax which, for instance, explain the difference in sensitivity to infection in herbivorous and carnivorous mammals and even different sex and age groups within the same species.

Key words: *Bacillus anthracis*, anthrax, wild animals, epidemiology.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Vitalii S. Timofeev, e-mail: timofeev_vitalii@mail.ru.

Citation: Timofeev V.S., Bakhteeva I.V., Titareva G.M., Goncharova Yu.O., Dyatlov I.A. Routes of Spread of Anthrax in Natural Ecosystems. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; 3:23–32. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-23-32.

Received 02.06.2021. Revised 07.07.2021. Accepted 29.07.2021.

Timofeev V.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9501-1380>

Bakhteeva I.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6897-3613>

Titareva G.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-5563>

Goncharova I.O., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1682-8788>

Dyatlov I.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1078-4585>

Сибирская язва – особо опасное заболевание животных и человека, вызываемое грамположительной спорообразующей бактерией *Bacillus anthracis*. Главным образом оно поражает копытных млекопитающих, в том числе сельскохозяйственных животных, но может поражать и других теплокровных, в том числе и человека. Патогенность *B. anthracis* обеспечивается наличием двух плазмид – рХО1 и рХО2, несущих генетические детерминанты основных факторов патогенности – сибиреязвенных токсинов (летального и отежного), и капсулы, защищающие патоген от воздействия иммунной

системы хозяина [1–4]. Ключевой для эпидемиологии сибирской язвы характеристикой *B. anthracis* является способность к формированию эндоспор, крайне устойчивых в окружающей среде [5, 6]. Попадая в организм теплокровного хозяина, споры прорастают и превращаются в вегетативные клетки, которые размножаются в точке проникновения или в ближайших лимфатических тканях. Затем, если болезнь переходит в следующую стадию, они распространяются по организму лимфогематогенным путем и вызывают геморрагические некротические поражения, токсемию и сепсис, которые могут при-

вести к смерти. После этого вегетативные клетки, оставшиеся в трупe хозяина, погибают при его разложении под действием гнилостной микрофлоры. Но часть из них попадает в почву с кровянистыми выделениями на последних стадиях инфекции и при поедании трупа хищниками и падальщиками. Часть попавших в почву вегетативных клеток *B. anthracis* образует споры. Таким образом жизненный цикл патогена замыкается, а вновь образованные споры способны вызвать новый цикл заражения. При этом они сохраняют жизнеспособность и, что более важно, вирулентность в течение как минимум десятков и даже сотен лет. Место гибели животного от сибирской язвы сохраняет эпидемический потенциал, то есть на нем возможны новые вспышки заболевания [7, 8].

По некоторым оценкам, вплоть до новейшего времени сибирская язва была одной из основных причин неконтролируемой смертности домашнего скота – коров, овец, коз, лошадей и свиней по всему миру [9]. Лишь развитие медицинского и ветеринарного надзора в XIX – начале XX в. и затем внедрение в практику вакцинопрофилактики и антибиотикотерапии позволили свести количество случаев заболевания сибирской язвой в развитых странах к минимуму [10]. Но если в развитых странах сибирская язва практически побеждена, то в бедных и слаборазвитых регионах Африки, Центральной и Южной Азии это заболевание остается достаточно актуальным. Ежегодная заболеваемость сибирской язвой колеблется от 20 тыс. до 100 тыс. человек [11, 12], а непосредственно группа риска насчитывает 63,8 млн человек и 1,1 млрд голов скота [13]. Это приводит к риску заноса инфекции из неблагополучных районов в благополучные вместе с загрязненными *B. anthracis* товарами (мясо, шерсть, шкуры, костная мука и другие продукты животного происхождения) или зараженным скотом. Кроме того, и сейчас сохраняется возможность вспышек сибирской язвы в благополучных регионах при активизации старых либо ранее неизвестных почвенных очагов [7], а также существует угроза использования *B. anthracis* как биологического оружия [14]. Это обуславливает необходимость постоянного контроля этой инфекции и ее изучения. Большинство исследований сфокусированы на сибирской язве у сельскохозяйственных животных и у человека, в то время как аспекты сибиреязвенной инфекции, касающиеся ее существования в природе и различной чувствительности к ней у разных видов животных, представлены в литературных источниках в основном в виде фрагментарных наблюдений. В данном обзоре мы поставили перед собой **цель**: попытаться собрать воедино и обобщить результаты этих многочисленных, но разрозненных исследований.

Пути и способы распространения сибирской язвы в природе. Заболевание сибирской язвой может протекать в разных формах с различными симпто-

комплексами, тяжестью и летальностью. Наименее тяжелая кожная форма возникает при попадании спор *B. anthracis* в открытые повреждения кожи, где они прорастают и развиваются, приводя к местным некротическим поражениям [15]. Легочная форма возникает в результате вдыхания аэрозольных частиц диаметром от 1 до 5 мкм, содержащих споры *B. anthracis* (более крупные частицы удаляются с помощью мукоцилиарного клиренса легких). Эти споры захватываются альвеолярными фагоцитами и дендритными клетками, транспортируются в трахеобронхиальные и средостенные лимфатические узлы, где и прорастают. Без ранней терапии эта форма инфекции приводит к отеку органов грудной полости, бактеремии, менингиту и 100 % летальности [15, 16]. Орофарингеальная (ротоглоточная) и гастроинтестинальная (желудочно-кишечная) формы связаны с употреблением загрязненной спорами *B. anthracis* пищи. Проявляются эти формы либо изъязвлением ротовой полости, лимфаденопатией шейных и/или подчелюстных лимфатических узлов и отеком шеи в случае орофарингеальной формы, либо язвенными поражениями и отеками желудка и кишечника в случае гастроинтестинальной формы. Обе формы могут приводить к тяжелой интоксикации, бактеремии и летальному исходу [15, 17]. Встречается также инъекционная форма сибирской язвы, возникающая при внутривенном введении препаратов, загрязненных спорами *B. anthracis*, описанная у инъекционных опийных наркоманов. Она проявляется локальными поражениями мягких тканей с выраженными отеками и/или тяжелой системной сибирской язвой с полиорганной недостаточностью и сибиреязвенным менингитом [18]. Однако из-за крайне специфического способа передачи инфекции эта форма болезни является редкой и не значима для эпидемиологии.

Для развития конкретной формы инфекции первостепенное значение имеют входные ворота инфекции, то есть путь ее передачи, который реализуется в зависимости от определенной комбинации биогенных и абиогенных факторов окружающей среды и физиологических, иммунологических и этнологических особенностей конкретного хозяина. Ниже мы рассматриваем некоторые особенности основных путей передачи сибирской язвы.

Алиментарный путь заражения. Это основной способ распространения сибирской язвы среди животных в сельском хозяйстве и дикой природе, так как именно благодаря трофической цепи «растения – травоядные – хищники/падальщики» осуществляется жизненный цикл *B. anthracis* и его циркуляция в природе.

