

С.А.Бугоркова, З.Л.Девдариани, Т.Н.Щуковская, В.В.Кутырев

ИСТОРИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЧУМЫ

*ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов,
Российская Федерация*

Целью данного обзора был анализ, проведенный в историческом аспекте, изменений представлений о проблеме специфической профилактики чумы и оценка вклада современных достижений научных исследований в области изучения возбудителя чумы и особенностей его взаимодействия с организмом хозяина в решение ключевой задачи разработки эффективных и безопасных вакцин для борьбы с этой грозной болезнью. Рассмотрены исторические вопросы становления представлений о специфической профилактике чумы, связанные с выдающимися научными открытиями французского ученого-микробиолога А.Иерсина. Приведены сведения по современному состоянию иммунопрофилактики чумы в мире и России. Через призму проводимых научных исследований с применением достижений передовых технологий медицинской науки (молекулярной биологии, биотехнологии, биоинформатики, молекулярной иммунологии) представлены перспективы поиска и разработки эффективных и безопасных противочумных вакцин нового поколения.

Ключевые слова: чума, иммунопрофилактика, вакцины.

S.A.Bugorkova, Z.L.Devdariani, T.N.Shchukovskaya, V.V.Kutyrev

Historical and Modern Views on the Problem of Specific Plague Prophylaxis

Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation

Objective of this review is to analyze diachronically paradigm shift as regards problems of specific plague prophylaxis and appreciate contribution of the present-day scientific discoveries in the sphere of plague agent investigations and peculiarities of its interaction with host organism to the solution of topical issues of vaccine development that will be safe and tangibly effective against this particularly dangerous disease. Outlined is the historical background of the conceptual evolution concerning specific plague prophylaxis and events that are landmarked with eminent scientific discoveries by A.Yersin, French researcher and microbiologist. Given are the data on the current state of plague immune-prophylaxis both in Russia and around the world. Through the prism of the latest researches that assume application of advanced technological resource of medical sciences (molecular biology, biotechnology, bioinformatics, molecular immunology) put forward is the prospective of search and construction of safe and effective anti-plague next generation vaccines.

Key words: plague, immune-prophylaxis, vaccines.

Этап становления представлений о специфической профилактике чумы, связанный с открытием А.Иерсина. С «черной смертью» пытались бороться многие врачи, расплачиваясь порой своей жизнью. Еще задолго до открытия возбудителя чумы предполагалось «живое язвенное начало» болезни, а следовательно, шел поиск возможных средств лечения и профилактики этого недуга. В 1771 г. русский врач Д.С.Самойлович в течение суток носил белье больного, умершего от чумы, предварительно окурив его ядовитыми порошками. Эксперимент увенчался успехом, исследователь не заболел, а наука задолго до открытия возбудителя чумы получила подтверждение, что причиной болезни является живой микроорганизм [2].

Открытие в Гонконге в 1894 г. возбудителя этой грозной инфекции французским ученым-микробиологом А.Иерсином [52] перевернуло новую страницу в истории чумы. Знание о причине болезни позволило ученым вплотную заняться вопросами изучения чумного микроба и заложить основы

для разработки средств специфической профилактики чумы. А.Иерсином впервые была изготовлена противочумная сыворотка, которая вплоть до открытия в XX в. антибактериальных препаратов была главным лечебным и профилактическим средством в терапии бубонной формы чумы. Введение этого препарата облегчало течение бубонной чумы и снижало вероятность смертельных осложнений инфекции. Научные изыскания по получению лечебно-профилактических противочумных сывороток резко сократились в 1960-х годах, когда была установлена ведущая роль клеточных факторов в становлении иммунитета против чумы.

Экспериментальными исследованиями А.Иерсина, А.Кальметта и Н.Борреля по изучению протективных свойств убитой нагреванием культуры чумного микроба, а позднее, русским врачом В.М.Хавкиным были заложены основы методического подхода к разработке убитых вакцин против чумы. В.М.Хавкин в 1897 г. испытал свою вакцину на людях и доказал ее профилактический эффект. С помощью полученно-

го им препарата были спасены тысячи человеческих жизней в период эпидемии чумы в Индии. Однако дальнейший опыт многолетнего массового применения убитых корпускулярных вакцин в Манчжурии, на островах Ява и Мадагаскар свидетельствовал об их слабой иммунологической и эпидемической эффективности в защите от бубонной и особенно от легочной форм чумы [7].

А.Иерсин, основываясь на экспериментальных данных о потере вирулентности при многократных пересевах на искусственных питательных средах штаммов возбудителя чумы, первый из ученых-микробиологов высказал предположение о возможности вакцинации человека против чумы живыми, ослабленными в своей вирулентности, культурами *Yersinia pestis*. Это смелое экспериментально обоснованное предположение послужило толчком к формированию представлений о живых противочумных вакцинах и нашло свое подтверждение в дальнейших работах А.Кальметта (1899 г.), В.Колле и Р.Отто (1903–1904 гг.), Р.Стронга (1906–1907 гг.) и других исследователей [10]. Научный поиск в этом направлении нуждался в получении новых сведений как о механизмах пато- и иммуногенеза легочной формы чумы, так и свойствах возбудителя.

В 1926 г. на о. Мадагаскар Г.Жиар и Ж.Робик из трупа человека с инициалами Е.В., умершего от бубонной чумы, выделили штамм чумного микроба *Y. pestis* EV. В течение 5 лет они проводили ежемесячные пересевы культуры на агаре и выдерживали ее при температуре 18–20 °С, в результате чего получили аттенуированный штамм, авирулентный для морских свинок и кроликов, который обеспечивал защиту животных от заражения чумой [7, 26].

Массовое применение чумных живых вакцин в 20–30-е годы прошлого столетия в мировых эндемичных по чуме очагах дало убедительные доказательства их безопасности и эффективности в сравнении с убитыми вакцинами. Из множества предложенных различными исследователями живых чумных вакцинных штаммов наибольшим преимуществом, по данным экспериментальных и полевых испытаний, обладал аттенуированный штамм *Y. pestis* EV, переданный французским ученым Г.Жиаром в 1936 г. Саратовскому противочумному институту «Микроб» из Пастеровского института г. Тананариве (о. Мадагаскар). Для испытания его безвредности и иммуногенности в 1938 г. Наркомздравом СССР была назначена комиссия в составе ведущих отечественных специалистов-чумологов – Н.Н.Жукова-Вережникова, М.П.Покровской, Е.И.Коробковой и других. После тщательных экспериментальных исследований на лабораторных животных и изучении на людях – сотрудниках института «Микроб», добровольно согласившихся на прививку штаммом *Y. pestis* EV, – была установлена его иммуногенность и безопасность [7].

