

Н.В.Попов, Е.И.Кошель, Г.А.Ерошенко, В.В.Кутырев

ФОРМИРОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О МЕХАНИЗМЕ ЭНЗООТИИ ЧУМЫ*Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов*

В работе рассмотрены основные гипотезы, формирующие представления о природной очаговости чумы. Показана определяющая роль современных достижений в области изучения биопленок и генетики чумного микроба в расшифровке механизма энзоотии чумы. Обсуждена возможная роль нематод в заносе биопленок чумного микроба в организм личинок блох. Рассмотрена эпизоотологическая значимость трансларальной передачи чумного микроба для реализации его вертикальной передачи из почвенного биотопа в организм теплокровных животных. Исследование на чуму личинок блох, добытых на участках стойкого ее проявления, рассматривается как перспективный подход, поскольку он позволяет выявлять готовность паразитарной системы природного очага к возникновению и развитию эпизоотий.

Ключевые слова: природная очаговость, эпизоотия чумы, межэпизоотический период, микроочаговость, биопленка чумного микроба, нематоды.

N.V.Popov, E.I.Koshel, G.A.Eroshenko, V.V.Kutyrev

Formation of Modern Concepts on the Mechanism of Plague Enzoooty*Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov*

Considered are main hypotheses that explain plague natural focaloty. The modern advances in the investigation of plague microbe genetic structure and its biofilms are demonstrated to play determinative role in interpretation of plague enzoooty mechanism. Possible role of the nematodes in the transfer of plague microbe biofilms to the flea larvae is discussed. Considered is epizootiological significance of plague microbe trans-larval transfer for implementation of its vertical transmission from the soil biotope to the organism of warm-blooded animals. Analysis of flea larvae obtained in locations where plague persists, for the presence of plague agent, seems to be a promising approach as it can detect the readiness of the parasitic system of the natural focus for emergence and development of the epizooty.

Key words: plague natural focaloty, plague epizooty, inter-epizootic period, plague microfocaloty, plague microbe biofilm, nematodes.

В течение многих лет в качестве основного механизма поддержания эпизоотической активности природных очагов чумы рассматривалась трансмиссивная передача возбудителя этой инфекции по цепочке грызун-блоха-грызун [19]. Теоретической основой этой гипотезы служили представления об облигатном паразитизме возбудителя чумы и наличии в очагах постоянно текущих эпизоотий. Некоторые исследователи допускали возможность временного (в перерывах между эпизоотиями) сохранения возбудителя чумы в объектах внешней среды [31, 39, 42]. Об этом же свидетельствовали и данные, полученные позже при изучении пространственно-временных особенностей проявления чумы, которые входили в противоречие с классическими представлениями о механизмах распространения возбудителя в природе [9, 20, 26]. Классическая концепция не позволяла удовлетворительно объяснить феномен межэпизоотического периода в равнинных природных очагах чумы, факты «взрывного» развития эпизоотий и регистрации одиночно зараженных чумой животных, возобновления активности очагов после глубоких естественных депрессий численности носителей или смены доминирующих видов основных носителей, одновременного возникновения эпизоотий во многих пунктах энзоотичной территории. Для объяснения этих явлений

ранее привлекалось несколько групп гипотез [1, 18], в том числе – дальние заносы возбудителя чумы [10], его сохранение и циркуляция на ограниченных участках [2], фено- и генотипическая изменчивость чумного микроба [9, 11, 15]. Однако удовлетворительные ответы на ранее поставленные вопросы так и не получены. Вместе с тем на основе огромного фактического материала, полученного при изучении природной очаговости чумы, в 70-х гг. прошлого столетия было выдвинуто общее положение о наличии в природе механизма «первичных» заражений [27]. Среди условий, необходимых для действия такого механизма, рассматривалась возможность существования измененной формы чумного микроба вне организма носителей. Эта гипотеза способствовала возрождению интереса исследователей к различным модификациям гипотезы «теллурической» чумы, в том числе к возможности длительного независимого сохранения номинальной формы возбудителя в почвах нор [28, 30, 32], либо в продуктах метаболизма носителя или переносчика [5, 11]. Также были высказаны предположения о симбиозе возбудителя чумы с сапрофитной микрофлорой, поддерживающейся в субстрате нор грызунов [15].

