

ПРОБЛЕМЫ ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Научно-практический журнал
Выходит четыре раза в год
Основан в 1968 году

Главный редактор академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор **В.В.Кутырев**

*Журнал входит в перечень ВАК ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени доктора и кандидата наук*

Выпуск 2

2018

САРАТОВ

Подписной индекс в каталогах
«Почта России» – 24687,
«Пресса России» – 29448

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи и массовых
коммуникаций
Свидетельство ПИ № ФС77-35894
от 31 марта 2009 г.

Журнал «Проблемы особо опасных
инфекций» является рецензируемым
изданием

Все рукописи проходят проверку
системой «Антиплагиат»

Ответственность за достоверность
информации, содержащейся
в рекламных материалах,
несут рекламодатели

Адрес редакции:
410005, Саратов,
ул. Университетская, д. 46
E-mail: jour@microbe.ru
Сайт: <http://journal.microbe.ru>

Начальник редакционно-
издательского отдела *Е.С.Герасимова*
Тел. (845-2) 51-82-22
Факс (845-2) 51-52-12

Редактор *А.А.Ковалева*
Технический редактор *Т.К.Меркулова*
Перевод на английский
А.П.Ножкиной, Т.Б.Караваяевой

Проблемы особо опасных инфекций
2018. Вып. 2. 106 с.

Подписано в печать 18.06.18
Формат 60×88 1/8
Бумага мелованная
Печать офсетная
Усл. печ. л. 12,9
Гарнитура Таймс. Заказ 7/270668

Журнал отпечатан в типографии
ООО «Амирит». 410004, Саратов,
ул. Чернышевского, д. 88, литер У

© Федеральное казенное учреждение
здравоохранения «Российский научно-
исследовательский противочумный
институт «Микроб», 2018

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Кутырев В.В., докт. мед. наук, академик РАН (Саратов, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Балахонов С.В., докт. мед. наук, профессор (Иркутск, Россия)
Бондарев В.П., докт. мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Борисевич С.В., докт. биол. наук, профессор, член-корр. РАН (Сергиев
Посад, Россия)
Гинцбург А.Л., докт. мед. наук, академик РАН (Москва, Россия)
Дятлов И.А., докт. мед. наук, академик РАН (Оболенск, Россия)
Куличенко А.Н., докт. мед. наук, член-корр. РАН (Ставрополь, Россия)
Львов Д.К., докт. мед. наук, академик РАН (Москва, Россия)
Малеев В.В., докт. мед. наук, академик РАН (Москва, Россия)
Онищенко Г.Г., докт. мед. наук, академик РАН (Москва, Россия)
Рудаков Н.В., докт. мед. наук, профессор (Омск, Россия)
Сергиев В.П., докт. мед. наук, академик РАН (Москва, Россия)
Топорков А.В., докт. мед. наук (Волгоград, Россия)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА:

Абдикаримов С.Т., докт. мед. наук, доцент (Бишкек, Кыргызстан)
Мотин В.Л., профессор (Галвестон, США)
Ракин А.В., канд. биол. наук (Мюнхен, Германия)
Скурник М., профессор (Хельсинки, Финляндия)
Титов Л.П., докт. мед. наук, профессор, член-корр. НАН Беларуси,
иностранн. член РАН (Минск, Беларусь)
Цогбадрах Н., канд. мед. наук (Улаанбаатор, Моголия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Андаев Е.И., докт. мед. наук (Иркутск, Россия)
Бугоркова С.А., докт. мед. наук (Саратов, Россия)
Викторов Д.В., докт. биол. наук (Волгоград, Россия)
Гулий О.И., докт. биол. наук (Саратов, Россия)
Ерошенко Г.А., докт. биол. наук (Саратов, Россия)
Жарникова И.В., докт. биол. наук (Ставрополь, Россия)
Карпунина Л.В., докт. биол. наук, профессор (Саратов, Россия)
Кругликов В.Д., докт. мед. наук, с. н. с. (Ростов-на-Дону, Россия)
Локтев В.Б., докт. биол. наук, профессор (Кольцово, Россия)
Малецкая О.В., докт. мед. наук, профессор (Ставрополь, Россия)
Микеров А.Н., докт. биол. наук (Саратов, Россия)
Микшис Н.И., докт. мед. наук (Саратов, Россия)
Пеньевская Н.А., докт. мед. наук, доцент (Омск, Россия)
Попов Н.В., докт. биол. наук, профессор (Саратов, Россия)
Попов Ю.А., докт. биол. наук, профессор (Саратов, Россия)
Саяпина Л.В., докт. мед. наук (Москва, Россия)
Смирнова Н.И., докт. биол. наук, профессор (Саратов, Россия)
Топорков В.П., докт. мед. наук, профессор (Саратов, Россия)
Шемякин И.Г., докт. биол. наук, профессор (Оболенск, Россия)
Щербакова С.А., докт. биол. наук (Саратов, Россия)
Щуковская Т.Н., докт. мед. наук, профессор (Саратов, Россия)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Красько А.Г., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
Мека-Меченко Т.В., докт. мед. наук (Алматы, Казахстан)
Усенбаев Н.Т., канд. мед. наук (Бишкек, Кыргызстан)

Ответственный секретарь

Т.Б.Караваяева
Тел. (845-2) 51-82-22. Факс (845-2) 51-52-12
E-mail: jour@microbe.ru

Problemy Osobo Opasnykh Infektsii

Problems of Particularly Dangerous Infections

2018, Issue 2

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal. Issued quarterly. Founded in 1968

Problems of Particularly Dangerous Infections is published by Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe"

Editor-in-Chief

Kutyrev V.V., Member of the RAS, Doctor of Medical Science, Professor

Editorial Council

Abdikarimov S.T., Doctor of Medical Science, Associate Professor (Bishkek, Kyrgyzstan)
Balakhonov S.V., Doctor of Medical Science, Professor (Irkutsk, Russia)
Bondarev V.P., Doctor of Medical Science, Professor (Moscow, Russia)
Borisevich S.V., Doctor of Biological Science, Professor, Corresponding Member of the RAS (Sergiev Possad, Russia)
Gintsburg A.L., Doctor of Medical Science, Member of the RAS (Moscow, Russia)
Dyatlov I.A., Doctor of Medical Science, Member of the RAS (Obolensk, Russia)
Kulichenko A.N., Doctor of Medical Science, Corresponding Member of the RAS (Stavropol, Russia)
L'vov D.K., Doctor of Medical Science, Member of the RAS (Moscow, Russia)

Maleev V.V., Doctor of Medical Science, Member of the RAS (Moscow, Russia)
Motin V.L., Ph. D., Professor (Galveston, USA)
Onishchenko G.G., Doctor of Medical Science, Member of the RAS (Moscow, Russia)
Rakin A.V., Ph. D. (Munich, Germany)
Rudakov N.V., Doctor of Medical Science, Professor (Omsk, Russia)
Sergiev V.P., Doctor of Medical Science, Member of the RAS (Moscow, Russia)
Skurnik M., Professor (Helsinki, Finland)
Titov L.P., Doctor of Medical Science, Professor, Corresponding Member of the NAS of Belarus, Foreign Member of the RAS (Minsk, Belarus)
Toporkov A.V., Doctor of Medical Science (Volgograd, Russia)
Tsogbadrakh N., Ph. D. (Ulanbaator, Mongolia)

Editorial Board

Andaev E.I., Doctor of Medical Science (Irkutsk, Russia)
Bugorkova S.A., Doctor of Medical Science (Saratov, Russia)
Victorov D.V., Doctor of Biological Science (Volgograd, Russia)
Guliy O.I., Doctor of Biological Science (Saratov, Russia)
Eroshenko G.A., Doctor of Biological Science (Saratov, Russia)
Zharnikova I.V., Doctor of Biological Science (Stavropol, Russia)
Karpunina L.V., Doctor of Biological Science, Professor (Saratov, Russia)
Kras'ko A.G., Ph. D., Associate Professor (Minsk, Belarus)
Kruglikov V.D., Doctor of Medical Science, (Rostov-on-don, Russia)
Loktev V.B., Doctor of Biological Science, Professor (Koltsovo, Russia)
Maletskaya O.V., Doctor of Medical Science, Professor (Stavropol, Russia)
Meka-Mechenko T.V., Doctor of Medical Science (Almaty, Kazakhstan)

Mikero A.N., Doctor of Biological Science (Saratov, Russia)
Mikshis N.I., Doctor of Medical Science (Saratov, Russia)
Pen'evskaya N.A., Doctor of Medical Science, Associate Professor (Omsk, Russia)
Popov N.V., Doctor of Biological Science, Professor (Saratov, Russia)
Popov Yu.A., Doctor of Biological Science, Professor (Saratov, Russia)
Sayapina L.V., Doctor of Medical Science (Moscow, Russia)
Smirnova N.I., Doctor of Biological Science, Professor (Saratov, Russia)
Toporkov V.P., Doctor of Medical Science, Professor (Saratov, Russia)
Shemyakin I.G., Doctor of Biological Science, Professor (Obolensk, Russia)
Shcherbakova S.A., Doctor of Biological Science (Saratov, Russia)
Shchukovskaya T.N., Doctor of Medical Science, Professor (Saratov, Russia)
Usenbaev N.T., Ph.D (Bishkek, Kyrgyzstan)

Editorial Office Address:

46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation
Tel +7(845-2) 51-82-22. Fax +7(845-2) 51-52-12. E-mail: jour@microbe.ru.
<http://journal.microbe.ru>

Обзоры

Бугоркова С.А., Шуковская Т.Н., Микшис Н.И., Щербакова С.А., Кудрявцева О.М., Куклев Е.В., Дубровина В.И., Носков А.К., Корытов К.М., Балахонov С.В., Санджиев Д.Н., Конусева С.В., Савченко С.П., Мацакова Г.Б., Щучинов Л.В., Михайлов Е.П., Агапов Б.Л., Яшкульов К.Б., Каляева Т.Б., Кутырев В.В. Научно-методическое обеспечение мероприятий по проведению иммунологического мониторинга вакцинированных против чумы лиц, проживающих на территориях природных очагов инфекции . 6

Куклева Л.М. Адгезины возбудителя чумы 14

Пономаренко Д.Г., Русанова Д.В., Бердникова Т.В., Хачатурова А.А., Манин Е.А., Куличенко А.Н. Обзор эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в Российской Федерации в 2017 г. и прогноз на 2018 г. 23

Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Сыромятникова С.И., Борисевич С.В. Современное состояние разработки вакцин для специфической профилактики геморрагических лихорадок, вызываемых аренавирусами 30

Дискуссия

Сунцов В.В. Генезис трансмиссивной передачи микроба чумы *Yersinia pestis*: два подхода – молекулярно-генетический и экологический 37

Оригинальные статьи

Абдикаримов С.Т., Ибрагимов Э.Ш., Егембергенев Ч.Э. Современное эпизоотическое состояние природных очагов чумы Кыргызской Республики и мероприятия, направленные на обеспечение эпидемиологического благополучия по чуме 45

Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Краснов Я.М., Никифоров К.А., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Кутырев В.В. Природный мегаочаг основного подвида *Yersinia pestis* античного биовара филогенетической ветви 4.ANT в Горном Алтае 49

Коваленко И.С., Зинич Л.С., Якунин С.Н., Полуэктова О.А., Раменская О.Ю., Афонина А.Н., Тихонов С.Н. Результаты эпизоотологического мониторинга мелких млекопитающих в Крыму за период 2015–2017 гг. 57

Косилко С.А., Балахонov С.В., Отгонбаяр Д., Цогбадрах Н., Ярыгина М.Б., Корзун В.М., Цэрэнноров Д., Денисов А.В., Рождественский Е.Н., Уржих Ч. Монгольская часть трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы в 2017 г. Сообщение 2. Современные эпидемиологические риски 62

Reviews

Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Mikshis N.I., Shcherbakova S.A., Kudryavtseva O.M., Kuklev E.V., Dubrovina V.I., Noskov A.K., Korytov K.M., Balakhonov S.V., Sandzhiev D.N., Konusheva S.V., Savchenko S.P., Matsakova G.B., Shchuchinov L.V., Mikhailov E.P., Agapov B.L., Iashkulov K.B., Kalieva T.B., Kutyrev V.V. Scientific and Methodological Support of Activities on Carrying Out Immunological Monitoring of Vaccinated Against Plague Persons Residing in the Territories of Natural Foci of the Infection

Kukleva L.M. Adhesines of the Plague Agent

Ponomarenko D.G., Rusanova D.V., Berdnikova T.V., Khachaturova A.A., Manin E.A., Kulichenko A.N. Overview of Epizootological and Epidemiological Situation on Brucellosis in the Russian Federation in 2017 and Prognosis for 2018

Sizikova T.E., Lebedev V.N., Syromyatnikova S.I., Borisovich S.V. The Current State of Vaccine Development for Specific Prophylactics of Arenaviral Hemorrhagic Fevers

Discussion

Suntsov V.V. Genesis of Flea-Born Transmission of Plague Microbe, *Yersinia pestis*: Two Approaches – Molecular-Genetic and Ecological Ones

Original articles

Abdikarimov S.T., Ibragimov E.Sh., Egembergenov Ch.E. Current Epizootic Condition of Natural Plague Foci in Kyrgyz Republic and Measures Aimed at Provision of Epidemiological Welfare as regards Plague

Eroshenko G.A., Popov N.V., Krasnov Ya.M., Nikiforov K.A., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Kutyrev V.V. Natural Mega-Focus of *Yersinia pestis* Main Subspecies, Antique Biovar, Phylogenetic Line 4.ANT in Gorny Altai

Kovalenko I.S., Zinich L.S., Yakunin S.N., Poluektova O.A., Ramenskaya O.Yu., Afonina A.N., Tikhonov S.N. Results of Epizootological Monitoring of Small Mammals Habitant in Crimea Over the Period of 2015–2017

Kosilko S.A., Balakhonov S.V., Otgonbayar D., Tsogbadrakh N., Yarygina M.B., Korzun V.M., Tserennorov D., Denisov A.V., Rozhdestvensky E.N., Urzhikh Ch. Mongolian Part of the Trans-Boundary Sailugem Natural Plague Focus in 2017. Communication 2. Modern Epidemiological Risks

Кузнецова И.В., Ефременко Д.В., Куличенко А.Н. Применение принципов многофакторного генетического анализа возбудителей инфекционных болезней в работе СПЭБ Роспотребнадзора в период массовых мероприятий.....

68

Мочалкин П.А., Мочалкин А.П., Степанов Е.Г., Фарвазова Л.А. Тактика неспецифической профилактики ГЛПС в Республике Башкортостан в 2012–2017 гг.

73

Оглодин Е.Г., Токмакова Е.Г., Никифоров К.А., Денисов А.В., Шарапова Н.А., Ерошенко Г.А. Систематическая принадлежность энтомопаразитических нематод, выделенных от блох в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы

79

Рыжков Ю.В., Пакскина Н.Д., Москвитина Э.А. Совершенствование процедуры санитарно-карантинного контроля судов в морских портах

84

Симонова Е.Г., Раичич С.Р., Картавая С.А., Локтионова М.Н., Шабейкин А.А. Проявления активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации в современных условиях

90

Тюрин Е.А., Храмов М.В., Дятлов И.А. Анализ выполнения требований по обеспечению биологической безопасности на потенциально опасном объекте..

95

Федорова М.В., Швеце О.Г., Юничева Ю.В., Медяник И.М., Рябова Т.Е., Отставнова А.Д. Современные границы распространения инвазивных комаров *Aedes (Stegomyia) aegypti* (L., 1762) и *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1895) на юге Краснодарского края России.....

101

Kuznetsova I.V., Efremenko D.V., Kulichenko A.N. Applying Principles of Multi-Factor Genetic Analysis of Infectious Disease Agents in the Work of the Rospotrebnadzor SAET during Mass Events

Mochalkin P.A., Mochalkin A.P., Stepanov E.G., Farvazova L.A. Tactics of Non-Specific Prophylaxis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Republic of Bashkortostan in 2012–2017

Oglodin E.G., Tokmakova E.G., Nikiforov K.A., Denisov A.V., Sharapova N.A., Eroshenko G.A. Taxonomic Position of Entomoparasitic Nematodes Isolated from Fleas in Gorno-Altai High-Mountain Natural Plague Focus

Ryzhkov Yu.V., Pakskina N.D., Moskvitina E.A. Improvement of the Procedure for Sanitary and Quarantine Control of Ships in the Seaports

Simonova E.G., Raichich S.R., Kartavaya S.A., Loktionova M.N., Shabeikin A.A. Manifestation of Activity of Potentially Hazardous as regards Anthrax Areas across the Russian Federation under Current Conditions

Tyurin E.A., Khramov M.V., Dyatlov I.A. Analysis of Implementation of the Requirements for Provision of Biological Safety at a Potentially Hazardous Facility

Fedorova M.V., Shvets O.G., Yunicheva Yu.V., Medyanik I.M., Ryabova T.E., Otstavnova A.D. Dissemination of Invasive Mosquito Species, *Aedes (Stegomyia) aegypti* (L., 1762) and *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1895) in the South of Krasnodar Region, Russia

Юбилей

К 80-летию Сейдима Аубакировича Аубакирова.....

106

Anniversaries

To the 80-th Anniversary of Seidim A. Aubakirov

С.А.Бугоркова¹, Т.Н.Щуковская¹, Н.И.Микшис¹, С.А.Щербакова¹, О.М.Кудрявцева¹, Е.В.Куклев¹,
В.И.Дубровина², А.К.Носков², К.М.Корытов², С.В.Балахонов², Д.Н.Санджиев³, С.В.Конусева³,
С.П.Савченко³, Г.Б.Мацакова³, Л.В.Щучинов⁴, Е.П.Михайлов⁵, Б.Л.Агапов⁶, К.Б.Яшкульов⁷,
Т.Б.Каляева⁷, В.В.Кутырев¹

НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ ЧУМЫ ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ ИНФЕКЦИИ

¹ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация;

²ФКУЗ «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока», Иркутск, Российская Федерация; ³Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Калмыкия, Элиста, Российская Федерация; ⁴Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Алтай, Горно-Алтайск, Российская Федерация;

⁵ФКУЗ «Алтайская противочумная станция», Горно-Алтайск, Российская Федерация; ⁶ФКУЗ «Астраханская противочумная станция», Астрахань, Российская Федерация; ⁷ФКУЗ «Элистинская противочумная станция», Элиста, Российская Федерация

В статье рассматриваются вопросы, касающиеся научного обоснования и методического обеспечения проведения иммунологического мониторинга лиц, вакцинированных против чумы по эпидемическим показаниям. Отмечены проблемные вопросы методологии оценки иммунологической эффективности (фактической прививки) вакцины чумной живой. Определены текущие задачи и возможные перспективы внедрения иммунологического мониторинга лиц, вакцинированных против чумы по эпидемическим показаниям. В реальных условиях апробирован алгоритм оценки иммунологической эффективности вакцины чумной живой у вакцинированных/ревакцинированных лиц. Проведен анализ результатов оценки иммунологической эффективности вакцины чумной живой среди вакцинированных/ревакцинированных против чумы лиц, проживающих на территориях природных очагов. Показана возможность использования результатов иммунологического мониторинга при создании объективной основы для совершенствования стратегии специфической профилактики чумы в природных очагах этой инфекции. Намечены приоритетные направления для дальнейшей оптимизации специфической профилактики чумы на территориях природных очагов инфекции, в том числе связанные с формированием тактики индивидуальной схемы ревакцинации с учетом возможностей создания современных и эффективных вакцин.

Ключевые слова: иммунологический мониторинг, вакцина живая чумная, эпидемиологический надзор

Корреспондирующий автор: Бугоркова Светлана Александровна, e-mail: rusrapl@microbe.ru.

Для цитирования: Бугоркова С.А., Щуковская Т.Н., Микшис Н.И., Щербакова С.А., Кудрявцева О.М., Куклев Е.В., Дубровина В.И., Носков А.К., Корытов К.М., Балахонов С.В., Санджиев Д.Н., Конусева С.В., Савченко С.П., Мацакова Г.Б., Щучинов Л.В., Михайлов Е.П., Агапов Б.Л., Яшкульов К.Б., Каляева Т.Б., Кутырев В.В. Научно-методическое обеспечение мероприятий по проведению иммунологического мониторинга вакцинированных против чумы лиц, проживающих на территориях природных очагов инфекции. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:6–13. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-6-13

S.A.Bugorkova¹, T.N.Shchukovskaya¹, N.I.Mikshis¹, S.A.Shcherbakova¹, O.M.Kudryavtseva¹,
E.V.Kuklev¹, V.I.Dubrovina², A.K.Noskov², K.M.Korytov², S.V.Balakhonov², D.N.Sandzhiev³,
S.V.Konusheva³, S.P.Savchenko³, G.B.Matsakova³, L.V.Shchuchinov⁴, E.P.Mikhailov⁵, B.L.Agapov⁶,
K.B.Iashkulov⁷, T.B.Kaliaeva⁷, V.V.Kutyrev¹

Scientific and Methodological Support of Activities on Carrying Out Immunological Monitoring of Vaccinated Against Plague Persons Residing in the Territories of Natural Foci of the Infection

¹Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov, Russian Federation; ²Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, Irkutsk, Russian Federation; ³Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Kalmykia, Elista, Russian Federation; ⁴Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Altai, Gorno-Altai, Russian Federation; ⁵Altai Plague Control Station, Gorno-Altai, Russian Federation; ⁶Astrakhan Plague Control Station, Astrakhan, Russian Federation; ⁷Elista Plague Control Station, Elista, Russian Federation

The article covers the issues related to the scientific substantiation and methodological support of immunological monitoring of persons vaccinated against plague upon epidemic indications. The problematic issues of the methodology for the assessment of immunological efficiency (efficacy) of plague live vaccine (PLV) are noted. The current tasks and possible prospects for the introduction of immunological monitoring of persons vaccinated against plague upon epidemic indications have been defined. The algorithm of efficacy estimation of plague live vaccine in vaccinated (revaccinated) persons has been tested under real conditions. Analysis of the results of efficacy evaluation of plague live vaccine among vaccinated (revaccinated) people against plague living in the territories of natural foci of this infection has been performed. Demonstrated is the possibility of using immunological monitoring results in creating an objective basis for improving the strategy of specific plague prevention in natural foci of this infection. The priority areas for further optimization of the specific plague prevention in the territories of natural foci of the infection, including those related to the formation of

individual regimen revaccination tactics, taking into account the possibilities of creating modern and effective vaccines, are outlined.

Keywords: immunological monitoring, live plague vaccine, epidemiological surveillance.

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Svetlana A. Bugorkova, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Mikshis N.I., Shcherbakova S.A., Kudryavtseva O.M., Kuklev E.V., Dubrovina V.I., Noskov A.K., Korytov K.M., Balakhonov S.V., Sandzhiev D.N., Konusheva S.V., Savchenko S.P., Matsakova G.B., Shchuchinov L.V., Mikhailov E.P., Agapov B.L., Iashkulov K.B., Kaliaeva T.B., Kutyrev V.V. Scientific and Methodological Support of Activities on Carrying Out Immunological Monitoring of Vaccinated Against Plague Persons Residing in the Territories of Natural Foci of the Infection. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 2:6–13. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-6-13

На территории Российской Федерации расположено 11 природных очагов чумы общей площадью более 221 тыс. км². Начиная с 2014 г. в ряде регионов России (Республики Алтай, Тыва, Калмыкия, Дагестан, Астраханская область) выявлены эпизоотии чумы [15]. Неблагоприятная эпидемиологическая обстановка на протяжении последних трех лет (2014–2016) складывалась на территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы, где регистрировались случаи заболевания человека бубонной формой [1].

В условиях длительного неблагоприятного эпизоотологического прогноза по чуме для ряда природных очагов (Горно-Алтайского высокогорного, Прикаспийского песчаного, Тувинского горного) и с учетом данных текущего оперативного обследования усилена организационная работа по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения, проживающего на этих территориях. В комплексе мер по обеспечению эпидемиологического надзора и профилактики чумы санитарными правилами (СП 3.1.7.3465-17 «Профилактика чумы») предусмотрено усиление мероприятий по специфической профилактике.

Вакцинация является одним из видов медицинского вмешательства и относится к числу мероприятий, требующих значительных материальных затрат, поскольку предусматривает охват прививками широких слоев населения. В связи с этим важно иметь адекватное представление об эффективности применяемой вакцины и целесообразности проведения специфической профилактики в каждом конкретном случае.

