

1. Wstęp. 2. Wąglik (*Bacillus anthracis*). 2.1. Patogenność *Bacillus anthracis*. 2.2. Diagnostyka i leczenie wąglika. 3. Dżuma (*Yersinia pestis*). 3.1. Patogenność *Yersinia pestis*. 3.2. Diagnostyka i leczenie dżumy. 4. Tularemia (*Francisella tularensis*). 4.1. Patogenność *Francisella tularensis*. 4.2. Diagnostyka i leczenie tularemii. 5. Wirus Ebola. 5.1. Patogenność wirusa Ebola (Ebola Virus Disease – EVD). 5.2. Diagnostyka i leczenie gorączki krwotocznej EVD. 6. Podsumowanie

#### Deadly microbes – microbes used as a biological weapon

**Abstract:** Due to the development of civilization, people's needs and expectations increase. The global development of civilization, the desire of some countries to expand their borders and achieve a higher political, social and military influence, cause insecurity among the people. Security is one of the main factors for the proper functioning of individuals and whole societies. Currently, a major threat to people is terrorism. Especially dangerous is the use of biological weapons for this purpose, which significantly interferes with a sense of security and restricts the freedom of human activities. Currently, biological terrorism is a global threat associated with the use of weapons for political or religious reasons. The threat from radical religious fundamentalists is particularly dangerous.

The most common biological threat agents are microorganisms causing zoonoses, i.e. diseases which can be transmitted from animals to humans. The most dangerous are *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis* and *Francisella tularensis*. They are characterized by high virulence, ease of spread and the possibility to obtain and use them at low cost.

The aim of this paper is to characterize, based on the available literature, the most dangerous microorganisms which pose a potential threat to humans as biological warfare. The article also provides basic information on the diagnosis and treatment of diseases caused by pathogens which can be used in a bioterrorist attack.

1. Introduction. 2. Anthrax (*Bacillus anthracis*). 2.1. Pathogenicity of anthrax. 2.2. Diagnosis and treatment of anthrax. 3. Plague (*Yersinia pestis*). 3.1. Pathogenicity of *Yersinia pestis*. 3.2. Diagnosis and treatment of plague. 4. Tularemia (*Francisella tularensis*). 4.1. Pathogenicity of *Francisella tularensis*. 4.2. Diagnosis and treatment of *Francisella tularensis*. 5. Ebola virus. 5.1. Pathogenicity of Ebola virus. 5.2. Diagnosis and treatment of Ebola Virus Disease (EVD). 6. Summary

**Słowa kluczowe:** Broń biologiczna, mikroorganizmy, terroryzm, zagrożenie

**Key words:** Biological weapons, microorganisms, terrorism, threat

## 1. Wstęp

Dzisiejszy świat dostarcza ludzkości wiele wyzwań. W związku z ogromnym rozwojem cywilizacji potrzeby i oczekiwania ludzi są ogromne. Wiele udogodnień jakie współczesna cywilizacja oferuje ludziom, takich jak: dostępność zasobów naturalnych, nowinki technologiczne, coraz bardziej rozrastająca się sieć komunikacji czy nieograniczona możliwość przemieszczania się stwarza równocześnie obawy o zachowanie poczucia bezpieczeństwa. Bezpieczeństwo jest jednym z podstawowych czynników pozwalających na prawidłowe funkcjonowanie ludzi i całych społeczeństw. W obecnych czasach obserwuje się rosnące potrzeby militarne niektórych państw, dążenie do imperializmu i władzy totalitarnej. W znaczący sposób czynniki te powodują zachwianie poczucia bezpieczeństwa i ograniczają swobodę działania ludzi. Aktualnie wiele dyskusji w środowiskach politycznych, wojskowych i cywilnych wzbudza terroryzm jako zagrożenie globalne. Terroryzm

w najbardziej podstawowym znaczeniu kojarzony jest bowiem z użyciem lub groźbą użycia przemocy przede wszystkim w celach politycznych lub religijnych. Zagrożenie ze strony radykalnych fundamentalistów religijnych jest szczególnie niebezpieczne.

Wśród licznych mikroorganizmów wymienianych jako możliwe czynniki broni biologicznej, znaczny udział mają te, które wywołują u ludzi choroby odzwierzęce tzw. zoonozy. Do najczęściej wymienianych należą: pałeczka wąglika oraz pałeczki dżumy i tularemii [9]. Mikroorganizmy te są zaliczane w klasyfikacji CDC (Center for Disease Control), dotyczącej broni biologicznej do kategorii A tzn. odznaczają się znaczną zakaźnością i powodują wysoką śmiertelność. Patogeny te są rzadko spotykane w Stanach Zjednoczonych lecz ze względu na ogromne zagrożenie dla zdrowia publicznego wymagają specjalnych działań realizowanych przez rząd federalny [9].

Jedną z najbardziej szkodliwych bakterii służących jako potencjalna broń biologiczna jest wąglik.

\* Autor korespondencyjny: Karol Abramczyk, Zakład Mikrobiologii Rolniczej, Instytut Uprawy Nawożenia i Gleboznawstwa – Państwowy Instytut Badawczy, ul. Czartoryskich 8, 24-100 Puławy; tel. 814 786 960; e-mail: kabramczyk@iung.pulawy.pl

Patogen ten charakteryzuje się łatwością hodowli oraz zdolnością do tworzenia niezwykle odpornych na warunki środowiska form przetrwalnych, które są łatwe do transportu, przechowywania i rozproszenia jako bioaerozol [9, 18]. Zastosowanie bioaerozolu zawierającego przetrwalniki jest najskuteczniejszą metodą użycia *Bacillus anthracis* jako broni biologicznej, ponieważ jest szybka, prosta w użyciu i prowadzi do rozwoju najcięższej (płucnej) postaci węglik. Aby wywołać tą postać choroby wystarczy wchłonięcie 8 000 do 50 000 zarodników, a okres wylegania wynosi od 1–6 dni. Do śmierci w przypadkach nie leczonych dochodzi w ciągu 3–5 dni u 97% chorych [9, 13]. Przykładem na skuteczność użycia węglik jako broni biologicznej była awaria w zakładzie opracowującym i magazynującym broń biologiczną w Swierdłowsku (Rosja) w 1979 r. Do atmosfery przedostało się wówczas około 1–2 g zarodników węglik w formie aerozolu, powodując zakażenie postacią płucną 79 osób, z których 68 zmarło [13]. Według oceny Office of Technology Assessment Kongresu USA rozproszenie 100 kg zarodników *B. anthracis* nad Waszyngtonem mogłoby spowodować śmierć od 130 tysięcy do 3 milionów ludzi i jest porównywalne z wybuchem bomby wodorowej. Mimo, że nie potwierdzono dotąd transmisji węglik wśród ludzi przykłady te pokazują jak bardzo groźną i skuteczną bronią biologiczną jest węglik [13].

Kolejnym bardzo groźnym patogenem jest pałeczka dżumy – *Yersinia pestis*. „Zaletami” tej bakterii jako broni biologicznej jest jej wysoka zaraźliwość, łatwość w rozprzestrzenianiu się, powodowanie wysokiej śmiertelności i powszechna wrażliwość populacji z racji stosunkowo rzadkiego występowania dżumy w krajach rozwiniętych. Ponadto pałeczki dżumy w postaci aerozolu w świetle słonecznym zachowują swoją żywotność przez kilka godzin, a w glebie ponad 1 rok [12]. Pałeczki dżumy znane były jako broń biologiczna już od dawna. W 1346 roku Tatarzy oblegający twierdzę Kaffa na Półwyspie Krymskim zrezygnowali z oblężenia twierdzy z powodu wysokiej śmiertelności powodowanej przez dżumę (zakażenie przez gryzonie i pchły). Uciekając statkami do Konstantynopola, Genui, Wenecji i innych portów Morza Śródziemnego rozprzestrzenili tę chorobę [9]. Ostatnia większa epidemia dżumy miała miejsce w Mandżurii, w latach 1910–1911 gdzie zachorowało około 60 tys. ludzi. Podczas II wojny światowej również w Mandżurii Japończycy (tzw. oddział „Toro”) rozwinęli na znaczną skalę produkcję pałeczek dżumy oraz hodowlę pcheł i zarażonych szczurów. Skuteczność zadżumionych szczurów była następnie testowana wśród chińskich jeńców oraz chińskiej ludności z pobliskich 11 miast [9, 12]. Badania nad bronią biologiczną wykorzystującą pałeczki dżumy po II wojnie światowej prowadzili nadal USA i ZSRR. Stany Zjednoczone zaprzestały produkować broń biologiczną w postaci