Первый этап инфекционного процесса – заражение травоядных. Наиболее интересными для изучения в этом процессе являются моменты, в первую очередь касающиеся динамики жизнеспособности спор *B. anthracis* в почве, взаимодействия спор с почвенной микрофлорой и ризосферой растений и

их герминации. В конечном итоге от этого зависят дозы патогена, воздействию которых будет подвергаться восприимчивое животное. Резюмируя опубликованные наблюдения, можно привести некоторые факты, важные для распространения сибирской язвы алиментарным путем.

На месте гибели животного от сибирской язвы (или поедания хищниками животного с сибиреязвенной бактериемией) достаточная для заражения концентрация спор сохраняется на вегетативных частях растений в течение двух лет [19, 20]. При этом разлагающиеся останки удобряют почву, что усиливает рост растений, а кроме того, само по себе присутствие в почве *B. anthracis* дополнительно стимулирует прорастание семян трав [21]. Благодаря этому в течение одной-трех вегетаций в месте разложения останков животного, болевшего сибирской язвой, стимулируется рост травы, которая вырастает более высокой и сочной, чем окружающая растительность, и выглядит более привлекательной для травоядных. Одновременно это место сохраняет свою эпидемическую опасность. Эти два фактора в совокупности повышают вероятность нового цикла заражения травоядных и способствуют циркуляции заболевания в популяции.

Кроме того, для травоядных зачастую характерны сезонные миграции, которые носят не случайный характер, а проходят по более-менее постоянным маршрутам [22]. Таким образом, место гибели животного от сибирской язвы не только сохраняет повышенный эпидемический потенциал в течение нескольких сезонов, но и с большой долей вероятности за это время посещается восприимчивыми животными. Этим не только поддерживается циркуляция сибирской язвы в экосистеме, но и обеспечивается определенная сезонность возникновения вспышек. Примечательно, что сезонные циклические миграции характерны не только для диких животных. Кочевое животноводство и перегоны скота по скотогонным трассам, которые до сих пор практикуются в некоторых регионах, также обладают сезонной циклическостью. При недостаточности эффективных противоэпидемических мероприятий (вакцинация, дезобработка мест падежа скота и т.д.) создаются идеальные условия для вспышек сибирской язвы. Например, по некоторым оценкам, в США в период до 1930-х гг. вероятность заражения скота сибирской язвой в пределах 10 км от скотогонных трасс достигала 1:3,99 ($p < 0,0003$), а в некоторых регионах даже 1:0,60 ($p < 0,4175$) [9], то есть значительная часть травянистой растительности поблизости скотогонных трасс оказалась контаминированной спорами *B. anthracis* в концентрации, достаточной для заражения.

Сезонные миграции в совокупности с выживанием спор на поверхности растений и стимуляцией роста растительности на месте разложения погибшего животного не являются единственным механизмом, обеспечивающим сезонность вспышек сибирской

язвы. Определенную роль играет сезонность осадков: в сезон дождей травоядные съедают больше грунта, налипшего на растения, что также может увеличивать их заболеваемость сибирской язвой [23]. Также заболеваемость может расти и в сезон засухи, когда животные вынуждены есть сухие растения и из-за недостатка корма увеличивать в рационе долю приземных частей растений, которые жестче более высоко расположенных частей и больше загрязнены песком. Колочая трава и песок приводят к микротравмам пищеварительного тракта, которые могут служить входными воротами инфекции [9, 24].

Как уже было отмечено, споры *B. anthracis* сохраняются на поверхности растений в достаточных для заражения концентрациях в течение не более чем одного-двух лет, но их сохранность в верхних слоях почвы заметно выше. Жизнеспособные споры могут быть обнаружены в верхних слоях в течение семи и более лет после разложения туши погибшего животного даже в регионах с жарким климатом и высокой инсоляцией [25], то есть в условиях, не способствующих сохранности микрофлоры. В более холодных регионах *B. anthracis* выживает в верхних слоях почвы, по-видимому, еще дольше. В итоге те травоядные, которые поедают больше приземной растительности, особенно вырывая ее вместе с корнями, подвергаются риску заражения более длительное время. Такими особенностями трофического поведения, как сравнительная доля в рационе приземных или высоко расположенных частей растений, высота, на которую объедается растение, и т.д., можно частично объяснить разную частоту заболевания сибирской язвой среди разных групп восприимчивых животных.

Еще один значимый вопрос, касающийся алиментарной сибирской язвы, – каковы же именно механизмы заражения? В понимании того, как проглоченная спора приводит к характерной клинической картине, есть определенные пробелы. В первую очередь это касается самых начальных стадий инфекционного процесса: попадания споры в организм хозяина и прорастания в нем.

Дело в том, что по общепринятой модели эндоспоры *B. anthracis*, попадая в организм, поглощаются макрофагами, где они внутриклеточно прорастают в вегетативные клетки, покрытые капсулой [26]. Но *B. anthracis* – неинвазивный микроорганизм, и в нормальных условиях кожные покровы, слизистые оболочки ЖКТ и дыхательных органов создают эффективные барьеры, препятствующие проникновению спор *B. anthracis* в организм. Для развития инфекционного процесса споры должны фагоцитироваться либо в глубине поврежденной кожи, либо в регионарных лимфатических узлах, куда мигрируют споры, проникшие через повреждения покровов, либо легочными фагоцитами в альвеолах. При этом, соответственно, развиваются кожная и легочная формы сибирской язвы. Но как

попавшая в желудочно-кишечный тракт спора преодолевает эпителиальный барьер кишечника – до сих пор остается недостаточно ясным. Мы нашли в литературных источниках два взгляда на механизм этого процесса. Согласно первому из них, определенную роль в инфицировании играют микротравмы, наносимые твердыми включениями в пищу, такими как песчинки, фрагменты лигнифицированных частей растений и т.д. [9, 24]. Через эти микротравмы проникают споры *B. anthracis*, после чего они фагоцитируются, прорастают в фагосоме, и начинается собственно инфекционный процесс [27]. Но при таком механизме заражения основной формой болезни должна быть орофарингеальная, а не интестинальная, так как в первую очередь травмируются вышерасположенные отделы пищеварительной системы – ротоглотка и пищевод, что не согласуется с эпидемической картиной при вспышках среди травоядных. Кроме того, травмам пищеварительного тракта должны быть более подвержены именно хищники, которые ранятся осколками костей и другими твердыми частями тел поедаемых жертв, но которые, тем не менее, редко заболевают сибирской язвой, даже поедая зараженных ею животных. Поэтому более правдоподобным, на наш взгляд, выглядит другой механизм заражения гастроинтестинальной сибирской язвой – прорастание спор в просвете ЖКТ с последующим синтезом белков, повреждающих эпителий кишечника, таких как антролизин О, и проникновением через эти повреждения вегетативных инкапсулированных клеток, за которым следует быстрое развитие системной инфекции [28, 29]. Именно этот механизм заражения может объяснить, хотя бы отчасти, различную чувствительность к сибирской язве травоядных копытных и хищников. Ведь если рассмотреть основные физиолого-анатомические адаптации пищеварительной системы этих двух групп животных, то можно отметить следующее:

1. Травоядные адаптированы к пище, содержащей большое количество структурных полисахаридов растений, которые сложно поддаются ферментативному расщеплению и обеспечивают получение сравнительно небольшого количества энергии. Адаптация ЖКТ травоядных состоит в большом его объеме и длине относительно размеров тела, низкой скорости движения пищи по ЖКТ, относительно низкой протеолитической активности и наличии отделов желудка у жвачных (рубец) и кишечника у моногастричных травоядных, в которых проходит длительная ферментация пищи симбиотическими бактериями. Именно в этих отделах у травоядных соблюдается рН, приближенный к нейтральным значениям, что вкупе с низкой протеолитической активностью и наличием питательных веществ (продуктов микробного гидролиза растительных полисахаридов) является предпосылкой для успешного прорастания спор.