Законодательную основу вакцинопрофилактики в нашей стране составляют Федеральный закон от 21.12.2013 г. № 368-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» и Приказ Минздрава Российской Федерации от 21.03.2014 г. № 125н «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Иммунопрофилактика — это система мероприятий, осуществляемых в целях предупреждения, ограничения распространения и ликвидации инфекционных болезней посредством проведения профилактических прививок. Согласно этим документам, население, проживающее на энзоотической по чуме территории, подлежит вакцинопрофилактике по эпидемическим показаниям.

Для специфической профилактики чумы в России применяется вакцина чумная живая сухая — лиофилизированная живая культура вакцинного штамма чумного микроба *Yersinia pestis* EV линии НИИЭГ производства ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт». Вакцинацию препаратом вакцина чумная живая (ВЧЖ) проводят накожным способом, который охарактеризован как слабо реактогенный. Согласно инструкции по применению ВЧЖ, вакцинация этим препаратом формирует напряженный иммунитет продолжительностью 6–12 мес. и предусматривает необходимость ежегодной ревакцинации людей.

Многолетний опыт применения ВЧЖ свидетельствует об эффективности вакцинации, но мнения специалистов в мире по этому вопросу неоднозначны. Главным образом это касается опасений возможной реверсии вирулентности живых вакцин [21, 30, 38] и их высокой реактогенности [31]. Полногеномное секвенирование вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV линии НИИЭГ выявило наличие протяженной делеции *pgm* области и острова высокой патогенности НР1, что подтвердило невозможность его реверсии в макроорганизме к вирулентности [12], а иммуногенность и безопасность вакцинного штамма *Y. pestis* EV установлена в экспериментальных исследованиях и на добровольцах [10].

В СССР ВЧЖ провакцинировали более 10 млн человек, но целевых исследований по оценке эпидемиологической эффективности вакцинации не проводилось ввиду отсутствия случаев заболевания этой инфекцией человека. Обобщенный анализ результатов вакцинирования живой вакциной EV (производство «Сайгон») населения численностью более 2 млн человек (2089388) в шести провинциях Южного Вьетнама свидетельствовал о том, что вакцинация принципиально не влияла на снижение заболеваемости среди вакцинированных, но течение заболевания у них было более легким и реже встречались случаи осложнения в виде вторичной пневмонии [39, 40]. Но, по данным Н.И. Николаева [14], в Ванемяо (Внутренняя Монголия) в период обострения эпидемиологической ситуации в 1945 г. благодаря применению ВЧЖ удалось снизить показатель заболеваемости в группе привитых (0,25 на 1000 человек) по сравнению с не привитыми (28,8 на 1000 человек) в 100 раз. Высокая эффективность показана и при использовании вакцинного штамма *Y. pestis*

ЕУ в Бельгийском Конго и Южной Африке [24, 25].

Наиболее доступным способом оценки специфического иммунитета у вакцинированных является определение уровня специфических антител. Для оценки специфического противочумного иммунитета применяется коммерческий препарат Тест-система иммуноферментная для выявления антител к чумному микробу (ИФА-Ат-Ф1 *Yersinia pestis* по ТУ 9388-041-01898109-2011) производства ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб». Но наличие специфических антител к F1 чумного микроба не коррелирует с защитой организма от инфекции [3, 4, 5, 41], поскольку в формировании противочумного иммунитета ведущая роль принадлежит клеточным факторам иммунной системы [26, 37].

На настоящий момент нет сведений относительно необходимого уровня защитных клеточных реакций организма на ВЧЖ и данных относительно корреляции этих характеристик с показателями специфического гуморального ответа, отсутствует утвержденный стандарт для оценки уровня противочумного иммунитета у людей. Для целого ряда вакциноуправляемых инфекций (корь, столбняк, дифтерия, полиомиелит, гепатит В) определены так называемые защитные титры, (минимальное содержание в крови антител), обеспечивающих защиту от инфекции, детекция которых, с помощью сертифицированных тест-систем, позволяет судить о состоянии специфической защиты [13], а в методических указаниях МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета против управляемых инфекций (дифтерия, столбняк, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит» прописан порядок проведения серологического мониторинга вакцинированных против этих инфекций. Не существует единой точки зрения на формирование изменений отдельных иммунологических показателей при развитии специфического противочумного ответа, отсутствуют сведения о необходимом объеме лабораторных исследований, не уточнено диагностическое значение определения целого ряда иммунологических показателей, сроках их оценки. Все это стало **целью** представленной работы.

Клеточно-опосредованный противочумный иммунный ответ развивается по доминирующему Th1 пути, который характеризуется появлением патоген-специфических Т-лимфоцитов, синтезирующих IFN- γ , TNF- α [22, 37]. Особая роль в усилении бактерицидной активности макрофагов, кроме IFN- γ , TNF- α [29], принадлежит IL-17 [20, 27, 33], имеющему большое значение в формировании мукозального противочумного иммунитета [28]. Экспериментально на моделях бубонной и легочной форм чумы доказано, что наличие высоких титров антител к антигенам *Y. pestis* при низкой активности синтеза цитокинов IFN- γ , TNF- α , IL-17 у биомодельных животных (инбредные мыши, человекообразные и не человекообразные приматы) не защищает их от

гибели от чумной инфекции [23, 36].

В результате многолетнего поиска биомаркеров, свидетельствующих о наличии напряженного специфического иммунитета [32, 42] определен методический подход для косвенной оценки противочумного иммунитета, основанный на учете характера перераспределения Т- и В-лимфоцитов и регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, несущих маркеры: CD3 (общий для всех Т-лимфоцитов), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-киллеры), CD45/CD4/CD45RA/CD4RO (Т-клетки памяти), CD19 (В-лимфоциты) [2], CD69 (маркер ранней активации клеток) [17, 18] и изменении спонтанной и индуцированной продукции маркерных Th1- и Th2-цитокинов [19].

Многолетние исследования, проводимые в ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб», по изучению процессов, происходящих с клетками иммунной системы лиц, вакцинированных против чумы, позволили предложить комплексный методический подход для оценки фактической привитости лиц, вакцинированных/ревакцинированных против чумы и характеристики безопасности противочумной вакцинации. Предложенный подход включал поэтапную оценку активности клеточного и гуморального звеньев системы врожденного и адаптивного иммунитета у лиц, вакцинированных/ревакцинированных против чумы с использованием комплекса современных тестов, позволяющих охарактеризовать в культуре клеток крови функциональную активность фагоцитирующих клеток и лимфоцитов по спонтанной и индуцированной лигандом TLR2 – конконовиалином А (КонА) продукции маркерных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-4, IL-17), определить иммунофенотип лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD69⁺, CD95⁺), уровни: общего IgE, циркулирующих иммунных комплексов, основных классов IgG, IgA, IgM и подклассов IgG1, IgG2, титров специфических антител к капсульному антигену чумного микроба.

В ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» также проводится экспериментальная работа по поиску антигенспецифических клеточных тестов с определением маркеров ранней (CD45/CD3/CD25) и поздней (CD45/CD3/HLA-DR) активации лимфоцитов для характеристики напряженности противочумного иммунитета [11]. Рядом авторов совершенствуется стратегия оценки поствакцинального иммунитета против чумы и туляремии [7], другие отмечают влияние кратности вакцинации ВЧЖ на динамику и содержание лимфоцитов с рецепторами к антигенам *Y. pestis* [6].

В 2016–2017 гг. сотрудники противочумных учреждений (ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб», ФКУЗ «Иркутский НИПЧИ», ФКУЗ «Астраханская ПЧС», ФКУЗ «Элистинская ПЧС», ФКУЗ «Алтайская ПЧС») проводили комплексное иммунологическое исследование в тесном взаимодействии с территориальными органами и организациями Роспотребнадзора (Управление Роспотребнадзора

по Республике Калмыкия, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Калмыкия», Управление Роспотребнадзора по Республике Алтай) и Министерствами здравоохранения Республик Калмыкия и Алтай.

Подготовительный этап работы включал разработку программы научного исследования, четко документирующей порядок обеспечения сбора, транспортировки и хранения биологического материала. Необходимым условием выполнения такого рода исследований стало предварительное анкетирование людей для формирования индикаторных групп и получение от них письменного согласия на участие в исследовании. На планируемую работу было получено разрешение этического комитета при ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» (протокол № 5 от 02.02.2016 г.).

Иммунологическое исследование выполняли на территориях двух природных очагов чумы – Прикаспийском песчаном (Астраханская область, Лаганский и Черноземельский районы Республики Калмыкия) и Горно-Алтайском высокогорном (Кош-Агачский район Республики Алтай) по единому алгоритму, включающему применение комплекса современных тестов, позволяющих характеризовать состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета в ответ на противочумную вакцинацию и иммунологическую безопасность ВЧЖ. За отчетный период обследовано более 300 лиц, вакцинированных/ревакцинированных ВЧЖ. В работе использовали ВЧЖ производства ФКУЗ «Ставропольский НИПЧИ» (серия № 1-15, 12.03.2015–12.03.2018), вакцинацию проводили подкожным способом в дозе $3 \cdot 10^9$ м.к. в 0,15 мл в соответствии с инструкцией по применению препарата.

В результате проведенного исследования установлена относительная иммунологическая безопасность ВЧЖ, в том числе при ежегодном применении у сотрудников противочумных учреждений. В обозначенный период среди более 17000 вакцинированных лиц, проживающих в Кош-Агачском районе Республики Алтай, и порядка 2000 респондентов, ежегодно вакцинированных в Республике Калмыкия, не зарегистрировано ни одного случая обращения в медицинские учреждения по поводу местных или общих реакций на подкожную прививку ВЧЖ.

При иммунологическом исследовании установлено отсутствие у лиц вакцинированных/ревакцинированных ВЧЖ накопления циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и увеличение доли клеток, несущих маркер раннего апоптоза (CD95), также не выявлено корреляции между проведением очередной ревакцинации и повышением уровня IgE. В то же время среди всех обследованных лиц в 20 % случаев отмечали высокий уровень IgE (более 180 МЕ/мл) до вакцинации ВЧЖ. Последующая вакцинация принципиально не влияла на изменение концентрации IgE в сыворотке крови этих людей и

не сопровождалась резким повышением показателя IL-4, участвующего в запуске его синтеза, тем не менее, целесообразным представляется обозначение возможных групп риска по развитию аллергических осложнений на вакцинацию среди лиц с высоким содержанием IgE в сыворотке крови.

Оценивая иммунный статус вакцинируемого контингента по совокупному анализу лабораторных показателей, характеризующих количественную и функциональную активность клеток иммунной системы, не стоит забывать, что только порядка 85 % вакцинируемых реагируют на антиген активацией иммунокомпетентных клеток, а у 5–15 % вакцинированных иммунная система либо существенно не реагирует на вакцинацию, либо может реагировать даже с определенной гиперреактивностью. Так, возможно отсутствие выработки антител на антиген даже после многократной вакцинации (первичная вакцинальная недостаточность) за счет отсутствия у молекул HLA II класса участков, распознающих конкретный антиген. В то же время при многократной вакцинации вторичный иммунный ответ развивается быстро, а спустя несколько месяцев титры специфических антител резко снижаются (вторичная вакцинальная недостаточность), но при этом не обязательно исчезает иммунитет [8]. Таким образом, отсутствие антител не всегда свидетельствует об утрате иммунитета, и наоборот, наличие антител после вакцинации еще не гарантирует защиту от инфекции.

Согласно полученным данным, в течение всего срока наблюдения (год после вакцинации или ревакцинации) доля лиц с титрами специфических антител выше диагностического уровня (1:80) Тест-системы иммуноферментной для выявления антител к чумному микробу (ИФА-Ат-Ф1 *Yersinia pestis*) варьировала в пределах от 4 до 85 %. Максимальное накопление антител отмечали спустя 3 месяца после первичной вакцинации или первой ревакцинации и 1 месяц после второй ревакцинации ВЧЖ. Корреляционный анализ не выявил достоверных взаимосвязей между динамикой титров антител к фракции 1(Ф1) чумного микроба и изменением концентрации IgG, IgM и IgA, а также показателями функциональной активности клеточных факторов иммунитета. Таким образом, стимуляция гуморального ответа имела место не менее, чем у 85 % вакцинированных лиц и сохранялась у них в течение года наблюдения.

Оценку клеточного звена иммунной системы проводили по результатам фенотипирования лимфоцитов и изменения спонтанной и митогениндуцированной продукции цитокинов, используя только коммерческие наборы и тест-системы отечественного и зарубежного производства. Применение тестов для *ex vivo* оценки индуцированной продукции цитокинов клетками крови наиболее точно отражает потенциальные функциональные возможности активированных клеток [16]. А применение коммерческих индукторов с охарактеризованными свойствами, например, конканавалина А – лектина, приме-

няемого в иммунологии в качестве специфического Т-клеточного митогена (агониста TLR2), делает эту оценку информативной и стандартизированной [9]. Ключевой проблемой дальнейшего повышения специфичности тестов *ex vivo* оценки функциональной возможности активированных ВЧЖ клеток крови является отсутствие отечественных очищенных и охарактеризованных антигенных препаратов из чумного микроба, получение которых остается актуальной задачей современного периода.

С использованием цитофлуориметрического анализа выявлено повышение среднего значения процентного содержания Т-хелперов (CD4⁺) в крови и увеличение значения иммунорегуляторного индекса (ИРИ) как отношения CD4⁺ к CD8⁺ после вакцинации/ревакцинации ВЧЖ в период 1–6 месяцев и сохранение ИРИ на уровне выше исходного на протяжении 12 месяцев наблюдения за привитыми лицами. В то же время отмечено, что люди с низким ИРИ (менее 1,0) до вакцинации реагировали на ВЧЖ слабо, реакция эта была непродолжительной (до 6 месяцев). Среди обследованных людей доля таких лиц составила порядка 5 %, что свидетельствует о важности мониторинга иммунного статуса у населения, проживающего на энзоотичной по чуме территории.

На основании изучения биомаркерных цитокинов было установлено, что доля лиц с развитием иммунного ответа преимущественно по клеточному типу значимо повышалась через 6 месяцев после первой ревакцинации ВЧЖ (50–80 %), достигала максимума до и через 1 месяц после второй ревакцинации (90–100 %), но снижалась до нуля через 6 месяцев после второй ревакцинации, оставаясь на среднем уровне после последующих ревакцинаций. Тем не менее, несмотря на широкий набор тестов, примененных для оценки клеточного звена иммунной системы, не установлено корреляции между динамикой титров специфических антител после очередной вакцинации (ревакцинации) и изменением показателей биомаркерных цитокинов.

В спонтанном и индуцированном тесте восстановления нитросинего тетразолия фагоцитирующими клетками (НСТ-тест) в ответ на вакцинацию (ревакцинацию) ВЧЖ отмечено повышение функциональной активности фагоцитов крови с поддержанием высоких значений показателя в течение всего периода наблюдения.

Таким образом, результаты иммунологического наблюдения за вакцинированными против чумы лицами в двух природных очагах чумы свидетельствуют об активации у обследованных людей звеньев гуморального и клеточного иммунитета и отсутствии повреждающего действия вакцины на клетки иммунной системы.

Другим важным аспектом проведенного исследования стало объяснение причин выявления определенных индивидуальных и территориальных особенностей в реакции жителей обследованных терри-

торий на вакцинацию. Опорным положением в этом вопросе был принцип организации систем защиты организма человека, базирующийся на генетическом контроле вариативности функционирования, в частности, иммунной системы [34, 35]. Определены аллельные варианты гаплотипов HLA-DQA1, HLA-DQB1 и HLA-DRB1 II класса главного комплекса гистосовместимости у жителей Прикаспийского песчаного и Горно-Алтайского высокогорного природных очагов чумы и выявлены статистически достоверные взаимосвязи между аллельными вариантами HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 и выраженностью продукции Th1- и Th2- ассоциированных цитокинов (INF- γ , TNF- α , IL-4 и IL-10). Дальнейшее расширение зоны научных интересов, связанное с обследованием коренного населения, проживающего на территории Тувинского горного природного очага чумы, будет способствовать укреплению общих представлений о взаимосвязи особенностей HLA гаплотипа с выраженностью специфического противочумного иммунитета.

Реальная перспектива применения результатов проводимого в природных очагах чумы иммунологического мониторинга – возможность прогнозирования характера и интенсивности иммунного ответа у лиц, вакцинированных ВЧЖ.

Выполнив по ряду косвенных показателей оценку иммунологической эффективности (фактической привитости) ВЧЖ, остался открытым вопрос об эффективности иммунизации как профилактического мероприятия. В этом аспекте генеральная задача планируемого длительного иммунологического мониторинга вакцинированного против чумы населения, проживающего на территориях природных очагов – это определиться с «защитным уровнем клеточных реакций». Реальная перспектива применения результатов проводимого в природных очагах чумы иммунологического мониторинга – возможность прогнозирования характера и интенсивности иммунного ответа у лиц, вакцинированных ВЧЖ.

Методически оценку иммунологической эффективности противочумной вакцинации можно осуществлять выборочно (среди различных групп населения, проживающих на территории природных очагов чумы) или прицельно, ориентируясь на индикаторные группы, либо группы риска (медицинские работники; персонал специализированных лабораторий; лица, осуществляющие определенные виды деятельности, сопряженные с риском заражения чумой – охотники, чабаны и др.), но ключевым остается вопрос нормативного закрепления необходимости проведения иммунологического мониторинга (наравне с эпизоотологическим и микробиологическим) на территориях природных очагов чумы, а также дальнейшего его методического совершенствования. Официальное утверждение проектов документов нормативно закрепляющих алгоритм обследования вакцинированных ВЧЖ лиц (методические рекомендации «Оценка уровня иммунитета у лиц, вакцини-

рованных (ревакцинированных) против чумы») и порядок организации и проведения наблюдения за ними (методические указания «Организация и порядок проведения иммунологического мониторинга за лицами, вакцинированными против чумы по эпидемическим показаниям»), будет способствовать координации работ и унификации результатов иммунологического мониторинга, что позволит своевременно корректировать планы вакцинации по эпидемическим показаниям и совершенствовать тактические подходы к применению ВЧЖ в рамках мероприятий по специфической профилактике чумы в природных очагах инфекции.

Таким образом, приоритетной целью специфической профилактики чумы является достижение эффективной защиты населения, проживающего на территории природных очагов чумы, на период повышения эпизоотической активности, поэтому необходимость проведения иммунологического мониторинга в сочетании с выполняемыми в очагах чумы эпизоотическим и микробиологическим мониторингом, очевидна и, безусловно, это позволит вывести оценку эпидемиологической обстановки в природном очаге чумы на новый экосистемный уровень.

Иммунологический мониторинг вакцинированных – это не только новые знания, но и новые возможности для принятия управленческих решений по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения, проживающего на территориях природных очагов чумы, и получение объективной информации для дальнейшего совершенствования, как стратегии применения ВЧЖ и формирования тактики индивидуальной ревакцинации, так и реальный стимул к разработке современных и эффективных средств специфической профилактики чумы.

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

Список литературы

1. Балахонов С.В., Попова А.Ю., Мищенко А.И., Михайлов Е.П., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Денисова А.В., Рождественский Е.Н., Базарова Г.Х., Щучин Л.В., Зарубин И.В., Семенова Ж.Е., Маденова Н.М., Дюсенбаев Д.К., Ярыгина Г.Х., Чипанин Е.В., Косилко С.А., Носков А.К., Корзун В.М. Случай заболевания человека чумой в Кош-Агачском районе Республики Алтай в 2015 г. Сообщение 1. Клинико-эпидемиологические и эпизоотологические аспекты. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 1:55–60. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-55-60.
2. Богачева Н.В., Крючков А.В., Дармов И.В., Воробьев К.А., Печенкин Д.В., Елагин Г.Д., Колесников Д.П. Экспериментальная оценка методом проточной цитофлуориметрии уровня клеточной иммунологической памяти у лиц, вакцинированных против чумы и сибирской язвы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 11:48–53.
3. Бывалов А.А., Дубровин М.Ю., Елагин Г.Д., Печенкин Д.В., Бондарев В.П. Зависимость между уровнем сероперестройки вакцинированных животных и напряженностью иммунитета к экспериментальной чуме. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007; 7:48–51.
4. Дальвадянц 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. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2006; 1:57–61.
5. Девдариани З.Л., Федорова В.А., Громова О.В., Тараненко Т.М. Сравнительная частота обнаружения специфических антигенов к капсульному антигену и липополисахариду *Yersinia pestis* у привитых живой чумной вакциной. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1997; 4:39–41.
6. Дерябин П.Н., Пономарева Т.С., Каральник Б.В., Кустова Е.А., Уразалиева Н.Т., Тугамбаев Т.И., Денисова Т.Г., Алымкулова З.Т. Динамика антигенспецифических и регуляторных популяций лимфоцитов у людей, иммунизированных живой чумной вакциной. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2016; 4:45–9.
7. Дятлов И.А., Фирстова В.В., Бондаренко Н.Л., Караулов А.В. Стратегия оценки поствакцинального иммунитета против чумы и туляремии. *Аллергология и иммунология*. 2016; 17(2):112–14.
8. Иммунный ответ при вакцинации. База знаний по биологии человека [Электронный ресурс]. URL: http://humbio.ru/humbio/infect_har/0018f5e8.htm (дата обращения: 08.03.18 г.).
9. Коненков В.И., Авдошина В.В., Ракова И.Г., Смольникова М.В., Гельфгат Е.Л. Комплексная оценка уровня СопА-индуцированной продукции цитокинов в культуре мононуклеарных клеток периферической крови здоровых лиц. *Медицинская иммунология*. 2006; 8(4):517–22. DOI: 10.15789/1563-0625-2006-4-517-522.
10. Коробкова Е.И. Живая противочумная вакцина. М.: Медгиз; 1956. 206 с.
11. Куличенко А.Н., Абзаева Н.В., Гостищева С.Е., Ракитина Е.Л., Пономаренко Д.Г., Костюченко М.В. Использование антигенспецифических клеточных тестов *in vitro* для оценки формирования поствакцинального противочумного иммунитета. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7(2):203–8. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-2-203-208.
12. 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 предпологаемых «вирулентных производных». *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009; 3:50–6.
13. Медуницын Н.В. Вакцинология. Издание третье, переработанное и дополненное. М.: Триада-Х; 2010. 512 с.
14. Николаев Н.И. Чума: клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.: Медицина, 1968. 240 с.
15. Попов Н.В., Безмертвый В.Е., Матросов А.Н., Князева Т.В., Кузнецов А.А., Федоров Ю.М., Попов В.П., Вержуцкий Д.Б., Корзун В.М., Чипанин Е.В., Дубянский В.М., Малецкая О.В., Григорьев М.П., Балахонов С.В., Куличенко А.Н., Кутырев В.В. Эпизоотическая активность природных очагов чумы Российской Федерации в 2014 г. и прогноз на 2015 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 1:10–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-1-10-17.
16. Рыжикова С.Л., Дружинина Ю.Г., Рябичева Т.Г., Варахсин Н.А. Стандартизация методики определения продукции цитокинов клетками крови *ex vivo*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; 11:49–53.
17. Фирстова В.В., Бахтеева И.В., Титарева Г.М., Зырина Е.В., Иванов С.А., Киселева Н.В., Копылов П.Х., Анисимов А.П., Дятлов И.А. Определение экспрессии маркера ранней активации CD69 на лимфоцитах иммунных мышей после стимуляции их антигенами чумного микроба. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2010; 1:56–59.
18. Фирстова В.В., Калмантаева О.В., Горбатов А.А., Кравченко Т.Б., Е.А.Тюрин Е.А., Бондаренко Н.Л., Дятлов И.А., Караулов А.В. Оценка специфического гуморального и клеточного иммунитета у людей, периодически вакцинирующихся против чумы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2015; 3:62–8. DOI: 10.14427/jirai.2015.3.62.
19. Щуковская Т.Н., Смолькова Е.А., Шмелькова Т.П., Ключева С.Н., Бугоркова С.А. Индуцированная продукция IFN- γ и IL-4 как показатель функциональной активности Th1- и Th2-клеток у вакцинированных против чумы людей. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011; 6(61):78–83.
20. Bi Y., Zhou J., Yang H., Wang X., Zang X., Wang Q., Wu X., Han Y., Song Y., Tan Y., Du Z., Yang H., Zhou D., Cui Y., Zhou L., Yan Y., Zhang P., Guo Z., Wang X., Liu G., Yang R. IL-17A produced by neutrophils protects against pneumonic plague through orchestrating IFN- γ -activated macrophage programming. *J. Immunology*. 2014; 192(2):704–13. DOI: 10.4049/jimmunol.1301687.
21. Cui Y., Yang X., Xiao X., Anisimov A.P., Li D., Rajerison M., Carmel E., Achtman M., Yang R., Song Y. Genetic variations of live attenuated plague vaccine strains (*Yersinia pestis* EV76 Lineage) during laboratory passages in different countries. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 26:172–9. DOI: 10.1016/j.meegid.2014.05.023.
22. Elvin S.J., Williamson E.D. Stat 4 but not Stat 6 mediated immune mechanisms are essential in protection against plague. *Microb. Pathog.* 2004; 37(4):177–84. DOI: 10.1016/j.micpath.2004.06.009.
23. Do Y., Didierlaurent A.M., Ryu S., Koh H., Park C.G., Park S., Perlin D.S., Powell B.S., Steinman R.M. Induction of pulmonary mucosal immune responses with a protein vaccine targeted to the DEC-205/CD205 receptor. *Vaccine*. 2012; 30(45):6359–67. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.08.051.
24. Devignat R. Epidemiology of plague in Lake Albert, 1944–