К 1941 г. специалистами Кировского НИИ эпидемиологии и гигиены (М.М.Файбич, Р.В.Корнее-

вым, Н.Ф.Копыловым) из штамма *Y. pestis* EV была выделена высокоиммуногенная линия НИИЭГ, которую использовали для разработки технологии и производства сухой живой вакцины [6]. С 1942 г. в Советском Союзе были организованы массовые прививки чумной живой сухой вакциной *Y. pestis* EV НИИЭГ. Производили препарат в Саратовском противочумном институте «Микроб», а затем в Среднеазиатском (Алма-Ата) и Ставропольском противочумных институтах.

За прошедшие десятилетия живой чумной вакциной были привиты миллионы людей без каких-либо серьезных осложнений. Опасения, в основном американских ученых, о возможной реверсии вирулентности живых вакцин и данные об их высокой реактогенности способствовали продолжению исследований в области разработки более безопасных убитых вакцин. Так, в США в 1946 г. была представлена и лицензирована чумная вакцина USP, состоящая из убитых формальдегидом клеток вирулентного штамма *Y. pestis* 195P.

Однако специально проведенные в РосНИПЧИ «Микроб» генетические исследования доказали невозможность реверсии в макроорганизме вакцинного штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ к вирулентности [8]. По неопубликованным данным, в РосНИПЧИ «Микроб» проведено полногеномное секвенирование штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ, которое подтвердило наличие у него протяженной делеции, захватившей всю *pgm* область с островом высокой патогенности HPI, наличие которой обязательно для проявления вирулентности возбудителем чумы.

Вакцинопрофилактика чумы на современном этапе. Среди мероприятий по профилактике чумы одним из важных противоэпидемических средств является вакцинация. В настоящий момент в мире существует несколько коммерческих (лицензированных) вакцин против чумы: чумная живая сухая вакцина (Россия, Казахстан), чумная живая таблетированная (Россия), чумная живая из аттенуированного штамма Харбин (Индонезия), жидкая инактивированная I.P. (Индия).

Для специфической профилактики чумы в России применяется живая сухая чумная вакцина (ЖЧВ) на основе вакцинного штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ, которая превосходит по своей профилактической эффективности убитую вакцину USP, производившуюся в США до 1998 г.

С целью создания препарата для одновременной специфической и экстренной профилактики в условиях возникновения эпидемических осложнений при развитии чрезвычайных ситуаций техногенного или биотеррористического характера была разработана вакцина чумная живая полиантибиотикорезистентная на основе сконструированного вакцинного штамма *Y. pestis* EV P2, имеющего лекарственную устойчивость [5].

На сегодняшний день производство и применение ЖЧВ в качестве средства для специфической

профилактики чумы в мире ограничено, препарат зарегистрирован в России, в некоторых странах СНГ (Республика Казахстан), Китае, ряде стран Юго-Восточной Азии (Индонезия).

Наряду с явными достоинствами живых вакцин (высокая иммуногенность, возможность применения препарата различными способами), им присущ существенный недостаток – высокая реактогенность. Усиливают негативные тенденции в отношении живых вакцин исследования по повышению вирулентности штаммов *Y. pestis* KIM D27, *Y. pestis* EV 76 при одновременном введении с солями железа аутобредным мышам [33] или трансгенным мышам с наследуемым гемохроматозом [38].

Опыт разработки и применения химических противочумных вакцин свидетельствует об их безопасности и относительно высокой протективной активности вполне достаточной для ревакцинации людей, изначально иммунизированных живой чумной вакциной. В этом направлении проводились исследования в РосНИПЧИ «Микроб» и был разработан эффективный ревакцинирующий препарат – химическая чумная вакцина [3, 4]. В НИИ микробиологии МО РФ (Киров) создан и запатентован вакцинный препарат против чумы, состоящий из капсульного антигена чумного микроба F1- и В-антигена, изолированного из клеточной биомассы *Y. pseudotuberculosis* и представляющего собой крупномолекулярный антигенный комплекс, включающий полисахаридный, белковый и липидный компоненты [1].

Перспективы развития вакцинопрофилактики чумы. Прошло более 100 лет со дня открытия А.Иерсином возбудителя чумы. Все это время проводились интенсивные исследования патогена, особенностей пато- и иммуногенеза инфекции, продолжался поиск перспективных протективных антигенов с целью разработки эффективных средств для специфической профилактики «черной смерти».

Сложность создания высокоэффективных вакцин против чумы обусловлена высокой вирулентностью возбудителя, связанной с синергическим взаимопотенцирующим действием целого комплекса разнонаправленных факторов, которые блокируют ключевые барьерные механизмы системы врожденного иммунитета и препятствуют формированию макроорганизмом полноценного адаптивного иммунитета.

На сегодняшний день можно считать, что практически все важнейшие компоненты макроорганизма, участвующие в сложной системе регуляции иммунного ответа открыты [9], но их суммарные количественно-временные эффекты в условиях противочумной вакцинации нуждаются в дальнейшем анализе.

Для инициации и развития инфекционного процесса *Y. pestis* обладает рядом факторов патогенности, продукция которых кодируется определенными генами, расположенными на хромосоме и плаزمиде возбудителя. В число генов основных факторов

вирулентности входят: *caf* капсульного антигена F1 (плазмида pFra), *pla* активатора плазминогена (плазмида pPst), гены YOP вирулона системы секреции третьего типа (плазмида pCad), а также *ybt* (система потребления железа) *pgm* хромосомной области пигментации и *psa* оперон хромосомы (пили адгезии – рН6-антиген). Капсульный антиген F1 участвует в защите от действия иммунной системы и в адгезии к эукариотическим клеткам. Активатор плазминогена Pla (протеаза) обеспечивает диссеминацию возбудителя в тканях хозяина и отвечает за развитие бубонной и легочной форм болезни. С ней связывают способность возбудителя чумы лизировать фибриновые сгустки, препятствующие распространению патогена [42]. Белки Ybt необходимы для поглощения ионов железа в условиях его дефицита в макроорганизме, а антиген рН6 (Psa) участвует в адгезии клеток *Y. pestis* к эукариотическим клеткам. Наличие комплекса YOP-вирулона (pCad) обязательно для подавления иммунной системы хозяина.