Следует подчеркнуть, что имевшие место попытки доказать возможность длительного обитания *Y. pestis* в почве основывались на ошибочной мето-

логии. Способность возбудителя чумы существовать в почве оценивалась, исходя из его биологических особенностей, без учета механизмов межвидовых связей в почвенном экотопе. Работы, выполненные по изучению возможности длительного обитания возбудителя чумы в почвенных сообществах, показали перспективность этого направления для объяснения механизма энзоотии чумы [17, 18]. Эти данные послужили косвенным основанием для обоснования гипотезы о том, что чумной микроб может длительно существовать в почве как облигатный паразит одноклеточных организмов [17].

Новым вкладом в теорию природной очаговости чумы явилось открытие способности чумного микроба к образованию биопленки, представляющей собой сообщество клеток, окруженных внеклеточным матриксом [33, 34]. Биопленка *Y. pestis* может обеспечивать длительное сохранение чумного микроба во внешней среде [4, 35]. Появление этих данных создало предпосылки к очередной ревизии сложившихся представлений. В отличие от теоретических разработок двадцатого столетия, оценивающих состояние популяций возбудителя чумы по группе косвенных вторичных признаков (динамика численности носителей и переносчиков, их генерационная и миграционная активность, а также другие экологические особенности), появилась возможность ответить на дискуссионные вопросы с учетом особенностей экологии самого возбудителя чумы. Современные данные о биопленках *Y. pestis* позволяют значительно расширить представления о значении блока преджелудка блох, играющего ключевую роль в классической концепции механизма энзоотии чумы [3]. Доказано, что в преджелудке блох образуются многочисленные микроколонии чумного микроба, которые впоследствии формируют конгломераты, погруженные в органический полимерный матрикс в преджелудке («чумной блок») и средней кишке («глыбки») этих насекомых [3, 12, 38]. Выявление этого феномена имеет особое эпизоотологическое значение, так как раскрывает механизм попадания биопленок чумного микроба в почву нор грызунов путем выведения из кишечника блох мелких «глыбок» при дефекации [5].

В настоящее время установлено, что ведущую роль в выживании *Y. pestis* в блохе играет плаزمида pFra и кодируемый этой плазмидой белок Ymt. Белок Ymt, или «мышинный токсин», является фосфолипазой и образуется только при температуре ниже 37 °C. Штаммы, лишённые плазмиды pFra, утрачивают способность к колонизации пищеварительного тракта блохи [36, 40].

Большую роль в реализации феномена блокообразования играют также продукты хромосомной области пигментации (*pgm* область) [41, 43]. Образование блока в преджелудке блохи коррелирует у чумного микроба с фенотипом пигментсорбции и образованием пигментированных колоний при добавлении в среду роста гемина или Конго красного. Установлено, что клетки с Pgm⁺ фенотипом образуют

плотные конгломераты, которые закрепляются среди акантов преджелудка блохи. Клетки с Pgm⁺ фенотипом растут в преджелудке в виде рыхлой массы, легко смываемой с акантов при кровососании [3]. Спонтанная потеря области пигментации приводит к появлению непигментированных мутантов *Y. pestis* [37], которые не способны образовывать блок в преджелудке блох [41, 43]. По-видимому, именно феномен образования биопленок чумного микроба в организме блох служит основой длительного его сохранения в сухих фекалиях и трупах этих насекомых, а также в почве нор теплокровных животных [5, 8, 23].

Формирование биопленок чумного микроба в преджелудке блох происходит в диапазоне температур от 8 до 26 °C. При более высокой температуре процесс образования биопленки прекращается [33, 38]. Температурозависимая регуляция образования биопленки *Y. pestis* свидетельствует о начальной адаптации этого свойства к существованию в беспозвоночных животных и во внешней среде, но не в теплокровных животных (37 °C), в организме которых действуют другие механизмы выживания и защиты клеток возбудителя [13, 14, 43]. Наличие относительно узкого температурного «коридора» для образования биопленок чумного микроба позволяет понять причину четко выраженной сезонности развития эпизоотий чумы в различных ландшафтно-географических зонах равнин и гор [22].