Длительность нахождения в них каждой порции пищи предоставляет достаточно времени не только для ферментации полисахаридов, но и для герминации спор. Вегетативные клетки *B. anthracis* в этой модели инкапсулируются, повреждают кишечный эпителий секретируемыми белками и далее проникают в организм через эти повреждения [28, 29].

2. ЖКТ хищников, напротив, по сравнению с ЖКТ травоядных более короткий, менее объемный, пищеварение проходит быстрее и интенсивнее при высокой протеолитической активности и низких значениях рН в желудке. Многие всеядные животные, относительно устойчивые к сибирской язве (грызуны, свиньи), по упомянутым анатомо-физиологическим особенностям строения и функционирования ЖКТ хоть и отличаются от хищников, но все же находятся гораздо ближе к ним, чем к классическим травоядным. Скорее всего, ни сравнительно агрессивные условия среды, ни короткий временной интервал нахождения пищи в ЖКТ у хищников и всеядных не позволяют прорасти в нем спорам *B. anthracis*, инкапсулироваться вегетативным клеткам, повредить кишечный эпителий и проникнуть в организм.

При этом именно у хищников, падальщиков и всеядных сибирская язва часто протекает именно в виде локальных поражений ротоглотки и мягких тканей головы, без перехода инфекции в генерализованную форму [9, 30–32]. Протекание болезни именно по такому пути указывает на то, что заражение происходит при попадании *B. anthracis* в микротравмы, наносимые твердыми частями поедаемой туши, например осколками костей. А это, в свою очередь, означает, что хищники в принципе способны заразиться сибирской язвой, в том числе алиментарным путем, но только верхние отделы – ротоглотка и пищевод – уязвимы для инфекции при движении по пищеварительному тракту контаминированной *B. anthracis* пищи. У травоядных же, даже если и происходит заражение сибирской язвой через микротравмы ротоглотки, вызванные, например, твердыми частями поедаемых растений, наличие спор *B. anthracis* в этой пище приводит к развитию и желудочно-кишечной формы болезни, быстро убивающей животное еще до того, как успевают образоваться поражения ротоглотки, характерные для орофарингеальной сибирской язвы. В результате именно желудочно-кишечная форма инфекции оказывается наиболее эпидемически значимой для травоядных.

В литературе мы не обнаружили прямых экспериментальных подтверждений этой концепции. Но все же есть ряд работ, результаты которых косвенно свидетельствуют в ее пользу. Например, показано, что бациллярные споры могут прорасти в рубце жвачных животных [33], а вегетативные клетки *B. anthracis* способны разрушать кишечный эпителий [28, 29] и проникать через образованные повреждения в организм хозяина, вызывая

бактеремию [28]. Можно отметить два довольно интересных момента, описанных в последней процитированной работе. Первый касается технических моментов моделирования инфекции. Как видно из названия статьи «A new murine model for gastrointestinal anthrax infection», желудочно-кишечная форма инфекции моделировалась не на копытных, для которых она характерна, а на мышах. Но мыши относительно устойчивы к сибирской язве, в том числе к ее желудочно-кишечной форме. Для того чтобы вызвать заболевание, экспериментаторам пришлось провести ряд предварительных манипуляций перед заражением: длительное голодание для снижения активности пищеварительных ферментов в ЖКТ и нейтрализацию pH желудка раствором NaHCO_3 . Тем самым физиологические условия в ЖКТ опытных мышей были в какой-то мере приближены к условиям в ЖКТ травоядных животных. И это служит дополнительным, хоть и косвенным, аргументом в пользу физиологических особенностей ЖКТ разных групп млекопитающих как одного из факторов избирательной чувствительности к желудочно-кишечной форме сибирской язвы. Второй момент, на котором можно остановиться, – после повреждения кишечного эпителия из просвета кишечника во внутреннюю среду организма хозяина проникал не только сибиреязвенный микроб, но и комменсальная кишечная микрофлора, которая высевалась из крови у трети животных, у которых развилась системная сибирская язва. Можно предположить, что подобные вторичные инфекции усугубляют состояние больного сибирской язвой животного и являются одним из механизмов повышенной тяжести и летальности желудочно-кишечной сибирской язвы.

Кроме того, прямым подтверждением тезиса о различной чувствительности к сибирской язве хищников и травоядных, как следствия физиолого-анатомических различий их ЖКТ, служит пониженная чувствительность к этой болезни разных половозрастных групп даже в рамках одного вида травоядных. Так, при вспышках сибирской язвы и среди домашнего скота [24, 34], и среди диких бизонов и лосей [35, 36], и даже среди хоботных (африканский слон) [37] было подмечено, что болезнь поражает преимущественно взрослых половозрелых самцов, доля заболевших самок гораздо меньше, а еще ниже процент зараженного молодняка.

Такое различие в чувствительности у половозрастных групп может быть обусловлено влиянием множества факторов – от особенностей питания до гормональных и поведенческих различий. В том числе определенную роль может играть половая сегрегация между самцами и самками одного вида по местам выпаса и пищевым предпочтениям [36]. Самцы многих копытных крупнее самок и, соответственно, съедают больше пищи, тем самым увеличивая риск алиментарного заражения. При этом самцы зачастую питаются более грубой растительностью, что увеличивает вероятность получения микротравм

верхних отделов пищеварительной системы, которые, по мнению некоторых авторов [9], могут сыграть роль входных ворот инфекции. Но, на наш взгляд, важнее то, что большая доля в рационе грубых частей растений увеличивает длительность пищеварения в первую очередь в рубце [36, 38, 39], что, с учетом обсуждаемой модели герминации спор *B. anthracis* как начальной стадии развития гастроинтестинальной сибирской язвы, также может повышать вероятность заболевания при питании контаминированной *B. anthracis* растительностью.

Но наиболее интересна низкая восприимчивость к сибирской язве у детенышей [9]. Этот феномен очень ярко подчеркивает роль особенностей строения и функционирования ЖКТ в эпидемиологии сибирской язвы. Во-первых, детеныши питаются молоком, что очевидно снижает риск заражения спорами *B. anthracis*, содержащимися в грунте. Во-вторых, в ранний период жизни их ЖКТ адаптирован для молочной диеты. Даже телята жвачных по строению и физиологии ЖКТ схожи с моногастричными животными. В частности, у детенышей жвачных недоразвит рубец, а в пищеварении участвует преимущественно сычуг и тонкий кишечник [40]. В отличие от взрослых с их многокамерным объемистым желудком и низкой скоростью пищеварения, у телят функционирует один желудок с более низким pH, отмечаются высокая активность собственных пищеварительных ферментов и большая скорость пищеварения, которые в совокупности могут создавать неблагоприятные условия для выживания и прорастания спор *B. anthracis*, снижая вероятность развития инфекции.