Возбудитель чумы при температуре теплокровного организма 37 °С синтезирует тетраацилированный липид А (эндотоксический компонент липополисахарида – ЛПС), который не распознается патерн-распознающим рецептором (PRR) 4 типа (TLR4) и одновременно выступает в качестве антагониста для гексаацилированной формы ЛПС, синтезируемой микробом при температуре 28 °С [22, 34]. Этот феномен связан с потерей *Y. pestis* LpxL, одной из «последних» ацилтрансфераз в цепочке биосинтеза липида А [11, 34].

Тетраацилированная форма ЛПС снижает экспрессию костимулирующих молекул CD40, CD86, молекул главного комплекса гистосовместимости II класса на поверхности моноцитов и дендритных клеток человека [46] и ингибирует сигнальные пути активации транскрипционного фактора NF-κB [25], а также регулируемую посредством TLR4 продукцию IL-12 (p40), необходимого для реагирования дендритных клеток на индуцированные чумным микробом хемокины и их последующую миграцию, имеющую важное значение в инициации формирования антибактериального адаптивного иммунитета [18, 29, 41].

В макрофагах возбудитель чумы запускает экспрессию ряда эффекторных белков, которые подавляют иммунный ответ [13, 35]. Экспрессия белков приводит к образованию на поверхности микробной клетки иглоподобных комплексов, которые при взаимодействии с клетками мишенями впрыскивают внутрь клетки хозяина шесть различных эффекторных белков (YopE, YopJ/YopP, YopM, YopN, YopT, и YpkA/YopO) для подавления иммунной системы макроорганизма. Часть белков – внутриклеточные эффекторы (YopE, YopN, YopO, YopP/YopJ, YopM, YopT), остальные (YopB, YopD, LcrV) формируют аппарат транлокации на поверхности бактерии для доставки эффекторов внутрь эукариотических клеток [47]. Так, YopE обладает цитотоксичностью, YopN

деформирует клеточные структуры хозяина, мишенью YrkA является внутренняя поверхность цитоплазматической мембраны эукариотической клетки, YopM, предположительно, способен влиять на воспалительный процесс, уменьшая количество тромбина и препятствуя агрегации тромбоцитов [27, 39], что способствует диссеминации возбудителя чумы в тканях макроорганизма.

Заслуживает внимания факт возможности проникновения возбудителя чумы в эпителиальные клетки. Так, было показано, что присутствие в клетках *Y. pestis* плазмиды pPst, детерминирующей образование Pla, обеспечивает бактериям высокую инвазивность в отношении клеток HeLa [17, 20]. Эффекторный белок YopP/YopJ при контакте с эндотелиальными клетками, особенно бронхиальной системы, за счет снижения экспрессии молекул адгезии, таких как ICAM-1 и E-селектина на них, препятствуют притоку в очаг воспаления полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), а YopP, LcrV доказано ингибируют хемотаксис нейтрофилов как в естественных условиях, так и в пробирке. Возможно, что при попадании возбудителя чумы в организм чувствительного хозяина через слизистую оболочку дыхательной или пищеварительной систем, именно эта способность позволяет ему проникать в клетки мукозального эпителия респираторного или желудочно-кишечного трактов, размножаться в них и вызывать генерализацию инфекции. Снижение вирулентности у pPst вариантов чумного микроба при экспериментальном заражении биомоделей подтверждает этот факт [31].

В своей стратегии уклонения от иммунной системы макроорганизма возбудитель чумы использует разные механизмы защиты – от захвата интактными фагоцитами; от бактерицидного действия сыворотки крови хозяина; запускает процессы, способствующие генерализации инфекции и развитию инфекционно-токсического шока; активирует адгезивную способность; использует внутриклеточное паразитирование [42, 48, 50].

Инфекционный процесс при чуме – это результат сложного взаимодействия патогена и иммунной системы хозяина. Чтобы противодействовать возбудителю чумы макроорганизму необходимо развертывание полноценного специфического гуморального и клеточного иммунного ответа, так как механизмы классического гуморального ответа могут противостоять внеклеточно представленному возбудителю, а для нейтрализации микроба внутри клетки необходима активация клеточного звена иммунной системы.

С учетом вышеизложенного, актуальными являются исследования молекулярных механизмов взаимодействия возбудителя чумы с системами врожденного и адаптивного иммунитета организма хозяина, выявление причин малой продолжительности иммунитета к чумной инфекции, уточнение скорости элиминации Т-клеток памяти, роли экзо- и эндогенных факторов в регуляции антиинфекционной резистентности макроорганизма, интенсивное

использование биоинформационного и протеомного анализов для поиска потенциальных иммуногенов возбудителя чумы.

Прогрессивное развитие рекомбинантной технологии во многом определило стратегию разработки вакцин в современный период.

Технология получения рекомбинантных субъединичных вакцин решает целый ряд вопросов, связанных с риском применения живых препаратов (реактогенность, нежелательные побочные эффекты). В течение последних 20 лет в США и Великобритании активно разрабатываются рекомбинантные субъединичные F1-V-антиген вакцины против чумы, эффективность которых в безадьювантной форме неоднозначна для разных биомоделей, включая приматов. Этот препарат оказался малоэффективным при заражении бескапсульными (F1⁻) штаммами *Y. pestis* или продуцирующими иные модификации V-антигена (варианты LcrV). Рассматривается возможность создания нового поколения рекомбинантных субъединичных вакцин с включением рекомбинантного белка внешней мембраны A (OmpA), фактора адгезии Ail (Ail/OmpX), активатора плазминогена (Pla) [24].

Продолжаются лабораторные испытания инкапсулированных форм субъединичных вакцин с применением для этого липосом, наночастиц и других биодegradуемых материалов [28, 48], адьювантов нового поколения [30]. Начата II фаза клинических испытаний rFIVвакцины, производимой DynPort Vaccine Company.