Ведущую роль биопленок в инициации эпизоотий чумы подтверждают также представления о наличии в природе механизма, обеспечивающего автономную передачу бактерий *Y. pestis* из почвенного биоценоза в организм блох [21, 23]. Возможность такой передачи основывается на широко известной способности различных паразитических нематод активно проникать в тело насекомых, в том числе блох [24]. В экспериментах зарубежных и отечественных ученых показана способность к переносу нематодами биопленок *Y. pestis*, формируемых микробом как на их кутикуле, так и в пищеварительном тракте. Показано, что формирование биопленки на кутикуле нематод четко коррелирует с Pgm⁺ фенотипом чумного микроба [6, 33, 34]. Личинки нематод, заселяя организм насекомых, вносят в него различные микроорганизмы, в том числе патогенные бактерии [29]. Эти факты дают основания для предположения о возможности заноса возбудителя чумы в организм блох по цепочке: биопленка чумного микроба – нематода – личинка блох – куколка блох – имаго блох [13, 21]. В почве свободноживущие личинки нематод могут поглощать возбудителя чумы при утилизации его биопленок и поедании различных простейших, которые, возможно, способны длительно сохранять *Y. pestis* [4, 17]. Реализация трансларвальной передачи чумного микроба с дальнейшим завершением метаморфоза личинок блох и выплодом в норах теплокровных животных инфицированных чумой имаго позволяет объяснить причину появления в природных очагах единично зараженных животных в межэпизоотический период. Этот же механизм объясняет нали-

чие стойких участков проявления чумы, так называемых микроочагов, в границах которых эдафические факторы (влажность, наличие органических веществ и др.) наиболее благоприятны для сохранения и воспроизводства биопленок *Y. pestis*. Важно, что оптимум существования в почве личинок нематод и блох, равно как и условий формирования биопленок чумного микроба, полностью совпадают. Последнее позволяет предполагать, что наблюдаемый в природных очагах «взрывной» сезонный и многолетний характер возникновения эпизоотий чумы происходит за счет одновременного пика численности в почве личинок блох и личинок свободно живущих нематод. Поэтому эпизоотии чумы чаще регистрируются в увлажненных, богатых органикой участках очага (понижения рельефа, приколодезные «пятна» и др.) [9, 20], оптимально подходящих для обитания свободно живущих нематод. Все это в целом объясняет хорошо выраженную в границах энзоотичной территории микроочаговость чумы [2], равно как и четко выраженную зависимость эпизоотической активности природных очагов чумы от климатических и эдафических факторов. Возможно также, что в межэпизоотические периоды возбудитель чумы, защищенный биопленкой, способен длительно сохраняться в почве, в том числе в простейших и их цистах [17]. Наступление благоприятных условий для воспроизводства биопленок *Y. pestis* с участием различных представителей почвенной биоты может служить пусковым моментом для начала эпизоотий. Именно с этим, по нашему мнению, связана выраженная цикличность развития в природных очагах крупных эпизоотических волн [20]. При реализации в почве многочисленных цепочек трансларвальной передачи чумного микроба создаются условия для заражения имаго блох, а впоследствии и фоновых видов теплокровных животных – норников (в первую очередь, грызуны и зайцеобразные).

В зависимости от интенсивности воспроизводства чумного микроба в форме биопленок в микроочагах спорадически регистрируют как единичные находки зараженных чумой животных (в первую очередь, блохи), так и взрывные эпизоотии с вовлечением всех фоновых видов грызунов и эктопаразитов. С этих позиций становится понятным отсутствие четкой взаимосвязи между численностью грызунов и эпизоотической активностью природных очагов чумы [25]. Заражения фоновых видов грызунов (зайцеобразных и др.) могут спорадически возникать практически при любой численности зверьков. При установлении оптимальных условий для массового воспроизводства биопленок чумного микроба в микроочагах становится возможным развитие интенсивных эпизоотий среди фоновых видов теплокровных животных – норников. При развитии эпизоотий в многовидовых сообществах грызунов отдельные их виды имеют практически равные шансы заражения чумой. С этим связано отмечаемое непостоянство эпизоотологического статуса отдельных видов носителей чумы при смене их доминирования на конкретной очаговой территории.