1946. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* (1920). 1949; 29(3):277–305.
25. Grasset E. Control of plague by means of live avirulent plague vaccine in Southern Africa (1941–44). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1946; 40(3):275–94.
26. Levy Y., Flashner Y., Tidhar A., Zauberman A., Aftalion M., Lazar S., Gur D., Shafferman A., Mamroud E. T cells play an essential role in anti-F1 mediated rapid protection against bubonic plague. *Vaccine*. 2011; 29(40):6866–73. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.07.059.
27. Lin Y., Ritchie S., Logar A., Slight S., Messmer M., Rangel-Moreno J., L. Gugliani, Alcorn J.F., Strawbridge H., Park S.M., Onishi R., Nyugen N., M.J., D. Pociask, Randall T.D., Gaffen S.L., Iwakura Y., Kolls J.K., Walter S.A. Khader Interleukin-17 is required for T helper 1 cell immunity and host resistance to the intracellular pathogen *Francisella tularensis*. *Immunity*. 2009; 31(5):799–810. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.08.025.
28. Lin J.S., L.W. Kummer, F.M. Szaba, S.T. Smiley IL-17 contributes to cell-mediated defense against pulmonary *Yersinia pestis* infection. *J. Immunol.* 2011; 186(3):1675–84. DOI: 10.4049/jimmunol.1003303.
29. Lukaszewski R.A., Kenny D.J., Taylor R., Rees D.G., Hartley M.G., Oyston P.C. Pathogenesis of *Yersinia pestis* infection in BALB/c mice: effects on host macrophages and neutrophils. *Infect. Immun.* 2005; 73(11):7142–50. DOI: 10.1128/IAI.73.11.7142-7150.2005.
30. 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. DOI: 10.1016/j.cimid.2012.10.005.
31. Meyer K. F. Effectiveness of live or killed plague vaccines in man. *Bull. World Health Organ.* 1970; 42:653–66. (Cited 16 Feb 2018). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2427500/pdf/bullwho00216-0004.pdf>.
32. New generation vaccines. 4th ed. Levin M., editor. Informa; 2010. 1040 p.
33. O'Connor W. Jr., Zenewicz L.A., Flavell R.A. The dual nature of Th17 cells: shifting the focus to function. *Nat. Immunol.* 2010; 11(6):471–6. DOI: 10.1038/ni.1882.
34. Ovsyannikova I.G., Poland G.A. Vaccinomics: current findings, challenges and novel approaches for vaccine development. *AAPS J.* 2011; 13(3):438–44. DOI: 10.1208/s12248-011-9281-x.
35. Ovsyannikova I.G., Pankratz V.S., Vierkant R.A., Pajewski N.M., Quinn, C.P., Kaslow R.A., Jacobson R.M., Poland G.A. Human leukocyte antigens and cellular immune responses to anthrax vaccine adsorbed. *Infect. Immun.* 2013; 81(7):2584–91. DOI: 10.1128/IAI.00269-13.
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. DOI: 10.1128/IAI.73.11.7304-7310.2005.
37. Philipovskiy A.V., Smiley S.T. Vaccination with Live *Yersinia pestis* Primes CD4 and CD8 T Cells That Synergistically Protect against Lethal Pulmonary *Y. pestis* Infection. *Infect. Immun.* 2007; 75(2): 878–85. DOI: 10.1128/IAI.01529-06.
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; 205:1050–58. DOI: 10.1093/infdis/jis433.
39. Velimirovic B. Investigations on the epidemiology and control of plague in South Vietnam. Part I. *Zentralblatt für Bakteriologie Originale*. 1974; 4(228):482–508.
40. Wang X., Wang Z., Guo Z., Wei B., Tian F., Yu S., Wang H., Wang H., Yang R. Serum cytokine responses in primary pneumonic plague patients. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18(1):184–6. DOI: 10.1128/CVI.00386-10.
41. Williamson E.D. The role of immune correlates and surrogate markers in the development of vaccines and immunotherapies for plague. *Adv. Prev. Med.* 2012; 2012:365980. DOI: 10.1155/2012/365980.
1. Balakhonov S.V., Popova A.Yu., Mishchenko A.I., Mikhailov E.P., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Denisov A.V., Rozhdestvensky E.N., Bazarova G.Kh., Shchuchinov L.V., Zarubin I.V., Semenova Zh.E., Madenova N.M., Dyusenbaev D.K., Yarygina M.B., Chipanin E.V., Kosilko S.A., Noskov A.K., Korzun V.M. [A case of human infection with plague in the Kosh-Agach region of the Republic of Altai in 2015. Communication 1. Clinical-epidemiological and epizootiological aspects]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 1:55–60. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-55-60.
2. Bogacheva N.V., Kryuchkov A.V., Darmov I.V., Vorob'ev K.A., Pechenkin D.V., Elagin G.D., Kolesnikov D.P. [Experimental evaluation of immunological cell memory in persons vaccinated against plague and anthrax, using flow cytometry]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2013; 11:48–53.
3. Byvalov A.A., Dubrovin M.Yu., Elagin G.D., Pechenkin D.V., Bondarev V.P. [Correlation between the level of sero-recombination in vaccinated animals and antibody titers to experimental plague]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2007; 7:48–51.
4. Dalvadyants S.M., Dyatlov I.A., Yerebin S.A., Schukovskaya T.N., Sayapina L.V., Sergeyeva G.M., Kutryev V.V. [Plague immunization studies. Communication 4. An experience of volunteer vaccination with the “chemical” and live plague vaccines]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2006; 1: 57–61.
5. Devdariani Z.L., Fedorova V.A., Gromova O.V., Taranenko T.M. [Comparative frequency of detection of specific antibodies to capsular antigen and *Yersinia pestis* lipopolysaccharide in persons vaccinated with live plague vaccine]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 1997; 4:39–41.
6. Deryabin P.N., Ponomareva T.S., Karal'nik B.V., Kustova E.A., Urazaliyeva N.T., Tugambaev T.I., Denisova T.G., Alymkulova Z.T. [Dynamics of antigen-specific and regulatory lymphocyte populations in persons immunized with live plague vaccine]. *Bulletin of Kazakh National Medical University*. 2016; 4:45–9. [
7. Dyatlov I.A., Firstova V.V., Bondarenko N.L., Karaulov A.V. [Strategy for evaluation of post-vaccinal immunity against plague and tularemia]. *Allergologiya i Immunologiya*. 2016; 17(2):112–14.
8. [Immune response in case of vaccination. Database on human biology]. [Internet]. (Cited 08 Mar 2018) Available from: http://humbio.ru/humbio/infect_har/0018f5e8.htm.
9. Kononov V.I., Avdoshina V.V., Rakova I.G., Smol'nikova M.V., Gel'fgat E.L. [Complex evaluation of the level of ConA-induced cytokine production in cultures of mononuclear cells of periphery blood from healthy individuals]. *Meditsinskaya Immunologiya*. 2006; 8(4):517–22. DOI: 10.15789/1563-0625-2006-4-517-522.
10. Korobkova E.I. [Live Plague Vaccine]. M.: “Medgiz”; 1956. 206 p.
11. Kulichenko A.N., Abzaeva N.V., Gostishcheva S.E., Rakitina E.L., Ponomarenko D.G., Kostyuchenko M.V. [Usage of antigen-specific cell tests in vitro “IN VITRO” for the assessment of post-vaccinal plague immunity formation]. *Infektsiya i Immunitet*. 2017; 7(2): 203–208. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-2-203-208.
12. Kutryev 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 supposed “virulent derivatives”]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2009; 3:50–6.
13. Medunitsyn N.V. [Vaccinology]. 3rd Edition. Revised and Expanded. M.: “Triada-X”; 2010. 512 p.
14. Nikolaev N.I. [Plague: Clinical Picture, Diagnostics, treatment, and Prophylaxis]. M.: “Meditsina”; 1968. 240 p.
15. Popov N.V., Bezsmertny V.E., Matrosov A.N., Knyazeva T.V., Kuznetsov A.A., Fedorov Yu.M., Popov V.P., Verzhutsky D.B., Korzun V.M., Chipanin E.V., Dubyansky V.M., Maletskaya O.V., Grigor'ev M.P., Balakhonov S.V., Kulichenko A.N., Kutryev V.V. [Epizootic activity of natural plague foci in the territory of the Russian Federation in 2014 and prognosis for 2015]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2006; 1:57–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-1-10-17.
16. Ryzhikova S.L., Druzhinina Yu.G., Ryabicheva T.G., Varaksin N.A. [Standardization of the method for cytokine production evaluation from blood cells ex vivo]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2011; 11:49–53.
17. Firstova V.V., Bakhteeva I.V., Titareva G.M., Zyrina E.V., Ivanov S.A., Kisseleva S.N., Kopylov P.Kh., Anisimov A.P., Dyatlov I.A. [Determination of the expression of CD69 marker of early activation in the immune mice lymphocytes after their stimulation with plague agent antigens]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2010; 1:56–9.
18. Firstova V.V., Kalmantaeva O.V., Gorbato A.A., Kravchenko T.B., Tyurin E.A., Bondarenko N.L., Dyatlov I.A., Karaulov A.V. [Assessment of specific humoral and cell immunity in persons, repeatedly vaccinated against plague]. *Immunologiya, Allergologiya, Infektiologiya*. 2015; 3:62–8. DOI: 10.14427/jipai.2015.3.62.
19. Shchukovskaya T.N., Smol'kova E.A., Shmel'kova T.P., Klyueva S.N., Bugorkova S.A. [Induced production of IFN-γ and IL-4 as an indicator of functional activity of Th1- and Th2-cells in vaccinated against plague individuals]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2011; 6(61):78–83.
20. Bi Y., Zhou J., Yang H., Wang X., Zang X., Wang Q., Wu X., Han Y., Song Y., Tan Y., Du Z., Yang H., Zhou D., Cui Y., Zhou L., Yan Y., Zhang P., Guo Z., Wang X., Liu G., Yang R. IL-17A produced by neutrophils protects against pneumonic plague through orchestrating IFN-γ-activated macrophage programming. *J. Immunology*. 2014; 192(2):704–13. DOI: 10.4049/jimmunol.1301687.
21. Cui Y., Yang X., Xiao X., Anisimov A.P., Li D., Rajerison M., Carniel E., Achtman M., Yang R., Song Y. Genetic variations of

References

1. Balakhonov S.V., Popova A.Yu., Mishchenko A.I., Mikhailov E.P., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Denisov A.V., Rozhdestvensky E.N., Bazarova G.Kh., Shchuchinov L.V., Zarubin I.V., Semenova Zh.E., Madenova N.M., Dyusenbaev D.K., Yarygina M.B., Chipanin E.V., Kosilko S.A., Noskov A.K., Korzun V.M. [A case of human infection with plague in the Kosh-Agach region of the Republic of Altai in 2015. Communication 1. Clinical-epidemiological and epizootiological aspects]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 1:55–60. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-55-60.

2. Bogacheva N.V., Kryuchkov A.V., Darmov I.V., Vorob'ev K.A., Pechenkin D.V., Elagin G.D., Kolesnikov D.P. [Experimental

live attenuated plague vaccine strains (*Yersinia pestis* EV76 Lineage) during laboratory passages in different countries. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 26:172–9. DOI: 10.1016/j.meegid.2014.05.023.

22. Elvin S.J., Williamson E.D. Stat 4 but not Stat 6 mediated immune mechanisms are essential in protection against plague. *Microb. Pathog.* 2004; 37(4):177–84. DOI: 10.1016/j.micpath.2004.06.009.

23. Do Y., Didierlaurent A.M., Ryu S., Koh H., Park C.G., Park S., Perlin D.S., Powell B.S., Steinman R.M. Induction of pulmonary mucosal immune responses with a protein vaccine targeted to the DEC-205/CD205 receptor. *Vaccine.* 2012; 30(45):6359–67. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.08.051.

24. Devignat R. Epidemiology of plague in Lake Albert, 1944–1946. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* (1920). 1949; 29(3):277–305.

25. Grasset E. Control of plague by means of live avirulent plague vaccine in Southern Africa (1941–44). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1946; 40(3):275–94.

26. Levy Y., Flashner Y., Tidhar A., Zauberman A., Aftalion M., Lazar S., Gur D., Shafferman A., Mamroud E. T cells play an essential role in anti-F1 mediated rapid protection against bubonic plague. *Vaccine.* 2011; 29(40):6866–73. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.07.059.

27. Lin Y., Ritchie S., Logar A., Slight S., Messmer M., Rangel-Moreno J., L. Gugliani, Alcorn J.F., Strawbridge H., Park S.M., Onishi R., Nyugen N., M.J., D. Pociask, Randall T.D., Gaffen S.L., Iwakura Y., Kolls J.K., Walter S.A. Khader Interleukin-17 is required for T helper 1 cell immunity and host resistance to the intracellular pathogen *Francisella tularensis*. *Immunity.* 2009; 31(5):799–810. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.08.025.

28. Lin J.S., L.W. Kummer, F.M. Szaba, S.T. Smiley IL-17 contributes to cell-mediated defense against pulmonary *Yersinia pestis* infection. *J. Immunol.* 2011; 186(3):1675–84. DOI: 10.4049/jimmunol.1003303.

29. Lukaszewski R.A., Kenny D.J., Taylor R., Rees D.G., Hartley M.G., Oyston P.C. Pathogenesis of *Yersinia pestis* infection in BALB/c mice: effects on host macrophages and neutrophils. *Infect. Immun.* 2005; 73(11):7142–50. DOI: 10.1128/IAI.73.11.7142-7150.2005.

30. 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. DOI: 10.1016/j.cimid.2012.10.005.

31. Meyer K.F. Effectiveness of live or killed plague vaccines in man. *Bull. World Health Organ.* 1970; 42:653–66. (Cited 16 Feb 2018). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2427500/pdf/bullwho00216-0004.pdf>.

32. New generation vaccines. 4th ed. Levin M., editor. Informa; 2010. 1040 p.

33. O'Connor W. Jr., Zenewicz L.A., Flavell R.A. The dual nature of Th17 cells: shifting the focus to function. *Nat. Immunol.* 2010; 11(6):471–6. DOI: 10.1038/ni.1882.

34. Ovsyannikova I.G., Poland G.A. Vaccinomics: current findings, challenges and novel approaches for vaccine development. *AAPS J.* 2011; 13(3):438–44. DOI:10.1208/s12248-011-9281-x.

35. Ovsyannikova I.G., Pankratz V.S., Vierkant R.A., Pajewski N.M., Quinn, C.P., Kaslow R.A., Jacobson R.M., Poland G.A. Human leukocyte antigens and cellular immune responses to anthrax vaccine adsorbed. *Infect. Immun.* 2013; 81(7):2584–91. DOI: 10.1128/IAI.00269-13.

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. DOI: 10.1128/IAI.73.11.7304-7310.2005.

37. Philipovskiy A.V., Smiley S.T. Vaccination with Live *Yersinia pestis* Primes CD4 and CD8 T Cells That Synergistically Protect against Lethal Pulmonary *Y. pestis* Infection. *Infect. Immun.* 2007; 75(2): 878–85. DOI:10.1128/IAI.01529-06.

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. DOI:10.1093/infdis/jis433.

39. Velimirovic B. Investigations on the epidemiology and control of plague in South Vietnam. Part I. *Zentralblatt für Bakteriologie Originale.* 1974; 4(228):482–508.

40. Wang X., Wang Z., Guo Z., Wei B., Tian F., Yu S., Wang H., Wang H., Yang R. Serum cytokine responses in primary pneumonic plague patients. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18(1):184–6. DOI: 10.1128/CVI.00386-10.

41. Williamson E.D. The role of immune correlates and surrogate markers in the development of vaccines and immunotherapies for plague. *Adv. Prev. Med.* 2012; 2012:365980. DOI: 10.1155/2012/365980.

Authors:

Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Mikshis N.I., Shcherbakova S.A., Kudryavtseva O.M., Kuklev E.V., Kutyrav V.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusapi@microbe.ru.

Dubrovina V.I., Noskov A.K., Korytov K.M., Balakhonov S.V. Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russian Federation. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Sandzhiev D.N., Konusheva S.V., Savchenko S.P., Matsakova G.B. Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Kalmykia, 8, Balakaeva St., Elista, 358000, Russian Federation. E-mail: rpnrk1@yandex.ru.

Shchuchinov L.V. Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Altai, 173, Kommunisticheskoy Avenue, Gorno-Altaysk, 649002, Russian Federation. E-mail: rpn_ra@mail.gorny.ru.

Mikhailov E.P. Altai Plague Control Station, 2, Zavodskaya St., Gorno-Altaysk, 649002, Russian Federation. E-mail: chuma@mail.gorny.ru.

Agapov B.L. Astrakhan Plague Control Station, 3, Kubanskaya St., Astrakhan, 414000, Russian Federation. E-mail: antichum@astranet.ru.

Iashkulov K.B., Kalieva T.B. Elista Plague Control Station, Elista, 358000, Russian Federation. E-mail: pestis-kalmykia@yandex.ru.

Об авторах:

Бугоркова С.А., Щуковская Т.Н., Микшиш Н.И., Щербаклова С.А., Кудрявцева О.М., Куклев Е.В., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusapi@microbe.ru.

Дубровина В.И., Носков А.К., Коротков К.М., Балахонov С.В. Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока. Российская Федерация, 664047, Иркутск, ул. Трилиссера, 78. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Санджиев Д.Н., Конушева С.В., Савченко С.П., Мацакова Г.Б. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Калмыкия. Российская Федерация, 358000, Элиста, ул. Балакаева, 8. E-mail: rpnrk1@yandex.ru.

Щутинов Л.В. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике. Российская Федерация, 649002, Горно-Алтайск, пр. Коммунистический, 173. E-mail: rpn_ra@mail.gorny.ru.

Михайлов Е.П. Алтайская противочумная станция. Российская Федерация, 649002, Горно-Алтайск, ул. Заводская, 2. E-mail: chuma@mail.gorny.ru.

Агапов Б.Л. Астраханская противочумная станция. Российская Федерация, 414000, Астрахань, ул. Кубанская, 3. E-mail: antichum@astranet.ru.

Якулов К.Б., Калыева Т.Б. Элистинская противочумная станция. Российская Федерация, 358000, Элиста, Главпочтамт, а/я 28 E-mail: pestis-kalmykia@yandex.ru.

Поступила 06.04.18.

Отправлена на доработку 10.05.18.

Принята к публ. 16.05.18.

Л.М.Куклева

АДГЕЗИНЫ ВОЗБУДИТЕЛЯ ЧУМЫ

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

Возбудитель чумы обладает комплексом адгезинов, обеспечивающих прикрепление возбудителя к клеткам-мишеням в организме хозяина и во многом определяющих начало, характер и течение болезни. Наличие адгезинов обеспечивает транслокацию эффекторных белков в клетки-мишени млекопитающих. В обзоре представлены литературные данные как о наиболее изученных адгезинах *Yersinia pestis* (белках Ail и pH6 антиген), так и о недавно выявленных аутотранспортных белках различных классов, участвующих в процессах адгезии (YadBC, Yaps, IlpP). Описано их значение для патогенеза чумы, генетическая детерминированность, структура и локализация в клетке. Отмечено, что адгезины возбудителя чумы действуют на разных стадиях инфекционного процесса, выполняют множественные функции, участвуют не только в процессах прикрепления к клеткам хозяина, но также обеспечивают устойчивость к действию иммунных механизмов хозяина.

Ключевые слова: возбудитель чумы, адгезины, патогенность.

Корреспондирующий автор: Куклева Любовь Михайловна, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Куклева Л.М. Адгезины возбудителя чумы. Проблемы особо опасных инфекций. 2018; 2:14–22. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-14-22

L.M.Kukleva

Adhesines of the Plague Agent

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

Plague agent has a complex of adhesines providing for anchoring of the pathogen to target cells in a host organism and in many ways defining the onset, character, and development of the disease. The presence of adhesines ensures translocation of effector proteins into target cells of mammals. The review covers the literature data, both on the most studied *Yersinia pestis* adhesines (Ail proteins and pH6 antigen), and on recently identified auto transporting proteins of various classes, involved in adhesion processes (YadBC, Yaps, IlpP). Their significance for plague pathogenesis, genetic determinacy, structure and localization in a cell are also described in the paper. It is noted that plague agent adhesines work at different phases of infection process, have multiple functions and take part not only in anchoring to host cells, but provide for resistance to influence of immune mechanisms of a host too.

Key words: plague agent, adhesines, and pathogenicity.

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Lubov M. Kukleva, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Kukleva L.M. Adhesines of the Plague Agent. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2018; 2:14–22. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-14-22

В развитии любого инфекционного процесса ключевую роль играет адгезия возбудителя к клеткам-мишеням, которая во многом определяет начало, характер и течение болезни. В бактериальной клетке функции распознавания и связывания с клетками-мишенями обусловлены наличием специализированных структур – адгезинов, которые могут быть представлены белками наружной мембраны или специализированными органеллами – пилиями.

Три вида *Yersinia* являются патогенными для человека и животных. Энтеропатогенные *Y. enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* попадают в организм с зараженной пищей и водой и вызывают заболевания различной степени тяжести (от легкой диареи до реактивных артритов). *Y. pestis* вызывает особо опасную болезнь – чуму, которая является эндемичной для ряда стран Африки, Азии и Латинской Америки. Ежегодно ВОЗ сообщает о случаях чумы у людей. Так, в 2010–2015 гг. во всем мире зарегистрировано

3248 случаев заболевания чумой, в том числе 584 летальных [8].

Все три патогенных вида иерсиний несут важные детерминанты вирулентности, в том числе кодируемую плазмидой вирулентности pCD1 (pCad) систему секреции III типа (ССЗТ). Внедрение внутрь клеток-мишеней белков-эффекторов (YOPs) ССЗТ, которые блокируют бактериальный фагоцитоз и подавляют выработку цитокинов, зависит от наличия клеточного контакта. Специфичность взаимодействия иерсиний с клетками хозяина во многом определяется бактериальными адгезинами.

Энтеропатогенные иерсинии экспрессируют два основных адгезина/инвазина (YadA и Inv), которые необходимы для эффективного прикрепления клеток и последующего внедрения YOPs [10].

В процессе эволюции *Y. pestis* утратил значительное число генов: его геном содержит около 200 псевдогенов [13]. Так, были нарушены гены, кодиру-

ющие инвазин и адгезин (Inv и YadA). Инактивация инвазина обусловлена вставкой IS200 в ген *inv*; функция гена *yadA* утрачена вследствие делеции одной пары нуклеотидов, что привело к сдвигу рамки считывания [40]. Взамен утраченных в клетках *Y. pestis* функционирует целый ряд собственных белков с адгезивными функциями (рисунок) [37]. Адгезивные свойства активатора плазминогена достаточно полно описаны в ряде литературных обзоров [2, 4, 35]. Сведения о других адгезинах возбудителя чумы представлены далее.

Адгезин возбудителя чумы – белок Ail (от англ. attachment-invasion locus). Основным адгезином возбудителя чумы считают белок Ail. Он принадлежит к семейству белков наружной мембраны (Ail/Lom/OmpX), выявленному у целого ряда бактерий, в том числе и у патогенных иерсиний (*Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*) [22]. Представители этого семейства ответственны за устойчивость к литическому действию комплемента сыворотки крови, выживание в макрофагах, адгезию и инвазию клеток хозяина [15, 37].