*Y. pestis* w 1969 roku, natomiast w ZSSR produkcja taka była prowadzona co najmniej do 1992 roku. Trzeba nadmienić iż uczonym radzieckim udało się otrzymać genetycznie zmodyfikowaną pałeczkę dżumy, oporną na antybiotyki [9]. Pałeczki dżumy mogą być stosowane jako broń w postaci bioaerozolu i rozprzestrzeniać się drogą kropelkową gdyż dowiedziono, że istnieje możliwość transmisji zarazka z człowieka na człowieka. W przypadku użycia formy aerozolowej (dawka zakażająca wynosi 100 do 900 bakterii w aerozolu) po 1–6 dniach rozwiną się objawy ciężkiej infekcji układu oddechowego, a w pełnym obrazie klinicznym nieleczeni pacjenci umierają [9]. Powyższe fakty pozwalają stwierdzić iż pałeczki *Y. pestis* są obok węglik drugim wyjątkowo groźnym patogenem, który może być potencjalnie stosowany jako broń biologiczna.

*Francisella tularensis* również może być wykorzystana jako „klasyczny” arsenał broni biologicznej. Świadczą o tym takie cechy patogenu jak m.in.: duża szybkość rozprzestrzeniania się, wysoka zakaźność i wnikanie do organizmu ludzkiego wieloma drogami (np. skóra, błony śluzowe, układ pokarmowy, droga inhalacyjna) oraz wysoki współczynnik śmiertelności. Najgroźniejszą drogą zakażenia mogącą mieć skutki masowego rażenia jest droga inhalacyjna [59, 67]. Prace nad wykorzystaniem pałeczek *F. tularensis* jako broni biologicznej były prowadzone w USA, ZSRR i Japonii już przed II wojną światową. Istnieją dane, że bakterie te mogły być wykorzystane przez Rosjan w latach 1942–1943 podczas walk o Stalingrad. U żołnierzy walczących po obydwu stronach frontu w ówczesnym czasie notowano znaczną liczbę zachorowań na ciężkie zapalenie płuc [59]. Pałeczki tularemii testowane były także przez Japonię w Mandżurii w latach 1932–1945. Po II wojnie światowej w USA i ZSRR trwały jeszcze prace badawcze nad wykorzystaniem tych patogenów jako broni biologicznej. W Stanach Zjednoczonych zaprzestano badań i zniszczono wszystkie zapasy *F. tularensis* w 1973 r. W przypadku ZSRR badania trwały do roku 1990. Uzyskano wtedy warianty bakterii opornych na antybiotyki [59].

W przypadku wirusa gorączki krwotocznej (EVD – Ebola Virus Disease) brak jest danych literaturowych o wykorzystaniu tego patogenu jako broni biologicznej. Jednak cechy wirusa takie jak: wysoka patogenność i zakaźność, zdolność transmisji wśród ludzi, możliwość zakażenia wieloma drogami [42], niska dawka zakaźna (1–400 cząsteczek wirusa) oraz szybkość rozprzestrzeniania się [21] świadczą, o tym, że mikroorganizmy te mogą stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia ludności w przypadku użycia ich jako broni masowego rażenia. Ostatnio (2013 r.) notowanymi ogniskami gorączki krwotocznej były kraje Afryki Zachodniej (w Gwinei, Sierra Leone i Liberii), następnie w 2014 r. także w Senegalu i Nigerii. W tym samym czasie (23.10.2014 r.) zano-

towano pierwszy przypadek choroby wywołanej przez wirus Ebola w Mali. Zachorowania zarejestrowano też w Europie i w USA. Jednocześnie w Demokratycznej Republice Kongo miała miejsce kolejna, odrębna epidemia. Wydaje się, że głównym czynnikiem odpowiedzialnym za szerzenie zakażeń jest aktywność człowieka, a szczególnie jego migracja oraz coraz intensywniejsza ingerencja w dziką przyrodę [72].

Perspektywy użycia broni biologicznej w dzisiejszych czasach lub w przyszłości są bardzo niepokojące. Broń biologiczna charakteryzuje się stosunkowo niewielkimi kosztami produkcji (stąd bywa nazywana bronią masowego rażenia ubogich), dużą skutecznością, słabą wykrywalnością w początkowym etapie ataku oraz możliwością preparowania w szczególny sposób (np. przez modyfikacje genetyczne), aby zwiększyć śmiertelność lub zdolność do przetrwania w środowisku [13]. Biorąc pod uwagę aktualne problemy polityczne, społeczne, kulturowe i militarne na świecie możliwość użycia broni masowego rażenia w postaci ataku bioterrorystycznego wydaje się być bardzo realna i prawdopodobna.

Celem opracowania jest charakterystyka najbardziej niebezpiecznych mikroorganizmów, które stanowią potencjalne zagrożenie dla ludzi jako broń biologiczna.

## 2. Wąglik (*Bacillus anthracis*)

Pałeczka (d. laseczka) wąglika (*Bacillus anthracis*) została odkryta w pierwszej połowie XIX wieku. Forma wegetatywna to Gram-dodatnia, przetrwalnikująca bakteria [68]. *B. anthracis* wywołuje chorobę zakaźną o szczególnie ostrym przebiegu. Pałeczka ta stanowi źródło zakażenia dla zwierząt roślinożernych, a pośrednio dla mięsożernych i ludzi [18]. Dane epidemiologiczne wskazują, że w pierwszej połowie XX wieku wągliki stanowiły duże zagrożenie w Polsce. W latach 1923–1927 chorobę tą stwierdzono u 19 tys. zwierząt w 4,5 tys. gospodarstwach w Polsce, a u ludzi notowano w tym czasie około 60 zakażeń rocznie [55]. Najliczniejsze epidemie wąglika notowano w Polsce w latach 1950–1960. Szczególnie narażeni na tą chorobę byli ludzie, którzy zajmowali się obróbką towarów pochodzenia zwierzęcego lub pozostający w ich bezpośrednim kontakcie [55]. Na początku stulecia wągliki były poważnym problemem w Rosji. Zachorowania zwierząt wiązały się bezpośrednio z chorobą ludzi. Obserwowano tam 40–60 tys. przypadków rocznie wśród zwierząt i około 10–20 tys. zachorowań wśród ludzi ze śmiertelnością 25% [7]. W Europie wśród zwierząt naturalne epidemie wąglika występują obecnie we Włoszech [23]. Choroba ta występuje także endemicznie w Turcji [40], Indiach i Pakistanie [60], niektórych stanach USA i Chinach [64]. Obecnie wągliki występują bardzo rzadko i jest

traktowany jako odzwierzęca choroba ludzi. Według ekspertów, od momentu wybuchu w 2001 roku w USA epidemii tej choroby u ludzi, wągliki stały się bakterią niosącą masowe zagrożenie dla ludzkości [35].