Воздушно-пылевой путь распространения сибирской язвы. Как упоминалось выше, ингаляционная форма сибирской язвы – одна из наиболее тяжелых и приводит к 100 % гибели при отсутствии терапии. Для ее развития необходимо прорастание спор *B. anthracis* в альвеолярных фагоцитах и дендритных клетках [15, 16] и/или в лимфоидной ткани верхних дыхательных путей [41]. Следовательно, для начала инфекционного процесса требуется доставка спор в соответствующие отделы дыхательной системы [15, 16]. Соответственно, споры должны находиться в аэрозолированном состоянии в виде воздушной взвеси, вдыхаемой восприимчивым животным. Так как в природных экосистемах спорообразование *B. anthracis* происходит в почве, практически единственным источником таких аэрозолей может быть пыль, образующаяся из почвы на месте гибели животного, больного сибирской язвой. Под действием ветра, при перемещении стад животных или при купании животных в пыли из почвы могут образовываться пылевые облака, а если почва была контаминирована спорами *B. anthracis*, то и пылевое облако будет содержать эти споры. Такая зараженная пыль может вдыхаться, попадать на слизистую глаз, в повреждения кожи или просто налипать на шкуру и потом проглатываться при облизывании, что теоретически может привести к развитию соответ-

ствующей формы сибирской язвы. Но в то же время легочная сибирская язва не столь часто встречается в природе, как можно было бы ожидать. Главной причиной тут выступает сравнительно высокая заражающая доза. Так, лабораторные исследования показывают, что в зависимости от вида животного и методических особенностей конкретного эксперимента LD_{50} при ингаляционном заражении сибиреязвенной инфекцией составляет от 10^3 до 10^6 . В среднем ее порядок – несколько сотен тысяч спор [42], и при этом она резко возрастает по мере увеличения размера аэрозольных частиц [43]. В то же время концентрация спор *B. anthracis* в местах захоронения животных, погибших от сибирской язвы, в большинстве случаев составляет 10^1 – 10^3 КОЕ/г сухой почвы (или иного образца) [44–46]. Например, Р.М. Lindeque *et al.* приводит такую статистику по содержанию спор сибиреязвенного микроба в почве на месте гибели больных сибирской язвой антилоп: 25 % почвенных участков содержали 1–10 спор/г почвы, 29 % – 11–100 спор/г, 25 % – 101–1000 спор/г, 10 % – 1001–10000 спор/г, 7 % – 10001–100000 спор/г и 4 % – более 100000 спор/г [37]. Таким образом, несложный расчет показывает, что для развития легочной инфекции необходимо разово вдохнуть не менее 1 г пыли, что представляется маловероятным. Р.С. Turnbull *et al.* в работе [47] измеряли концентрацию спор *B. anthracis* в воздухе с наветренной стороны от старых почвенных очагов сибирской язвы, содержащих от $2 \cdot 10^4$ до $1,6 \cdot 10^6$ КОЕ/г почвы в национальном парке Этоша (Намибия) после механического воздействия на почву, имитирующего поднятие пыли при движении животных. При этом оказалось, что содержание спор на расстоянии 6–18 м от почвенного очага составляло не более 2 КОЕ/л воздуха. Исходя из средней частоты дыхания животных и объема вдыхаемого воздуха, авторы произвели расчет, согласно которому для вдыхания одной споры *B. anthracis* мелким копытным требуется 5–7 минут, крупным – 0,3–0,7 минуты, а человеку – около 2,5 минуты. Если учесть высокие значения LD_{50} при ингаляционном заражении сибирской язвой, становится очевидно, что подобный механизм заражения едва ли может иметь ощутимую эпидемическую значимость. Тем не менее следует отметить, что при большой численности группы риска можно оперировать не только LD_{50} , но и показателями LD_{10} и даже LD_1 . Для ингаляционной сибирской язвы эти значения для человека, по некоторым расчетам, составляют десятки спор и единичные споры, соответственно [48]. Конечно, для копытных эти значения могут быть несколько иными, но даже если они ниже на порядок, то низкий шанс развития заболевания у отдельной особи может компенсироваться высокой численностью особей в стаде. Кроме того, чем больше численность стада, тем сильнее оно поднимает пыль при движении и, соответственно, тем большее время экспозиции отдельной особи в пылевом облаке, а значит, и ее шанс заразиться.

Отдельно можно остановиться на такой поведенческой реакции многих животных, как купание в пыли, и ассоциированном с ней риске развития ингаляционной сибирской язвы. Действительно, принимая пылевую ванну, животное длительное время находится в центре поднятого им же самим пылевого облака, что значительно увеличивает потенциальный риск вдыхания содержащихся в этой пыли микроорганизмов, в том числе и спор *B. anthracis*, если купание происходит на месте гибели животного, больного сибирской язвой [49]. Но потенциальная значимость купания в пыли в распространении сибирской язвы не подтвердилась полевыми наблюдениями. Несмотря на привычку многих животных купаться в пыли, рядом с останками животных, погибших от сибирской язвы, следы пылевых ванн не обнаруживаются. Видимо, животные избегают купаться в пыли поблизости от трупов, причиной чего могут быть, например, химические изменения почвы на месте разложения трупа, делающие ее менее привлекательной для купания [49], или то, что труп погибшего животного привлекает многочисленных хищников и падальщиков, запах которых еще длительное время может отпугивать травоядных. Кроме того, оказалось, что сезонность пылевых купаний и пик смертности от сибирской язвы не совпадают по времени [49].

Подводя итоги, можно сказать, что распространение ингаляционной сибирской язвы в природе, по всей видимости, если и происходит, то имеет лишь эпизодический характер и не вносит весомого вклада в эпидемиологию этой инфекции.

Тем не менее именно ингаляционная сибирская язва привлекает внимание многих исследователей благодаря таким антропогенным аспектам ее распространения, как непреднамеренное аэрозолирование спор *B. anthracis* при промышленной обработке продукции животного происхождения, полученной из больных сибирской язвой животных [50], или целенаправленное создание споросодержащих аэрозолей в военных целях [51], которые достаточно полно описаны в литературе, а потому остались за рамками данного обзора.