Значение для патогенеза. Установлено, что Ail является важным фактором вирулентности при развитии бубонной и легочной чумы [19, 21]. Экспериментально доказано, что утрата Ail приводила к снижению вирулентности для крыс штамма *Y. pestis* CO92 при легочной инфекции – показатель LD₅₀ возрастал более, чем в 10000 раз [19, 21]. На модели мышей при интраназальном заражении отмечали снижение продолжительности жизни при неизменном значении LD₅₀ [21]. При внутрикожном и внутривенном заражении отмечали 100-кратное увеличение значения LD₅₀ [15, 19]. При внутривенном заражении также выявили снижение способности мутантного штамма колонизовать ткани организма хозяина [15].

Показано, что Ail участвует в независимом от образования биопленки киллинге *Caenorhabditis elegans*, поскольку его утрата приводила к увеличению выживаемости взрослых червей, зараженных *Y. pestis* KIM5 [6]. Белок Ail не участвовал в независимом от биопленки киллинге нематоды [6]. Не выявлено и влияния утраты Ail на способность к блокообразованию блох *X. cheopsis*, которая повышает эффективность трансмиссии возбудителя от переносчика к млекопитающему [6].

Основными функциями Ail в клетках *Y. pestis* являются участие в проявлении адгезивной активности бактерий, введении эффекторных белков в клетки-мишени, способности к аутоагрегации и устойчивости к действию сыворотки [6, 15, 22].

Генетическая детерминированность и структура белка Ail. Геномный анализ штаммов *Y. pestis* выявил четыре локуса, кодирующие гомологи белка Ail. Один из этих генов – *y1324*, кодирует белок с молекулярной массой 17,46 кДа (без сигнальной последовательности), на 99 % идентичный Ail *Y. pseudotuberculosis* и на 70 % – *Y. enterocolitica* [41].

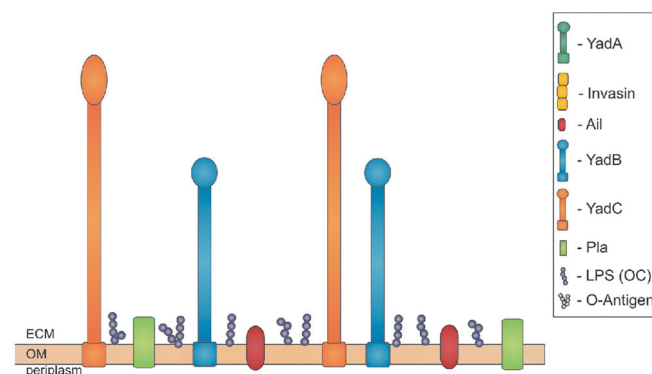


Схема белков, экспрессируемых в наружной мембране клетками *Yersinia pestis* при развитии инфекции [37]:

OM – наружная мембрана, ECM – экстраклеточный матрикс, periplasm – периплазматическое пространство клетки, LPS (OC) – выступающие части ЛПС, Pla – активатор плазминогена, YadBC – аутоотрапортные белки типа Vc. Все молекулы изображены в одном масштабе

Graphic pattern of proteins expressed by *Yersinia pestis* cells in the outer membrane in the development of infection [37]:

OM – outer membrane, ECM – extracellular matrix; periplasm – periplasmatic space of a cell, LPS (OC) – extensions of LPSs, Pla – plasminogen activator, YadBC – auto transporting proteins of Vc type. All the molecules are depicted at the same scale

Анализ нуклеотидной последовательности гена *ail* *Y. pestis* выявил штаммовые различия, которые отражаются в вариациях аминокислот в полипептидной цепи белка [3]. Идентифицированы два вариабельных сайта в гене *ail*. У штаммов основного и улэгейского подвидов присутствует миссенс-мутация в позиции 376 (смена кодона GTT на TTT), приводящая к включению аминокислоты Phe вместо Val в 138 положении белка Ail. У штаммов кавказского подвида в гене *ail* выявлена вставка триплета AGT в позиции 408, следствием которой является включение остатка серина в 148 позицию полипептидной цепи белка [3].

Ail является одним из наиболее активно транскрибируемых генов *Y. pestis* [12]. Температура 37 °C является оптимальной для его экспрессии, при этом он составляет 20–30 % общей массы белков наружной мембраны. Уровень белка существенно ниже при температуре 28 °C и минимален при 6 °C [22]. Тот факт, что активность адгезина Ail выявляли при 28 и 37 °C, отличает его от других адгезинов – рН6 антигена и активатора плазминогена Pla [15].

Ail представляет собой мономерный белок с молекулярной массой 17,6 кДа, встроенный в наружную мембрану бактериальной клетки [48]. Он имеет β-баррельную структуру, причем часть белковой молекулы расположена внутри клетки, часть имеет внеклеточную локализацию и определяет адгезивную активность [41]. Внеклеточные петли обеспечивают взаимодействие с компонентами экстраклеточного матрикса (ЭКМ) – фибронектином, ламинином и гепаран-сульфат-протеогликанами, а также с системой комплемента – C4b-связывающим белком [44, 48]. β-полосы различаются по длине на 10–18 аминокислотных остатков, при этом размер всей структу-

ры белка колеблется от 30 до 53 Å. Аминокислотные остатки, определяющие устойчивость к сыворотке, расположены в петлях 2 (С-конец) и 3 (N-конец), а участвующее в обеспечении адгезии – в середине петли 2 и на С-конце петли 3 [44].

Участие Ail в адгезии к клеткам млекопитающих. Утрата Ail существенно снижает присоединение бактерий к эпителиальным (HEp-2) и моноцитарным (THP-1) клеткам, что подтверждает адгезивную функцию Ail у *Y. pestis* [15, 22]. Как и устойчивость к сыворотке, способность к адгезии зависит от структуры ЛПС [21].

Активность Ail, обеспечивающего правильную ориентацию бактериальной инъектосомы, способствует проникновению эффекторных белков в клетки-мишени системы секреции III типа [15, 44, 45, 48]. Штаммы *Y. pestis*, лишенные Ail, проявляют сниженную способность к транслокации YOPs белков [15]. Предварительная обработка клеток линии HEp-2 анти-Ail сывороткой и делеция Ail в штамме KIM5 нарушает транслокацию YOPs [15, 48].

Взаимодействие Ail с компонентами экстраклеточного матрикса (ЭКМ). Многочисленными исследованиями установлено, что точкой приложения действия Ail являются компоненты экстраклеточного матрикса (ЭКМ) [15, 22, 44, 48]. Установлено специфичное взаимодействие Ail с фибронектином и ламинином (преимущественно, фрагментом LG4-5), но не с коллагенами I и IV типов [44, 48]. В молекуле Ail выявлено два сайта связывания ламинина во внеклеточных петлях [48]. Связывание *Y. pestis* с фибронектином происходит в области центрального фрагмента (120 кДа) [44]. Взаимодействие Ail с фибронектином более слабое, чем с ламинином, однако, именно связывание с фибронектином необходимо для проникновения YOPs в клетки хозяина [22]. Показано, что в обусловленном белком Ail взаимодействии *Y. pestis* с эпителиальными клетками участвует протеогликан гепаринсульфат и фибронектин, который также участвует в фибринолизе, клеточном взаимодействии и действии системы комплемента [7]. В результате связывания с Ail фибронектин становится доступным для протеолитического действия активатора плазминогена Pla [7].

Обеспечение устойчивости к действию сыворотки. Устойчивость к действию комплемента сыворотки является существенным фактором выживания возбудителя чумы в крови. Трансмиссия возбудителя чумы от блох млекопитающим становится возможной лишь в том случае, если бактерии способны выжить после контакта с компонентами крови [40]. Способностью противостоять действию сыворотки обладают клетки *Y. pestis*, выращенные при 28 и 37 °C, но не при 6 °C [5]. Ген *ail* придает устойчивость не только к сыворотке человека, но также к действию сывороток кроликов, козлов, овец, крыс и морских свинок, а его делеция приводит к быстрой и полной утрате резистентности к сыворотке [6, 22].

Показано, что устойчивость к сыворотке за-

висит от структуры коровой части ЛПС бактерий, обладающих адгезином Ail. Так, штаммы *Y. pestis*, имеющие укороченную коровую часть ЛПС, увеличивают чувствительность к сыворотке человека [5, 21]. Наблюдаемые вариации аминокислот в полипептидной цепи Ail в различных штаммах *Y. pestis*, по-видимому, несущественны для обеспечения резистентности к сыворотке, поскольку все изученные штаммы обладали одинаковой резистентностью к нормальной кроличьей сыворотке [3].

Механизм устойчивости возбудителя чумы к сыворотке, обусловленной Ail, пока неясен. Высказано предположение, что Ail связывает негативные регуляторы альтернативного (фактор H), классического и лектинового (C4b-связывающий белок C4BP) путей активатора комплемента, что приводит к снижению действия комплемента [22].

Таким образом, белок Ail выполняет в клетке множество функций, участвует в адгезии возбудителя к клеткам-мишеням и внедрение в них эффекторных белков YOPs, проявлении устойчивости к комплементу сыворотки, ингибировании иммунного ответа.

pH6 антиген – антифагоцитарный адгезин.

Пили (фимбрии) – длинные линейные структуры, выступающие за поверхность бактериальной клетки и сформированные из нескольких субъединиц. Пили могут участвовать во многих процессах, в том числе адгезии, формировании биопленки, некоторых формах подвижности, конъюгации. Сборка многих фимбрий происходит при участии шаперон-ашерной системы. К числу таких структур относится pH6 антиген (от англ. pH six antigen) возбудителя чумы [50]. Свое название этот антиген получил вследствие того, что его максимальная экспрессия происходит при pH между 5 и 6,7 и температуре 37 °C, но функциональный антиген синтезируется при pH от 4 до 10 [31, 32]. На поверхности бактериальной клетки pH6 антиген формирует структуры, получившие название пилей или фимбрий адгезии. pH6 антиген может существовать в виде тонких индивидуальных нитей, формировать пучки фимбрий, соединенные по всей длине или бесструктурные агрегаты [32].

Значение для патогенеза. По мнению ряда исследователей, pH6 антиген является фактором вирулентности *Y. pestis* [11, 31]. Клетки *Y. pestis*, неспособные синтезировать pH6 антиген, утрачивают способность распространяться из начальных сайтов инфекции при подкожном заражении, что приводит к увеличению LD₅₀ до 400 раз по сравнению со штаммом «дикого» типа [50]. Отмечено участие этого антигена в патогенезе легочной чумы [34]. Однако, после интраназального заражения изменение LD₅₀ выражено гораздо слабее, что свидетельствует о различной роли pH6 антигена для бубонной и легочной чумы [50]. При размножении возбудителя чумы в плазме крови происходит активирование образования pH6 антигена, что подтверждает его значение в развитии септической чумы [11].

Генетическая детерминированность и структура PsaA. Синтез рН6 антигена кодирует *psa* оперон, сходный по структуре с другими оперонами, кодирующими пили адгезии, секреция которых происходит при участии шаперон-ашерных (shaperonusher) систем [16].

Оперон *psa* состоит из структурного гена *psaA* субъединицы рН6 антигена, генов *psaB* и *psaC*, кодирующих, соответственно, периплазматический шаперон и молекулярный ашер, а также двух регуляторных генов *psaE* и *psaF*, ответственных за регуляцию транскрипции температурой (37 °C) и рН (5,8–6,0) [31]. Экспрессию *psa* оперона позитивно регулирует глобальный фактор транскрипции RovA, воздействующий на промоторные участки генов *psaE* и *psaA*. В качестве репрессора *psa* генов выступает белок Fur [9].

После экспрессии PsaA происходит его секреция в периплазматическое пространство. Далее он транспортируется через периплазму с помощью шаперона PsaB, функция которого состоит в предотвращении полимеризации и обеспечении транспорта белка во внешнюю мембрану [16], где молекулы PsaA присоединяются к мембранному ашеру PsaC. Сборка зрелого белка происходит на поверхности бактериальной клетки. рН6 антиген – это гомополимерный макромолекулярный комплекс, состоящий из субъединиц белка PsaA, имеющих массу 15 кДа [31]. Толщина пилей или фимбрий адгезии, образованных рН6 антигеном, составляет 4 нм [1, 31].

Значение рН6 антигена для бактериальной клетки определяется участием его в осуществлении целого ряда функций, таких как адгезия, антифагоцитарная активность и воздействие на иммунную систему [20, 36].

Адгезивная активность. рН6 антиген обладает адгезивной активностью в отношении эритроцитов и эпителиальных клеток млекопитающих вследствие связывания с фосфатидилхолином или гликофинголипидами этих клеток [18, 33, 39]. Установлено, что делеция гена *psaA* снижает адгезию и способность к формированию биопленки [16]. Подобно другим адгезинам возбудителя чумы (Ail и активатор плазминогена Pla), рН6 антиген участвует в транслокации эффекторных белков YOPs системы секреции третьего типа, хотя он не столь важен для этого процесса, как два предыдущие компонента [15]. Экспериментально показано, что Psa антиген обуславливает присоединение к эпителиальным клеткам респираторного тракта человека и к легочному сурфактанту, выстилающему поверхность альвеол [18, 33].

Защита от фагоцитоза. рН6 антиген участвует в процессах защиты бактерий от фагоцитоза, причем его функционирование не зависит от эффекторных YOPs белков и фракции 1 [20]. По-видимому, основная функция рН6 антигена как антифагоцитарного фактора состоит в препятствовании интернализации бактерий. Известно, что его синтезу благоприятству-

ют условия фаголизосом, что может обеспечивать устойчивость бактерий к последующему фагоцитозу [32, 36]. По данным Е.Маковейчук *et al.* [36], рН6 антиген специфически связывается с липопротеинами плазмы человека, что может предотвращать распознавание возбудителя системой защиты организма хозяина. Возможно, действие PsaA *Y. pestis* направлено на предотвращение адгезин-рецепторного взаимодействия, аналогично действию антигена Fra1 [20].

Защита от иммунологического распознавания. Одной из функций рН6 антигена является защита *Y. pestis* от иммунологического распознавания организмом хозяина, путем связывания Fc фрагмента иммуноглобулина G и формирования псевдоиммунного комплекса с IgG1, IgG2, and IgG3 [20, 50]. Этот процесс предотвращает распознавание возбудителя иммунной системой хозяина [36]. Установлено, что рН6 антиген запускает синтез TNF-α (фактор некроза опухолей – противовоспалительный лимфокин), а также способствует развитию септического шока в результате противовоспалительного ответа макроорганизма [50].

рН6 антиген обладает цитотоксичностью в отношении перитонеальных и альвеолярных макрофагов, приводит к снижению количества антителообразующих клеток, ингибирует реакцию митогензависимой бласттрансформации клеток селезенки, подавляет рост клеток в системе интерлейкин 2-зависимой пролиферации Т-бластов.

Таким образом, рН6 антиген выполняет в макроорганизме различные функции, участвуя в адгезии и внедрении эффекторных белков в клетки-мишени. Однако наиболее важными функциями этого антигена являются, по-видимому, обеспечение защиты от фагоцитоза и иммунологического распознавания.

Аутотранспортные белки. Аутотранспортные белки (аутотранспортеры, АТ-белки) – это большое семейство белков граматрицательных бактерий, секреция которых происходит по V типу [28].

В состав каждого АТ-белка входят три обязательных домена: варибельный функциональный домен, который фланкирован двумя консервативными – N-терминальной сигнальной последовательностью, необходимой для транспорта белка в периплазму, и С-терминальным β-доменом, обеспечивающим транспортный канал для секреции функционального домена через наружную мембрану [28]. Функциональный домен после экспорта через наружную мембрану может выделяться во внеклеточное пространство или оставаться нековалентно связанным с наружной мембраной. Некоторые АТ-белки остаются ковалентно связанными с транслокаторным доменом на наружной поверхности клетки [28]. Варибельность функционального домена позволяет системе секреции V типа экспортировать белки, обладающие различными функциями, в том числе адгезивной, протеолитической и цитотоксической [28].

Существует пять типов АТ-белков, обозначен-

ных Va–Ve [28]. Патогенные *Yersinia* содержат аутотранспортные белки типов Va, Vc и Ve. АТ-белки типа Va (классические) состоят из трех вышеописанных доменов [23]. АТ-белки типа Vc обладают сходной структурой, но функционируют только в виде тримеров [28]. Белки типа Ve обладают инвертированным порядком доменов, то есть β -баррельный транслокаторный домен является N-терминальным для функционального домена [29].

Аутотранспортные (АТ) белки типа Va. В геноме штаммов *Y. pestis* экспериментами *in silico* идентифицирован целый ряд белков, предположительно являющихся аутотранспортными белками, получивших обозначение Yaps (от англ. *Yersinia pestis* autotransporter proteins) [26, 49].

Геномный анализ показал, что все аутотранспортные белки приобретены возбудителем псевдотуберкулеза до дивергенции *Y. pestis*, но только YарЕ является специфичным для рода *Yersinia* белком и имеет слабое сходство с белками других бактерий [25]. Подавляющее большинство АТ-белков *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis* идентичны более чем на 96 %. Исключение составляют YарА (80,7 %) и YарN (54,8 %).

После секреции функциональные домены ряда АТ-белков *Y. pestis* остаются связанными с наружной мембраной бактериальной клетки, другие секретируются в межклеточное пространство [24, 26]. Процессинг АТ-белков, выделяющихся во внешнюю среду, происходит при участии активатора плазмидогена Pla [25].

В штаммах *Y. pestis* CO92, KIM и *Microtus* выявлено 10 открытых рамок считывания (*yaps*), кодирующих функциональные аутотранспортные белки [26, 49]. Внутри этой группы генов отмечено незначительное сходство нуклеотидной последовательности, за исключением генов *yapJ* и *yapK*, которые имеют 98 % гомологии. Ген *yapE* – единственный, для которого найден гомологичный ген в геноме *Y. enterocolitica*, а ген *yapM*, по-видимому, имеет гомологи вне рода *Yersinia*.

Выявленные гены аутотранспортных белков *Y. pestis* (*yapC*, *yapE*, *yapF*, *yapG*, *yapH*, *yapK*, *yapL* и *yapM*) имеют хромосомную локализацию и расположены на участке хромосомы размером 0,5 мпн. Показано, что ген *yapF* является третьим и последним геном в опероне, кодирующем гипотетические белки [26]. Ген *yapM*, по-видимому, входит в состав оперона из четырех генов, продукты трех из них участвуют во взаимодействии с гликанами, входящими в состав экстраклеточного матрикса [26]. Кроме того, в клетках *Y. pestis* в виде псевдогена присутствует ген *yapX*, который функционально активен у возбудителя псевдотуберкулеза [38].

Дальнейший анализ генов позволил установить, что в штаммах CO92 и KIM ген *yapB* содержит мутацию со сдвигом рамки считывания, а в штамме *Microtus* разрушен внедрением IS285. Ген *yapA* имеет различную структуру в штаммах разных биоваров.

Так, в штаммах средневекового и античного биоваров присутствует сигнальная последовательность, тогда как у восточного биовара в гене *yapA* выявлена точечная мутация, которая лишает белок YарА функциональной активности [26]. Два гена *yapC* и *yapH* расположены на островах патогенности, причем *yapH* локализован вблизи генов, ответственных за формирование биопленки, «чувства кворума» (quorum sensing) и синтеза адгезинов и фимбрий [13].

Профиль транскрипции *yaps* показал низкий уровень их экспрессии в условиях *in vitro* и его возрастание во время развития чумной инфекции у млекопитающих [26].

Характеристика отдельных аутотранспортных белков *Y. pestis*. YарЕ. Белок YарЕ является уникальным в том отношении, что это единственный АТ-белок, выявленный также у *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica*. Установлена 97 % идентичность белка возбудителя чумы с *Y. pseudotuberculosis* и 65 % – с *Y. enterocolitica* [24]. Ортологичные белки выявлены у всех биоваров *Y. pestis*, *microtus* и *pestoides* (100 % идентичности аминокислотного состава).

В составе YарЕ присутствуют все три домена, характерные для АТ-белков типа Va. Часть функционального домена YарЕ после транслокации остается ассоциированной с бактерией, но часть полипептида подвергается процессингу и высвобождается в межклеточное пространство. Протеолитическое расщепление (процессинг) необходимо для проявления адгезивной функции YарЕ *Y. pestis*, поскольку N-терминальный фрагмент функционального домена YарЕ экранирует или блокирует адгезивный домен в нерасщепленном белке [25]. После воздействия протеазы Pla происходит либо высвобождение адгезивного домена, либо его активация за счет произошедших конформационных изменений. В экспериментах на мышах показано, что штаммы, лишенные YарЕ, обладали пониженной способностью размножаться и выживать в проксимальном лимфатическом узле, селезенке и легких при бубонной чуме. Значительно меньшее участие принимает белок YарЕ в развитии легочной чумы [25].

YарС. Аутотранспортный белок YарС является типичным АТ-белком типа Va. Он присутствует в штаммах KIM и CO92 и обладает высоким сходством с белками YарА и YарL [38, 49]. Клонированный в штамме *E. coli* белок YарС имел размер 65 кД и локализовался на поверхности бактериальной клетки [49]. Наличие YарС придавало клеткам способность к аутоагрегации, характерной особенностью клеток, образующих биопленку, и обладающих гемагглютинацией, что позволяет рассматривать этот белок как адгезин [49]. Показано, что присутствие YарС в клетках *E. coli* обеспечивает образование ими биопленки при 37 и 28 °С. Полученные данные позволили предположить участие YарС в формировании биопленки возбудителем чумы. По данным S.Felek *et al.* [14], адгезивные свойства YарС обеспечивают прикрепление бактериальных клеток к макрофагам

линии RAW264.7, клеткам HEp-2 и эпителиальным клеткам легких линии A549, что позволяет предположить важность аутотранспортного белка YarpC для развития инфекционного процесса при чуме.

Другие АТ белки типа Va. Имеются немногочисленные данные о других АТ белках. Так установлено, что при бубонной и легочной видах чумы существенно возрастает экспрессия ряда АТ-белков, в том числе YarpV и YarpK, [14, 24, 26, 27]. При изучении адгезивных свойств этих белков показано, что клетки *E. coli*, экспрессирующие белки YarpV и YarpK, эффективно связывались с альвеолярными (линия A549) и эпителиальными (линия W126VA4) клетками, а также компонентами экстраклеточного матрикса, что позволило предположить участие этих АТ-белков в развитии легочной чумы и обеспечении контакта бактерий с эпителиальными клетками респираторного тракта [38]. YarpG не имеет значения для вирулентности ни при бубонной, ни при легочной видах чумы, его функцию еще предстоит расшифровать [23].

Следует отметить, что штаммы восточного биовара из Северной Америки и Африки утратили ген *yarpV*, тогда как штаммы из Азии и Южной Америки сохранили [43]. В то же время, все штаммы возбудителя чумы, в отличие от *Y. pseudotuberculosis*, несут ген *yarpJ* [38].

Аутотранспортные (АТ) белки типа Vc. Типичным белком этого семейства является адгезин YadA энтеропатогенных иерсиний. В клетках возбудителя чумы выявлены два белка – YadB и YadC, принадлежащие к семейству тримерных аутотранспортных белков, гомологичные адгезину YadA, выявленному у *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* [17].

Данные о значении YadBC для патогенеза чумы довольно противоречивы. Отмечено, что отсутствие YadB и YadC в 2000 раз увеличивает LD₅₀ при моделировании легочной чумы у мышей [17]. Отсутствие этих белков приводило к снижению в 2–4 раза высеваемости возбудителя из места введения, свидетельствуя о значении их для обеспечения выживания бактерий на начальных стадиях инфекции [47]. Кроме того, эти белки снижали уровень хемоаттрактанта CXCL-1 [47]. Установленная высокая экспрессия *yadBC* в блохах послужила основанием для гипотезы, согласно которой белки YadB и YadC являются факторами трансмиссии [47].

Гены *yadB* и *yadC* организованы в бицистронный оперон, в котором терминирующий кодон одного гена перекрывается с иницирующим кодоном другого гена. Такое необычное расположение генов может свидетельствовать об их функциональной взаимосвязи в создании комплекса на бактериальной поверхности [17]. Установлена идентичность генов, кодирующих YadB и YadC, в штаммах *Y. pestis* биоваров *medievalis*, *microtus*, *antiqua* и *orientalis*, тогда как штамм *Angola* содержит измененную последовательность белка YadC [17]. Экспрессия YadB и YadC максимальна при 37 °C в стационарной фазе роста,

что может служить подтверждением функционирования этого оперона при развитии чумной инфекции в организме млекопитающих [17]. Показано, что наличие белков YadB и YadC не является необходимым для адгезии, хотя отсутствие их значительно снижает способность бактерий проникать в эпителиальные клетки HeLa и пневмоциты I типа [17, 47].