Вероятно, что этот механизм определяет полигостальность и поливекторность природных очагов чумы, как и относительность принятого термина – «основной носитель» чумной инфекции [20].

Очевидно, что при развитии эпизоотии имаго фоновых видов блох начинают инфицироваться при кровососании на агонирующих зверьках. Образование очередных генераций биопленок в преджелудке блох завершается отбором Pgm⁺ штаммов, что приводит к накоплению их в виде биопленок в почве.

В качестве заключения отметим, что опираясь на новые данные, касающиеся экологических особенностей чумного микроба, можно ответить практически на все проблемные вопросы эпизоотологии чумы. Кроме того, в целях повышения эффективности эпизоотологического обследования целесообразно расширить спектр исследуемых биологических объектов за счет личинок фоновых видов блох. Ранее в высокогорьях хребта Хангая имела место находка зараженных чумой личинок блох *Oropsylla silantiewi* [7]. Регистрация личинок блох, зараженных *Y. pestis*, на участках стойкого проявления чумы может служить своеобразным индикатором готовности паразитарной системы природного очага к возникновению эпизоотий. В связи с этим также требуется дальнейшее совершенствование методов прогнозирования эпизоотической активности природных очагов чумы, санации микроочагов, предупреждения распространения чумной инфекции за их границы.

Работа поддержана грантом РФФИ 08-04-00731.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акиев А.К. Состояние вопроса по изучению механизма сохранения возбудителя чумы в межэпизоотические годы. Пробл. особо опасных инф. 1970; 4(14):13–33.
2. Акиев А.К. О микроочаговости чумы диких грызунов. В кн.: Природная очаговость, микробиология и профилактика зоонозов. Саратов; 1989. С. 53–60.
3. Бибилова В.А., Классовский Л.Н. Передача чумы блохами. М.: Медицина; 1972. 188 с.
4. Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И. Механизм выживания бактерий. М.: Медицина; 2005. 367 с.
5. Величко Л.Н., Кондрашкина К.И., Ермилов А.П. и др. Экскременты блох – естественная среда долговременного хранения микроба чумы. Пробл. особо опасных инф. 1978; 6(64):51–3.
6. Видяева Н.А., Ерошенко Г.А., Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Кузнецов О.С., Кутырев В.В. Образование биопленки у штаммов *Yersinia pestis*, выделенных в Астраханской области. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2010; 3:3–7.
7. Демидова Е.К., Емельянова Н.Д. Случай выделения микроба чумы от личинок блох *Oropsylla silantiewi* W., инфицированных в естественных условиях. Докл. Иркут. противочумн. ин-та. 1971; 9:231–2.
8. Донская Т.Н., Попов Н.В., Бережнов А.З., Топорков В., Князева Т. В., Хинц И.В. Обнаружение возбудителя чумы в почве нор малого суслика. В кн.: Эпизоотология и профилактика природноочаговых инфекций. Саратов; 1982. С. 6–9.
9. Дятлов А.П. Эволюционные аспекты в природной очаговости чумы. Ставрополь; 1989. 198 с.
10. Калабухов Н.И. Явление длительных перерывов эпизоотической активности природных очагов чумы и его вероятные причины. Зоол. журн. 1969; 2(48):165–75.
11. Кондрашкина К.И., Величко Л.Н. Анабиоз чумного микроба – одна из форм его долговременного существования во внешней среде. Пробл. природной очаговости чумы. 1980; 2:23–4.
12. Коннов Н.П., Попов Н.В., Величко Л.Н., Князева Т.В. Феномен образования биопленок *Yersinia pestis* в организме блох. Паразитология. 2009; 43(4):330–7.
13. Кутырев В.В., Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Видяева Н.А., Коннов Н.П. Молекулярные механизмы взаимодействия возбу-

теля чумы с беспозвоночными животными. Мол. генет. микробиол. и вирусол. 2009; 24(4):169–76.

14. Кутырев В.В., Коннов Н.П., Волков Ю.П. Возбудитель чумы: ультраструктура и локализация в переносчике. М.: Медицина; 2007. 224 с.