Клеточная защита от бактерий чаще опирается на развитие Т-клеточного ответа 1-го типа, характеризующегося расширением патоген-специфических Т-клеток, которые выделяют ИФН- γ и TNF- α и CD8 + цитотоксических Т-лимфоцитов.

Для защиты от легочной чумы ключевыми показателями активности иммунной системы являются уровень ИФН- γ , TNF- α , синтазы 2 оксида азота. Живой вакцинный штамм *Y. pestis* (KIM₅pCD₁⁺, pMT⁺, pPCP⁺, pgm⁻) по установленному уровню CD4 и CD8 Т-клеток у иммунизированных мышей защищал от легочной чумы [36, 37], что подтверждало особую роль клеточного звена в защите от этой инфекции.

В экспериментах на мышах показано, что бактериальные патогены или изолированные PAMP (pathogen-associated molecular pattern), например ЛПС или CpG ДНК, связываясь с TLR, активируют дендритные клетки к синтезу цитокинов преимущественно семейства IL-12 и других, стимулирующих дифференцировку Т-хелперов 1-го типа. Однако при активации TLR4 дендритные клетки, помимо IL-12, синтезируют также цитокины, стимулирующие дифференцировку Т-хелперов 2-го типа [21], причем в ряде экспериментов установлено, что этот эффект зависит от дозы лиганда. Дендритные клетки легких в ответ на высокие дозы ЛПС синтезируют IL-12 и стимулируют Т-хелперы 1-го типа, тогда как в ответ на низкие дозы ЛПС происходит стимуляция Т-хелперов 2-го типа, что ведет к развитию аллерги-

ческого воспаления [23].

Таким образом, ключевым моментом разработки эффективных вакцин против чумы следует считать поиск антигенов у чумного микроба направленно стимулирующих Т-клеточную систему.

У переболевших чумой людей отмечается выработка антител. Благодаря возможностям протеомных технологий идет активное выделение новых иммуногенов и протективных антигенов, участвующих в выработке специфических антител у переболевших [40, 49]. На настоящий момент изучено более 140 белков чумного микроба, ассоциированных с вирулентностью патогена, и показано, что кроме F1, YopD, YopE, LcrV и рН6 антигена, которые были описаны ранее в качестве иммуногенов, иммуногенными свойствами обладают еще 10 белков: YPO2090, YPO2091, YPO2102, YPO2112, YPO2118, YPO2131, YPO2190, YPMT1.12c, YPMT1.24c и YPMT1.75c [32].

Используя протеомный подход на основе анализа субклеточных фракций белков *Mycobacteria tuberculosis* против спленоцитов инфицированных мышей и характеризуя эти фракции по продукции ИФН- γ , было выделено 17 новых антигенов, стимулирующих доминирующий Т-клеточный ответ [19]. В. Li, R. Yang [32] приводят неопубликованные данные исследования спленоцитов мышей, иммунизированных *Y. pestis* EV76, идентифицировано 34 белка чумного микроба, которые стимулируют выраженную продукцию ФН- γ .

Дальнейшие перспективы в разработке вакцин против чумы связаны с новыми результатами фундаментальных исследований в области молекулярной биологии, микробиологии, иммунологии, геномных и постгеномных технологий.

В настоящее время, базируясь на рекомендациях ВОЗ, следует ожидать получение нового поколения вакцин на основе генно-инженерных технологий:

- рекомбинантных векторных живых чумных вакцин на основе непатогенных микроорганизмов, таких как *Salmonella spp.*, *Lactococcus spp.* [16, 44, 45];

- рекомбинантных штаммов *Y. pseudotuberculosis*, продуцирующих капсульный антиген чумного микроба [14];

- рекомбинантных штаммов чумного микроба, продуцирующих гекса-ацилированную форму ЛПС [45];

- рекомбинантных вакцин на базе вирусных векторов с использованием не реплицирующих аденовирусов, вирусов стоматита или оспы енота, в которых клонируют гены одного или двух протективных антигенов *Y. pestis*, таких как F1 (Caf1) или V-антиген (LcrV). В отличие от субъединичных вакцин, они не только индуцируют продукцию специфических антител, но также стимулируют Т-клеточный иммунитет [15];

- ДНК вакцин, способных обеспечить одновременную защиту от чумы и сибирской язвы [12].

Новый взгляд на адъюванты как на препараты,

не только повышающие эффективность вакцинации, но и как средства, способные специфически активировать определенные рецепторы на различных клетках системы врожденного иммунитета организма хозяина, расширяет перспективы разработки субъединичных вакцин. Включение в рецептуру разрабатываемых препаратов адъювантов нового поколения для повышения их эффективности [48] позволит управлять силой и типом развивающегося иммунного ответа.