YadB и YadC обладают сходной структурой с белком YadA энтеропатогенных иерсиний, но это сходство наблюдается только на С-конце: из 264 аминокислотных остатков 14 % идентичны и 20 % имеют сходство [17]. Молекула YadB представлена тремя мономерами по 35 кДа каждый, а в молекуле YadC масса каждого мономера составляет 61,6 кДа [17]. Отмечено также, что YadB и YadC, аналогично YadA, могут образовывать олигомеры, способствующие агрегации [17].

Аутотранспортные (АТ) белки типа Ve (инвертированные АТ-белки). К этой группе аутотранспортных белков относят инвазин энтеропатогенных бактерий *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* [46]. В клетках возбудителя чумы ген *inv* инактивирован вставкой IS200, но присутствует его гомолог [30]. Экспериментами R.Seo *et al.* [42] в клетках возбудителя чумы выявлен белок, принадлежащий к семейству интиминов и получивший обозначение Ipr (от англ. intimin/invasin-like protein) из-за исключительно плотного контакта бактерий с клетками-мишенями. В молекуле белка Ipr выявлен дополнительный домен (LysM) между сигнальным пептидом и β-доменом, который локализован в периплазме, связывает пептидогликан и обеспечивает тесный контакт бактерий с клеткой-мишенью.

Показано, что наличие этого белка необходимо для проявления вирулентности *Y. pestis*, в частности, для системного распространения возбудителя в макроорганизме. Клетки *Y. pestis*, мутантные по гену *ilp*, обладают сниженной способности к адгезии и проникновению в клетки HEp-2 [42]. Между тем, отсутствие белка Ipr не влияет на блокообразование и колонизацию блох *X. cheopis*.

В хромосоме *Y. pestis* выявлен участок размером 9042 п.н., кодирующий белок Ipr, состоящий из 3013 аминокислотных остатков [42]. Установлено, что экспрессия гена *ilp* при 37 °C существенно выше, чем при 26 °C [42].

Уникальным является механизм адгезии, который осуществляют бактерии при участии белков-интиминов, получивший название механизма «прикрепления-сглаживания» (от англ. attaching-effacing) [29]. Взаимодействие с адгезином Ipr происходит через рецептор Tir (от англ. translocated intimin receptor). Белок Tir синтезируется бактериями и инъецируется в клетки-мишени с помощью системы секреции III типа. Далее этот белок встраивается в мембрану клетки макроорганизма. Прочная адгезия приводит к сглаживанию поверхности клетки из-за аккумуляции филаментозного актина в зоне цитоплазмы, прилегающей к месту первичной адгезии бактерий.

Адгезия возбудителя чумы является важным фактором в развитии болезни. В процессе эволюционного развития *Y. pestis* утратил адгезины YadA и Inv, присутствующие у энтеропатогенных иерсиний. В то же время представленные литературные данные свидетельствуют о том, что возбудитель чумы обладает комплексом белков, обеспечивающим ему адгезию к клеткам-мишеням в организме млекопитающих. К наиболее изученным адгезинам *Y. pestis* относятся белки Ail и pH6 антиген. Установлена их генетическая детерминированность, структура, участие на разных этапах патогенетического процесса. В последние годы выявлен ряд новых факторов адгезии возбудителя, к которым относятся, в первую очередь, аутотранспортные белки различных классов. Влияние их на патогенез изучено недостаточно. Развитие современных технологий, доступность нуклеотидных последовательностей большого числа штаммов *Y. pestis* в международных банках данных позволит выявить новые факторы патогенности, обладающих адгезивной функцией.

Конфликт интересов. Автор подтверждает отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Список литературы

1. Водопьянов С.О., Мишанькин Б.Н. Пили адгезии у *Yersinia pestis*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1985; 6:13–7.
2. Евсеева В.В., Платонов М.Е., Копылов П.Х., Дентовская С.В., Анисимов А.П. Активатор плазминогена чумного микроба. Инфекция и иммунитет. 2015; 5(1):27–36. DOI: 10.15789/2220-7619-2015-1-27-36.
3. Ерошенко Г.А., Одинокоев Г.Н., Куклева Л.М., Краснов Я.М., Кутырев В.В. Сравнительный анализ нуклеотидной последовательности генов *yadA*, *inv* и их экспрессия в штаммах *Yersinia pestis* основного и неосновных подвидов и *Yersinia pseudotuberculosis*. Генетика. 2010; 46(6):734–41.
4. Куклева Л.М., Бойко А.В. Активатор плазминогена – многофункциональный белок возбудителя чумы. Проблемы особо опасных инфекций. 2016; 3:13–20. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-3-13-20.
5. Anisimov A.V., Dentovskaya S.V., Titareva G.M., Bakhteeva I.V., Shaikhutdinova R.Z., Balakhonov S.V., Lindner B., Kocharova N.A., Senchenkova S.N., Holst O., Pier G.B., Knirel Yu.A. Intraspecies and Temperature-Dependent Variations in Susceptibility of *Yersinia pestis* to the Bactericidal Action of Serum and to Polymyxin B. Infect. Immun. 2005; 73(11):7324–31 DOI:10.1128/IAI.73.11.7324-7331.2005.
6. Bartra S.S., Styer K.L., O'Bryant D.M., Nilles M.L., Hinnebusch B.J., Aballay A., Plano G. Resistance of *Yersinia pestis* to complement-dependent killing is mediated by the Ail outer membrane protein. Infect. Immun. 2008; 76(2):612–22. DOI:10.1128/IAI.01125-07.
7. Bartra S.S., Ding Y., Miya Fujimoto L., Ring J.G., Jain V., Ram S., Marassi F.M., Plano G.V. *Yersinia pestis* uses the Ail outer membrane protein to recruit vitronectin. Microbiology. 2015; 161(11):2174–83. DOI: 10.1099/mic.0.000179.
8. Bertherat E., Plague around the world, 2010–2015. Weekly epidemiological record. 2016; 91(8):89–104.
9. Cathelyn J.S., Crosby S.D., Latham W.W., Goldman W.E., Miller V.L. RovA, a global regulator of *Yersinia pestis*, specifically required for bubonic plague. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006; 103(36):13514–9. DOI: 10.1073/pnas.0603456103.
10. Chauhan N., Wrobel A., Skurnik M., Leo J.C. *Yersinia* adhesins: an arsenal for infection. Proteomics Clin. Appl. 2016; 10(9–10):949–963. DOI: 10.1002/prca.201600012.
11. Chauvaux S., Rosso M.L., Frangeul L., Lacroix C., Labarre L., Schiavo A., Marceau M., Dillies M.A., Foulon J., Coppée J.Y., Médigue C., Simonet M., Carniel E. Transcriptome analysis of *Yersinia pestis* in human plasma: an approach for discovering bacterial genes involved in septicemic plague. Microbiology. 2007; 153(Pt.9):3112–24. DOI: 10.1099/mic.0.2007/006213-0.
12. Chauvaux S., Dillies M.A., Marceau M., Rosso M.L., Rousseau S., Moszer I., Simonet M., Carniel E. In silico comparison of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* transcriptomes reveals a higher expression level of crucial virulence determinants in the plague bacillus. Intern. J. Med. Microbiol. 2011; 301(2):105–16. DOI:10.1016/j.ijmm.2010.08.013.
13. Deng W., Burland V., Plunkett G., Boutin A., Mayhew G.F., Liss P., Perna N.T., Rose D.J., Mau B., Zhou S., Schwartz D.C., Fetherston J.D., Lindler L.E., Brubaker R.R., Plano G.V., Straley S.C., McDonough K.A., Nilles M.L., Matson J.S., Blattner F.R., Perry R.D. Genome sequence of *Yersinia pestis* KIM. J. Bacteriol. 2002; 184(16):4601–11. DOI: 10.1128/JB.184.16.4601-4611.2002.
14. Felek S., Lawrenz M.B., Krukons E.S. The *Yersinia pestis* autotransporter YapC mediates host cell binding, autoaggregation and biofilm formation. Microbiology. 2008; 154(Pt.6):1802–12. DOI: 10.1099/mic.0.2007/010918-0.
15. Felek S., Tsang T.M., Krukons E.S. Three *Yersinia pestis* adhesins facilitate Yop delivery to eukaryotic cells and contribute to plague virulence. Infect. Immun. 2010; 78(10):4134–50. DOI:10.1128/IAI.00167-10.
16. Felek S., Jeong J.J., Runco L.M., Murray S., Thanassi D.G., Krukons E.S. Contributions of chaperone/usher systems to cell binding, biofilm formation, and *Yersinia pestis* virulence. Microbiology. 2011; 157(Pt.3):805–18. DOI: 10.1099/mic.0.044826-0.
17. Forman S., Wulff C.R., Myers-Morales T., Cowan C., Perry R.D., Straley S.C. *yadBC* of *Yersinia pestis*, a new virulence determinant for bubonic plague. Infect. Immun. 2008; 76(2):578–87 DOI:10.1128/IAI.00219-07.
18. Galvan E.M., Chen H., Schifferli D.M. The Psa fimbriae of *Yersinia pestis* interact with phosphatidylcholine on alveolar epithelial cells and pulmonary surfactant. Infect. Immun. 2007; 75(3):1272–79. DOI:10.1128/IAI.01153-06.
19. Hinnebusch B.J., Jarrett C.O., Callison J.A., Gardner D., Buchanan S.K., Plano G.V. Role of the *Yersinia pestis* Ail protein in preventing a protective polymorphonuclear leukocyte response during bubonic plague. Infect. Immun. 2011; 79(12):4984–89. DOI:10.1128/IAI.05307-11.
20. Huang X.Z., Lindler L.E. The pH6 antigen is an antiphagocytic factor produced by *Yersinia pestis* independent of *Yersinia* outer proteins and capsule antigen. Infect. Immun. 2004; 72(12):7212–19. DOI: 10.1128/IAI.72.12.7212-7219.2004.
21. Kolodziejek A.M., Schnider D.R., Rohde H.N., Wojtowicz A.J., Bohach G.A., Minnich S.A., Hovde C.J. Outer membrane protein X (Ail) contributes to *Yersinia pestis* virulence in pneumonic plague and its activity is dependent on the lipopolysaccharide core length. Infect. Immun. 2010; 78(12):5233–43. DOI:10.1128/IAI.00783-10.
22. Kolodziejek A.M., Hovde C.J., Minnich S.A., *Yersinia pestis* Ail: multiple roles of a single protein. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2012; 2(103):1–10. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00103.
23. Lane M., Lenz J.D., Miller V.L. Proteolytic processing of the *Yersinia pestis* YapG autotransporter by the omptin protease Pla and the contribution of YapG to murine plague pathogenesis. J. Med. Microbiol. 2013; 62(Pt8):1124–34. DOI: 10.1099/jmm.0.056275-0.
24. Lawrenz M.B., Lenz J.D., Miller V.L. A Novel Autotransporter Adhesin is required for efficient colonization during bubonic plague. Infect. Immun. 2009; 77(1):317–26. DOI:10.1128/IAI.01206-08.
25. Lawrenz M.B., Pennington J., Miller V.L. Acquisition of omptin reveals cryptic virulence function of autotransporter YapE in *Yersinia pestis*. Mol. Microbiol. 2013; 89(2):276–87. DOI:10.1111/mmi.12273.
26. Lenz J.D., Lawrenz M.B., Cotter D.G., Lane M.C., Gonzalez R.J., Palacios M., Miller V.L. Expression during host infection and localization of *Yersinia pestis* autotransporter proteins. J. Bacteriol. 2011; 193(21):5936–49. DOI:10.1128/JB.05877-11.
27. Lenz J.D., Temple B., Miller V.L. Evolution and virulence contributions of the autotransporter proteins YapJ and YapK of *Yersinia pestis* CO92 and their homologs in *Y. pseudotuberculosis* IP32953. Infect. Immun. 2012; 80(10):3693–705. DOI:10.1128/IAI.00529-12.
28. Leo J.C., Grin I., Linke D. Type V secretion: mechanism(s) of autotransport through the bacterial outer membrane. Phil. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci. 2012; 367(1592):1088–101. DOI:10.1098/rstb.2011.0208.
29. Leo J.C., Oberhettinger P., Schütz M., Linke D. The inverse autotransporter family: intimin, invasins and related proteins. Int. J. Med. Microbiol. 2015; 305(2):276–82. DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.12.011.
30. Leo J.C., Oberhettinger P., Chaubey M., Schütz M., Kühner D., Bertsche U., Schwarz H., Götz F., Autenrieth I.B., Coles M., Linke D. The intimin periplasmic domain mediates dimerisation and binding to peptidoglycan. Mol. Microbiol. 2015; 95(1):80–100. DOI: 10.1111/mmi.12840.
31. Lindler L.E., Klempner M.S., Straley S.C. *Yersinia pestis* pH6 antigen: genetic, biochemical, and virulence characterization of a protein involved in the pathogenesis of bubonic plague. Infect. Immun. 1990; 58(8):2569–77.
32. Lindler L., Tall B. *Yersinia pestis* pH6 antigen forms fimbriae and is induced by intracellular association with macrophages.

Mol. Microbiol. 1993; 8(2):311–24.

33. Liu F., Chen H., Galvan E.M., Lasaro M.A., Schifferli D.M. Effects of Psa and Fl on the adhesive and invasive interactions of *Yersinia pestis* with human respiratory tract epithelial cells. *Infect. Immun.* 2006; 74(10):5636–44. DOI: 10.1128/IAI.00612-06.

34. Liu H., Wang H., Qiu J., Wang X., Guo Z., Qiu Y., Zhou D., Han Y., Du Z., Li C., Song Y., Yang R. Transcriptional profiling of a mice plague model: insights into interaction between *Yersinia pestis* and its host. *J. Basic. Microbiol.* 2009; 49(1):92–9. DOI: 10.1002/jobm.200800027.

35. Lobo L.A. Adhesive properties of the purified plasminogen activator Pla of *Yersinia pestis*. *FEMS Microbiol. Lett.* 2006; 262(2):158–62. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2006.00382.x.

36. Makoveichuk E., Cherepanov P., Lundberg S., Forsberg A., Olivecrona G. pH6 antigen of *Yersinia pestis* interacts with plasma lipoproteins and cell membranes. *J. Lipid. Res.* 2003; 44(2):320–30. DOI: 10.1194/jlr.M200182-JLR200.

37. Mikula K.M., Kolodziejczyk R., Goldman A. *Yersinia* infection tools – characterization of structure and function of adhesions. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2013; 2(169):1–14. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00169.

38. Nair M.K., De Masi L., Yue M., Galván E.M., Chen H., Wang F., Schifferli D.M. Adhesive properties of YapV and paralogous autotransporter proteins of *Yersinia pestis*. *Infect. Immun.* 2015; 83(5):1809–19. DOI: 10.1128/IAI.00094-15.

39. Payne D., Tatham D., Williamson D.E., Titball R.W. The pH6 antigen of *Yersinia pestis* binds to b1-linked galactosyl residues in glycosphingolipids. *Infect. Immun.* 1998; 66(9):4545–8.

40. Perry R.D., Fetherston J.D. *Yersinia pestis* – etiologic agent of plague. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10(1):35–66.

41. Plesniak L.A., Mahalakshmi R., Rypien C., Yang Y., Racic J., Marassi F.M. Expression, refolding, and initial structural characterization of the *Y. pestis* Ail outer membrane protein in lipids. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1808(1):482–9. DOI: 10.1016/j.bbmem.2010.09.017.

42. Seo S.K., Kim J.W., Park J.Y., Viall A.K., Minnich S.S., Rohde H.N., Schneider D.R., Lim S.Y., Hong J.B., Hinnebusch B.J., O'Loughlin J.L., Deobald C.F., Bohach G.A., Hovde C.J., Minnich S.A. Role of a new intimin/invasin-like protein in *Yersinia pestis* virulence. *Infect. Immun.* 2012; 80(10):3559–69. DOI:10.1128/IAI.00294-12.

43. Touchman J.W., Wagner D.M., Hao J., Mastrian S.D., Shah M.K., Vogler A.J., Allender C.J., Clark E.A., Benitez D.S., Youngkin D.J., Girard D.J., Auerbach R.K., Beckstrom-Sternberg S.M., Keim P. A North American *Yersinia pestis* draft genome sequence: SNPs and phylogenetic analysis. *PLoS One.* 2007; 2(2):e220. DOI: 10.1371/journal.pone.0000220.

44. Tsang T.M., Annis D.S., Kronshage M., Fenno J.T., Usselman L.D., Mosher D.F., Krukonis E.S. Ail protein binds ninth type III fibronectin repeat (9FNIII) within central 120-kDa region of fibronectin to facilitate cell binding by *Yersinia pestis*. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(20):16759–67. DOI: 10.1074/jbc.M112.358978.

45. Tsang T.M., Wiese J.S., Felek S., Kronshage M., Krukonis E.S. Ail proteins of *Yersinia pestis* and *Y. pseudotuberculosis* have different cell binding and invasion activities. *PLoS One.* 2013; 8(12):e83621. DOI: 10.1371/journal.pone.0083621.

46. Tsai J.C., Yen M.R., Castillo R., Leyton D.L., Henderson I.R., Saier M.H. Jr. The bacterial intimins and invasins: a large and novel family of secreted proteins. *PLoS One.* 2010; 5(12):e14403. DOI: 10.1371/journal.pone.0014403.

47. Uittenbogaard A.M., Myers-Morales T., Gorman A.A., Welsh E., Wulff C., Hinnebusch B.J., Korhonen T.K., Straley S.C. Temperature-dependence of yadBC phenotypes in *Yersinia pestis*. *Microbiology* 2014; 160(Pt.2):396–405. DOI: 10.1099/mic.0.073205-0.

48. Yamashita S., Lukacic P., Barnard T.J., Noinaj N., Felek S., Tsang T.M., Krukonis E.S., Hinnebusch B.J., Buchanan S. Structural insights into Ail-mediated adhesion in *Yersinia pestis*. *Structure.* 2011; 19(11):1672–82. DOI: 10.1016/j.str.2011.08.010.

49. Yen Y.T., Karkal A., Bhattacharya M., Fernandez R.C., Stathopoulos C. Identification and characterization of autotransporter proteins of *Yersinia pestis* KIM. *Mol. Membr. Biol.* 2007; 24(1):28–40. DOI: 10.1080/09687860600927626.

50. Zav'yalov V.P. Fimbrial polyadhesins: anti-immune armament of *Yersinia*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 954:183–201. DOI: 10.1007/978-1-4614-3561-7_24.

References

1. Vodop'yanov S.O., Mishan'kin B.N. [Pilus of adhesion in *Yersinia pestis*]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 1985; 6:13–7.

2. Evseeva V.V., Platonov M.E., Kopylov P.Kh., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P. [Plasminogen activator of plague agent]. *Infektsiya i Immunitet.* 2015; 5(1):27–36. DOI: 10.15789/2220-7619-201501-27-36.

3. Eroshenko G.A., Odinokov G.N., Kukleva L.M., Krasnov

Ya. M., Kuttyrev V.V. [Comparative analysis of the nucleotide sequence of yadA, inv, and ail genes and their expression in *Yersinia pestis* strains of the main and non-main subspecies and *Yersinia pseudotuberculosis*]. *Genetika.* 2010; 46(6):734–41.

4. Kukleva L.M., Boiko A.V. [Plasminogen activator – multifunctional protein of plague pathogen]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections].* 2016; 3:13–20. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-3-13-20.

5. Anisimov A.V., Dentovskaya S.V., Titareva G.M., Bakhteeva I.V., Shaikhutdinova R.Z., Balakhonov S.V., Lindner B., Kocharova N.A., Senchenkova S.N., Holst O., Pier G.B., Knirel Yu.A. Intraspecies and Temperature-Dependent Variations in Susceptibility of *Yersinia pestis* to the Bactericidal Action of Serum and to Polymyxin B. *Infect. Immun.* 2005; 73(11):7324–31 DOI:10.1128/IAI.73.11.7324–7331.2005.

6. Bartra S.S., Styer K.L., O'Bryant D.M., Nilles M.L., Hinnebusch B.J., Aballay A., Plano G. Resistance of *Yersinia pestis* to complement-dependent killing is mediated by the Ail outer membrane protein. *Infect. Immun.* 2008; 76(2):612–22. DOI:10.1128/IAI.01125-07.

7. Bartra S.S., Ding Y., Miya Fujimoto L., Ring J.G., Jain V., Ram S., Marassi F.M., Plano G.V. *Yersinia pestis* uses the Ail outer membrane protein to recruit vitronectin. *Microbiology.* 2015; 161(11):2174–83. DOI: 10.1099/mic.0.000179.

8. Bertherat E., Plague around the world, 2010–2015. *Weekly epidemiological record.* 2016; 91(8):89–104.

9. Cathelyn J.S., Crosby S.D., Lathem W.W., Goldman W.E., Miller V.L. RovA, a global regulator of *Yersinia pestis*, specifically required for bubonic plague. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103(36):13514–9. DOI:10.1073/pnas.0603456103.

10. Chauhan N., Wrobel A., Skurnik M., Leo J.C. *Yersinia* adhesins: an arsenal for infection. *Proteomics Clin. Appl.* 2016; 10(9–10):949–963. DOI: 10.1002/prca.201600012.

11. Chauvaux S., Rosso M.L., Frangeul L., Lacroix C., Labarre L., Schiavo A., Marceau M., Dillies M.A., Foulon J., Coppée J.Y., Médigue C., Simonet M., Carniel E. Transcriptome analysis of *Yersinia pestis* in human plasma: an approach for discovering bacterial genes involved in septicemic plague. *Microbiology.* 2007; 153(Pt.9):3112–24. DOI: 10.1099/mic.0.2007/006213-0.

12. Chauvaux S., Dillies M.A., Marceau M., Rosso M.L., Rousseau S., Moszer I., Simonet M., Carniel E. In silico comparison of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* transcriptomes reveals a higher expression level of crucial virulence determinants in the plague bacillus. *Intern. J. Med. Microbiol.* 2011; 301(2):105–16. DOI:10.1016/j.ijmm.2010.08.013.

13. Deng W., Burland V., Plunkett G., Boutin A., Mayhew G.F., Liss P., Perna N.T., Rose D.J., Mau B., Zhou S., Schwartz D.C., Fetherston J.D., Lindler L.E., Brubaker R.R., Plano G.V., Straley S.C., McDonough K.A., Nilles M.L., Matson J.S., Blattner F.R., Perry R.D. Genome sequence of *Yersinia pestis* KIM. *J. Bacteriol.* 2002; 184(16):4601–11. DOI: 10.1128/JB.184.16.4601-4611.2002.

14. Felek S., Lawrenz M.B., Krukonis E.S. The *Yersinia pestis* autotransporter YopC mediates host cell binding, autoaggregation and biofilm formation. *Microbiology.* 2008; 154(Pt.6):1802–12. DOI: 10.1099/mic.0.2007/010918-0.

15. Felek S., Tsang T.M., Krukonis E.S. Three *Yersinia pestis* adhesins facilitate Yop delivery to eukaryotic cells and contribute to plague virulence. *Infect. Immun.* 2010; 78(10):4134–50. DOI:10.1128/IAI.00167-10.

16. Felek S., Jeong J.J., Runco L.M., Murray S., Thanassi D.G., Krukonis E.S. Contributions of chaperone/usher systems to cell binding, biofilm formation, and *Yersinia pestis* virulence. *Microbiology.* 2011; 157(Pt.3):805–18. DOI: 10.1099/mic.0.044826-0.

17. Forman S., Wulff C.R., Myers-Morales T., Cowan C., Perry R.D., Straley S.C. yadBC of *Yersinia pestis*, a new virulence determinant for bubonic plague. *Infect. Immun.* 2008; 76(2):578–87. DOI:10.1128/IAI.00219-07.

18. Galvan E.M., Chen H., Schifferli D.M. The Psa fimbriae of *Yersinia pestis* interact with phosphatidylcholine on alveolar epithelial cells and pulmonary surfactant. *Infect. Immun.* 2007; 75(3):1272–79. DOI:10.1128/IAI.01153-06.

19. Hinnebusch B.J., Jarrett C.O., Callison J.A., Gardner D., Buchanan S.K., Plano G.V. Role of the *Yersinia pestis* Ail protein in preventing a protective polymorphonuclear leukocyte response during bubonic plague. *Infect. Immun.* 2011; 79(12):4984–89. DOI:10.1128/IAI.05307-11.