15. Лавровский А.А., Попов Н.В. Межэпизоотический период как одна из фаз саморазвития экосистемы природного очага чумы. Пробл. особо опасных инф. 1978; 2(60):5–9.

164. Леви М.И. Гипотезы, объясняющие эпизоотический процесс при чуме. Мед. паразитол. и паразитарн. бол. 1985; 1:36–42.

17. Литвин В.Ю. Сапронозные аспекты энзоотии чумы. Усп. совр. биол. 2003; 123(6):543–52.

18. Никульшин С.В., Онацкая Т.Г., Луканина Л.М. Изучение ассоциации почвенных амёб *Hartmannella rhyodes* с бактериями – возбудителями чумы и псевдотуберкулеза в эксперименте. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1992; 9–10:2–4.

19. Павловский Е.Н. Природная очаговость трансмиссивных болезней в связи с ландшафтной эпидемиологией зооантропонозов. М.–Л.; 1964.

20. Попов Н.В. Дискретность – основная пространственно-временная особенность проявлений чумы в очагах сусликового типа. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та; 2002. 189 с.

21. Попов Н.В., Слудский А.А., Удовиков А.И., Аникин В.В., Яковлев С.А., Каравая Т.Б. К роли нематод [*Secernentea*, *Rhabdidae*] – паразитов блох в энзоотии чумы. Энтомол. и паразитол. исследования в Поволжье. 2006; 5:88–93.

22. Попов Н.В., Слудский А.А., Завьялов Е.В., Удовиков А.И., Табачишин В.Г., Аникин В.В. Оценка возможной роли *Oenanthis isabellina* и других птиц в механизме энзоотии чумы. Поволжский экол. журн. 2007; 3:215–26.

23. Попов Н.В., Слудский А.А., Удовиков А.И., Коннов Н.П., Каравая Т.Б., Храмов В.Н. Оценка роли биоплёнок *Yersinia pestis* в механизме энзоотии чумы. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2008; 4:118–20.

24. Рубцов И.А. Паразиты и враги блох. Л.: Наука; 1981. 99 с.

25. Руденчик Ю.В., Солдаткин И.С., Лубкова И.В., Лобанов К.Н. Оценка связи эпизоотий чумы с численностью носителей и переносчиков в природных очагах. В кн.: Эпидемиология и профилактика чумы и холеры. Саратов; 1983. С. 3–11.

26. Соколов В. Е., Ротшильд Е. В., Дорожко О. В. Развитие взглядов на природную очаговость болезней и современные проблемы этой концепции. Изв. АН СССР. Серия биол. 1984; 4:485–95.

27. Солдаткин И.С., Иванов В.А. Перспективы изучения природных очагов чумы. В кн.: Эпидемиология и эпизоотология чумы. Саратов; 1980. С. 3–8.

28. Тимофеева Л.А., Головачева В.А. Итоги экспериментального изучения роли почвы в сохранении и передаче чумного микроба. В кн.: Состояние и перспективы профилактики чумы. Саратов; 1978. С. 21–2.

29. Adams B.J., Fodor A., Koppenhöfer H.S., Stackebrandt E., Stock S.P., Klein M.G. Biodiversity and systematics of nematode – bacterium entomopathogens. Biological Control. 2006; 37:32–49.

30. Ayyadurai S., Houhamdi L., Lepidi H., Nappes C., Raoult D., Drancourt M. Long-term persistence of virulent *Yersinia pestis* in soil. Microbiology. 2008; 154:2865–71.

31. Baltazard M., Karimi J., Efekhari M. La conservation interepizootique de la peste en foyer invetere. Hypothese de travail. Bull. Soc. Pathol. Exot. 1963; 56:1230–41.

32. Eisen R.G., Gage K.L. Adaptive strategies of *Yersinia pestis* to persist during inter-epizootic and epizootic periods. Vet Res. 2009; 40(2):1.

33. Darby G., Hsu J.W., Ghory N., Falkow S. Plague bacteria biofilm blocks food intake. Nature. 2002; 417:243.

34. Darby C., Chakraborti A., Politz S.M., Daniels C.C., Li Tan, Drace K. *Molnarhabditis elegans* Mutants Resistant To Attachment of *Yersinia* Biofilms. Genetic. 2007; 176: 221–30.

35. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. Nat. Rev. Microbiol. 2004; 2:95–108.

36. Hinnebusch B.J., Rudolf A.E., Cherepanov P. et al. Role of *Yersinia* murine toxin in survival of *Yersinia pestis* in the midgut of the flea vector. Science. 2002; 296:733–5.

37. Fetherston J.D., Perry R.D. The pigmentation locus of *Yersinia pestis* KIM6+ is flanked by an insertion sequence and includes the structural genes for pesticin sensitivity and HMWP2. Mol. Microbiol. 1994; 4:697–708.

38. Jarret C.O., Deak E., Ishewood K.E., Oyston P.C., Fischer E.R., Whitney A.R. et al. Transmission of *Yersinia pestis* from an infections biofilm in the flea vector. J. Infect. Dis. 2004; 190:783–92.

39. Karimi J. Conservation naturelle de la peste dans le sol. Bull. Soc. Pathol. Exot. 1963; 6:1183–6.

40. Kutyrev V.V., Vidyayeva N.A., Bobrov A.G. et al. The murine toxin gene encodes for a secreted phospholipase D. Bacterial protein toxins. 1997. P. 59–60.

41. Kutyrev V.V., Filippov A.A., Oparina O.S. et al. Analysis of *Yersinia pestis* chromosomal determinants Pgm⁺ and Pst⁺ associated with virulence. Microb. Patog. 1992; 12:177–86.

42. Molaret H.H. Du bacille de la peste durant 28 mois an ter-

rier artificiel demonstration experimentall de la peste dans ses foyers inveteres. C. R. Acad. Sci. 1968; 267:972–3.

43. Perry R.D. A plague of fleas: survival and transmission of *Yersinia pestis*. ASM News. 2003; 69(7):385–9.

References (Presented are the Russian sources in the order of citation in the original article)