### 2.1. Patogenność *Bacillus anthracis*

Optymalnym środowiskiem bytowania *B. anthracis* jest gleba. Z uwagi na zdolność wytwarzania przetrwalników (spor) wągliki mogą w niej pozostawać nawet kilkadziesiąt lat i charakteryzuje się dużą odpornością na niesprzyjające warunki środowiska [18]. Przetrwalniki, w przypadku opadów deszczu, mogą być wraz z wodą transportowane do zagłębień terenu i osadzać się na roślinach [18]. Zanieczyszczone rośliny stają się pożywieniem dla zwierząt roślinożernych, u których po pewnym czasie rozwijają się formy wegetatywne wąglika [68]. Formy wegetatywne *B. anthracis* bardzo szybko namnażają się w organizmie, przechodzą do krwi i płynów ustrojowych i w ciągu 2–4 dni powodują śmierć zwierzęcia. Następnie wraz z płynami ustrojowymi i krwią wypływają z padłych zwierząt do gleby i stają się źródłem kolejnych zakażeń zwierząt mięsożernych i ludzi [68]. Zjadliwość pałeczki jest związana z otoczką i zdolnością wytwarzania toksyny. Otoczką jest zbudowana z polimeru kwasu D-glutaminowego [51]. Natomiast toksyna *B. anthracis* składa się z trzech czynników: czynnika obrzęku (Edema factor) czynnika letalnego (Lethal factor) oraz antygeny ochronnego (Protective antigen) [47]. To właśnie toksyna wąglikowa powoduje pojawienie się objawów chorobowych i śmierć. Badania u naczelnych dowodzą, że toksyna wąglikowa obniża aktywność elektryczną kory mózgowej, co zaburza funkcjonowanie ośrodka oddechowego i może prowadzić do niedotlenienia, zapaści, wstrząsu i nagłej śmierci [1].

U ludzi, w zależności od drogi zakażenia, rozróżnia się trzy postaci wąglika: skórny, płucny i żołądkowo-jelitowy [38].

Najczęściej spotykaną postacią kliniczną jest postać skórny. Do zakażenia przetrwalnikami dochodzi przez skórę w zranionych miejscach. Wysokie zagrożenie chorobotwórcze tą postacią występuje u ludzi mających kontakt z chorymi lub padłymi zwierzętami oraz zajmujących się uprawą roli na terenach skażonych. W zranionym miejscu na skórze, po wnikięciu przetrwalników, pojawia się czarna plama ze strupem otoczona pęcherzami [38]. Rokowania co do wyleczenia postaci skórny wąglika zależą od umiejscowienia zmian. W przypadku kończyn często obserwuje się ustąpienie choroby po kilku tygodniach. Gdy zmiany występują w pobliżu głowy dochodzi do zakażenia krwi, posocznicy i najczęściej śmierci w ciągu kilku dni [68].

Na postać płucny wąglika najczęściej narażeni są ludzie bezpośrednio wdychający przetrwalniki wraz

z powietrzem oraz trudniący się obróbką surowców zwierzęcych (skóry, sierść, wełna) [38]. Objawy w postaci płucnej początkowo przypominają grypę lecz bardzo szybko pojawia się ostre zapalenie dróg oddechowych, które po kilku dniach przechodzi w ciężką niewydolność oddechową z towarzyszącą posocznicą. Nawet przy podawaniu antybiotyków śmierć następuje w ciągu kolejnych dwóch dni [38].

Do zachorowania na postać żołądkowo-jelitową u ludzi dochodzi najczęściej po spożyciu zakażonego mięsa. Objawami choroby są: bóle brzucha, gorączka, nudności, wymioty, krwawa biegunka. Ponad połowa chorujących osób (nawet 60%) na skutek toksemii umiera w ciągu 2–5 dni od momentu wystąpienia objawów [38].

Z uwagi na wysoką śmiertelność jaką niesie ze sobą *B. anthracis* ważne jest zapobieganie szerzeniu się choroby wśród zwierząt i ludzi. W przypadku zwierząt hodowlanych stosuje się izolację zakażonych sztuk, ubój sanitarny i utylizację (spalenie lub zakopanie) [38]. W poprzednich latach w celu zapobiegania szerzenia się *B. anthracis* stosowane było posypywanie zwłok wapnem chlorowanym, ale obecnie nie jest to zalecane [31].

Pomimo, że obecnie wąglik w Europie i Polsce nie występuje, to ze względu na ogromną zjadliwość i możliwość wykorzystania jako broń biologiczna, powinien pozostawać pod szczególną uwagą służb epidemiologicznych. Trzeba pamiętać, że przetrwalniki tej bakterii mogą przetrwać w glebie wiele lat i przez dziesięciolecia są zdolne do zakażenia zwierząt i ludzi.

## 2.2. Diagnostyka i leczenie wąglika

Rozpoznanie pojedynczego przypadku wąglika jest trudne. Na etiologię *B. anthracis* może wskazywać nagłe pojawienie się wielu zachorowań na ciężką, grypopodobną chorobę o piorunującym przebiegu i dużej śmiertelności. Zalecane w takim wypadku jest wykonanie radiogramu klatki piersiowej z poszerzeniem cienia śródpiersia [13]. Diagnostyka polega na pobraniu krwi (lub innych tkanek) i identyfikacji bakterii widocznych pod mikroskopem. Rozpoznanie zakażenia wąglikiem sugeruje obecność Gram-dodatnich pałeczek w rozmazie krwi barwionej metodą Grama oraz badanie anatomopatologiczne, wykazujące krwotoczne zapalenie śródpiersia, krwotoczne zapalenie węzłów chłonnych klatki piersiowej i krwotoczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest bardzo rzadkim powikłaniem pierwotnej infekcji, może jednak towarzyszyć nawet 50% postaci płucnej [13, 73]. W diagnostyce wąglika oraz innych chorób zakaźnych powszechnie stosowane są również techniki molekularne (np. amplifikacja DNA w łańcuchowej reakcji polimerazy PCR) [3].

W przypadku stwierdzenia zakażenia wąglikiem należy przeprowadzić badania nad lekoopornością gdyż istnieją szczepy *B. anthracis* odporne na wybrane antybiotyki. Do chwili przeprowadzenia badań nad lekoopornością należy zakładać, że użyty szczep jest odporny na penicyliny i tetracykliny. Po ustaleniu lekooporności należy podać najłatwiej dostępny i najmniej toksyczny antybiotyk, na który bakteria jest wrażliwa [73].

W leczeniu, w przypadku małej ilości zachorowań, wskazane jest podawanie antybiotyku w postaci doustnej: cyprofloksacyna – 400 mg *i.v.* co 12 godzin, do chwili ustalenia oporności, z ewentualną zmianą na antybiotyk o mniejszej toksyczności, czas leczenia – 60 dni. W przypadku masowych zachorowań (np. atak biologiczny) zaleca się leczenie doustne [73]. W leczeniu można rozważyć zastosowanie antybiotyków, na które *B. anthracis* mogą być wrażliwe. Są to: chloramfenikol, erytromycyna, klindamycyna, penicyliny, makrolidy, chlorowoderek wankomycyny, cefalosporyny I generacji [34]. Dostępna jest także bezkomórkowa, inaktywowana szczepionka przeciwko *B. anthracis*, która jest zarejestrowana od 1970 r. w USA (Bioport Corp. Michigan, USA) i jest stosowana jedynie w przypadku grup zawodowych szczególnie narażonych [73].

## 3. Dżuma (*Yersinia pestis*)

Rodzaj *Yersinia* należy do Gram-ujemnych pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* i obejmuje obecnie 15 gatunków, w tym trzy patogenne dla ssaków i człowieka: *Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica* oraz *Y. pestis*. Pałeczka dżumy, *Y. pestis* jest tlenową pałeczka mającą zdolność do namnażania się wewnątrz komórek gospodarza [11, 52]. Powoduje zakaźną, ogólnoustrojową chorobę o bardzo ciężkim przebiegu [11, 12]. Dżuma była notowana już w starożytności. Ostatnia pandemia tej choroby, która objęła swym zasięgiem na początku XX wieku prawie cały świat, rozpoczęła się w Chinach w 1860 roku [39]. Aktualnie, w postaci rezerwuaru wśród zwierząt, dżuma zachowała swe ogniska w: Wietnamie, Chinach, Indiach, Ameryce Północnej i Południowej, Afryce, na Madagaskarze i na terenach Stanów Zjednoczonych, gdzie obserwowano niewielkie epidemie tej choroby wśród ludzi [6, 39, 46, 62]. W Polsce zachorowań na dżumę nie notowano od ponad 250 lat, nie można jednak wykluczyć zawleczenia zakażenia przez osobę podróżującą na tereny, gdzie choroba ta występuje endemicznie [39].