Инокуляционный путь передачи сибирской язвы. Сибиреязвенный микроб – это неинвазивный микроорганизм, у него отсутствуют механизмы самостоятельного внедрения в организм хозяина через его внешние покровы. Но при внешнем воздействии, нарушающем целостность покровов макроорганизма, в его внутреннюю среду могут заноситься различные микроорганизмы, в том числе споры или вегетативные клетки *B. anthracis*, вызывая сибирскую язву. В природных экосистемах такое распространение сибирской язвы может осуществляться кровососущими членистоногими. Наибольшую опасность при этом представляют кровососущие двукрылые, в первую очередь мухи, а именно представители семейств *Tabanidae* (слепни, или табаниды) и *Hippoboscidae*

(кровососки), которые, кусая больное сибирской язвой животное с бактериемией, могут сохранять жизнеспособные бактерии *B. anthracis* на ротовом аппарате более одной-двух недель в желудочно-кишечном тракте [52]. Кусая после этого здоровое животное, они могут его заразить сибирской язвой, тем самым распространяя инфекцию на десятки километров от первичного очага. Стоит заметить, что острые опыты по заражению крупных животных с помощью кровососущих мух показали, что для летальной инфекции требуется, чтобы на одном животном кормилось не менее нескольких десятков мух, до этого кормившихся на больном животном, у которого сибирская язва развилась до стадии бактериемии. Единичные укусы в большинстве случаев либо не приводят к заражению, либо же инфекция проходит в сравнительно легкой кожной форме и не приводит к смерти [53]. Тем не менее при высокой плотности популяции слепней они способны превращать единичные случаи сибирской язвы в эпизоотии среди диких и домашних копытных [30]. Интересно, что табаниды в определенной степени опосредуют влияние климатических факторов (количество и сезонность осадков, роза ветров) на эпидемиологию сибирской язвы. Так, благодаря особенностям биологии табанид, на их численность влияет количество осадков весной и ранним летом (в полосе умеренного климата Северного полушария): при засухе в этот период количество слепней уменьшается, при обилии осадков – возрастает. Это отражается на вероятности возникновения вспышек сибирской язвы в некоторых эндемичных регионах [30]. Кроме того, успешное кормление слепней на млекопитающих возможно только при скорости ветра менее 3,3 м/с. Эта особенность приводит к «мозаичности» на карте выявления случаев сибирской язвы – описаны вспышки, при которых животные, пасущиеся на вершине холмов, где постоянно дует сильный ветер, не заболевали, в то время как рядом, в защищенных от ветра низинах, отмечались множественные случаи сибирской язвы [54].

Достаточно мало известно про роль в передаче сибирской язвы других кровососущих двукрылых, например комаров. Существует ряд экспериментальных работ, в которых показано, что комары способны передавать сибирскую язву от больного животного к здоровому [55, 56]. Но подобные статьи крайне малочисленны и опубликованы достаточно давно. Нам не удалось отыскать более современных работ, в которых роль комаров или других кровососущих членистоногих (вши, блохи, клещи) была бы изучена подробно или подтверждена полевыми и клиническими наблюдениями.

Описывая роль насекомых в эпидемиологии сибирской язвы, стоит сделать небольшое отступление от темы и упомянуть возможность механического переноса *B. anthracis* некровососущими мясными и домашними мухами, которые, питаясь

на тушах погибших от сибирской язвы животных, могут распространять споры возбудителя со своими выделениями, в том числе контаминируя ими близлежащую растительность, которую могут поедать травоядные и заражаться при этом сибирской язвой [57, 58]. В природных экосистемах инокуляционное заражение сибирской язвой возможно, видимо, только при укусах кровососущих двукрылых, но для людей описана еще одна редкая форма инокуляционной передачи сибирской язвы – инъекционная. Хотя эта крайне специфическая форма сибирской язвы и не имеет прямого отношения к теме данного обзора, она позволяет в несколько новом свете взглянуть на вопрос сохранности спор сибиреязвенного микроба в продукции растительного происхождения при ее технологической обработке. Эта клиническая форма была выявлена среди инъекционных опиатных наркоманов, вводящих себе препараты героина, которые оказались контаминированными спорами *B. anthracis*. По клинической картине инъекционная сибирская язва может рассматриваться либо как самостоятельное заболевание, либо как тяжелая форма кожной сибирской язвы, сопровождающаяся массивными отеками и некротическими поражениями и характеризующаяся примерно 30 % летальностью [59–61]. Очевидно, что подобные случаи достаточно редки и встречаются только среди очень узкой маргинализированной прослойки населения. Тем не менее они – практически единственная возможность возникновения массовых случаев сибирской язвы у людей в развитых странах с отлаженной системой ветеринарного и санитарного надзора, поэтому они достаточно подробно изучены. Но, к сожалению, изучение таких случаев ограничивается описанием клинической картины, особенностей их диагностики и терапии, а также проведением молекулярно-генетической характеристики выделенных от больных штаммов. При этом ретроспективный эпиданализ либо не был проведен, либо остался не опубликованным. И такие вопросы, как размер заражающих доз и механизмы контаминации инъекционных препаратов, остаются без ответа. А последний аспект наиболее интересен, так как именно он указывает на то, достаточно ли было выращивания исходного растительного сырья (мака) на контаминированной почве или споры *B. anthracis* попали в препарат на каких-либо этапах его изготовления, фасовки и транспортировки, и, соответственно, какие технологические этапы способны пережить без утери жизнеспособности.

Контактная передача сибирской язвы. Контактный путь предусматривает прямую передачу инфекции между больной и здоровой особями, не связанными в данный момент трофическими отношениями. Поскольку *B. anthracis* является неинвазивным микроорганизмом, для успешной передачи инфекции контактным путем среди животных требуется совпадение ряда условий: 1) наличие у больного животного бактериемии и повреждений

кожи, из которых контаминированная кровь попадает наружу; 2) наличие повреждений кожи у здорового животного; 3) непосредственный контакт повреждений кожи реципиента с контаминированной кровью донора.

Очевидно, что подобное стечение обстоятельств в природе достаточно маловероятно. Поэтому сибирская язва считается неконтагиозным заболеванием [15, 17]. Единственным важным исключением, пусть и с некоторыми оговорками, можно считать кожную сибирскую язву человека. Эта форма инфекции характерна в первую очередь для персонала, занятого животноводством и сопутствующими технологическими процессами (забой скота, разделка туш, переработка мяса, шкур, шерсти и т.д.), при которых есть риск инфицирования через травмы кожи рук, лица и шеи. Но, несмотря на высокий удельный вес такого способа передачи сибирской язвы именно для человека (около 95 % всех случаев сибирской язвы [15]) и, соответственно, его медицинскую значимость, он является, по сути, тупиковым, так как дальнейшей передачи инфекции от заболевшего человека не происходит, и малозначимым для эпидемиологии в природных экосистемах.

Описаны лишь отдельные случаи, которые можно с натяжкой отнести к контактному пути заражения сибирской язвой в природе. Например, во время вспышки сибирской язвы у северных оленей на Ямале в 2016 г. мы наблюдали следующий случай. Один из первых заболевших оленей вовремя получил инъекцию бициллина, через несколько часов после которой он пошел на поправку, смог самостоятельно подняться и был допущен аборигенами к животным, с которыми его до болезни постоянно запрягали в одну упряжку. Этот излеченный олень и ранее здоровые олени при встрече обнюхивали друг друга и терлись мордами, после чего здоровые олени практически одновременно заболели сибирской язвой и умерли через сутки [8]. Вероятно, имело место заражение через слизистые носа и глаз. Однако это наблюдение было единичным, не подтвержденным соответствующими исследованиями, и может быть объяснено стечением обстоятельств.