Таким образом, все вышеизложенное свидетельствует о том, что современный период развития иммунопрофилактики чумы обладает значительным потенциалом, а имеющиеся достижения в области разработки противочумных вакцин, базирующиеся на передовых технологиях медицинской науки (молекулярной биологии, биотехнологии, биоинформатики, молекулярной иммунологии), являются залогом решения важной задачи – получения эффективной и безопасной вакцины против чумы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бывалов А.А., Евстигнеев В.И., Дармов И.В., Пименов Е.М. Антигенный состав чумной химической вакцины. Патент РФ 2190424, опубл. 10.10.2002.
2. Ганин В. Война с «черной смертью»: от обороны к наступлению. Наука и жизнь. 2006; 7:17–24.
3. Дальвадянец С.М., Дубровин М.Ю., Бывалов А.А., Додонов Н.П., Чичерин Ю.В., Евстигнеев В.И., Пименов Е.В., Еремин С.А., Дятлов И.А., Кутырев В.В. Исследования по иммунизации против чумы. Сообщение 3. Ревакцинирующие свойства живой чумной вакцины и препаратов чумных химических вакцин для павианов гамадрилов. Пробл. особо опасных инф. 2005; 1(89):62–7.
4. Дальвадянец С.М., Дятлов И.А., Еремин С.А., Щуковская Т.Н., Саяпина Л.В., Сергеева Г.М., Кутырев В.В. Исследования по иммунизации против чумы. Сообщение 4. Опыт ревакцинации волонтеров «химической» и живой чумной вакцинами. Пробл. особо опасных инф. 2006; 1(91):57–61.
5. Дармов И.В., Погорельский И.П., Ежов А.В., Мохов Д.А., Хонин А.З. Изучение иммунобиологических свойств вакцины чумной живой сухой на основе штамма EV P2 *Y. pestis*. В кн.: Научные труды, посвященные 75-летию НИИ микробиологии МО РФ. Киров; 2003. С. 77.
6. Евстигнеев В.И., Абдуллин Т.Г. Вклад НИИ микробиологии МО РФ в становлении системы биологической защиты войск и населения России. В кн.: Диагностика, лечение и профилактика опасных инфекционных заболеваний. Биотехнология. Ветеринария. Киров, 1998. С. 3–10.
7. Коробкова Е.И. Живая противочумная вакцина. М.: Медгиз; 1956. 206 с.
8. Кутырев В.В., Ерошенко Г.А., Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Виноградова Н.А. Сравнительная генетическая характеристика вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV и его предполагаемых «вирулентных производных». Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2009; 3:50–6.
9. Лебедев К.А., Полякина И.Д. Иммунология образ-распознающих рецепторов (Интегральная иммунология). М.: «ЛИБРОКОМ»; 2009. 256 с.
10. Супотницкий М.В., Супотницкая Н.С. Очерки истории чумы. М.: Вузовская книга; 2006. Кн. 1. 468 с.
11. Airhart C.L., Rohde H.N., Hovde C.J., Bohach G.A., Deobald C.F., Lee S.S., Minnich S.A. Lipid A mimetics are potent adjuvants for an intranasal pneumonic plague vaccine. Vaccine. 2008; 26:5554–61.
12. Albrecht M.T., Eyles J.E., Baillie L.W., Keane-Myers A.M. Immunogenicity and efficacy of an anthrax/plague DNA fusion vaccine in a mouse model. FEMS Immunology & Medical Microbiology. 2012; 65(3):505–9.
13. Amedei A., Niccolai E., Marino L., D'Elia M. Role of immune response in *Yersinia pestis* infection. J. Infect. Dev. Ctries. 2011; 5(9):628–39.
14. Blisnick T., Ave P., Huerre M., Carniel E., Demeure C.E. Oral vaccination against bubonic plague using a live avirulent *Yersinia pseudotuberculosis* strain. Infect. Immun. 2008; 76(8):3808–16.
15. Boyer J.L., Sofer-Podesta C., Ang J., Hackett N.R.,

Chiuchiolo M.J., Senina S., Perlin D., Crystal R.G. Protective immunity against a lethal respiratory *Yersinia pestis* challenge induced by V antigen or the F1 capsular antigen incorporated into adenovirus capsid. *Hum Gene Ther.* 2010; 21(7):891–901.

16. Branger C.G., Sun W., Torres-Escobar A., Perry R., Roland K.L., Fetherston J., Curtiss R., III. Evaluation of Psn, HmuR and a modified LcrV protein delivered to mice by live attenuated *Salmonella* as a vaccine against bubonic and pneumonic *Yersinia pestis* challenge. *Vaccine.* 2010; 29:274–82.

17. Caulfield A.J., Latham W.W. Substrates of the plasminogen activator protease of *Yersinia pestis*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 954:253–60.

18. Cooper A.M., Khader S. IL-12p40: an inherently agonistic cytokine. *Trends Immunol.* 2007; 28:33–8.

19. Covert B.A., Spencer J.S., Orme I.M., Belisle J.T. The application of proteomics in defining the T-cell antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Proteomic.* 2001; 1(4):574–86.

20. Cowan C., Jones H.A., Kaya Y.H., Perry R.D., Straley S.C. Invasion of epithelial cells by *Yersinia pestis*: evidence for a *Y. pestis*-specific invasin. *Infect Immun.* 2000; 68(8):4523–30.

21. Dabbagh K., Dahl M.E., Stepick-Biek P., Lewis D.B. Toll-like receptor 4 is required for optimal development of Th2 immune responses: role of dendritic cells. *J. Immunol.* 2002; 168:4524–7.

22. Dziarski R. Innate immunity. Shaechter's Mechanisms of Microbial Disease. 4th ed. Engelberg R., DiRita V., editors. Lippincott: Williams & Wilkins; 2006. P. 66–89.

23. Eisenbarth S.C., Piggott D.A., Huleatt J.W., Visintin I., Herrick C.A., Bottomly K. Lipopolysaccharide-enhanced Toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J. Exp. Med.* 2002; 196:1645–51.

24. Erova T.E., Rosenzweig J.A., Sha J., Suarez G., Sierra J.C., Kirtley M.L., van Lier C.S., Telepnev M.V., Motin V.L., Chopra A.K. Evaluation of protective potential of *Yersinia pestis* outer membrane protein antigens as possible candidates for a new-generation recombinant plague vaccine. *Clin. Vaccine Immunol.* 2013; 20(2):227–38.

25. Gelman A.E., Zhang J., Choi Y., Turka L.A. Toll-like receptor ligands directly promote activated CD4 T cell survival. *J. Immunol.* 2004; 172:6065–73.

26. Girard G., Robic J. Vaccination pesteuse par germes vivants (virus vaccine EV) Trois anneés de l'application a Madagascar. *Bull. Acad. Med.* 1938; 120:54–60.

27. Hines J., Skizypek E., Kajava A.V. Structure-function analysis of *Yersinia pestis* YopM's interaction with α -thrombin to rule on its significance in systemic plague and to model YopM's mechanism of binding host proteins. *Microb. Pathog.* 2001; 30(4):193–209.

28. Jones A., Bosio C., Duffy A., Goodyear A., Schriefer M., Dow S. Protection against pneumonic plague following oral immunization with a non-replicating vaccine. *Vaccine.* 2010; 28:5924–9.

29. Khader S., Partida-Sanchez S., Bell G., Jelley-Gibbs D., Swain S., Pearl J., Ghilardi N., Desauvage F., Lund F., Cooper A. Interleukin 12p40 is required for dendritic cell migration and T cell priming after *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J. Exp. Med.* 2006; 203:1805–15.

30. Kumar D., Kirimanjeswara G., Metzger D.W. Intranasal administration of an inactivated *Yersinia pestis* vaccine with interleukin-12 generates protective immunity against pneumonic plague. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 18(11):1925–35.