### 3.1. Patogenność *Yersinia pestis*

Naturalnym rezerwuarem *Y. pestis* są głównie gryzoni (szczury, myszy, morniki), a także dziko żyjące zwierzęta, takie jak pieski preriowe czy wiewiórki [6, 66].

Istnieje możliwość przeniesienia drobnoustrojów za pośrednictwem pcheł szcurzych na ludzi i zwierzęta domowe (koty, psy). Wśród zwierząt domowych choroba może szerzyć się drogą kropelkową [6, 66]. Człowiek od zwierząt domowych może się zakazić poprzez pokąsanie, zadrapanie, bezpośredni kontakt [22]. Możliwą drogą zakażenia ludzi jest również kontakt z tkankami i płynami ustrojowymi padłych zwierząt, gdyż *Y. pestis* może w nich przeżyć nawet pół roku [52]. *Y. pestis* ma zdolność syntezy endotoksyny (lipopolisacharyd – LPS) oraz innych antygenów umożliwiających unikanie przez nią fagocytozy i warunkujących jej zjadliwość [20, 52, 58]. Wirulencję pałeczki warunkuje obecność trzech plazmidów charakterystycznych dla tego gatunku. Antygen otoczkowy (F1) pałeczki dżumy, kodowany przez plazmid pMT1 ma zdolność hamowania fagocytozy, natomiast plazmid pPCP1 syntetyzuje proteazę serynową, odpowiedzialną za wnikanie do komórek nabłonkowych żywiciela i możliwość zakażenia drogą inhalacyjną [11].

W przypadku pogryzienia człowieka przez chore zwierzę lub pchłę, pałeczki *Y. pestis* przez naczynia limfatyczne trafiają do pobliskich węzłów chłonnych, gdzie ulegają fagocytozie [52]. Następnie zarazki namnażają się w fagocytach, a po ich rozpadzie nabywają oporność na fagocytozę i mnożą się w tkankach gospodarza [12, 52]. W zajętych węzłach chłonnych obserwuje się rozpad struktur tkankowych, obfite nacieki obojętnochłonne, zmiany krwotoczne i martwicze oraz obecność licznych pałeczek dżumy [52]. Postępująca choroba obejmuje zmianami kolejne narządy, pojawia się endotoksemia prowadząca do wstrząsu. W części przypadków obserwowane jest zakażenie ogólnoustrojowe organizmu (posocznica) [52].

W zależności od drogi zakażenia rozróżnia się postaci pierwotne i wtórne dżumy. Do postaci pierwotnych należą: przy zakażeniu drogą śródskórną – postać dymienicza oraz posocznicowa, przy zakażeniu drogą kropelkową – postać płucna [39]. Natomiast do postaci wtórnych należą: posocznicowa, płucna oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, rozwijające się jako powikłanie dżumy dymienicznej [39].

Postać dymienicza dżumy jest stosunkowo łagodną i najczęściej występującą formą tej choroby. W postaci tej zarazki wnikają drogą śródskórną i umiejscawiają się w węzłach chłonnych pachwinowych, pachowych lub w okolicy szyi [6]. W ciągu kilku godzin zajęte węzły chłonne ulegają powiększeniu i powstają obrzęki. Porażone węzły chłonne wraz z obrzękami tworzą bolesne, owalne zmiany skórne nawet do 10 cm średnicy [12, 33, 52]. W miejscu wniknięcia zarazków pojawia się ropna krosta lub owrzodzenie, natomiast rzadko widoczne są objawy zapalenia naczyń limfatycznych [33, 52]. Czas wylegania choroby trwa od 2 do 8 dni i charakteryzuje się nagłym przebiegiem. Towarzyszyć temu mogą

osłabienie, dreszcze oraz bóle głowy [12, 33] a także: wysoka gorączka (38,5–40°C), zaburzenia świadomości (senność, pobudzenie), podwyższone tętno, powiększenie śledziony i wątroby oraz hipotensja [22, 52]. W przypadku zajęcia przez chorobę większych partii węzłów chłonnych następuje rozwój wtórnej posocznicy i śmierć w ciągu 2–4 dni [33]. W korzystnym przebiegu choroby stan chorego poprawia się po kilku dniach a zmiany skórne ulegają samowyleczeniu [22].

Postać posocznicowa charakteryzuje się bardzo gwałtownym przebiegiem. Nie obserwuje się zmian w węzłach chłonnych, natomiast szybko rozwija się niewydolność krążenia [52] oraz dolegliwości związane z układem pokarmowym (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka) [66].

Postać płucna dżumy przebiega w formie pierwotnego lub wtórnego zapalenia płuc. Pierwotna postać dżumy płucnej rozwija się po wniknięciu do organizmu zarazków przenoszonych przez chore zwierzęta lub ludzi drogą kropelkową. Okres wylegania tej postaci trwa 1–6 dni [52]. Choroba rozpoczyna się nagłą gorączką i kaszlem, następnie obserwuje się ciężkie zapalenie płuc z ostrą niewydolnością oddechową i krążeniową [33]. Objawom niewydolności oddechowej towarzyszą bóle brzucha, nudności i wymioty [33]. Postać pierwotna dżumy od postaci wtórnej różni się brakiem występowania dymienic (obrzęki zapalne węzłów chłonnych) [52, 66].

Wtórna postać dżumy płucnej występuje stosunkowo rzadko i rozwija się wskutek zakażenia płuc drogą rozsiewu hematogenego (przez naczynia krwionośne) [52]. O rozwoju tej formy choroby świadczą: pojawienie się osłabienia, bólu w klatce piersiowej, kaszlu oraz odkrztuszanie krwistej lub wodnistej płwociny [66].

Z uwagi na dużą liczebność pałeczek *Y. pestis* w płwocinie w przebiegu postaci płucnej (pierwotnej i wtórnej) chory stanowi dużo większe zagrożenie zakaźne dla otoczenia niż w przypadku postaci dymienicznej i posocznicowej [52].

Śmiertelność na dżumę płucną przy braku antybiotykoterapii sięgała nawet 100% (Los Angeles w 1924 r.) [69]. W obecnych czasach śmiertelność zmniejszyła się o połowę a wyleczenie uwarunkowane jest podaniem odpowiedniego antybiotyku w pierwszym dniu choroby [33, 66]. Do bardzo rzadkich postaci dżumy należy zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (wtórne w postaci dymienicznej) oraz zapalenie migdałów i gardła w formie ostrej anginy z dużym stanem zapalnym szyjnych węzłów chłonnych [52].

### 3.2. Diagnostyka i leczenie dżumy

Pałeczka dżumy jest niebezpiecznym patogenem, który był przyczyną wielu ofiar w ludziach i nadal stanowi potencjalne duże zagrożenie dla społeczeństwa.

Terminowe, szybkie i niezawodne wykrywanie zarazka *Y. pestis* jest zatem sprawą kluczową. W obrazie klinicznym rozpoznanie dżumy obejmuje wydzielenie czystej kultury *Y. pestis* i określenie liczebności komórek bakteryjnych. Swoista diagnostyka bakteriologiczna obejmuje badanie kału, płynu otrzewnowego, materiału z ropni, aspiratów z dymienic, krwi obwodowej, płwociny lub płynu mózgowo rdzeniowego, zależnie od postaci klinicznej [27, 33]. Metody badania materiału mikrobiologicznego na obecność pałeczek dżumy nie odbiegają od standardowych metod badania pałeczek jelitowych. Posiewy wykonywane w warunkach tlenowych na standardowe podłoża mikrobiologiczne np. na podłożo Mac Konkeya powszechnie używane w posiewach pałeczek z rodziny *Enterobacteriaceae* (wzrost po 24–48 godzinach) [53]. Dobrym rozwiązaniem jest zastosowanie wysoce wybiórczego podłoża CIN (zawierającego cefsulodynę, irgasan i nowobiocynę), które hamuje wzrost innych bakterii [53] oraz wykorzystanie lizy komórek przez bakteriofagi [62]. Szybką i czułą metodą wykrywania komórek *Y. pestis* jest również zastosowanie różnych wariantów metod genetycznych. Jedną z nich jest łańcuchowa reakcja polimerazy w czasie rzeczywistym qPCR (Real-time PCR) [62].