Таким образом, несмотря на достаточно широкое распространение *B. anthracis* в современном мире, этот вид, по принятым на данный момент представлениям, возник сравнительно недавно, и его история насчитывает не более нескольких десятков тысячелетий [62, 63]. Таким образом, и формирование вида *B. anthracis*, и его распространение по земному шару произошло, по сути, на глазах анатомически современного человечества. Переход к производящему хозяйству и развитие животноводства создали идеальные условия для эпидемий: постоянно поддерживающиеся крупные поголовья животных, зачастую содержащиеся в скученных условиях на ограниченной территории и получающие централизованное питание из

одного источника. И все время, от формирования первых аграрных цивилизаций до нового времени, сибирская язва была спутником человечества. Она успела распространиться по всему миру, кроме Антарктиды, причем это распространение, по всей видимости, имеет именно антропогенную природу [64]. Человеческая деятельность, будь то заселение новых территорий, военные походы или торговые операции, сопровождалась перемещением домашних, вьючных и верховых животных, а также товаров животного происхождения: мяса, шкур, меха, шерсти и изделий из них. Некоторые из этих животных могли болеть сибирской язвой, а часть товаров могла быть контаминирована спорами *B. anthracis*. И таким образом сибиреязвенный микроб распространялся на значительные расстояния и попадал в новые для себя экологические ниши. Но постепенное развитие системы санитарного и ветеринарного контроля, вакцинопрофилактики и терапии сибирской язвы привели к тому, что подобное перемещение штаммов *B. anthracis* стало практически невозможным, а вспышки сибирской язвы стали крайне редкими, по крайней мере, в развитых странах. И хотя подобная эффективная система противозидемических мероприятий позволяет свести к минимуму количество потерь среди людей и животных и минимизировать экономический ущерб от сибирской язвы, в то же время она делает невозможным наблюдение за закономерностями эпидемического процесса среди животных, такими как динамика численности заболевших, смещение эпидемических очагов в пространстве, периодичность вспышек заболевания и дифференциальная чувствительность различных групп животных к сибирской язве. Единственной возможностью изучения таких аспектов эпидемиологии сибирской язвы в современном мире являются полевые наблюдения в немногочисленных экосистемах, в которых она до сих пор продолжает свободно циркулировать: в малонаселенных бореальных и аридных регионах. Изучение эпидемиологии сибирской язвы в таких малозначимых с хозяйственной точки зрения регионах, на первый взгляд, кажется не имеющим заметного прикладного значения. Но циркулирующий в них *B. anthracis* не только продолжает влиять на численность диких животных, в том числе и охраняемых видов, но и, при неблагоприятном стечении обстоятельств, проникает из этих экосистем в более населенные регионы с развитым сельским хозяйством и вызывает экономические и людские потери. И понимание указанных выше эпидемиологических особенностей может в определенной мере помочь в прогнозировании таких нежелательных последствий и противодействии им. Кроме того, изучение эпидемиологии сибирской язвы именно в природных экосистемах дает редкую возможность проследить крайне интересный процесс адаптации эволюционно молодого патогена к давно сложившимся

экосистемам, его встраивание в кратчайшие с точки зрения эволюции сроки в сложные взаимосвязи между почвенной микрофлорой, растениями, травоядными и хищниками.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Список литературы / References