31. Lahteemaki K., Kukkonen M., Korhonen T.K. Pia surface protease/adhesin of *Yersinia pestis* mediates bacterial invasion into human endothelial cells. *FEMS Lett.* 2001; 504(7):69–72.

32. Li B., Yang R. Interaction between *Yersinia pestis* and the host immune system. *Infect. Immun.* 2008; 76(5):1804–11.

33. Mellado-Sanchez G., Ramirez K., Drachenberg C.B., Diaz-McNair J., Rodriguez A.L., Galen J.E., Nataro J.P., Pasetti M.F. Characterization of systemic and pneumonic murine models of plague infection using a conditionally virulent strain. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 36:113–28.

34. Montminy S.W., Khan N., McGrath S., Walkowicz M.J., Sharp F., Conlon J.E., Fukase K., Kusumoto S., Sweet C., Miyake K., Akira S., Cotter R.J., Goguen J.D., Lien E. Virulence factors of *Yersinia pestis* are overcome by a strong lipopolysaccharide response. *Nat. Immunol.* 2006; 7(10):1066–73.

35. Navarro L., Alto N.M., Dixon J.E. Functions of the *Yersinia* effector proteins in inhibiting host immune responses. *Curr. Opin. Microbiol.* 2005; 8(1):21–7.

36. Parent M.A., Berggren K.N., Kummer L.W., Wilhelm L.B., Szaba F.M., Mullarky I.K., Smiley S.T. Cell-mediated protection against pulmonary *Yersinia pestis* infection. *Infect. Immun.* 2005; 73:7304–10.

37. Parent M.A., Wilhelm L.B., Kummer L.W., Szaba F.M., Mullarky I.K., Smiley S.T. Gamma interferon, tumor necrosis factor alpha, and nitric oxide synthase 2, key elements of cellular immunity, perform critical protective functions during humoral defense against lethal pulmonary *Yersinia pestis* infection. *Infect. Immun.* 2006; 74:3381–6.

38. Quenee L.E., Hermanas T.M., Ciletti N., Louvel H., Miller N.C., Elli D., Blaylock B., Mitchell A., Schroeder J., Krausz T., Kanabrocki J., Schneewind O. Hereditary hemochromatosis re-

stores the virulence of plague vaccine strains. *J. Infect. Dis.* 2012; 7:1050–58.

39. Reisner B.S., Straley S.C. *Yersinia pestis* YopM: thrombin binding and overexpression. *Infect. Immun.* 1992; 60:5242–52.

40. Robinson W.H. Antigen arrays for antibody profiling. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2006; 10(1):67–72.

41. Robinson R.T., Khader S.A., Locksley R.M., Lien E., Smiley S.T., Cooper A.M. *Yersinia pestis* evades TLR4-dependent induction of IL-12(p40)2 by dendritic cells and subsequent cell migration. *J. Immunol.* 2008; 181:5560–7.

42. Sebbane F., Jarrett C.O., Gardner D., Long D., Hinnebusch B.J. Role of the *Yersinia pestis* plasminogen activator in the incidence of distinct septicemic and bubonic forms of flea-borne plague. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103:5526–30.

43. Spinner J.L., Cundiff J.A., Kobayashi S.D. *Yersinia pestis* type III secretion system-dependent inhibition of human polymorphonuclear leukocyte function. *Infect Immun.* 2008; 76(8): 3754–60.

44. Sun W., Roland K.L., Kuang X., Branger C.G., Curtiss R. III. *Yersinia pestis* with regulated delayed attenuation as a vaccine candidate to induce protective immunity against plague. *Infect. Immun.* 2010; 78:1304–13.

45. Sun W., Roland K.L., Curtiss R. 3rd. Developing live vaccines against *Yersinia pestis*. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2011; 5:614–27.

46. Telepnev M.V., Klimpel G.R., Haithcoat J., Knirel Y.A., Anisimov A.P., Motin V.L. Tetraacylated lipopolysaccharide of *Yersinia pestis* can inhibit multiple Toll-like receptor-mediated signaling pathways in human dendritic cells. *J. Infect. Dis.* 2009; 200:1694–702.

47. Viboud G.I., Bliska J.B. *Yersinia* outer proteins: role in modulation of host cell signaling responses and pathogenesis. *Annu Rev. Microbiol.* 2005; 59:69–89.

48. Wang Z., Zhou L., Qi Z., Zhang Q., Dai R., Yang Y., Cui B., Wang H., Yang R., Wang X. Long-term observation of subunit vaccine F1-rV270 against *Yersinia pestis* in mice. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17(1):199–201.

49. Zauberman A., Cohen S., Mamroud E., Flashner Y., Tidhar A., Ber R., Elhanany E., Shafferman A., Velan B. Interaction of *Yersinia pestis* with macrophages: limitations in YopJ-dependent apoptosis. *Infect. Immun.* 2006; 74(6):3239–50.

50. Zauberman A., Tidhar A., Levy Y., Bar-Haim E., Halperin G., Flashner Y., Cohen S., Shafferman A., Mamroud E. *Yersinia pestis* Endowed with increased cytotoxicity is avirulent in a bubonic plague model and induces rapid protection against pneumonic plague. *PLoS ONE.* 2009; 4(6):e5938.

51. Zhou D., Han Y., Yang R. Molecular and physiological insights into plague transmission, virulence and etiology. *Microbes Infect.* 2006; 8:273–84.

52. *Yersin A.* La peste bubonique a Hong Kong. *Ann. Inst. Pasteur (Paris).* 1894; 8:662–7.

References

1. Byvalov A.A., Evstigneev V.I., Darmov I.V., Pimenov E.M. [Antigen composition of plague chemical vaccine]. RF Patent 2190424.

2. Ganin V. [The war on "black death": change from defense to offense]. *Nauka i zhizn'*. 2006; 7:17–24.

3. Dalvadyants S.M., Dubrovin M.Yu., Byvalov A.A., Dodonov N.P., Chicherin Yu.V., Evstigneev V.I., Pimenov E.V., Yerebin S.A., Dyatlov I.A., Kutyrev V.V. [A study of immunization against plague. Communication 3. Revaccination properties of the plague vaccine and the preparations of plague chemical vaccines for Hamadryas baboons]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2005; 89:62–7.