W leczeniu dżumy ważna jest antybiotykoterapia oraz szybkie zwalczanie pojawiających się dysfunkcji ogólnoustrojowych. *Y. pestis* jest wrażliwa na streptomycynę i gentamycynę, którą podaje się z wyboru kobietom w ciąży. Antybiotykami stosowanymi w leczeniu są także ciprofloksacyna, doksyicyklina oraz chloramfenikol [27]. Antybiotyk należy podać jak najszybciej. W obecnych zaleceniach jest to gentamycyna podawana domięśniowo przez 10 dni [12, 27, 33, 52]. Jednocześnie powinno się kontrolować szybko rozwijające się zakażenie ogólnoustrojowe organizmu (posocznica) [52]. W niektórych przypadkach konieczne jest wspomaganie oddechu i podanie leków presyjnych [22, 33]. W przypadku zachorowań na dużą skalę (atak biologiczny) stosuje się alternatywne schematy leczenia, obejmujące leki stosowane doustnie: doksyicyklinę ( $2 \times 100$  mg), ciprofloksacynę ( $2 \times 500$  mg) lub chloramfenikol [33].

#### 4. Tularemia (*Francisella tularensis*)

Po raz pierwszy tularemia została opisana w Japonii w 1837 roku. Bakterie początkowo były zaliczane do rodzaju *Brucella*, następnie *Pasteurella* a od 1947 roku zaliczono je do nowo utworzonego rodzaju – *Francisella*. Nazwa patogenu pochodzi od nazwiska Edwarda Francisa, który zajmował się tularemią [28].

Tularemia (dżuma gryzoni) to odzwierzęca choroba zakaźna o ostrym przebiegu. Czynnikiem etiologicznym choroby jest Gram-ujemna, względnie tlenowa pałeczka

*Francisella tularensis*, należąca do rodziny *Francisellaceae* [56, 67]. Jak podaje Steiner i wsp. [65] ma ona zdolność namnażania się wewnątrz komórek gospodarza i może być obecna w cytoplazmie komórkowej.

Obecnie *F. tularensis* występuje jedynie na terenach wiejskich w Ameryce Północnej, Europie i Azji. W Polsce, w 1996 roku, u 0,13% pracowników służby leśnej w Białowieskim Parku Narodowym odnotowano obecność swoistych przeciwciał, natomiast w 2000 roku przeciwciał przeciwko *F. tularensis* już nie stwierdzono [50].

Optymalną temperaturą wzrostu *F. tularensis* jest 30–35°C. Pałeczki są wrażliwe na wysoką temperaturę i ogrzewanie (giną w ciągu 10 min. w 58°C) oraz środki dezynfekcyjne [9, 59]. Mogą przeżywać w zbiornikach wodnych i glebie nawet do 3 miesięcy, a w wybranych produktach spożywczych od 14 do 133 dni [9].

#### 4.1. Patogenność *Francisella tularensis*

Rezerwuarem *F. tularensis* są głównie gryzonie (myszy, wiewiórki, zające, króliki) [59], które mogą się zakażać poprzez ukąszenia komarów, much lub kleszczy, a także kontakt ze skażonym środowiskiem [17, 67]. Ponadto infekcji mogą ulegać m.in. ryby, łasice, lisy, norki, owce, koty, psy, konie, świnie oraz ponad 25 gatunków ptactwa [28]. Wśród ludzi szczególnie narażeni na zakażenie są myśliwi, rolnicy, leśnicy, pracownicy zakładów futrzarskich, garbarze, rzeźnicy, służba weterynaryjna oraz pracownicy laboratoriów [24, 57]. Pałeczka tularemii posiada ogromne możliwości zakażenia organizmu różnymi drogami. Człowiek zakaża się poprzez bezpośredni kontakt z chorym zwierzęciem lub jego tkankami. Zarazki dostają się do organizmu przez skórę lub błony śluzowe. Zakażenie może nastąpić również drogą inhalacyjną (skażony pył roślinny i zwierzęcy), pokarmową (spożycie zakażonej żywności, wody) oraz przez spojówki [17, 67]. Źródłem i rezerwuarem *F. tularensis* są także kleszcze. Zagrożeniem nie jest ukąszenie tych owadów lecz wcieranie w skórę ich odchodów [10].

U ludzi objawy kliniczne tularemii mogą się różnić w zależności od liczebności bakterii i stopnia ich wirulencji oraz drogi dostania się do organizmu i odporności człowieka [28]. Do zakażenia może dochodzić wieloma drogami. Jedną z najbardziej niebezpiecznych, z powodu łatwości rozprzestrzeniania się, jest inhalacja aerozolu [65]. Rozpoznanych jest 6 postaci klinicznych tularemii [59].

Postać wrzodząco-węzłowa stanowi 45–85% wszystkich przypadków tej choroby. Zakażenie następuje przez kontakt z chorymi zwierzętami. W miejscu wniknięcia zarazków powstają początkowo małe zaczerwienione grudki, które po ok. 2 dniach przekształcają się we wrzody [59]. Po okresie inkubacji (5–6 dni) obserwuje się bóle mięśni i głowy, dreszcze

oraz gorączkę. Pałeczki przedostają się następnie do węzłów chłonnych i za pośrednictwem układu chłonnego do płuc, wątroby, śledziony, nerek, czasami również mózgu [59].

Postać durowa tularemii występuje w mniej niż 5% przypadków [59]. Zakażenie następuje drogą pokarmową poprzez spożycie skażonej żywności. Chory odczuwa osłabienie i objawy ze strony układu pokarmowego (nudności, biegunka). Często występują bóle mięśni i głowy, kaszel i gorączka do 40°C. U większości pacjentów (50–80%) stwierdza się zapalenie płuc i duszności. Śmiertelność tej postaci choroby sięga 50% [59].

Postać płucna podobnie jak durowa występuje rzadko (mniej niż 5% przypadków) lecz jest najostrejszą formą tularemii. Do zakażenia dochodzi drogą inhalacyjną lub w wyniku powikłań innych postaci tej choroby [59]. Choroba ma zazwyczaj przebieg ostry lub przewlekły a jej objawy są następujące: wysoka gorączka, bóle mięśni i głowy, dreszcze, suchy kaszel, zapalenie gardła, ból w klatce piersiowej oraz ostre zapalenie płuc z wysiękami w jamie opłucnej [59, 14].

W postaci żołądkowo-jelitowej zakażenie następuje poprzez spożycie skażonej żywności i wody. Powstaje zapalenie jelit i miejscowe owrzodzenia o intensywności zależnej od stopnia inwazji zarazków [59, 67].

Postać oczno-węzłowa występuje stosunkowo rzadko a droga zakażenia prowadzi przez spojówki oczu, które ulegają owrzodzeniu. Drobnoustroje przedostają się do okolicznych węzłów chłonnych i powodują ich zapalenie [59].

Postać anginowa stanowi mniej niż 5% wszystkich przypadków tularemii. Zakażenie następuje poprzez spożycie skażonej wody lub jedzenia. Objawami tej formy choroby są: silne zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła oraz powstawanie miejscowych owrzodzeń [59, 67]. Towarzyszy temu powiększenie szyjnych węzłów chłonnych, gorączka, bóle mięśni i dreszcze.

#### 4.2. Diagnostyka i leczenie *Francisella tularensis*

Działania profilaktyczne w przypadku tularemii sprowadzają się do ograniczania źródeł zakażenia (unieszkodliwianie gryzoni i kleszczy) oraz przestrzegania zasad BHP w grupie zawodów szczególnie narażonych (np. rolnik, leśnik) [56]. We właściwej profilaktyce wszystkich chorób odzwierzęcych, w tym tularemii, ważne jest współdziałanie służby zdrowia i pracowników weterynaryjnych. Umożliwia to skuteczną walkę z chorobą [43].