- Collier R.J. Membrane translocation by anthrax toxin. *Mol. Aspects Med.* 2009; 30(6):413–22. DOI: 10.1016/j.mam.2009.06.003.
- Swick M.C., Koehler T.M., Driks A. Surviving between hosts: sporulation and transmission. *Microbiol. Spectr.* 2016; 4(4):10.1128/microbiolspec.VMBF-0029-2015. DOI: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0029-2015.
- Park J.M., Greden F.R., Li Z.W., Karin M. Macrophage apoptosis by anthrax lethal factor through p38 MAP kinase inhibition. *Science.* 2002; 297(5589):2048–51. DOI: 10.1126/science.1073163.
- Sharma S., Bhatnagar R., Gaur D. *Bacillus anthracis* poly- γ -D-glutamate capsule inhibits opsonic phagocytosis by impeding complement activation. *Front. Immunol.* 2020; 11:462. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00462.
- Ehling-Schulz M., Lereclus D., Koehler T.M. The *Bacillus cereus* group: *Bacillus* species with pathogenic potential. *Microbiol. Spectr.* 2019; 7(3):10.1128/microbiolspec.GPP3-0032-2018. DOI: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0032-2018.
- Dragon D.C., Rennie R.P. The ecology of anthrax spores: tough but not invincible. *Can. Vet. J.* 1995; 36(5):295–301. PMID: 7773917; PMCID: PMC1686874.
- Brawand S. G., Kittl S., Dettwiler M., Thomann A., Feyer S., Cachim J., Theubet G., Liechti N., Wittwer M., Schürch N., Oberhänsli S., Heinemann A., Jores J. An unusual case of bovine anthrax in the canton of Jura, Switzerland in 2017. *BMC Vet. Res.* 2019; 15(1):265. DOI: 10.1186/s12917-019-1996-4.
- Timofeev V., Bahtjeva I., Mironova R., Titareva G., Lev I., Christiany D., Borzilov A., Bogun A., Vergnaud G. Insights from *Bacillus anthracis* strains isolated from permafrost in the tundra zone of Russia. *PLoS One.* 2019; 14(5):e0209140. DOI: 10.1371/journal.pone.0209140.
- Anthrax in humans and animals. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2008.
- Finke E.J., Beyer W., Loderstädt U., Frickmann H. Review: The risk of contracting anthrax from spore-contaminated soil – A military medical perspective. *Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp).* 2020; 10(2):29–63. DOI: 10.1556/1886.2020.00008.
- Ngetich W. Review of anthrax: a disease of animals and humans. *Int. J. Agric. Environ. Bio-res.* 2019; 4(1):123–34.
- Munyua P., Bitek A., Osoro E., Pieracci E.G., Muema J., Mwatondo A., Kungu M., Nanyingi M., Gharpure R., Njenga K., Thumbi S.M. Prioritization of zoonotic diseases in Kenya. 2015. *PLoS One.* 2016; 11(8):e0161576. DOI: 10.1371/journal.pone.0161576.
- Carlson C.J., Kracalik I.T., Ross N., Alexander K.A., Hugh-Jones M.E., Fegan M., Elkin B.T., Epp T., Shury T.K., Zhang W., Bagirova M., Getz W.M., Blackburn J.K. The global distribution of *Bacillus anthracis* and associated anthrax risk to humans, livestock and wildlife. *Nat. Microbiol.* 2019; 4(8):1337–43. DOI: 10.1038/s41564-019-0435-4.
- Webb G.F. A silent bomb: the risk of anthrax as a weapon of mass destruction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100(8):4355–6. DOI: 10.1073/pnas.0830963100.
- Savransky V., Ionin B., Reece J. Current status and trends in prophylaxis and management of anthrax disease. *Pathogens.* 2020; 9(5):370. DOI: 10.3390/pathogens9050370.
- Cieslak T.J., Eitzen E.M.Jr. Clinical and epidemiologic principles of anthrax. *Emerg. Infect. Dis.* 1999; 5(4):552–5. DOI: 10.3201/eid0504.990418.
- CDC Anthrax. [Internet]. URL: <https://www.cdc.gov/anthrax/index.html> (Accessed: October 10, 2019).
- Zasada A.A. Injectional anthrax in human: A new face of the old disease. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018; 27(4):553–8. DOI: 10.17219/acem/68380.
- Carlson C.J., Getz W.M., Kausrud K.L., Cizauskas C.A., Blackburn J.K., Bustos Carrillo F.A., Colwell R., Easterday W.R., Ganz H.H., Kamath P.L., Økstad O.A., Turner W.C., Kolstø A.B., Stenseth N.C. Spores and soil from six sides: interdisciplinarity and the environmental biology of anthrax (*Bacillus anthracis*). *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 2018; 93(4):1813–31. DOI: 10.1111/brv.12420.
- Turner W.C., Kausrud K.L., Krishnappa Y.S., Cromsigt J.P., Ganz H.H., Mapaure I., Cloete C.C., Havarua Z., Küsters M., Getz W.M., Stenseth N.C. Fatal attraction: vegetation responses to nutrient inputs attract herbivores to infectious anthrax carcass sites. *Proc. Biol. Sci.* 2014; 281(1795):20141785. DOI: 10.1098/rspb.2014.1785.
- Ganz H.H., Turner W.C., Brodie E.L., Küsters M., Shi Y., Sibanda H., Torok T., Getz W.M. Interactions between *Bacillus anthracis* and plants may promote anthrax transmission. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(6):e2903. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002903.
- Joly K., Gurarie E., Sorum M.S., Kaczynski P., Cameron M.D., Jakes A.F., Borg B.L., Nandintsetseg D., Hopcraft J.G.C., Buuveibaatar B., Jones P.F., Mueller T., Walzer C., Olson K.A., Payne J.C., Yadamuren A., Hebblewhite M. Longest terrestrial migrations and movements around the world. *Sci. Rep.* 2019; 9(1):15333. DOI: 10.1038/s41598-019-51884-5.
- Cizauskas C.A., Bellan S.E., Turner W.C., Vance R.E., Getz W.M. Frequent and seasonally variable sublethal anthrax infections are accompanied by short-lived immunity in an endemic system. *J. Anim. Ecol.* 2014; 83(5):1078–90. DOI: 10.1111/1365-2656.12207.
- Fox M.D., Boyce J.M., Kaufmann A.F., Young J.B., Whitford H.W. An epizootiologic study of anthrax in Falls County, Texas. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1977; 170(3):327–33. PMID: 401803.
- Turner W.C., Kausrud K.L., Beyer W., Easterday W.R., Barandongo Z.R., Blaschke E., Cloete C.C., Lazak J., Van Ert M.N., Ganz H.H., Turnbull P.C., Stenseth N.C., Getz W.M. Lethal exposure: An integrated approach to pathogen transmission via environmental reservoirs. *Sci. Rep.* 2016; 6:27311. DOI: 10.1038/srep27311.
- Hanna P.C., Ireland J.A. Understanding *Bacillus anthracis* pathogenesis. *Trends Microbiol.* 1999; 7(5):180–2. DOI: 10.1016/s0966-842x(99)01507-3.
- Frederick R.S., Ernest T.T., David R.F. Medical aspects of chemical and biological warfare. Washington: Office of the Surgeon General, Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center; 1997. P. 467–478.
- Xie T., Sun C., Uslu K., Auth R.D., Fang H., Ouyang W., Frucht D.M. A new murine model for gastrointestinal anthrax infection. *PLoS One.* 2013; 8(6):e66943. DOI: 10.1371/journal.pone.0066943.
- Bishop B.L., Lodolce J.P., Kolodziej L.E., Boone D.L., Tang W.J. The role of anthrax toxin O in gut epithelial barrier disruption during *Bacillus anthracis* infection. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010; 394(2):254–9. DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.091.
- Hugh-Jones M., Blackburn J. The ecology of *Bacillus anthracis*. *Mol. Aspects Med.* 2009; 30(6):356–67. DOI: 10.1016/j.mam.2009.08.003.
- Hugh-Jones M.E., de Vos V. Anthrax and wildlife. *Rev. Sci. Tech.* 2002; 21(2):359–83. DOI: 10.20506/rst.21.2.1336.
- Hampson K., Lembo T., Bessell P., Auty H., Packer C., Halliday J., Beesley C.A., Fyumagwa R., Hoare R., Ernest E., Mentzel C., Metzger K.L., Mlenga T., Stamey K., Roberts K., Wilkins P.P., Cleaveland S. Predictability of anthrax infection in the Serengeti, Tanzania. *J. Appl. Ecol.* 2011; 48(6):1333–44. DOI: 10.1111/j.1365-2664.2011.02030.x.
- Appleby J.C. The isolation and classification of proteolytic bacteria from the rumen of the sheep. *J. Gen. Microbiol.* 1955; 12(3):526–33. DOI: 10.1099/00221287-12-3-526.
- Fox M.D., Kaufmann A.F., Zendel S.A., Kolb R.C., Songy Jr. C.G., Cangelosi D.A., Fuller C.E. Anthrax in Louisiana, 1971: epizootiologic study. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1973; 163(5):446–51.
- Gates C.C., Elkin B.T., Dragon D.C. Investigation, control and epizootiology of anthrax in a geographically isolated, free-roaming bison population in northern Canada. *Can. J. Vet. Res.* 1995; 59(4):256–64.
- Ruckstuhl K.E. Sexual segregation in vertebrates: proximate and ultimate causes. *Integr. Comp. Biol.* 2007; 47(2):245–57. DOI: 10.1093/icb/pcm030.
- Lindeque P.M., Turnbull P.C. Ecology and epidemiology of anthrax in the Etosha National Park, Namibia. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 1994; 61(1):71–83.
- Barboza P.S., Bowyer T.R. Sexual segregation in dimorphic deer: a new gastrocentric hypothesis. *J. Mammalogy.* 2000; 81(2):473–89. DOI: 10.1644/1545-1542(2000)081<0473:SSIDDA>2.0.CO;2.
- Yang A., Proffitt K.M., Asher V., Ryan S.J., Blackburn J.K. Sex-specific elk resource selection during the anthrax risk period. *J. Wildl. Manag.* 2020; 84(7):1–11. DOI: 10.1002/jwmg.21952.
- Diao Q., Zhang R., Fu T. Review of strategies to promote rumen development in calves. *Animals (Basel).* 2019; 9(8):490. DOI: 10.3390/ani9080490.
- Glomski I.J., Piris-Gimenez A., Huerre M., Mock M., Goossens P.L. Primary involvement of pharynx and peyer's patch in inhalational and intestinal anthrax. *PLoS Pathog.* 2007; 3(6):e76. DOI: 10.1371/journal.ppat.0030076.
- Coleman M.E., Thran B., Morse S.S., Hugh-Jones M., Massulik S. Inhalation anthrax: dose response and risk analysis. *Biosecure. Bioterror.* 2008; 6(2):147–60. DOI: 10.1089/bsp.2007.0066.
- Druette H.A., Henderson D.W., Packman L., Peacock S. Studies on respiratory infection. I. The influence of particle size on respiratory infection with anthrax spores. *J. Hyg. (Lond).* 1953; 51(3):359–71. DOI: 10.1017/s0022172400015795.
- Schekle B., Choi Y., Baillie L.W., Richter W., Buyuk F., Celik E., Wendling M., Sahin M., Gallagher T. *Caenorhabditis elegans* predation on *Bacillus anthracis*: Decontamination of spore contaminated soil with germinants and nematodes. *Front. Microbiol.*