4. Dalvadyants S.M., Dyatlov I.A., Yerebin S.A., Schukovskaya T.N., Sayapina L.V., Sergeyeva G.M., Kutyrev V.V. [Plague immunization studies. Communication 4. An experience of volunteer revaccination with the "chemical" and live plague vaccines]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2006; 91:57–61.

5. Darmov I.V., Pogorel'sky I.P., Ezhov A.V., Mokhov D.A., Khonin A.Z. [Studies of immunobiological properties of an EV P2 *Y. pestis*-based dry live plague vaccine]. In: [Scientific Works Devoted to the 75th Anniversary of the Research Institute of Microbiology of the RF Ministry of Defense]. Kirov; 2003. P. 77.

6. Evstigneev V.I., Abdullin T.G. [Contribution of the Research Institute of Microbiology (the RF Ministry of Defense) to the development of the system providing for biological protection of RF military forces and population]. In: [Diagnostics, Treatment, and Prophylaxis of Infectious Diseases. Biotechnology. Veterinary]. Kirov, 1988. P. 3–10.

7. Korobkova E.I. [Live Anti-Plague Vaccine]. M.: Medgiz; 1956. 206 p.

8. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Kukleva L.M., Shavina N.Yu., Vinogradova N.A. [Comparative genetic characteristics of the vaccine strain *Yersinia pestis* EV and its proposed "virulent derivatives"]. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2009; 3:50–6.

9. Lebedev K.A., Ponyakina I.D. [Immunology of Pattern Recognition Receptor (Integral Immunology)]. M.: "LIBROKOM"; 2009. 256 p.

10. Supotnitsky M.V., Supotnitskaya N.S. [Notes on the History of Plague]. M.: Vuzovskaya kniga; 2006. Vol. 1. 468 p.

11. Airhart C.L., Rohde H.N., Howde C.J., Bohach G.A., Deobald C.F., Lee S.S., Minnich S.A. Lipid A mimetics are potent adjuvants for an intranasal pneumonic plague vaccine. *Vaccine.* 2008; 26:5554–61.

12. Albrecht M.T., Eyles J.E., Baillie L.W., Keane-Myers A.M. Immunogenicity and efficacy of an anthrax/plague DNA fusion vaccine in a mouse model. *FEMS Immunology & Medical Microbiology.* 2012;

65(3):505–9.