Diagnoza kliniczna tularemii może być problematyczna lub bardzo utrudniona, ponieważ jest to stosunkowo rzadkie zakażenie z niespecyficznymi objawami. Często lekarze pracujący na terenach nieendemicznych mają duże trudności w rozpoznaniu choroby. Do badań laboratoryjnych często pobiera się materiał z biopsji

węzłów chłonnych, krew, mocz, wymazy z gardła i ran, płyn opłucnowy itp. [43].

Mimo że *F. tularensis* mogą być hodowane w warunkach laboratoryjnych, istnieją duże trudności w izolacji czystych kultur tych bakterii [36]. Laboratoria muszą spełniać wymogi 2 klasy bezpieczeństwa biologicznego (BSL-2). Ze względu na te wymagania tylko kilkanaście laboratoriów klinicznych na świecie może rutynowo wykonywać izolację *F. tularensis* [43].

Jedną ze skutecznych metod laboratoryjnych stosowanych w diagnostyce tularemii jest wykrywanie swoistych przeciwciał IgG i IgM, np. testem immunoenzymatycznym ELISA. Testy ELISA mogą być także wykorzystywane do wykrywania tych bakterii w tkankach zwierząt i próbkach środowiskowych. Są to metody bardzo wiarygodne ponieważ wzrost miana IgG świadczy o zakażeniu, natomiast obecność IgM informuje o aktualnej, nieodległej w czasie infekcji [36, 65].

Bakterie *F. tularensis* mają zdolność produkcji beta-laktamaz rozkładających antybiotyki beta-laktamowe (penicyliny, cefalosporyny, karbapenemy). Są one również odporne na klindamycynę i makrolidy. Zarazek wykazuje wrażliwość na teracykliny, fluorochinolony, chloramfenikol i aminoglikozydy [15, 44, 45]. Przy bezpośrednim kontakcie z osobą chorą nie jest konieczne podawanie antybiotyku, ponieważ tularemia nie przenosi się z człowieka na człowieka [43]. Jednak przy kontakcie z zakażonym materiałem oraz w przypadku wystąpieniu objawów grypopodobnych chorzy poddawani są antybiotykoterapii. Profilaktyczne podawanie antybiotyków jest efektywne jedynie wtedy, gdy rozpocznie się w ciągu 24 godzin po ekspozycji [15, 41].

W przypadku osób narażonych na zakażenie istnieje możliwość zastosowania szczepionki przeciwko *F. tularensis*. Szczepionka LVS (Live Vaccine Strain) zawierająca żywy szczep *F. tularensis* jest jedyną szczepionką zapobiegającą tularemii. Jednak z powodu prac trwających nad wprowadzeniem jej do obrotu nie jest jeszcze w pełni dostępna [44].

#### 5. Wirus Ebola

Wirus Ebola należy do rodziny *Filoviridae* (łac. *Filus*: nić). Wirusy te mają wydłużony kształt o wymiarach ok. 80 × 800–1400 nm. Zbudowane są z pojedynczej nici RNA a wykształcony nukleokapsyd posiada osłonkę [72]. Wirus Ebola został po raz pierwszy wyizolowany w 1976 roku w Zairze (obecnie Demokratyczna Republika Konga), w pobliżu rzeki o tej samej nazwie. W tym samym czasie pierwsze przypadki zachorowań wystąpiły w Sudanie [25].

W skład rodziny *Filoviridae* wchodzi 5 gatunków wirusów: wirus Bundibugyo (BDBV), wirus Sudan (SUDV), wirus Tai Forest (TAFV), wirus Ebola (EBOV,

dawniej Zair), wirus Reston (REBOV). Wszystkie gatunki (oprócz wirusa Reston), występują w Afryce i wywołują choroby u ludzi [48]. Możliwość zachorowania na gorączkę krwotoczną EVD na terytorium Polski jest niewielka lecz istnieje możliwość zawleczenia choroby z krajów afrykańskich [72]. Rozwój epidemii wirusa Ebola obserwowany jest głównie w krajach afrykańskich takich jak: Nigeria, Sierra Leone i Liberia (odnotowano tam 22 tys. przypadków EVD, w tym 9 tys. zgonów) oraz Gwinea (49 przypadków) [63]. Notowano także pojedyncze przypadki w Wielkiej Brytanii i Stanach Zjednoczonych [71].

### 5.1. Patogenność wirusa Ebola

Naturalnym rezerwuarem wirusa EVD są nietoperze owocożerne, u których nie stwierdza się objawów chorobowych a także gryzonie i małpy (szympansy, goryle) [49]. Wirusem można zarazić się przez kontakt z krwią, płynami ustrojowymi, wydalaminami osób już wcześniej zakażonych. Do zakażenia może także dojść drogą pokarmową, przez uszkodzoną skórę i nienaruszone błony śluzowe [42, 71]. Chore lub padłe zwierzęta mogą również być przyczyną infekcji wśród ludzi. W przypadku epidemii choroba przenosi się z człowieka na człowieka [4].

Dawka zakaźna dla człowieka jest stosunkowo niska lecz nie została jeszcze dokładnie ustalona. Przypuszcza się, że może to być od 1 do 10 cząsteczek wirusa [21] lub nawet 400 cząsteczek [37]. Ebola jest wirusem wywołującym gorączkę krwotoczną (Viral Haemorrhagic Fever – VHF) o ostrym przebiegu. Choroba ta jest uważana za wysoce zakaźną [42]. Gorączka krwotoczna jest ostro przebiegającą chorobą ogólnoustrojową. Inkubacja choroby trwa 2–21 dni a w niektórych przypadkach nawet 25 dni [70].

Objawy EVD obserwuje się zwykle w 4–8 dniu od zakażenia [2]. Początek choroby ma charakter objawów grypopodobnych tj. bóle stawów i mięśni, dreszcze, gorączka, ucisk i ból w klatce piersiowej, brak łaknienia, nudności, wymioty i biegunka. U około połowy zainfekowanych osób wymioty i biegunki są krwiste co powoduje odwodnienie organizmu i znaczną utratę masy ciała [70].

Czasami obserwowana jest chwilowa poprawa stanu zdrowia lecz potem następuje niewydolność wielonarządowa oraz wstrząs, który może zakończyć się śmiercią [48]. Wzmożona obecność wirusa Ebola w różnych tkankach i narządach jest wspomagana poprzez upośledzenie układu immunologicznego [32]. Jak podaje Dowell i wsp. [16] możliwość zakażenia rośnie wraz z przebiegiem choroby i jest najwyższa w jej końcowej fazie oraz po śmierci pacjenta. Śmierć następuje głównie z powodu dysfunkcji wielu narządów. Zazwyczaj dochodzi również do znacznego spadku ciśnienia tę-

niczego i martwicy ogniskowej komórek [26]. Blisko w 50% przypadków infekcji obserwowane są objawy krwotoczne a śmiertelność choroby wśród osób zakażonych wynosi zazwyczaj ponad 80%. Nawet w przypadku osób hospitalizowanych i leczonych prawie połowa chorych umiera [61].

### 5.2. Diagnostyka i leczenie gorączki krwotocznej EVD

Objawy gorączki krwotocznej w pierwszej fazie choroby są niespecyficzne (ból głowy, mięśni i brzucha, gorączka, wymioty i biegunka) i podobne do symptomów duru brzuszego czy malarii [54]. Z powodu niespecyficznych objawów potwierdzenie, że chorobę wywołał wirus Ebola wymaga specjalnych badań. W tym celu stosuje się testy: do wykrywania antygeny, test immunosorpcyjny (ELISA) do wykrywania przeciwciał IgG, IgM, test odwrotnej transkryptazy reakcji łańcuchowej polimerazy (RT-PCR) oraz test neutralizacji surowicy. Stosuje się także hodowle komórkowe wirusa EVD [19].

Nie istnieje lek przeciwwirusowy, który mógłby być zastosowany w razie wystąpienia zakażenia wirusem Ebola. W razie wykrycia infekcji osoby chore powinny być niezwłocznie poddane izolacji i obserwacji a także ścisłej opiece lekarskiej. Należy zmniejszyć ryzyko zakażenia i rozprzestrzeniania się wirusa wśród ludzi [42].