2018; 8:2601. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02601.

45. Dragon D.C., Rennie R.P., Elkin B.T. Detection of anthrax spores in endemic regions of northern Canada. *J. Appl. Microbiol.* 2001; 91(3):435–41. DOI: 10.1046/j.1365-2672.2001.01389.x.

46. Curie M. Anthrax environmental decontamination network. [Internet]. URL: <https://aednetproject.wordpress.com> (Accessed: October 20, 2019).

47. Turnbull P.C., Lindeque P.M., Le Roux J., Bennett A.M., Parks S.R. Airborne movement of anthrax spores from carcass sites in the Etosha National Park, Namibia. *J. Appl. Microbiol.* 1998; 84(4):667–76. DOI: 10.1046/j.1365-2672.1998.00394.x.

48. Peters C.J., Hartley D.M. Anthrax inhalation and lethal human infection. *Lancet.* 2002; 359(9307):710–1. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07792-9.

49. Barandongo Z.R., Mfune J.K.E., Turner W.C. Dust-bathing behaviors of African herbivores and the potential risk of inhalational anthrax. *J. Wildl. Dis.* 2018; 54:34–44. DOI: 10.7589/2017-04-069.

50. Brachman P.S., Kaufman A.F., Dalldorf F.G. Industrial inhalation Anthrax. *Bacteriol. Rev.* 1966; 30(3):646–59. DOI: 10.1128/br.30.3.646-659.1966.

51. D'Amelio E., Gentile B., Lista F., D'Amelio R. Historical evolution of human anthrax from occupational disease to potentially global threat as bioweapon. *Environ. Int.* 2015; 85: 133–46. DOI: 10.1016/j.envint.2015.09.009.

52. Kraneveld F.C., Mansjoer M. Anthrax bacilli in the digestive tract of *Tabanus rubidus*. *Nederlands-indische Bladen Voor Diergeneeskunde.* 1939; 51:62–75.

53. Kraneveld F.C., Djaenodin M. Test on the dissemination of anthrax by *Tabanus rubidus*, in horses and buffalo. *Nederlands-indische Bladen Voor Diergeneeskunde.* 1940; 52: 339–80.

54. Blackburn J.K. Evaluating the spatial ecology of anthrax in North America: examining epidemiological components across multiple geographic scales using a GIS-based approach: doctoral dissertation. LA: Louisiana State University; 2006. 141 p.

55. Turell M.J., Knudson G.B. Mechanical transmission of *Bacillus anthracis* by stable flies (*Stomoxys calcitrans*) and mosquitoes (*Aedes aegypti* and *Aedes taeniorhynchus*). *Infect. Immun.* 1987; 55(8):1859–61. DOI: 10.1128/IAI.55.8.1859-1861.1987.

56. Morris H. Blood-sucking insects as transmitters of anthrax or charbon. LSU Agricultural Experiment Station Reports 1918. [Internet]. URL: <http://digitalcommons.lsu.edu/agexp/302> (Accessed: October 22, 2019).

57. Braack L.E., De Vos V. Feeding habits and flight range of blow-flies (*Chrysomya* spp.) in relation to anthrax transmission in the Kruger National Park, South Africa. *Onderstepoort. J. Vet. Res.* 1990; 57(2):141–2.

58. Fasanella A., Scasciacchia S., Garofolo G., Giangaspero A., Tarsitano E., Adone R. Evaluation of the house fly *Musca domestica* as a mechanical vector for an anthrax. *PLoS One.* 2010; 5(8):e12219. DOI: 10.1371/journal.pone.0012219.

59. Grunow R., Verbeek L., Jacob D., Holzmann T., Birkenfeld G., Wiens D., von Eichel-Streiber L., Grass G., Reischl U. Injection anthrax – a new outbreak in heroin users. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2012; 109(49):843–8. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0843.

60. Russell L., Pedersen M., Jensen A.V., Sørensen L.M., Hansen A.B. Two anthrax cases with soft tissue infection, severe oedema and sepsis in Danish heroin users. *BMC Infect. Dis.* 2013; 13:408. DOI: 10.1186/1471-2334-13-408.

61. Hanczaruk M., Reischl U., Holzmann T., Frangoulidis D., Wagner D.M., Keim P.S., Antwerpen M.H., Meyer H., Grass G. Injection anthrax in heroin users, Europe, 2000–2012. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(2):322–3. DOI: 10.3201/eid2002.120921.

62. Van Ert M.N., Easterday W.R., Huynh L.Y., Okinaka R.T., Hugh-Jones M.E., Ravel J., Zanecki S.R., Pearson T., Simonson T.S., U'Ren J.M., Kachur S.M., Leadem-Dougherty R.R., Rhoton S.D., Zinser G., Farlow J., Coker P.R., Smith K.L., Wang B., Kenefic L.J., Fraser-Liggett C.M., Wagner D.M., Keim P. Global genetic population structure of *Bacillus anthracis*. *PLoS One.* 2007; 2(5):e461. DOI: 10.1371/journal.pone.0000461.

63. Kolstø A.B., Tourasse N.J., Økstad O.A. What sets *Bacillus anthracis* apart from other *Bacillus* species? *Annu. Rev. Microbiol.* 2009; 63:451–76. DOI: 10.1146/annurev.micro.091208.073255.

64. Vergnaud G. *Bacillus Anthracis* evolutionary history: taking advantage of the topology of the phylogenetic tree and of human history to propose dating points. *Erciyes. Med. J.* 2020; 42(4):362–9. DOI: 10.14744/etd.2020.64920.

Authors:

Timofeev V.S., Bakhteeva I.V., Titareva G.M., Goncharova Yu.O., Dyatlov I.A. State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology. Obolensk, Moscow Region, Russian Federation, 142279. E-mail: info@obolensk.org.

Об авторах:

Тимофеев В.С., Бахтеева И.В., Титарева Г.М., Гончарова Ю.О., Дятлов И.А. Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии. Российская Федерация, 142279, Московская обл., п. Оболенск. E-mail: info@obolensk.org.