20. Huang X.Z., Lindler L.E. The pH6 antigen is an antiphagocytic factor produced by *Yersinia pestis* independent of *Yersinia* outer proteins and capsule antigen. *Infect. Immun.* 2004; 72(12):7212–19. DOI: 10.1128/IAI.72.12.7212-7219.2004.

21. Kolodziejek A.M., Schneider D.R., Rohde H.N., Wojtowicz A.J., Bohach G.A., Minnich S.A., Hovde C.J. Outer membrane protein X (Ail) contributes to *Yersinia pestis* virulence in pneumonic plague and its activity is dependent on the lipopolysaccharide core length. *Infect. Immun.* 2010; 78(12):5233–43. DOI:10.1128/IAI.00783-10.

22. Kolodziejek A.M., Hovde C.J., Minnich S.A., *Yersinia pestis* Ail: multiple roles of a single protein. *Front. Cell. Infect.*

- Microbiol. 2012; 2(103):1–10. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00103.
23. Lane M., Lenz J.D., Miller V.L. Proteolytic processing of the *Yersinia pestis* YapG autotransporter by the omptin protease Pla and the contribution of YapG to murine plague pathogenesis. *J. Med. Microbiol.* 2013; 62(Pt8):1124–34. DOI: 10.1099/jmm.0.056275-0.
24. Lawrenz M.B., Lenz J.D., Miller V.L. A Novel Autotransporter adhesin is required for efficient colonization during bubonic plague. *Infect. Immun.* 2009; 77(1):317–26. DOI:10.1128/IAI.01206-08.
25. Lawrenz M.B., Pennington J., Miller V.L. Acquisition of omptin reveals cryptic virulence function of autotransporter YapE in *Yersinia pestis*. *Mol. Microbiol.* 2013; 89(2):276–87. DOI:10.1111/mmi.12273.
26. Lenz J.D., Lawrenz M.B., Cotter D.G., Lane M.C., Gonzalez R.J., Palacios M., Miller V.L. Expression during host infection and localization of *Yersinia pestis* autotransporter proteins. *J. Bacteriol.* 2011; 193(21):5936–49. DOI:10.1128/JB.05877-11.
27. Lenz J.D., Temple B., Miller V.L. Evolution and virulence contributions of the autotransporter proteins YapJ and YapK of *Yersinia pestis* CO92 and their homologs in *Y. pseudotuberculosis* IP32953. *Infect. Immun.* 2012; 80(10):3693–705. DOI:10.1128/IAI.00529-12.
28. Leo J.C., Grin I., Linke D. Type V secretion: mechanism(s) of autotransport through the bacterial outer membrane. *Phil. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci.* 2012; 367(1592):1088–101. DOI:10.1098/rstb.2011.0208.
29. Leo J.C., Oberhettinger P., Schütz M., Linke D. The inverse autotransporter family: intimin, invasins and related proteins. *Int. J. Med. Microbiol.* 2015; 305(2):276–82. DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.12.011.
30. Leo J.C., Oberhettinger P., Chaubey M., Schütz M., Kühner D., Bertsche U., Schwarz H., Götz F., Autenrieth I.B., Coles M., Linke D. The intimin periplasmic domain mediates dimerisation and binding to peptidoglycan. *Mol. Microbiol.* 2015; 95(1):80–100. DOI: 10.1111/mmi.12840.
31. Lindler L.E., Klempner M.S., Straley S.C. *Yersinia pestis* pH6 antigen: genetic, biochemical, and virulence characterization of a protein involved in the pathogenesis of bubonic plague. *Infect. Immun.* 1990; 58(8):2569–77.
32. Lindler L., Tall B. *Yersinia pestis* pH6 antigen forms fimbriae and is induced by intracellular association with macrophages. *Mol. Microbiol.* 1993; 8(2):311–24.
33. Liu F., Chen H., Galvan E.M., Lasaro M.A., Schifferli D.M. Effects of Psa and F1 on the adhesive and invasive interactions of *Yersinia pestis* with human respiratory tract epithelial cells. *Infect. Immun.* 2006; 74(10):5636–44. DOI: 10.1128/IAI.00612-06.
34. Liu H., Wang H., Qiu J., Wang X., Guo Z., Qiu Y., Zhou D., Han Y., Du Z., Li C., Song Y., Yang R. Transcriptional profiling of a mice plague model: insights into interaction between *Yersinia pestis* and its host. *J. Basic. Microbiol.* 2009; 49(1):92–9. DOI: 10.1002/jobm.200800027.
35. Lobo L.A. Adhesive properties of the purified plasminogen activator Pla of *Yersinia pestis*. *FEMS Microbiol. Lett.* 2006; 262(2):158–62. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2006.00382.x.
36. Makoveichuk E., Cherepanov P., Lundberg S., Forsberg A., Olivecrona G. pH6 antigen of *Yersinia pestis* interacts with plasma lipoproteins and cell membranes. *J. Lipid. Res.* 2003; 44(2):320–30. DOI: 10.1194/jlr.M200182-JLR200.
37. Mikula K.M., Kolodziejczyk R., Goldman A. *Yersinia* infection tools – characterization of structure and function of adhesions. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2013; 2(169):1–14. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00169.
38. Nair M.K., De Masi L., Yue M., Galván E.M., Chen H., Wang F., Schifferli D.M. Adhesive properties of YapV and paralogous autotransporter proteins of *Yersinia pestis*. *Infect. Immun.* 2015; 83(5):1809–19. DOI: 10.1128/IAI.00094-15.
39. Payne D., Tatham D., Williamson D.E., Titball R.W. The pH6 antigen of *Yersinia pestis* binds to b1-linked galactosyl residues in glycosphingolipids. *Infect. Immun.* 1998; 66(9):4545–8.
40. Perry R.D., Fetherston J.D. *Yersinia pestis* – etiologic agent of plague. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997; 10(1):35–66.
41. Plesniak L.A., Mahalakshmi R., Rypien C., Yang Y., Racic J., Marassi F.M. Expression, refolding, and initial structural characterization of the *Y. pestis* Ail outer membrane protein in lipids. *Biochim. Biophys. Acta.* 2011; 1808(1):482–9. DOI: 10.1016/j.bbame.2010.09.017.
42. Seo S.K., Kim J.W., Park J.Y., Viall A.K., Minnich S.S., Rohde H.N., Schnider D.R., Lim S.Y., Hong J.B., Hinnebusch B.J., O’Loughlin J.L., Deobald C.F., Bohach G.A., Hovde C.J., Minnich S.A. Role of a new intimin/invasin-like protein in *Yersinia pestis* virulence. *Infect. Immun.* 2012; 80(10):3559–69. DOI:10.1128/IAI.00294-12.
43. Touchman J.W., Wagner D.M., Hao J., Mastrian S.D., Shah M.K., Vogler A.J., Allender C.J., Clark E.A., Benitez D.S., Youngkin D.J., Girard D.J., Auerbach R.K., Beckstrom-Sternberg S.M., Keim P. A North American *Yersinia pestis* draft genome sequence: SNPs and phylogenetic analysis. *PLoS One.* 2007; 2(2):e220. DOI: 10.1371/journal.pone.0000220.
44. Tsang T.M., Annis D.S., Kronshage M., Fenno J.T., Usselman L.D., Mosher D.F., Krukonis E.S. Ail protein binds ninth type III fibronectin repeat (9FNIII) within central 120-kDa region of fibronectin to facilitate cell binding by *Yersinia pestis*. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(20):16759–67. DOI: 10.1074/jbc.M112.358978.
45. Tsang T.M., Wiese J.S., Felek S., Kronshage M., Krukonis E.S. Ail proteins of *Yersinia pestis* and *Y. pseudotuberculosis* have different cell binding and invasion activities. *PLoS One.* 2013; 8(12):e83621. DOI: 10.1371/journal.pone.0083621.
46. Tsai J.C., Yen M.R., Castillo R., Leyton D.L., Henderson I.R., Saier M.H. Jr. The bacterial intimins and invasins: a large and novel family of secreted proteins. *PLoS One.* 2010; 5(12):e14403. DOI: 10.1371/journal.pone.0014403.
47. Uittenbogaard A.M., Myers-Morales T., Gorman A.A., Welsh E., Wulff C., Hinnebusch B.J., Korhonen T.K., Straley S.C. Temperature-dependence of yadBC phenotypes in *Yersinia pestis*. *Microbiology* 2014; 160(Pt.2):396–405. DOI: 10.1099/mic.0.073205-0.
48. Yamashita S., Lukacik P., Barnard T.J., Noinaj N., Felek S., Tsang T.M., Krukonis E.S., Hinnebusch B.J., Buchanan S. Structural insights into Ail-mediated adhesion in *Yersinia pestis*. *Structure.* 2011; 19(11):1672–82. DOI: 10.1016/j.str.2011.08.010.
49. Yen Y.T., Karkal A., Bhattacharya M., Fernandez R.C., Stathopoulos C. Identification and characterization of autotransporter proteins of *Yersinia pestis* KIM. *Mol. Membr. Biol.* 2007; 24(1):28–40. DOI: 10.1080/09687860600927626.
50. Zav’yalov V.P. Fimbrial polyadhesins: anti-immune armament of *Yersinia*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 954:183–201. DOI: 10.1007/978-1-4614-3561-7_24.

Authors:

Kukleva L.M. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Куклева Л.М. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Поступила 18.04.18.

Отправлена на доработку 26.04.18.

Принята к публ. 16.05.18.

DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-23-29

УДК 616.98:579.842.93(470)

Д.Г.Пономаренко, Д.В.Русанова, Т.В.Бердникова, А.А.Хачатурова, Е.А.Манин, А.Н.Куличенко

ОБЗОР ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКОЙ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО БРУЦЕЛЛЕЗУ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2017 г. И ПРОГНОЗ НА 2018 г.*ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт», Ставрополь, Российская Федерация*

Представлен анализ заболеваемости людей и животных бруцеллезом в Российской Федерации в 2017 г. Эпидемическая обстановка характеризуется как нестабильная, на фоне ухудшения эпизоотической ситуации сельскохозяйственных животных наблюдается снижение уровня заболеваемости и количества заболевших бруцеллезом людей относительно средних многолетних показателей более чем на 20 %. Зарегистрированы случаи групповых вспышек бруцеллеза в Ставропольском крае, Липецкой и Пензенской областях. По данным Россельхознадзора анализ совокупного эпизоотического состояния популяции эпидемически значимых видов крупного и мелкого рогатого скота в 2017 г. определяет риск распространения болезни в Российской Федерации как «высокий». В 2018 г. сохраниться неустойчивая эпидемическая ситуация, высока вероятность возникновения вспышек с групповой заболеваемостью людей, в том числе на благополучной по бруцеллезу территории. Прогнозируемый на 2018 г. уровень заболевания людей бруцеллезом будет ниже уровня средней многолетней заболеваемости и может находиться в диапазоне 330–360 случаев.

Ключевые слова: бруцеллез, заболеваемость, эпизоотический процесс эпидемические проявления.

Корреспондирующий автор: Пономаренко Дмитрий Григорьевич, e-mail: ponomarenko.dg@gmail.com.

Для цитирования: Пономаренко Д.Г., Русанова Д.В., Бердникова Т.В., Хачатурова А.А., Манин Е.А., Куличенко А.Н. Обзор эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в Российской Федерации в 2017 г. и прогноз на 2018 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:23–29. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-23-29

D.G.Ponomarenko, D.V.Rusanova, T.V.Berdnikova, A.A.Khachaturova, E.A.Manin, A.N.Kulichenko**Overview of Epizootological and Epidemiological Situation on Brucellosis in the Russian Federation in 2017 and Prognosis for 2018***Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Federation*

Analysis of brucellosis morbidity rates in humans and animals across the Russian Federation in 2017 is presented. Epidemic situation on the infection is characterized as unstable, the incidence and number of people with brucellosis are reduced in reference to the average long-term indicators by more than 20 %, against the background of epizootic situation aggravation as regards brucellosis of farm animals. There are cases of group outbreaks of brucellosis in the Stavropol Territory, Lipetsk and Penza Regions. According to the Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance, analysis of the cumulative epizootic state of the population of epidemically significant species of cattle and small cattle in 2017 defines the risk of brucellosis in the Russian Federation as “high.” In 2018, the unstable epidemic situation on brucellosis will remain; there is high probability of outbreaks with cluster human incidence, including in the territory that is free from brucellosis. Predicted for 2018 morbidity rates on brucellosis in humans will be below the level of the average long-term morbidity and may be within the range of 330–360 cases.

Key words: brucellosis, incidence, epizootic process, epidemic manifestations.

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Dmitry G. Ponomarenko, e-mail: ponomarenko.dg@gmail.com.

Citation: Ponomarenko D.G., Rusanova D.V., Berdnikova T.V., Khachaturova A.A., Manin E.A., Kulichenko A.N. Overview of Epizootological and Epidemiological Situation on Brucellosis in the Russian Federation in 2017 and Prognosis for 2018. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 2:23–29. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-23-29

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно регистрируется более 500000 случаев впервые выявленного бруцеллеза, из которых около 40 % (195000 случаев) у людей, проживающих в регионе Восточного Средиземноморья. Наиболее высокие показатели заболеваемости на 100000 населения в среднем ежегодно регистрируются в Сирии (160,3), Ираке (27,8), Турции (26,2), Иране (23,9) и Саудовской Аравии (21,4) [2, 10].

Страны Центральной Азии и Восточной Европы, входящие в состав СНГ, имеют одни из самых высоких мировых показателей заболеваемости людей бру-

целлезом (Казахстан – 11,6, Кыргызстан – 36,2, Узбекистан – 1,8, Таджикистан – 11,6, Азербайджан – 5,3, Армения – 0,70 случаев на 100 тыс. населения) [2].

По данным министерства здравоохранения Израиля, в период с 2005 по 2016 год зарегистрировано 2957 случаев заболевания, при этом в последние годы (2013–2016 гг.) выявлено 1792 случая (60,6 %), а по состоянию на 25 ноября 2017 г. в стране зарегистрировано 333 случая впервые выявленного бруцеллеза (за тот же период 2016 г. – 439 случаев) [4].

По данным ВОЗ, в неблагополучных по бруцеллезу регионах реальная заболеваемость может быть

от 10 до 25 раз больше официально регистрируемой. Показатели заболеваемости в странах Центральной Азии в целом примерно в десять раз выше [2].

По данным Международного общества по инфекционным болезням (ISID), в Сирии с января по август 2017 г. среди людей зарегистрировано 420 случаев бруцеллеза, которые связаны преимущественно с употреблением в пищу продукции (молоко, кисломолочные продукты) от больных животных [8].

Эпидемиологическая ситуация в 2017 г. продолжала оставаться неблагоприятной в Ираке. Однако в последние годы наблюдается тенденция к снижению уровня заболеваемости людей: в 2011 г. зарегистрировано 5006 случаев, 2012 г. – 3668, 2013 г. – 2009, в 2014 г. – 674, 2015 г. – 1829, 2016 г. – 899 случаев [13].

В первой половине 2017 г. в Алжире выявлено более 70 случаев бруцеллеза у людей, 60 % из которых зарегистрированы в четырех провинциях – Эль-Майр, Регуиба, Уум-Тойур и Стилл [3].

Практически ежегодно в мире регистрируются случаи группового заболевания людей. Так, в октябре 2017 г. выявлена групповая вспышка бруцеллеза среди студентов (15 человек) ветеринарного факультета Национального университета Асунсьон (Республика Парагвай, г. Асунсьон), которые находились на практике в учебном центре в г. Сан-Лоренцо. Источником инфекции стали больные козы (14 голов) [12]. Случай группового заболевания людей (12 человек), произошедший в результате несоблюдения мер личной профилактики при убойе и разделывании на скотобойне туш овец, также зарегистрирован в Испании в мае–апреле 2017 г. [7]. В 2017 г. в США (штаты Техас, Нью-Джерси) зарегистрированы случаи заболевания людей, вызванные *Brucella abortus* RB51 – штаммом бруцелл, используемым для производства вакцины против бруцеллеза животных. Источник инфекции – вакцинированный *B. abortus* RB51 крупный рогатый скот, фактор передачи – непастеризованное (сырое) молоко [9, 11].

Эпидемическая обстановка по бруцеллезу в Российской Федерации продолжает оставаться неблагоприятной на территории некоторых субъектов страны и определяется наличием заболеваний среди мелкого и крупного рогатого скота, являющихся основными источниками инфекции для людей.

Экспертная оценка эпизоотологической и

эпидемиологической обстановки по бруцеллезу в Российской Федерации проведена на основе анализа официальных статистических данных Россельхознадзора и Роспотребнадзора, материалов и сообщений, представленных в специальной научной и периодической печати, данных эпидемиологического расследования случаев заболевания, полученных Референс-центрами Центров гигиены и эпидемиологии, а также обобщенных Федеральным центром гигиены и эпидемиологии сведений по заболеваемости бруцеллезом в разрезе субъектов Российской Федерации [1, 5, 6].

По данным информационно-аналитического центра Россельхознадзора, к наиболее тревожному факту в условиях формирующейся в настоящее время обстановки по хроническим инфекционным болезням сельскохозяйственных животных относится стойкая тенденция к ухудшению эпизоотической ситуации по бруцеллезу эпидемически значимых видов крупного и мелкого рогатого скота (КРС и МРС). Отмечается, что краткосрочные тренды неблагоприятия по бруцеллезу КРС и МРС имеют нарастающий характер [6].

В период с 2006 по 2016 год в России зарегистрировано 3446 неблагоприятных пунктов по бруцеллезу КРС, в которых выявлено 1055589 голов животных и 447 неблагоприятных пунктов по бруцеллезу МРС, в которых зарегистрировано 19203 больных овец и коз. Анализ заболеваемости сельскохозяйственных животных свидетельствует о сохранении тенденции к ухудшению эпизоотологической ситуации по бруцеллезу КРС в России (рис. 1).

За 9 месяцев 2017 г. выявлено 458 новых неблагоприятных по бруцеллезу КРС пунктов и 6300 больных голов скота (за 9 мес. 2016 г. – 403 неблагоприятных пункта и 7904 КРС); 28 неблагоприятных по бруцеллезу МРС пунктов и 838 головы скота (за 9 мес. 2016 г. – 39 неблагоприятных пунктов МРС и 838 больных животных) (рис. 1).

Основное количество неблагоприятных по бруцеллезу КРС хозяйств и большого поголовья выявлено на территории Северо-Кавказского (СКФО) (341 неблагоприятный пункт, 3861 животное), Южного (ЮФО) (58 пунктов, 867 голов) и Приволжского (ПФО) (26 пунктов, 1210 голов) федеральных округов. В СКФО бруцеллез КРС регистрировался на территории Карачаево-Черкесской Республики (136



Рис. 1. Динамика регистрации первичных неблагоприятных пунктов по бруцеллезу КРС и МРС

Fig. 1. Dynamics of registration of primary sites, potentially hazardous as regards brucellosis in cattle and small cattle



Рис. 2. Количество людей, заболевших бруцеллезом, в субъектах Российской Федерации за 2013–2017 гг.

Fig. 2. The number of people infected with brucellosis across constituent entities of the Russian Federation over the period of 2013–2017

пунктов, 598 голов), Республик Северная Осетия-Алания (112 пунктов, 366 голов) и Дагестан (31 пункт, 1500 голов), Ставропольского края (31 пункт, 581 животное), Республики Ингушетия (5 пунктов, 8 голов), Чеченской (29 пунктов, 356 голов) и Кабардино-Балкарской Республик (1 неблагополучный пункт, 452 головы).

В ЮФО больной бруцеллезом КРС выявляли в Республике Калмыкия (29 неблагополучных пунктов, 319 голов), Краснодарском крае (10 пунктов, 111 голов), Ростовской (4 пункта, 125 голов), Волгоградской (11 пунктов, 227 голов) и Астраханской (4 пункта, 85 голов) областях.

В ПФО неблагополучные пункты по бруцеллезу КРС зарегистрированы в Самарской (12 пунктов, 802 головы), Саратовской (9 пунктов, 130 голов), Оренбургской (3 пункта, 265 голов), Пензенской (2 пункта, 13 голов) областях.

К наиболее неблагополучным по бруцеллезу МРС относятся Северо-Кавказский (10 неблагополучных пунктов, 331 голова), Центральный (7 пунктов, 156 голов), Южный (6 пунктов, 114 голов), Приволжский (4 пункта, 73 головы) федеральные округа. В СКФО больных овец и коз, в основном, выявляли на территории Республики Дагестан (8 пунктов, 278 голов) и Ставропольского края (2 пункта, 53 головы). В Центральном федеральном округе бруцеллез МРС регистрировали в Воронежской (3 неблагополучных пункта, 122 головы), Тамбовской (2 пункта, 30 голов) и Московской (3 пункта, 122 головы) областях. В ЮФО бруцеллез МРС выявлен в Республике Калмыкия (3 пункта, 89 голов), Астраханской (1 пункт, 22 головы), Волгоградской (1

пункт, 1 животное) областях и Краснодарском крае (1 неблагополучный пункт, 2 головы).

Эпидемиологическая обстановка по бруцеллезу в Российской Федерации за последние 5 лет (2013–2017 гг.) характеризуется как нестабильная. Ежегодно регистрировалось в среднем 350 случаев впервые выявленного бруцеллеза среди людей, интенсивный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения (ИП) в среднем составлял 0,23. Тенденция динамики заболеваемости отражает ее некоторое снижение. Стабильно неблагополучными по заболеванию людей бруцеллезом являются административные субъекты с развитым животноводством (Северо-Кавказский, Южный и Сибирский федеральные округа), на долю которых приходится от 70 до 90 % заболеваний бруцеллезом (рис. 2, 3).

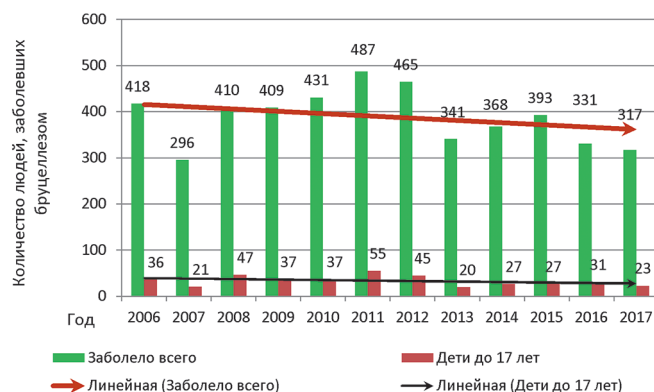


Рис. 3. Количество людей, заболевших бруцеллезом, в Российской Федерации в 2006–2017 гг. (абсолютные цифры)

Fig. 3. The number of people infected with brucellosis in the Russian Federation in 2006–2017 (absolute numbers)

В 2017 г. в Российской Федерации зарегистрировано 317 случаев заболевания людей бруцеллезом в 30 субъектах шести федеральных округов, ИП – 0,23, что ниже среднегодовой заболеваемости за последние 10 лет (395 случаев, ИП – 0,28) на 19,7 % (78 случаев). Среди детей до 17 лет зарегистрировано 23 случая (ИП – 0,08); в сравнении со средней многолетней заболеваемостью (2008–2017 гг. – 35 случаев, ИП – 0,13) в отчетном периоде отмечается снижение абсолютного количества заболевших среди несовершеннолетних на 33,9 % (12 случаев). Среди заболевших бруцеллезом в Российской Федерации (77,6 %, 246 человек, ИП – 0,65) – жители сельской местности, в том числе 19 детей до 17 лет (ИП – 0,23).

Заболевшие бруцеллезом люди регистрировались преимущественно в трех федеральных округах – СКФО, ЮФО и ПФО.

СКФО – регион с самыми высокими показателями заболеваемости бруцеллезом в Российской Федерации. За последние 5 лет (2013–2017 гг.) в округе зарегистрировано 1113 человек (ИП – 1,22) с впервые выявленным бруцеллезом, при этом в Республике Дагестан (РД) – 654 (57,7 %), Ставропольском крае (СК) – 435 (38,4 %). На долю Чеченской, Кабардино-Балкарской, Карачаево-Черкесской Республик и Республик Северная Осетия-Алания и Ингушетия пришлось менее 4 % (44 случая) от заболеваемости в округе.

В 2017 г. в СКФО выявлено 207 случаев бруцеллеза у людей (ИП – 2,12), что составляет 65,3 % от общероссийской заболеваемости. В сравнении со средними многолетними показателями в округе (251 случаев, ИП – 2,67), в отчетном году наблюдается снижение количества заболевших на 17,5 % (44 случая).