Ze względu na brak możliwości stosowania specyficznych leków przeciw wirusowi Ebola leczenie polega na uzupełnianiu płynów ustrojowych aby nie dopuścić do odwodnienia organizmu. Podaje się antybiotyki, leki przeciwwgrzybicze i przeciwzakrzepowe. Należy również zaznaczyć, że szczepionka przeciwko EVD jest jeszcze w fazie testów i nie ma potwierdzenia jej skuteczności [42].

## 6. Podsumowanie

Wśród licznych mikroorganizmów wymienianych jako czynniki broni biologicznej, stanowiących ogromne zagrożenie dla ludzi największy udział mają te, które wywołują choroby odzwierzęce (zoonozy). Do najczęściej wymienianych należą: *Bacillus anthracis*, *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*. Charakteryzują się one znaczną zakaźnością i powodują wysoką śmiertelność. Z uwagi na ogromne zagrożenie dla zdrowia publicznego, wymagają specjalnych działań profilaktycznych, diagnostycznych i szybkiego leczenia.

Mimo iż choroby te występują endemicznie to konieczny jest monitoring występowania ognisk tych chorób i trafna identyfikacja czynnika etiologicznego. Szczególną uwagę należy zwrócić na możliwość wykorzystania mikroorganizmów jako broni biologicznej ponieważ groźba ich użycia obecnie i w przyszłości



jest bardzo prawdopodobna. W związku z powyższym pożądaną jest utrzymywanie na jak najwyższym poziomie funkcjonowania wszelkich procedur związanych z ochroną ludności przed atakami bioterrorystycznymi.

#### Podziękowania

Opracowanie wykonano w ramach realizacji zadanie 1.4. Ocena i kształtowanie bioróżnorodności środowiska glebowego oraz aktywności mikrobiologicznej gleb z uwzględnieniem różnych warunków siedliskowych i systemów gospodarowania. Program Wieloletni IUNG-PIB na lata (2016–2020).

#### Piśmiennictwo

- Arciuch H.: Stale aktualne zagrożenie węglik. *Przegl. Epid.* **55**, 169–179 (2001)
- Bah E.I., Fowler R.A. i wsp.: Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. *New Eng. J. Med.* **372**, 40–47 (2014)
- Bartkowiak J.: Badania molekularne w rozpoznawaniu i różnicowaniu chorób zakaźnych. *Przegl. Epid.* **57**, 381–389 (2003)
- Bausch D.G., Towner J.S., Dowell S.F. i wsp.: Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites. *J. Infect. Dis.* **196**, 142–147 (2007)
- Bente D., Gren J., Strong J.E., Feldmann H.: Disease modeling for Ebola and Marburg viruses. *Dis. Models Mech.* **2**, 12–17 (2009)
- Chantau S., Ratsifasoamanana L., Rosoamanana B., Rahalison L., Randrianbelosoa J., Roux J. i wsp.: Plague reemerging disease in Madagascar. *Emerg. Infect. Dis.* **4**, 101–104 (1998)
- Cherkasskiy B.L.: A national register of historic and contemporary anthrax foci. *J. Appl. Microbiol.* **87**, 192–195 (1999)
- Chomiczewski K.: Zagrożenie bioterroryzmem. *Przegl. Epid.* **57**, 349–353 (2002)
- Chomiczewski K.: Patogeny zwierzęce jako broń biologiczna. *Przegl. Epid.* **57**, 355–361 (2003)
- Cisak E., Chmielewska-Badora J., Zwoliński J., Dutkiewicz J.: Choroby przenoszone przez kleszcze. *Med. Ogol.* **14**, 280–289 (2008)
- 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.* **68**, 4523–4530 (2000)
- Daniszewski P.: Dżuma (*Yersinia pestis*) – jako broń biologiczna. *Intern. Letter Soc. Human. Sciences*, **9**, 84–94 (2013)
- Daniszewski P.: Węglík (*Bacillus anthracis*) – jako broń biologiczna. *Intern. Letter Soc. Human. Sciences*, **9**, 74–83 (2013)
- Dennis D.T.: Tularemia as a biological weapon. *JAMA*, **285**, 2763–2773 (2001)
- Dennis D.T., Tonat K. i wsp.: Tularemia as a biological weapon – medical and public health management. *JAMA*, **285**, 2763–2773 (2001)
- Dowell S.F., Ksiazek T.G. i wsp.: Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. Commission de Lutte contre les Epidémies Kikwit. *J. Infect. Dis.* **179**, 87–91 (1999)
- Ericsson M.: Persistence of cell-mediated immunity and decline of humoral immunity to the intracellular bacterium *Francisella tularensis* 25 years after natural infection. *J. Infect. Dis.* **170**, 110–114 (1994)
- Fasanella A., Galante D., Garofolo G., Jones M.H.: Anthrax undervalued zoonosis. *Vet. Microbiol.* **140**, 318–331 (2010)
- Feldmann H., Geisbert T.W.: Ebola hemorrhagic fever. *Lancet*, **377**, 849–862 (2011)
- Fields K.A., Nilles M.L., Cowan C., Straley S.C.: Virulence role of V antigen of *Yersinia pestis* at the bacterial surface. *Infect. Immun.* **67**, 5395–5408 (1999)
- Franz D.R., McClain D.J. i wsp.: Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *Clin. Lab. Med.* **21**(3), 435–473 (2001)
- Gage K.L., Reynolds P.J. i wsp.: Cases of cat-associated human plague in the Western US, 1977–1998. *Clin. Infect. Dis.* **30**, 893–900 (2000)
- Garofolo G., Ciammaruconi A., Fasanella A., Scasciamacchia S., Adone R., Pittiglio V., Lista F.: SNR analysis: molecular investigation of an anthrax epidemic. *BMC Vet. Res.* **28**, 6–11 (2010)
- Geyik M.F., Akalın H.: Dünyada Tularemi (w) *Francisella tularensis* ve Tularemi, red. Ş. Gürcan, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009, s. 99–106
- Giraldi G., Marsella L.T.: Ebola Virus Disease Outbreak: What's going on. *Ann Ig.* **27**, 82–86 (2015)
- Grolla A., Lucht A., Dick D., Strong J.E., Feldmann H.: Laboratory diagnosis of Ebola and Marburg hemorrhagic fever. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, **98**, 205–209 (2005)
- Grygorczuk S., Hermanowska-Szpakowicz T.: Pałeczka *Yersinia pestis* jako niebezpieczna broń biologiczna. *Med. Pr.* **53**, 343–348 (2002)
- Gürcan Ş.: Epidemiology of Tularemia. *Balkan Med. J.* **31**, 3–10 (2014)
- Haas C.N.: On the quarantine period of Ebola. *PLoS Curr. Out.* DOI:10.1371/currents.outbreaks.2ab4b76ba7263ff0f084766e43abbd89 (2014)
- Hermanowska-Szpakowicz T., Pancewicz S.: Obecność przeciwciał przeciwko *Francisella tularensis* u osób zamieszkujących północnowschodnią Polskę. *Przegl. Epid.* **50**, 55–59 (1996)
- Himsworth C.G.: The danger of lime use in agricultural anthrax disinfection procedures: the potential role of calcium in the preservation of anthrax spores. *Can. Vet. J.* **49**, 1208–1210 (2008)
- Hutchinson K.L., Rollin P.E.: Cytokine and chemokine expression in humans infected with Sudan Ebola virus. *J. Infect. Dis.*, **196**, 357–363 (2007)
- Inglesby T.V., Eitzen E. i wsp.: Plague as a biological weapon. Medical and public health management. *JAMA*, **283**, 2281–2290 (2000)
- Inglesby T.V., Parker G. i wsp.: Anthrax as a biological weapon. Medical and public health management. *JAMA*, **281**, 1735–1737 (1999)
- Jernigan D.B., Raghunathan P.L. i wsp.: Investigation of bioterrorism-related anthrax, United States, 2001: epidemiologic findings. *Emerg. Infect. Dis.* **8**, 1019–1028 (2002)
- Johansson A., Forman M., Sjostedt A.: The development of tools for diagnosis of tularemia and typing of *Francisella tularensis*. *Apmis*, **112**, 898–907 (2004)
- Johnson E., Jaax N., White J., Jahring P.: Lethal experimental infections of rhesus monkeys by aerosolised Ebola virus. *Int. J. Exp. Pathol.* **76**, 227–236 (1995)
- Kałużewski S.: Węglík (w) Choroby zakaźne i pasożytnicze-epidemiologia i profilaktyka, red. Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A., Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała, 2007, s. 317–322
- Kałużewski S.: Zagrożenia związane z zakażeniem pałeczkami z rodzaju *Yersinia*. Ogólnopolska Konferencja Naukowo-Szkoleniowa pt. „Biologiczne zagrożenia bezpieczeństwa kraju – ryzyko zagrożenia szczególnie niebezpiecznymi patogenami” 15–16 marca 2001, Warszawa [materiały konferencyjne] (2001)
- Karahocagil M.K., Akdeniz N., Akdeniz H., Calka O., Karsen H., Bilici A., Bilgili S.G., Evirgen O.: Cutaneous anthrax in Eastern