13. Amedei A., Nicolai E., Marino L., D'Elia M. Role of immune response in *Yersinia pestis* infection. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2011; 5(9):628–39.
14. Blisnick T., Ave P., Huerre M., Carniel E., Demeure C.E. Oral vaccination against bubonic plague using a live avirulent *Yersinia pseudotuberculosis* strain. *Infect. Immun.* 2008; 76(8):3808–16.
15. Boyer J.L., Sofer-Podesta C., Ang J., Hackett N.R., Chiuchio M.J., Senina S., Perlin D., Crystal R.G. Protective immunity against a lethal respiratory *Yersinia pestis* challenge induced by V antigen or the F1 capsular antigen incorporated into adenovirus capsid. *Hum Gene Ther.* 2010; 21(7):891–901.
16. Branger C.G., Sun W., Torres-Escobar A., Perry R., Roland K.L., Fetherston J., Curtiss R., III. Evaluation of Psn, HmuR and a modified LcrV protein delivered to mice by live attenuated *Salmonella* as a vaccine against bubonic and pneumonic *Yersinia pestis* challenge. *Vaccine.* 2010; 29:274–82.
17. Caulfield A.J., Latham W.W. Substrates of the plasminogen activator protease of *Yersinia pestis*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 954:253–60.
18. Cooper A.M., Khader S. IL-12p40: an inherently agonistic cytokine. *Trends Immunol.* 2007; 28:33–8.
19. Covert B.A., Spencer J.S., Orme I.M., Belisle J.T. The application of proteomics in defining the T-cell antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. *Proteomic.* 2001; 1(4):574–86.
20. Cowan C., Jones H.A., Kaya Y.H., Perry R.D., Straley S.C. Invasion of epithelial cells by *Yersinia pestis*: evidence for a *Y. pestis*-specific invasin. *Infect Immun.* 2000; 68(8):4523–30.
21. Dabbagh K., Dahl M.E., Stepick-Biek P., Lewis D.B. Toll-like receptor 4 is required for optimal development of Th2 immune responses: role of dendritic cells. *J. Immunol.* 2002; 168:4524–7.
22. Dziarski R. Innate immunity. Shacter's Mechanisms of Microbial Disease, 4th ed. Engelberg R., DiRita V., editors. Lippincott: Williams & Wilkins; 2006. P. 66–89.
23. Eisenbarth S.C., Piggott D.A., Huleatt J.W., Visintin I., Herrick C.A., Bottomly K. Lipopolysaccharide-enhanced Toll-like receptor 4-dependent T helper cell type 2 responses to inhaled antigen. *J. Exp. Med.* 2002; 196:1645–51.
24. Erova T.E., Rosenzweig J.A., Sha J., Suarez G., Sierra J.C., Kirtley M.L., van Lier C.S., Telepnev M.V., Motin V.L., Chopra A.K. Evaluation of protective potential of *Yersinia pestis* outer membrane protein antigens as possible candidates for a new-generation recombinant plague vaccine. *Clin. Vaccine Immunol.* 2013; 20(2):227–38.
25. Gelman A.E., Zhang J., Choi Y., Turka L.A. Toll-like receptor ligands directly promote activated CD4 T cell survival. *J. Immunol.* 2004; 172:6065–73.
26. Girard G., Robic J. Vaccination pesteuse par germs vivants (virus vaccine EV) Trois années de l'application a Madagascar. *Bull. Acad. Med.* 1938; 120:54–60.
27. Hines J., Skizypek E., Kajava A.V. Structure-function analysis of *Yersinia pestis* YopM's interaction with α -thrombin to rule on its significance in systemic plague and to model YopM's mechanism of binding host proteins. *Microb. Pathog.* 2001; 30(4):193–209.
28. Jones A., Bosio C., Duffy A., Goodyear A., Schriefer M., Dow S. Protection against pneumonic plague following oral immunization with a non-replicating vaccine. *Vaccine.* 2010; 28:5924–9.
29. Khader S., Partida-Sanchez S., Bell G., Jelley-Gibbs D., Swain S., Pearl J., Ghilardi N., Desauvage F., Lund F., Cooper A. Interleukin 12p40 is required for dendritic cell migration and T cell priming after *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J. Exp. Med.* 2006; 203:1805–15.
30. Kumar D., Kirimanjswara G., Metzger D.W. Intranasal administration of an inactivated *Yersinia pestis* vaccine with interleukin-12 generates protective immunity against pneumonic plague. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 18(11):1925–35.
31. Lahteemaki K., Kukkonen M., Korhonen T.K. Pia surface protease/adhesin of *Yersinia pestis* mediates bacterial invasion into human endothelial cells. *FEMS Lett.* 2001; 504(7):69–72.
32. Li B., Yang R. Interaction between *Yersinia pestis* and the host immune system. *Infect. Immun.* 2008; 76(5):1804–11.
33. Mellado-Sanchez G., Ramirez K., Drachenberg C.B., Diaz-McNair J., Rodriguez A.L., Galen J.E., Nataro J.P., Pasetti M.F. Characterization of systemic and pneumonic murine models of plague infection using a conditionally virulent strain. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 36:113–28.
34. Montminy S.W., Khan N., McGrath S., Walkowicz M.J., Sharp F., Conlon J.E., Fukase K., Kusumoto S., Sweet C., Miyake K., Akira S., Cotter R.J., Goguen J.D., Lien E. Virulence factors of *Yersinia pestis* are overcome by a strong lipopolysaccharide response. *Nat. Immunol.* 2006; 7(10):1066–73.
35. Navarro L., Alto N.M., Dixon J.E. Functions of the *Yersinia* effector proteins in inhibiting host immune responses. *Curr. Opin. Microbiol.* 2005; 8(1):21–7.
36. Parent M.A., Berggren K.N., Kummer L.W., Wilhelm L.B., Szaba F.M., Mullarky I.K., Smiley S.T. Cell-mediated protection against pulmonary *Yersinia pestis* infection. *Infect. Immun.* 2005; 73:7304–10.
37. Parent M.A., Wilhelm L.B., Kummer L.W., Szaba F.M., Mullarky I.K., Smiley S.T. Gamma interferon, tumor necrosis factor alpha, and nitric oxide synthase 2, key elements of cellular immunity, perform critical protective functions during humoral defense against lethal pulmonary *Yersinia pestis* infection. *Infect. Immun.* 2006; 74:3381–6.
38. Quenee L.E., Hermanas T.M., Ciletti N., Louvel H., Miller N.C., Elli D., Blaylock B., Mitchell A., Schroeder J., Krausz T., Kanabrocki J., Schneewind O. Hereditary hemochromatosis restores the virulence of plague vaccine strains. *J. Infect. Dis.* 2012; 7:1050–58.
39. Reisner B.S., Straley S.C. *Yersinia pestis* YopM: thrombin binding and overexpression. *Infect. Immun.* 1992; 60:5242–52.
40. Robinson W.H. Antigen arrays for antibody profiling. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2006; 10(1):67–72.
41. Robinson R.T., Khader S.A., Locksley R.M., Lien E., Smiley S.T., Cooper A.M. *Yersinia pestis* evades TLR4-dependent induction of IL-12(p40)2 by dendritic cells and subsequent cell migration. *J. Immunol.* 2008; 181:5560–7.
42. Sebbane F., Jarrett C.O., Gardner D., Long D., Hinnebusch B.J. Role of the *Yersinia pestis* plasminogen activator in the incidence of distinct septicemic and bubonic forms of flea-borne plague. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103:5526–30.
43. Spinner J.L., Cundiff J.A., Kobayashi S.D. *Yersinia pestis* type III secretion system-dependent inhibition of human polymorphonuclear leukocyte function. *Infect Immun.* 2008; 76(8): 3754–60.
44. Sun W., Roland K.L., Kuang X., Branger C.G., Curtiss R. III. *Yersinia pestis* with regulated delayed attenuation as a vaccine candidate to induce protective immunity against plague. *Infect. Immun.* 2010; 78:1304–13.
45. Sun W., Roland K.L., Curtiss R. 3rd. Developing live vaccines against *Yersinia pestis*. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2011; 5:614–27.
46. Telepnev M.V., Klimpel G.R., Haithcoat J., Knirel Y.A., Anisimov A.P., Motin V.L. Tetraacylated lipopolysaccharide of *Yersinia pestis* can inhibit multiple Toll-like receptor-mediated signaling pathways in human dendritic cells. *J. Infect. Dis.* 2009; 200:1694–702.
47. Viboud G.I., Bliska J.B. *Yersinia* outer proteins: role in modulation of host cell signaling responses and pathogenesis. *Annu Rev. Microbiol.* 2005; 59:69–89.
48. Wang Z., Zhou L., Qi Z., Zhang Q., Dai R., Yang Y., Cui B., Wang H., Yang R., Wang X. Long-term observation of subunit vaccine F1-rV270 against *Yersinia pestis* in mice. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17(1):199–201.
49. Zauberman A., Cohen S., Mamroud E., Flashner Y., Tidhar A., Ber R., Elhanany E., Shafferman A., Velan B. Interaction of *Yersinia pestis* with macrophages: limitations in YopJ-dependent apoptosis. *Infect. Immun.* 2006; 74(6):3239–50.
50. Zauberman A., Tidhar A., Levy Y., Bar-Haim E., Halperin G., Flashner Y., Cohen S., Shafferman A., Mamroud E. *Yersinia pestis* Endowed with increased cytotoxicity is avirulent in a bubonic plague model and induces rapid protection against pneumonic plague. *PLoS ONE.* 2009; 4(6):e5938.
51. Zhou D., Han Y., Yang R. Molecular and physiological insights into plague transmission, virulence and etiology. *Microbes Infect.* 2006; 8:273–84.
52. Yersin A. La peste bubonique a Hong Kong. *Ann. Inst. Pasteur (Paris).* 1894; 8:662–7.

Authors:

Bugorkova S.A., Devdariani Z.L., Shchukovskaya T.N., Kutyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru

Об авторах:

Бугоркова С.А., Девдариани З.Л., Щуковская Т.Н., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru

Поступила 27.06.13.