К наиболее эпидемиологически неблагополучному по бруцеллезу субъекту округа относится РД, где в 2017 г. зарегистрировано 118 случаев (ИП – 3,93) заболевания людей (37,2 % от общероссийских показателей), что ниже среднего многолетнего уровня заболеваемости (162 случаев, ИП – 5,70) на 27,1 % (44 случая). В республике ежегодно регистрируется один из самых высоких в Российской Федерации уровней заболеваемости детей, что связано с активным привлечением несовершеннолетних к уходу за животными. В отчетном периоде выявлено 16 случаев (69,5 % от общероссийских показателей) бруцеллеза у лиц до 17 лет (ИП – 1,81), что сопоставимо с показателями средней многолетней заболеваемости несовершеннолетних в республике (17 случаев, ИП – 1,98). Заболевание выявляли преимущественно у лиц трудоспособного возраста (81,2 %), мужского пола (83,5 %). Среди заболевших 50 человек (42,4 %) – индивидуальные владельцы животных. Бруцеллез в республике регистрировался в течение всего календарного года, при этом наибольшее количество больных (72 случая, 61 %) выявлено в период с мая по сентябрь. Анализ результатов эпидемиологического исследования показал, что

источником инфекции в равной степени был КРС и МРС. В 62,9 % случаев заболевания людей установлен контактный механизм передачи инфекции, в 27,0 % – алиментарный. Из установленных факторов передачи инфекции в 57,3 % являлись естественные экскреты больных животных, 30 % – продукты животноводства (молоко, молочные продукты, мясо, мясные продукты), 11,9 % – сырье животного происхождения. Наиболее неблагополучные административные территории республики – Махачкала (13 случаев), Акушинский (15), Бабаюртовский (8), Кизлярский (6) и Тарумовский (6) районы.

В СК выявлено 77 человек (24,3 % от общероссийской заболеваемости) с впервые выявленным бруцеллезом (ИП – 2,75), что сопоставимо с показателями средней многолетней заболеваемости в крае (80 случаев, ИП – 2,89). Среди заболевших преобладали сельские жители (79,2 %, 61 случай, ИП – 5,22), трудоспособного возраста (93,5 %), мужского пола (72,7 %), из которых 20,8 % профессионально связаны с животноводством. Больных людей выявляли с февраля по декабрь, наибольшее количество случаев (27,3 %, 21 случай), зарегистрировано в июне. По данным эпидемиологических исследований случаев заболевания людей установлено, что источником инфекции чаще становился больной бруцеллезом КРС. Из установленных факторов передачи инфекции: продукты животноводства (46,7 %, молоко, кисломолочные продукты, мясо, мясные продукты) и естественные выделения больного скота (33,8 %). Преобладал алиментарный механизм передачи инфекции. Наибольшее количество заболевших выявлено в Левокумском (13 случаев), Шпаковском (13), Предгорном (7), Кочубеевском (6) и Минераловодском (6) районах края.

В предыдущие два года в СК регистрировались случаи группового заболевания людей. В 2015 г. выявлен очаг острого бруцеллеза у людей в Курском районе (7 случаев), в 2016 г. – в г. Ессентуки (15 случаев). Заболевание людей связано с употреблением термически не обработанной молочной продукции от больных бруцеллезом животных. В апреле–июне 2017 г. зарегистрирован очаг острого бруцеллеза на хут. Рынки Шпаковского района. Заболевшие бруцеллезом четыре человека – индивидуальные владельцы животных. Заболевание людей произошло при уходе за больным КРС.

Бруцеллез в округе регистрировался также у жителей Чеченской (5 случаев, ИП – 0,36), Карачаево-Черкесской (3 случая, ИП – 0,64), Кабардино-Балкарской (2 случая, ИП – 0,23) Республик, Республик Ингушетия (1 случай, ИП – 0,21) и Северная Осетия-Алания (1 случай, ИП – 0,14). По результатам эпидемиологических исследований, в большинстве случаев источником инфекции являлся больной бруцеллезом КРС, чаще был реализован контактный механизм передачи возбудителя.

ЮФО – стабильно неблагополучный по бруцеллезу округ Российской Федерации. За последние 5

лет зарегистрировано 240 случаев заболевания людей (ИП – 2,16), в том числе в Республике Калмыкия (147 случаев, 61,2 %), Волгоградской (54, 22,5 %), Астраханской (19, 7,91 %), Ростовской (16, 6,67 %) областях и Краснодарском крае (3, 1,25 %) (рис. 2).

В 2017 г. в ЮФО выявлен 41 случай заболевания людей бруцеллезом (ИП – 0,25), что ниже показателей средней многолетней заболеваемости (59 случаев, ИП – 0,42) на 30,5 % (18 случаев). Среди заболевших 78,0 % (32 случая, ИП – 0,52) являлись жителями сельской местности.

В Республике Калмыкия выявлено 25 случаев заболевания людей бруцеллезом (ИП – 8,98), в том числе 18 (ИП – 11,81) среди сельского населения. Среди заболевших преобладали лица трудоспособного возраста (92 %), мужского пола (84 %). Бруцеллез у людей регистрировали преимущественно в весенне-летний период: 56 % больных (14 случаев) выявлено с апреля по июнь. Наибольшее количество случаев впервые выявленного бруцеллеза в республике зафиксировано в Черноземельском (7 случаев), Лаганском (5) районах и Элисте (5). В большинстве случаев источник, фактор и механизмы передачи инфекции не установлены.

Кроме этого случаи заболевания людей бруцеллезом в ЮФО регистрировались в Ростовской (5 случаев, ИП – 0,14), Астраханской (5 случаев, ИП – 0,49) и Волгоградской (5 случаев, ИП – 0,20) областях.

С 2016 г. в Приволжском федеральном округе (ПФО) отмечается ежегодное увеличение уровня заболеваемости людей и возникновение групповых вспышек. В 2017 г. зарегистрирован 31 случай (ИП – 0,1) впервые выявленного бруцеллеза среди людей. В сравнении со средними многолетними показателями по округу (16 случаев, ИП – 0,47) в отчетном периоде наблюдается увеличение абсолютного количества заболевших и показателя заболеваемости в два раза.

Наибольшее количество людей, заболевших бруцеллезом в округе, выявлено в Пензенской области (22 случая, ИП – 1,64), где в 2017 г. зарегистрировано два случая группового заболевания людей в эпизоотических очагах бруцеллеза на территории Мокшанского (12 случаев) и Сосновоборского (7) районов области. По данным эпидемиологического расследования установлено, что источником инфекции стал больной КРС. В большинстве случаев установлен контактный путь передачи инфекции. Заболевания в очагах регистрировались преимущественно среди лиц из групп профессионального риска (ветеринарные специалисты, доярки, скотники). В области выявлено два завозных случая острого бруцеллеза из Турецкой Республики.

Вместе с тем, случаи бруцеллеза в ПФО регистрировали у жителей Оренбургской (4 случая, ИП – 0,20), Самарской (2 случая, ИП – 0,06), Саратовской (2 случая, ИП – 0,08) и Нижегородской (1 случай, ИП – 0,03) областей.

В Центральном федеральном округе (ЦФО) выявлено 22 случая заболевания людей бруцеллезом

(ИП – 0,06), что выше средних многолетних показателей на 34,8 % (2016 г. – 15 случаев, ИП – 0,04). Из всех случаев заболевания людей в округе 11 случаев приходится на Липецкую область (ИП – 0,95), где в январе–марте 2017 г. осложнилась эпизоотическая ситуация, выявлено четыре неблагополучных пункта по бруцеллезу КРС (два очага в общественном и два – в частном секторе) в двух животноводческих хозяйствах Хлевенского и Долгоруковского районов. При обследовании контактных в очагах выявлено восемь человек, в семи случаях установлен профессиональный характер заболевания. Причиной возникновения эпизоотического очага явилось введение в стадо больного бруцеллезом животного, занос инфекции в личные хозяйства близлежащего населенного пункта, где выявлен больной КРС и установлены факты несанкционированного ввоза молодняка с последующим распространением инфекции при совместном выпасе животных. Исследования, проведенные на базе Референс-центра по мониторингу за возбудителем бруцеллеза (ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт»), показали, что штаммы, изолированные из очагов области, и культуры бруцелл, выделенные от больных людей в Республике Калмыкия (2012 г.) и Самарской области (2016 г.), могут иметь общее происхождение.

Кроме этого, случаи заболевания людей бруцеллезом в ЦФО регистрировались в Воронежской (3 случая, ИП – 0,13), Владимирской (2, ИП – 0,14), Рязанской (2, ИП – 0,18), Тамбовской (2, ИП – 0,19) областях и Москве (2 случая, ИП – 0,02).

В Сибирском федеральном округе зарегистрировано 11 случаев заболевания бруцеллезом. В Республике Тыва выявлено шесть случаев (ИП – 1,91), в Забайкальском крае – 3 (ИП – 0,28), в Алтайском крае – 1 (ИП – 0,04) и Омской области – 1 (ИП – 0,05).

В Северо-Западном федеральном округе зарегистрировано два случая заболевания бруцеллезом (ИП – 0,01), которые приходятся на Ленинградскую область (1 случай, ИП – 0,06) и Санкт-Петербург (1 случай, ИП – 0,02).

В Дальневосточном федеральном округе отмечен случай заболевания в Приморском крае (ИП – 0,05).

Основа специфической профилактики бруцеллеза – вакцинация. Профилактические прививки входят в Национальный календарь прививок по эпидемическим показаниям и проводятся в соответствии с действующими нормативными актами в области иммунопрофилактики. За период с 2007 по 2016 год в Российской Федерации против бруцеллеза привито 43084 человека. В 2017 г. иммунизация населения была запланирована в 26 субъектах РФ, всего привито 4743 человека, 2392 ревакцинировано. План вакцинации выполнен на 96,1 % и ревакцинации – на 94,6 %. При наличии запланированных на 2017 г. объемов иммунизации против бруцеллеза, тем не менее, вакцинация не была проведена в Ростовской, Владимирской областях, Чеченской и

Чувашской Республики. Наиболее низкое выполнение плана отмечается в Краснодарском крае (20,8 %) и Республике Хакасия (71,4). Анализ динамики объемов вакцинации в последние три года указывает на наметившуюся тенденцию к ежегодному увеличению количества прививок против бруцеллеза.

Таким образом, эпидемиологическая обстановка по бруцеллезу в Российской Федерации в 2017 г. характеризуется как нестабильная, наблюдается снижение уровня заболеваемости и количества заболевших людей относительно средних многолетних показателей более, чем на 20 % на фоне ухудшения эпизоотической ситуации среди сельскохозяйственных животных. Зарегистрированы случаи групповых вспышек бруцеллеза в Ставропольском крае, Липецкой и Пензенской областях.

Эпидемиологический прогноз на 2018 г. будет определяться рядом показателей, ключевым из которых станет эпизоотическая обстановка по бруцеллезу, которая продолжает оставаться напряженной в административных субъектах с развитым животноводством – СКФО, ЮФО и ПФО. Важное значение будет иметь наличие «скрытых» очагов бруцеллеза, в которых не регистрируются больные животные, но выявляются заболевшие люди, что может быть связано с несостоятельностью ветеринарных противо-бруцеллезных и профилактических мероприятий или ослаблением контроля за их проведением.

По данным экспертов Россельхознадзора, анализ совокупного эпизоотического состояния популяции эпидемически значимых видов сельскохозяйственных животных (КРС и МРС) в 2017 г. определяет риск распространения бруцеллеза в Российской Федерации как высокий [6].

Сохраняют актуальность внешние эпидемиологические риски, связанные с активизацией сотрудничества в области импорта животных и животноводческой продукции из Республик Казахстан, Киргизия, Армения в рамках Евразийского экономического сотрудничества (таможенный союз), Средиземноморья, Ближнего Востока, Южной Америки, являющихся эндемичными по бруцеллезу КРС и МРС.

Считаем необходимым отметить, что с учетом вышеизложенных факторов, в 2018 г. сохранится неустойчивая эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу, возможно возникновение групповых вспышек заболеваемости людей, в том числе на благополучных по бруцеллезу территориях. Прогнозируемый на 2018 г. уровень заболевания людей будет ниже уровня средней многолетней заболеваемости (395 случаев) и может находиться в диапазоне 330–360 случаев.

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

Список литературы

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за 2017 г. Форма № 1 федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»

Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия [Электронный ресурс]. URL: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=8670 (дата обращения 19.03.2018).

2. Лямкин Г.И., Пономаренко Д.Г., Худолеев А.А., Вилинская С.В., Зайцев А.А., Куличенко А.Н. Эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу в Российской Федерации и государствах-участниках Содружества Независимых Государств. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2016; 1:68–74.

3. Отчетные данные Департамента здравоохранения Алжира (DSPRH) об инфекционной заболеваемости [Электронный ресурс]. URL: <http://www.aps.dz/sante-science-technologie/61720-el-oued-70-cas-de-brucellose-enregistres-durant-le-1er-semester-2017> (дата обращения 18.01.2018).

4. Периодические отчеты Департамента эпидемиологии Министерства здравоохранения Государства Израиль [Электронный ресурс]. URL: https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/PH/epidemiology/Pages/epidemiology_report.aspx (дата обращения 18.01.2018).

5. Пономаренко Д.Г., Русанова Д.В., Куличенко А.Н. Об эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в Российской Федерации в 2016 г. и прогноз на 2017 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017; 2:23–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-2-23-27.

6. Эпизоотическая ситуация в РФ. Федеральная служба по ветеринарному и фитосанитарному надзору [Электронный ресурс]. URL: http://www.fsvps.ru/fsvps-docs/ru/iac/rf/2016/report_3_quater.pdf (дата обращения 19.03.2018).

7. Brucellosis - Spain: (AN) abattoir personnel, ovine source. Archive Number: 20170723.5198745. (Cited 11 Feb 2018). [Internet]. Available from: <http://www.promedmail.org/>.

8. Brucellosis - Syria: (HM) human, livestock, spread. Archive Number: 20170913.5313086. (Cited 01 Mar 2018). [Internet]. Available from: <http://www.promedmail.org/>.

9. CDC and Texas Health Officials Warn About Illness Linked to Raw Milk from Texas Dairy. Disease Control and Prevention. (Cited 23 Nov 2017). [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2017/p0915-raw-milk-brucella.html>.

10. Closer intersectoral collaboration using existing tools can defeat zoonoses affecting humans. Geneva: WHO, 16 July, 2015 (cited 23 Nov 2017). [Internet]. Available from: http://www.who.int/neglected_diseases/intersectoral_collaboration_to_defeat_zoonoses/en/.

11. Exposure to RB51 through Raw Milk or Milk Products: How to Reduce Risk of Infection. Disease Control and Prevention. (Cited 23 Nov 2017). [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/brucellosis/clinicians/rb51-raw-milk.html>.

12. Quince casos en tratamiento por Brucelosis, tras brote en veterinaria. Ministerio de Salud Publica y Bienestar Social – Paraguay (MSPyBS). (Cited 22 Dec 2017). [Internet]. Available from: <https://www.mspbs.gov.py/portal/13690/quince-casos-en-tratamiento-por-brucelosis-tras-brote-en-veterinaria.html>.

13. Undiagnosed deaths, ovine - Iraq: (WA) RFI, brucellosis. Archive Number: 20171128.5470578. (Cited 12 Feb 2018). [Internet]. Available from: <http://www.promedmail.org/>.

References

1. Infectious morbidity in the Russian Federation over the year 2017. Forms No 1 of the Federal Statistical Observation «Information on infectious and parasitic diseases» of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare [Internet]. (Cited 19 Mar 2018). Available from: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=8670.

2. Lyamkin G.I., Ponomarenko D.G., Khudoleev A.A., Vilinskaya S.V., Zaitsev A.A., Kulichenko A.N. [Epidemic situation on brucellosis in the Russian Federation and in the member-states of the Commonwealth of Independent States]. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2016. 1:68–74.

3. Reported data of the Department of Health of Algeria (DSPRH) on infectious diseases [Internet]. (Cited 18 Jan 2018). Available from: <http://www.aps.dz/sante-science-technologie/61720-el-oued-70-cas-de-brucellose-enregistres-durant-le-1er-semester-2017>.

4. Periodic reports of the Department of Epidemiology. Ministry of Health of the State of Israel [Internet]. (Cited 18 Jan 2018). Available from: https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/PH/epidemiology/Pages/epidemiology_report.aspx.

5. Ponomarenko D.G., Rusanova D.V., Kulichenko A.N. [On epizootiological-epidemiological situation on brucellosis in the Russian Federation in 2016 and the forecast for 2017]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2017; 2:23–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-2-23-27.

6. Epizootic situation in the Russian Federation. Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance [Internet]. (Cited 19 Mar 2018). Available from: <http://www.fsvps.ru/fsvps-docs/ru/iac/>

rf/2016/report_3_quater.pdf.

7. Brucellosis - Spain: (AN) abattoir personnel, ovine source. Archive Number: 20170723.5198745. (Cited 11 Feb 2018). [Internet]. Available from: <http://www.promedmail.org/>.

8. Brucellosis - Syria: (HM) human, livestock, spread. Archive Number: 20170913.5313086. (Cited 01 Mar 2018). [Internet]. Available from: <http://www.promedmail.org/>.

9. CDC and Texas Health Officials Warn About Illness Linked to Raw Milk from Texas Dairy. Disease Control and Prevention. (Cited 23 Nov 2017). [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2017/p0915-raw-milk-brucella.html>.

10. Closer intersectoral collaboration using existing tools can defeat zoonoses affecting humans. Geneva: WHO, 16 July, 2015 (cited 23 Nov 2017). [Internet]. Available from: http://www.who.int/neglected_diseases/intersectoral_collaboration_to_defeat_zoonoses/en/.

11. Exposure to RB51 through Raw Milk or Milk Products: How to Reduce Risk of Infection. Disease Control and Prevention. (Cited 23 Nov 2017). [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/brucellosis/clinicians/rb51-raw-milk.html>.

12. Quince casos en tratamiento por Brucelosis, tras brote en veterinaria. Ministerio de Salud Publica y Bienestar Social – Paraguay (MSPyBS). (Cited 22 Dec 2017). [Internet]. Available from: <https://www.mspbs.gov.py/portal/13690/quince-casos-en-tratamiento-por-brucelosis-tras-brote-en-veterinaria.html>.

www.mspbs.gov.py/portal/13690/quince-casos-en-tratamiento-por-brucelosis-tras-brote-en-veterinaria.html.

13. Undiagnosed deaths, ovine – Iraq: (WA) RFI, brucellosis. Archive Number: 20171128.5470578. (Cited 12 Feb 2018). [Internet]. Available from: <http://www.promedmail.org/>.

Authors:

Ponomarenko D.G., Rusanova D.V., Berdnikova T.V., Khachaturova A.A., Manin E.A., Kulichenko A.N. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Об авторах:

Пономаренко Д.Г., Русанова Д.В., Бердникова Т.В., Хачатурова А.А., Манин Е.А., Куличенко А.Н. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Поступила 16.04.18.

Принята к публ. 11.05.18.

Т.Е.Сизикова, В.Н.Лебедев, С.И.Сыромятникова, С.В.Борисевич

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗРАБОТКИ ВАКЦИН ДЛЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ЛИХОРАДОК, ВЫЗЫВАЕМЫХ АРЕНАВИРУСАМИ

ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Сергиев Посад, Российская Федерация

Род *Arenavirus* (семейство *Arenaviridae*) в настоящее время включает в себя 26 отдельных видов вирусов. Разделяют две основные группы – аренавирусы Старого Света и Нового Света. Аренавирусы Нового Света разделяют на четыре клэйда: А, В, С, D. Вирусы Ласса, Лу́йо, Мачупо, Хунин, Гуанарито и Сабиа являются возбудителями особо опасных геморрагических лихорадок: Ласса, Лу́йо, Боливийской, Аргентинской, Венесуэльской и Бразильской лихорадок соответственно. Эти аренавирусы представляют потенциальную угрозу для отечественного здравоохранения вследствие возможности их случайного завоза на территорию России. Вакцинация групп риска является наиболее эффективным и экономичным способом защиты. **Целью** настоящего обзора является анализ разрабатываемых специфических средств профилактики аренавирусных геморрагических лихорадок. В качестве основных направлений создания эффективных вакцин в отношении аренавирусных геморрагических лихорадок в настоящее время рассматривается создание живых вакцин на основе аттенуированных штаммов возбудителей, ДНК-вакцин, векторных рекомбинантных вакцин и вакцин на основе РНК-репликонов. В обзоре рассмотрены наиболее значимые результаты в направлении создания эффективных средств профилактики в отношении аренавирусных геморрагических лихорадок.

Ключевые слова: геморрагические лихорадки, аренавирусы, вирус Ласса, вирус Мачупо, вирус Хунин, специфическая профилактика, живые вакцины, векторные рекомбинантные вакцины, РНК-репликоны, ДНК-вакцины.

Корреспондирующий автор: Борисевич Сергей Владимирович, e-mail: 48cnii@mail.ru.

Для цитирования: Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Сыромятникова С.И., Борисевич С.В. Современное состояние разработки вакцин для специфической профилактики геморрагических лихорадок, вызываемых аренавирусами. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:30–36. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-30-36

T.E.Sizikova, V.N.Lebedev, S.I.Syromyatnikova, S.V.Borisevich

The Current State of Vaccine Development for Specific Prophylactics of Arenaviral Hemorrhagic Fevers

Federal State Budgetary Institution «48th Central Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Possad, Russian Federation

Presently, the Arenavirus genus (*Arenaviridae* family) includes 26 individual species of viruses. It is divided into two main groups – Old World arenaviruses and New World arenaviruses. The New World arenaviruses comprise four clades: A, B, C, D; pathogenic for humans New World arenaviruses are attributed to clade B. Lassa, Lujo, Machupo, Junin, Guanarito and Sabia viruses are the agents of extremely hazardous hemorrhagic fevers (Lassa hemorrhagic fever, Lujo hemorrhagic fever, Bolivian hemorrhagic fever, Argentinean hemorrhagic fever, Venezuelan hemorrhagic fever, Brazilian hemorrhagic fever, accordingly). These arenaviruses pose a potential threat to national public health due to the possibility of their accidental importation into the territory of the Russian Federation. The vaccination of risk group is the most effective and money-saving means of protection against epidemic spread. **Objective** of this review is to analyze the specific preparations for arenaviral hemorrhagic fever prevention that are currently under development. Production of live vaccines based on attenuated strains of the agents, the DNA vaccines, vector recombinant vaccines and vaccines on the basis of RNA-replicons is viewed as the main trends in the area. The most important results in the development of effective prophylactic means against arenaviral hemorrhagic fevers are discussed in this paper.

Key words: hemorrhagic fevers, arenaviruses, Lassa virus, Machupo virus, Junin virus, specific prophylactics, live vaccines, vector recombinant vaccines, RNA-replicons, DNA vaccines.

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Sergey V. Borisevich, e-mail: 48cnii@mail.ru.

Citation: Sizikova T.E., Lebedev V.N., Syromyatnikova S.I., Borisevich S.V. The Current State of Vaccine Development for Specific Prophylactics of Arenaviral Hemorrhagic Fevers. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2018; 2:30–36. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-30-36

Вирусные геморрагические лихорадки представляют одну из наиболее серьезных проблем для мирового здравоохранения. Общее число случаев (годовая заболеваемость) вирусных геморрагических лихорадок гораздо меньше, чем таких вирусных за-

болеваний, как грипп и корь. Однако они ставят перед службами здравоохранения специфические проблемы, обусловленные их большой скоростью распространения, высокой смертностью, трудностями диагностики и специфического лечения [6].

Клинические проявления вирусных геморрагических лихорадок внешне во многом схожи. После 3–21-дневного инкубационного периода быстро развиваются признаки поражения многих внутренних органов, как правило, связанные с разрушением их клеток и патологической проницаемостью стенок капилляров. В большинстве случаев эта фаза продолжается около трех суток, а затем состояние больного внезапно ухудшается. В этот критический период наиболее характерна склонность к кровотечениям, особенно кожным геморрагиям, степень тяжести которых может широко варьировать. Клиническая картина болезни зависит от вида вызвавшего ее возбудителя, иногда от его штамма и иммунологического ответа инфицированного организма [4].

Целью настоящего обзора является анализ существующих и разрабатываемых специфических средств профилактики аренавирусных геморрагических лихорадок.