- Turkey: a review of 85 cases. *Clin. Exp. Dermatol.* **33**, 406–411 (2008)
41. Kilic S., Wagner D.M i wsp.: Water as Source of *Francisella tularensis* Infection in Humans, Turkey. *Emerg. Infect. Dis.* **21**, 2213–2216 (2015)
  42. Kiszmal E., Van Damme-Ostapowicz K.: Czy wirus Ebola jest nowym zagrożeniem epidemiologicznym świata? *Pol. Przegl. Nauk o Zdrowiu*, **1**, 88–91 (2016)
  43. Kłapeć T., Cholewa A.: Tularemia – wciąż groźna zoonoza, *Med. Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, **17**, 155–160 (2011)
  44. Knap J.: Tularemia (w) Choroby zakaźne i pasożytnicze – epidemiologia i profilaktyka, red. Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A., Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała, 2004, s. 288–293
  45. Knap J.: Tularemia. (w): Choroby zakaźne i pasożytnicze – epidemiologia i profilaktyka. red. Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A., Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała, 2007, s. 312–317
  46. Kumar S.: Bubonic plague in Surat? *Lancet*, **345**, 663–738 (1995)
  47. Lacy D.B., Collier R.J.: Structure and function of anthrax toxin (w) Anthrax red. T.M. Koehler, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 2002, s. 61–85
  48. Leroy E.M., Gonzalez J.P., Baize S.: Ebola and Marburg haemorrhagic fever viruses: major scientific advances, but a relatively minor public health threat for Africa. *Clin. Microbiol Infect.* **17**, 964–976 (2011)
  49. Leroy E.M., Pourrut X., Kumulungui B., Pourrut X., Rouquet P., Hassanin A., Yaba P., Délicat A., Paweska J.T., Gonzalez J.P., Swanepoel R.: Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature*, **438**, 575–576 (2005)
  50. Łapiński T.W., Mięgoć H., Prokopowicz D., Kowalczyk-Kot A.: Zagrożenia toxokarozą i tularemią pracowników Białowieskiego Parku Narodowego. *Przegl. Epid.* **54**, 367–374 (2000)
  51. Makino S.I., Uchida I., Terakado N., Sasakawa C., Yoshikawa M.: Molecular characterization and protein analysis of the cap region, which is essential for encapsulation in *Bacillus anthracis*. *J. Bacteriol.* **171**, 722–730 (1989)
  52. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R.: Principles and Practice of Infectious Diseases. *Church. Livingstone*, **1**, 1–41 (1995)
  53. Mielczarek P., Bağlak M.: Jersinioza – rzadko rozpoznawana choroba układu pokarmowego. *Gastroenterologia Polska*, **11**, 69–74 (2004)
  54. Murray B.E., Duchin J.S., Neill M.A.: IDSA Ebola Summary – August Open Forum. *Infect. Dis.* **1** (2014)
  55. Naruszewicz-Lesiuk D.: Wąglik (w) Choroby zakaźne w Polsce i ich zwalczanie w latach 1919–1962, red. Kostrzewski J., PZWL, Warszawa, 1964, s. 140–147
  56. Osiak B., Bartoszcze M., Gawel J.: *Franciscella tularensis* – cechy zarazka, patogeneza, diagnostyka. *Przegl. Epid.* **60**, 601–608 (2006)
  57. Pacewicz S., Zajkowska M., Świerzbńska R., Kondrusik M., Grygorczuk S.S., Hermanowska-Szpakowicz T.: Czy kleszcze są wektorami tularemii u mieszkańców Połnocno-Wschodniej Polski? *Med. Pr.* **55**, 189–192 (2004)
  58. Parkhill J., Barrell B.G.: Genome sequence of *Yersinia pestis*, the causative agent of plague. *Nature*, **413**, 523–526 (2001)
  59. Rastawicki W., Jagielski M.: Tularemia. *Post. Mikrobiol.* **44**, 265–273 (2005)
  60. Ray T.K., Hutin Y.J., Murhekar M.V.: Cutaneous anthrax, West Bengal, India, 2007. *Emerg. Infect. Dis.* **15**, 497–499 (2009)
  61. Rymer W., Wroczyńska A., Nahorski W.L.: Co powinniśmy wiedzieć o zakażeniu wirusem Ebola? *Med. Praktyczna*, **9**, 92–107 (2014)
  62. Sergeev K.V., Yunxiu He., Borschel R.H., Mikeljon P., Nikolich, A., Filippov A.: Rapid and Sensitive Detection of *Yersinia pestis* Using Amplification of Plague Diagnostic Bacteriophages Monitored by Real-Time PCR. *PLoS One*, **5**, e11337 (2010)
  63. Siedner M.J., Gostin L.O., Cranmer H.H., Kraemer J.D.: Strengthening the Detection of and Early Response to Public Health Emergencies: Lessons from the West African Ebola Epidemic. *PLoS Med.* **12**, e1001804 (2015)
  64. Simonson T.S., Okinaka R.T. i wsp.: *Bacillus anthracis* in China and its relationship to worldwide lineages. *BMC Microbiol.* **9**, 1–11 (2009)
  65. Steiner D.J., Furuya Y., Metzger D.W.: Host-pathogen interactions and immune evasion strategies in *Francisella tularensis* pathogenicity, *Infect. Drug Resist.* **7**, 239–251 (2014)
  66. Titball R.W., Leary S.E.: Plague. *Br. Med. Bull.* **54**, 625–633 (1998)
  67. Tokarska-Rodak M.: Tularemia – infekcja wywołana przez *Francisella tularensis*, *Med. Ogólna i Nauki o Zdrowiu*, **21** 56–61 (2015)
  68. Turnbull P.C.B.: Anthrax history, disease and ecology (w) Anthrax, red. T.M. Koehler, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 2002, s. 1–19
  69. Werner S.B., Weidmer C.E., Nelson B.C., Nygaard G.S., Goethals R.M., Poland J.D.: Primary plague pneumonia contracted from a domestic cat at South Lake Tahoe, California. *JAMA*, **251**, 929–931 (1984)
  70. West T.E., von Saint André-von Arnim A.: Clinical Presentation and Management of Severe Ebola Virus Disease. *Ann. American Thoracic Soc.* **11**, 1341–1350 (2014)
  71. World Health Organization (WHO): WHO risk assessment. Human infections with Zaire Ebolavirus in West Africa, 24 June 2014, [http://www.who.int/csr/disease/ebola/EVD\\_WestAfrica\\_WHO\\_RiskAssessment\\_20140624.pdf](http://www.who.int/csr/disease/ebola/EVD_WestAfrica_WHO_RiskAssessment_20140624.pdf) (26.07.2017)
  72. Wróblewska M., Pancer K.: Wirus Ebola – aktualne zagrożenia i perspektywy kontroli zakażeń. *Post. Nauk Med.* **28**, 34–41 (2015)
  73. Zajkowska J., Hermanowska-Szpakowicz T.: Wąglik jako broń biologiczna. *Med. Pr.* **53**, 167–172 (2002)