1. Akiev A.K. [State-of-the-art in studying the mechanism of plague agent preservation in the inter-epizootic years]. Probl. Osobo Opasn. Infek. 1970; 4(14):13–33.
2. Akiev A.K. [About plague microfocus in wild rodents] In: [Natural focality, microbiology and prophylaxis of zoonoses]. Saratov; 1989. P. 53–60.
3. Bibikova V.A., Klassovsky L.N. [Plague transmission by fleas]. M.: Meditsina; 1972. 188 p.
4. Bukharin O.V., Gintsburg A.L., Romanova Yu.M., El-Registan G.I. [Mechanisms of bacterial survivability]. M.: Meditsina; 2005. 367 p.
5. Velichko L.N., Kondrashkina K.I., Ermilov A.P. et al. [Fleas' excrements is a natural environment for long-lasting preservation of plague microbe]. Probl. Osobo Opasn. Infek. 1978; 64:51–3.
6. Vidiyeva N.A., Eroshenko G.A., Kukleva L.M., Shavina N.Iu, Kuznetsov O.S., Kutyrev V.V. [The biofilm formation in *Yersinia pestis* strains isolated in Astrakhan region]. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2010; 3:3–7.
7. Demidova E.K., Emelianova N.D. [Plague microbe isolation from larvae of the fleas *Oropsylla silantiewi* W. infected in natural conditions]. Dokl. Irkutsk. Protivochoch. Instit. 1971; 9:231–2.
8. Donskaya T.N., Popov N.V., Berezhnov A.Z., Toporkov V.P., Kniazeva T.V., Khintil V. [Plague agent detection in the soil of the little souslik burrows]. In: [Epizootiology and prophylaxis of the natural-focal infections]. Saratov; 1982. P. 6–9.
9. Dyalov A.I. [Evolutionary aspects in plague natural focality]. Stavropol; 1989. 198 p.
10. Kalabukhov N.I. [Phenomenon of the long-lasting pauses in plague natural foci epizootic activity and its probable reasons]. Zool. Zhurnal. 1969; 2(48):165–75.
11. Kondrashkina K.I., Velichko L.N. [Plague microbe anabiosis is one of the modes of its long-lasting existence in the environment]. Probl. Prirodn. Ochagovosti Chumy. 1980; 2:23–4.
12. Konnov N.P., Popov N.V., Velichko L.N., Kniazeva T.V. [The phenomenon of *Yersinia pestis* biofilms formation in the organism of fleas]. Parazitologia. 2009; 43(4):330–7.
13. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Popov N.V., Vidiyeva N.A., Konnov N.P. [Molecular mechanisms of the plague pathogenic agent interaction with invertebrates]. Mol. Gen. Mikrobiol. Virusol. 2009; 4:6–13.
14. Kutyrev V.V., Konnov N.P., Volkov Yu.P. [Plague agent: ultrastructure and localization in the vector]. M.: Meditsina; 2007. 224 p.
15. Lavrovsky A.A., Popov N.V. [Inter-epizootic period as one of the phases of the self-development of the plague natural focus ecosystem]. Probl. Osobo Opasn. Infek. 1978; 60:5–9.
16. Levi M.I. [Hypotheses that explain plague epizootic process]. Med. Parazit. Parazit. Bol. 1985; 1:36–42.
17. Litvin V.Yu. [Sapronotic aspects of plague enzoooty]. Uspekhi Sovremen. Biol. 2003; 123(6):543–52.
18. Nikulshin S.V., Onatskaia T.G., Lukanina L.M., Bondarenko A.I. [Associations of the soil amoeba *Hartmannella rhyodes* with the bacterial causative agents of plague and pseudotuberculosis in an experiment]. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 1992; 9–10:2–5.
19. Pavlovsky E.N. [Natural focality of transmissible diseases associated with landscape epidemiology of zooanthropozoonoses]. M.–L.; 1964.
20. Popov N.V. [Discontinuity is the main spatial-temporal peculiarity of plague manifestations in the foci of the souslik type]. Saratov: Izd-vo Saratov Univ.; 2002. 189 p.
21. Popov N.V., Sludsky A.A., Zavalov E.V., Udobikov A.I., Anikin V.V., Yakovlev S.A., Karavaeva T.B. [On the role of nematodes [*Secernentea*, *Rhabdidae*], flea parasites, in the plague enzoooty]. Entomol. Parazit. Issled. v Povolzh'e. 2006; 5:88–93.
22. Popov N.V., Sludsky A.A., Udobikov A.I., Tabachishchin V.G., Anikin V.V. [Evaluation of the possible role of *Oenanthis isabellina* and other birds in plague enzoooty mechanism]. Povolzhskiy Ekol. Zhurn. 2007; 3:215–26.
23. Popov N.V., Sludsky A.A., Udobikov A.I., Konnov N.P., Karavaeva T.B., Khramov V.N. [Role of *Yersinia pestis* biofilms in mechanisms of plague enzoooties]. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2008; 4:118–20.
24. Rubtsov I.A. [Parasites and enemies of the fleas]. L.: Nauka; 1981. 99 p.
25. Rudenichik Yu.V., Soldatkin I.S., Lubkova I.V., Lobanov K.N. [Evaluation of association of plague epizooties with abundance of carriers and vectors in the natural foci]. In: [Epidemiology and prophylaxis of plague and cholera]. Saratov; 1983. P. 3–11.
26. Sokolov V.E., Rotshild E.V., Dorozhko O.V. [Development of views about natural focality of the diseases and modern problems of this conception]. Izv. AN SSSR. Seria Biol. 1984; 4:485–95.
27. Soldatkin I.S., Ivanov V.A. [The prospects of plague natural foci studying]. In: [Epidemiology and epizootiology of plague]. Saratov; 1980. P. 3–8.
28. Timofeeva L.A., Golovacheva V.A. [The results of experimental studying of the soil role in preservation and transmission of plague microbe]. In: [Modern status and prospects of plague prophylaxis]. Saratov; 1978. P. 21–2.

Authors:

Popov N.V., Koshel E.I., Eroshenko G.A., Kutyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". Universitetskaya St., 46, Saratov, 410005, Russia. E-mail: microbe@san.ru

Об авторах:

Попов Н.В., Кошель Е.И., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: microbe@san.ru

Поступила 20.01.11.