Род *Arenavirus* семейства *Arenaviridae* в настоящее время включает в себя 26 отдельных видов вирусов. Разделяют две основные группы – аренавирусы Старого Света (прототипные представители: вирусы лимфоцитарного хориоменингита и Ласса) и Нового Света (прототипный представитель – вирус Такарибе) [28].

В группу аренавирусов Старого Света входят вирусы Ласса, ЛХМ, Луио, Иппи, Луна, Мобала, Мопейя, Морогоро.

Аренавирусы Нового света разделяют на четыре клэйда: А – вирусы Алпахуйо, Флексал, Парана, Пичинде, Пиритал; В – вирусы Амапари, Чапаре, Купикси, Гуанарито, Хунин, Мачупо, Сабиа и Такарибе; С – вирусы Латино и Оливерос; D – вирусы BearCanyon и Тамиами [31].

Филогенетическое родство не определяет патогенность возбудителя. Так, среди аренавирусов Нового Света, относящихся к клэйду В, встречаются и патогенные, и непатогенные для человека аренавирусы [10].

Шесть аренавирусов (Ласса и Луио – представители филогенетической группы Старого Света; Мачупо, Хунин, Гуанарито, Сабиа – представители филогенетической группы Нового Света) способны вызывать у человека тяжелые проявления геморрагической лихорадки [13, 14, 15, 19, 21, 34].

К нозологическим формам относят геморрагические лихорадки Ласса и Луио, Боливийскую (БГЛ), Аргентинскую (АГЛ), Венесуэльскую (ВГЛ) и Бразильскую (БрГЛ) геморрагические лихорадки. Уровень летальности среди заболевших лихорадкой Луио и БГЛ достигает 80 % [37].

Все аренавирусы имеют сходное строение. Поскольку особенности структурной организации их генома имеют непосредственное отношение к стратегии разработки средств специфической профилактики, рассмотрим основные физико-химические и молекулярно-биологические характеристики данной группы возбудителей.

Геномная РНК состоит из двух сегментов одноцепочечной «минус» РНК (L-большой сегмент размером 7,1 тысяч нуклеотидных оснований (т.н.о.), S-малый сегмент размером 3,4 т.н.о.). РНК геномные сегменты соединены между собой консервативными комплементарными последовательностями на 3' и 5' концах [13, 19, 28].

S-сегмент кодирует белок нуклеокапсида (N) и предшественник гликопротеинов (GPC). Гены, кодирующие указанные белки, расположены у 3' и 5'-концов S-сегмента. Посттрансляционная модификация включает расщепление белка GPC на гликопротеины GP-1 и GP-2 с молекулярной массой (ММ) [23, 24]. Белок GP-1 содержит эпитопы, ответственные за взаимодействие с вируснейтрализующими антителами. Белок GP-2 отвечает за проникновение вирионов через мембрану инфицированных клеток. Белок нуклеокапсида, формирует комплекс с геномной РНК [38].

L-сегмент РНК содержит гены, содержащие информацию о синтезе L-белка вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы (соответствующая последовательность расположена у 3'-конца L-сегмента геномной РНК) и цинк-связанного белка (Z-белок) (соответствующая последовательность расположена у 5'-конца L-сегмента геномной РНК) [38]. Для L-сегмента характерна амбисенсная стратегия реализации генетической информации [5, 13].

В качестве основных направлений создания эффективных вакцин в отношении аренавирусных геморрагических лихорадок в настоящее время рассматривается создание нескольких видов препаратов: живые вакцины на основе аттенуированных штаммов возбудителей, вакцины на основе вирусоподобных частиц, ДНК-вакцины, векторные рекомбинантные вакцины, вакцины на основе репликонов альфавирусов [12, 20, 24, 30, 32, 33].

Несмотря на разнообразие имеющихся подходов у них отчетливо просматривается общая задача – создание препарата, стоимость которого не должна препятствовать его массовому применению, вызывающего долговременный иммунитет (желательно при однократном введении) и обладающего перекрестной реактивностью по отношению к различным природным штаммам возбудителя при полном отсутствии риска возникновения поствакцинальных осложнений.

Рассмотрим наиболее значимые результаты в направлении создания эффективных вакцин в отношении аренавирусных геморрагических лихорадок (таблица).

Аттенуированные живые вакцины. Из всех аренавирусных геморрагических лихорадок только для нозологической формы – АГЛ – разработана живая вакцина. Аттенуированный вакцинный штамм Candid 1 вируса Хунин получен в 1985 г. Вакцина на основе этого штамма изготовлена в Институте Солка (США) и применяется в Аргентине для вакцинации групп риска в эндемичных регионах с 1990 г. [27].

Результаты изучения эффективности вакцин нового поколения против аренавирусных инфекций
Assessment results of the efficiency of new generation vaccines against arenaviral infections

Исследуемый препарат	Животные	Схема иммунизации	Иммунизирующая доза	Медиана титра антител к вирусу Ласса Эбола (обратная величина) перед инфицированием	Доля выживших животных, %	Источник
Векторная рекомбинантная вакцина на основе вируса вакцины со встроенным геном GP вируса Ласса	Макаки-резус	Двукратно	1·10 ⁷ БОЕ (в пересчете на вирус вакцины)	40 (ВНА)	100	[12]
Векторная рекомбинантная вакцина на основе вируса вакцины со встроенным геном NP вируса Ласса				10 (ВНА)	70	
ГИВ Car ⁹¹ вируса Мачупо	Морские свинки	Однократно	1·10 ⁷ БОЕ	640 (ВНА)	100	[18]
ДНК-вакцина LASDNA022-01-NP	Морские свинки	Трехкратно	5,0 мкг/особь	< 100 (ИФА)	40	[22]
Вакцина на основе векторной конструкции – РНК-репликона вируса ВЭЛ			0,1 мкг/особь	40 (ВНА)	100	[30]

С 1991 г. более 240 тыс. человек вакцинированы. Эффективность вакцинации превышает 95 %, при этом наблюдается снижение заболеваемости АГЛ. Так, с 2000 г. в Аргентине ежегодно регистрируют не более 20 подтвержденных случаев заболевания, в то время как до начала вакцинации этот показатель составлял сотни и тысячи [21].

В настоящее время проведено сравнение нуклеотидных и аминокислотных последовательностей штамма Candid 1 и вирулентных штаммов XJ13 и XJ44 вируса Хунин. Выявлены точечные мутации, определяющие аттенуированный фенотип [36].

Следует отметить, что вакцинный штамм Candid 1 вируса Хунин, в отличие от вирулентных штаммов данного возбудителя, индуцирует образование интерферона в макрофагах и моноцитах человека. Данное обстоятельство, видимо, является одной из причин перекрестной защиты, которую обеспечивает штамм Candid 1 при разрешении иммунитета у иммунизированных морских свинок вирулентным штаммом вируса Мачупо [25]. Тем не менее, несмотря на свою аттенуацию, штамм Candid 1 вируса Хунин является реактогенным для человека [27].

Несмотря на то, что вакцинный штамм Candid 1 вызывает перекрестную защиту экспериментальных животных при разрешении патогенными для человека аренавирусами Нового Света, продолжают исследования по разработке применительно к отдельным возбудителям аттенуированных штаммов, которые могут быть предложены в качестве кандидатов в вакцинные штаммы.

Golden J.W. *et al.* [18] получили генетически измененный вариант (ГИВ) штамма Carvallo вируса Мачупо (Car⁹¹), полностью аттенуированный для морских свинок.

Геномный анализ исходного штамма Carvallo и варианта Car⁹¹ позволили определить нуклеотидные вариации, приводящие к аттенуации. Эти вариации сводятся к замене у варианта Car⁹¹ в гене белка L (при сравнении кДНК геномных РНК):

- С на Т в позиции 399;

- делеции в позиции 409–443 в регионе между генами L и Z;

- замене Т на С в позициях 1683, 2883 и 2946.

Поскольку изменений в S-сегментах геномных РНК не выявлено, указанные замены в структуре L-сегмента представляют единственные различия между вирулентным штаммом Carvallo вируса Мачупо и аттенуированным ГИВ.

Авторами проведено сравнение варианта Car⁹¹, штамма Carvallo и штамма Chicava вируса Мачупо. Каждой исследуемой вирусосодержащей культурой внутрибрюшинно инфицировали по восемь морских свинок (заражающая доза 1·10³ БОЕ), наблюдали гибель животных, изменение их массы и наличие у них лихорадки.

У всех животных, инфицированных штаммом Chicava, зарегистрирована лихорадка. Все животные к 24-м суткам п.и. погибли.

У животных, инфицированных штаммом Carvallo, наблюдали снижение массы тела между 9-ми и 21-ми сутками п.и., но ни у одной морской свинки не зарегистрировано лихорадки. Пять из восьми инфицированных животных погибли (летальность 62,5 %).

У животных, инфицированных вариантом Car⁹¹ вируса Мачупо, признаки заболевания отсутствовали. Анализ сывороток животных, инфицированных данным вариантом Car⁹¹, взятых на 30-е сутки п.и., показал наличие ВНА в расчетных значениях T₅₀ (обратная величина титра ВНА, обеспечивающая 50 % нейтрализацию вируса), от 269 до 1251.

Иммунизация морских свинок вариантом Car⁹¹ вируса Мачупо обеспечивала 100 % защиту животных не только против гомологичного вируса, но и против гетерологичного аренавируса Нового Света Гуанарито [18].

Другим направлением исследований является изучение возможности использования в качестве живой вакцины апатогенного для человека вируса Мопейя или его реассортантов с вирулентными для человека аренавирусами [26]. Так был получен

штамм МЛ-29, являющийся реассортантом вирусов Ласса и Мопейя. Данный штамм выделен при смешанном культивировании вирусов Ласса и Мопейя в культуре клеток Vero с последующим его клонированием. Геном МЛ-29 представлен L-сегментом геномной РНК вируса Мопейя и S-сегментом геномной РНК вируса Ласса. В МФА, ИФА отмечено специфическое взаимодействие антигена МЛ-29 с антителами к штаммам Джозиа и Сьера-Леоне вируса Ласса и с антителами к вирусу Мопейя. Для изучения протективных свойств МЛ-29 использовали мышей линии СВА. Животных иммунизировали дважды с интервалом 7 сут. Через 10 сут. после заключительной иммунизации мышей инфицировали интрацеребрально в дозе 10 ЛД₅₀ вируса Ласса. Установлено, что иммунизация штаммом МЛ-29 обеспечивает 100 % защиту животных [5]. Однако исследования данного препарата остановились на уровне доклинических испытаний.

Анализ практических результатов по направлению создания аттенуированных живых вакцин позволяет говорить, что практическое значение имеет только вакцина на основе аттенуированного вируса Хунин, штамм Candid 1. Низкая стоимость вакцины (цена одной иммунизирующей дозы составляет около трех долларов США) позволяет проводить массовую иммунизацию населения в сельских регионах, представляющих многочисленную группу риска. Однако разработка живых вакцин вряд ли будет оправдана при создании специфических средств профилактики против других аренавирусных инфекций человека. Не поддающиеся точной оценке риски опасности, связанные с практическим использованием вакцин на основе аттенуированных штаммов других аренавирусов, могут сделать это направление бесперспективным. Следует отметить, что областью применения вакцины на основе аттенуированного штамм Candid 1 вируса Хунин в настоящее время является профилактика заболеваний, вызываемых патогенными для человека аренавирусами Нового Света (но не Старого). При выборе возможных препаратов для иммунизации ограниченных по численности групп риска, и, в первую очередь, персонала специализированных лабораторий целесообразно рассмотреть вакцинные препараты других классов.

Рекомбинантные вакцины. Достижения в области генетической инженерии и молекулярной генетики возбудителей инфекционных заболеваний сделали возможным конструирование генно-инженерных конструкций (ГИК), которые могут быть использованы для создания нового поколения медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП) [1, 8, 29]. ГИК представляет из себя совокупность целевого гена и вектора, который используют для его амплификации.

Используемые в настоящее время векторы можно условно разделить на две категории: вирусные и невирусные [1, 6]. Из первых наиболее часто используемыми в настоящее время являются ретрови-

русные и ортопоксвирусные [2, 3, 9].

Преимущества вируса вакцины как вектора включают в себя:

- способность экспрессии рекомбинантного гена в широком круге хозяев;
- быстрая наработка рекомбинантного белка при высокой множественности инфицирования;
- синтетические промоторы позволяют осуществлять высокие уровни экспрессии чужеродного белка и определенную степень контроля за ним;
- высокомолекулярный геном обладает высокой емкостью для встраивания чужеродной ДНК (определено более 10 сайтов для встраивания);
- при иммунизации происходит стимуляция факторов гуморального и клеточного иммунитета.

Основные элементы стратегии получения рекомбинантной вакцины в отношении аренавирусных инфекций разработаны ранее при получении векторной рекомбинантной вакцины против лихорадки Ласса. Полученные рекомбинантные штаммы вируса вакцины, экспрессировали гены нуклеопротеина (NP) или гликопротеина (GP) вируса Ласса, которые защищали лабораторных животных (морские свинки, обезьяны) против летального заражения этим вирусом. При введении рекомбинантные вирусы со встроенным геном GP обеспечивали более выраженную защиту макаков-резусов по сравнению с таковыми со встроенным геном NP [11].

Установлено, что рекомбинантный белок NP вируса Ласса при иммунизации белых мышей вызывает формирование гуморального и клеточного иммунитета. Установлена защита от гибели 53 % животных при последующем внутримозговом инфицировании вирусом Ласса, штамм Josiah [7]. Кроме того, доказано, что рекомбинантный вирус вакцины, экспрессирующий белок NP вируса Ласса, защищал иммунизированных морских свинок от последующего инфицирования вирулентным штаммом вируса Ласса [17].

Следует отметить, что именно ортопоксвирусные векторы могут иметь приоритетное значение для создания на их основе эффективных рекомбинантных вакцин против аренавирусных геморрагических лихорадок.

В качестве перспективного направления в первую очередь необходимо оценить возможность получения векторных рекомбинантных вакцин на основе штамма MVA (modified vaccinia Ankara), который в настоящее время является аттенуированным штаммом вируса вакцины.

ДНК-вакцины. Тем не менее, при всех преимуществах использования вирусов как векторов для создания ГИК требуемой специфичности, необходимо признать, что этот тип амплификации генов является потенциально опасным.

Вследствие этого, в настоящее время уделяется внимание разработке методов амплификации целевых генов с помощью невирусных конструкций, главным образом рекомбинантных плазмид.

Плазмида, как правило, содержит один элемент, ответственный за ее воспроизводство в микроорганизме, и остальные, которые отвечают за экспрессию целевого гена [29].

По уровню репликации бактериальные плазмиды разделяют на две группы: со строгим контролем (1–5 копий в клетке) и с ослабленным контролем (несколько десятков копий в клетке). Оба типа природных плазмид одинаково стабильно сохраняются при длительном культивировании плазмидсодержащих клеток *E. coli* [29]. К несомненным достоинствам *E. coli* относится высокий выход плазмидной ДНК и хорошо отлаженный процесс ее выделения. Наличие липополисахаридов (ЛПС) на ее поверхностной мембране позволяет использовать для очистки плазмидной ДНК метод ионообменной хроматографии.

В качестве наиболее распространенных путей доставки ДНК-вакцин в организм рассматриваются электропорация, метод *gen gun* (генное ружье) и упаковка в липосомы [16, 22].

На рубеже XX и XXI вв. ДНК-вакцины рассматривали как наиболее перспективное средство специфической профилактики особо опасных инфекционных заболеваний вирусной этиологии, в том числе и аренавирусных геморрагических лихорадок. Однако низкая иммуногенность разработанного экспериментального образца ДНК-вакцины против лихорадки Ласса [22], а также недостатки рассмотренных выше существующих методов доставки препаратов данного класса привели к уменьшению работ в этом направлении.

Разработка вакцин на основе РНК-репликонов.

Одним из наиболее перспективных направлений в сфере производства и применения вакцин в отношении особо опасных вирусных геморрагических лихорадок является разработка вакцин на основе РНК-репликонов, в частности, репликонов альфавирусов.

Репликонами называют наименьшие генетические элементы, способные к самовоспроизведению. Они представляют собой вирусные векторы, которые не только являются авирулентными, но и даже потенциально (в отличие от многих используемых в качестве живых вакцин аттенуированных штаммов) не способны к реверсии к дикому типу вируса. Разработка рекомбинантных репликонов не требует культивирования патогенных микроорганизмов; разработка и производство селективных агентов в репликон-основанных вакцинах может проводиться в условиях, не требующих соблюдения мер специальной техники биобезопасности.

Pushko P.C. *et al.* [30] провели оценку моновалентной вакцины против вируса Ласса и бивалентной вакцины против вирусов Ласса и Эбола, основанных на векторной конструкции – РНК репликоне аттенуированного штамма венесуэльского энцефаломиелита лошадей (ВЭЛ). Авторы изучили защитную эффективность репликонов на основе вируса ВЭЛ со встроенными генами NP и GP вируса Ласса в виде монопрепаратов и в комбинации. Морских свинок

через четыре недели после последней иммунизации инфицировали вирусом Ласса в дозе 160 LD₅₀. У иммунизированных животных не выявлено никаких симптомов заболевания, хотя все контрольные неиммунизированные животные погибли [30].

При оценке протективных свойств смеси из двух репликонов, экспрессирующих гликопротеины вирусов Ласса и Эбола, а также векторного репликона с двойной экспрессией генов GP данных возбудителей, установлено наличие экспрессии генов и трансляции гликопротеинов обоих вирусов, к которым вырабатывались специфические антитела [30]. Защита от летальной инфекции морских свинок, иммунизированных смесью двух репликонов и двух экспрессирующим репликоном, после заражения заведомо летальной дозой вирусов Ласса и Эбола при относительно невысоком титре антител против GP вируса Ласса указывает на то, что основную протективную роль против вируса Ласса играют факторы клеточного иммунитета (в частности, CD4⁺ киллерные клетки) [30].

В ходе оценки защитной эффективности вакцины на основе репликона вируса ВЭЛ (штамм TC83), содержащего вставку гена предшественника гликопротеинов (GPC) РНК вируса Хунин, установлено, что через семь недель после однократной подкожной иммунизации у четырех из пяти морских свинок титр специфических антител находился в диапазоне от 1:5 до 1:160. После бустерной иммунизации титр нейтрализующих антител повысился у всех животных и составлял 1:640...1:2560. При разрешающем инфицировании иммунизированных морских свинок в дозе 100 ЛД₅₀ вируса Хунин все иммунизированные животные выжили [35].

Разработанная конструкция содержала РНК элементы и гены неструктурных белков генома вируса ВЭЛ, которые требуются для репликации и транскрипции субгеномной РНК, то есть 5' и 3'-концы нетранслируемой области, субгеномный промотор, локализованный выше субгеномного РНК-транскрипционного сайта, и концевой кодон открытой рамки считывания гена неструктурного белка. Наличие экспрессии GPC в клетках Vero, инфицированных упакованным репликоном, подтверждено при использовании моноклональных антител к гликопротеину G1 [35].

Полученные результаты указывают на возможность разработки эффективной не реактогенной вакцины в отношении АГЛ.

Анализ данных по имеющимся вакцинным препаратам против геморрагических лихорадок, вызываемых аренавирусами Старого и Нового Света, позволяет сделать следующие выводы:

- наличие эффективной живой вакцины против АГЛ, обладающей перекрестной активностью в отношении других аренавирусных геморрагических лихорадок Нового Света, определяет требования к свойствам вакцин нового поколения в отношении соответствующих нозологических форм;

- отсутствие живой вакцины против аренавирусных геморрагических лихорадок Старого Света, и, в первую очередь, против лихорадки Ласса, обуславливает актуальность исследований по получению вакцин нового поколения в отношении соответствующих нозологических форм.

Разработки эффективных средств специфической профилактики нового поколения еще достаточно далеки от завершения, поэтому исследования в этой области являются актуальными для обеспечения биологической безопасности Российской Федерации.

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

Список литературы

1. Альтштейн А.Д. Вирусные инфекции и генетическая инженерия. *Биотехнология*. 1987; 3(3):276–83.
2. Беляев А.С., Дмитриев И.П., Игнатьев Г.М., Мизенко Г.А., Путинцева Н.И., Сабиров А.Н., Самуков В.В., Семенов Л.Н., Аммосов А.Д., Рукавишников М.Ю., Красавина И.Н., Муратов П.Ю., Микрюков И.Н., Шевлягина Л.Р., Константинов А.П., Сандахчиев Л.С. Рекombинантный вирус осповакцины, экспрессирующий средний рге-S2-S-белок оболочки вируса гепатита В. Индукция гуморального и клеточного иммунитета при иммунизации лабораторных животных. Доклады Академии наук СССР. 1990; 314(2):488–91.
3. Борисевич С.В., Михайлов В.В., Бектемиров Т.А., Перекрест В.В., Махлай А.А., Подкуйко В.Н., Борисевич И.В., Ручко В.М., Стомба Л.Ф., Левитов А.Т., Логинова С.Я., Кириллов В.Б., Максимов В.А., Рыбак С.И., Васильев Н.Т. Оценка возможности использования аттенуированных штаммов вируса вакцины для конструирования на их основе рекombинантной вакцины против СПИДа. *Русский журнал ВИЧ/СПИД и родственные проблемы*. 2001; 5(2):75–89.
4. Борисевич И.В., Маркин В.А., Фирсова И.В., Хамитов Р.А., Максимов В.А., Евсеев А.А. Эпидемиология, профилактика и лечение геморрагических лихорадок (Марбург, Эбола, Ласса и Боливийской). *Вопросы вирусологии*. 2006; 5(51):8–16.
5. Васючков А.Д., Фидаров Ф.М., Лукашевич И.С. Штамм-реассортант вирусов Ласса и Мопей для получения иммунобиологических препаратов. Патент СССР № 4899495/13, опубл. 1991.
6. Вирусные геморрагические лихорадки. Доклад комитета экспертов ВОЗ. Женева; 1986. 120 с.
7. Игнатьев Г.М. Иммуногенные и протективные свойства рекombинантного белка NP вируса Ласса. *Вопросы вирусологии*. 2002; 2:28–31.
8. Полимеразная цепная реакция (polymerase chain reaction, PCR) раздел «генная инженерия». Биотехнология. [Электронный ресурс]. URL: http://www.biotechnolog.ru/ge/ge8_2.htm (дата обращения 10.05.2017).
9. Прасолов В.С., Иванов Д.С. Ретровирусные векторы в генной терапии. *Вопросы медицинской химии*. 2000; 46(3):207–25.
10. Abraham J., Kwong J.A., Albariño C.G., Lu J.G., Radonitzky S.R., Salazar-Bravo J., Farzan M., Spiropoulou C.F., Choe H. Host-species transferring receptor 1 orthologs are cellular receptors for nonpathogenic New World Clade B arenaviruses. *PLoS Pathog.* 2009; 5(4):e1000358. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000358.
11. Auperin D.D., Esposito J.J., Lange J.V., Bauer S.P., Knight J., Sasso D.R., McCormick J.B. Construction of a recombinant vaccinia virus expressing the Lassa virus glycoprotein gene and protection of guinea pigs from a lethal Lassa virus infection. *Virus. Res.* 1988; 9(2–3):233–48. PMID: 3354260.
12. Branco L.M., Grove J.N., Geske F.J., Bolsen M.L., Muncy I.J., Magliaro S.A., Henderson L.A., Schoepp R.J., Cashman K.A., Hensley L.E., Garry R. Lassa virus-like particles displaying all major immunological determinants as a vaccine candidate for Lassa hemorrhagic fever. *Viol.* 2010; 7:279. DOI: 10.1186/1743-422X-7-279.
13. Cajimat M.N.B. Genetic diversity and taxonomical relationships among the Tacaribe serocomplex viruses (family *Arenaviridae*). Dph Dissertation. Texas University Press; 2007. 98 с.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bolivian hemorrhagic fever – El Beni Department, Bolivia 1994. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1994; 43(50):943–6. PMID: 7990799.
15. Charrel R.N., de Lamballerie X. Arenaviruses other than Lassa virus. *Antiviral. Res.* 2003; 57(1–2):89–100. DOI: 10.1016/S0166-3542(02)00202-4.
16. Chattergoon M., Boyer J., Weiner D.B. Genetic immunization a new era in vaccines and immune therapeutics. *FASEB J.* 1997; 11(10):753–63. PMID: 9271360.
17. Clegg J.C., Lloyd G. Vaccine recombinant expressing Lassa-virus internal nucleocapsid protein protects guinea pigs against Lassa fever. *Lancet.* 1987; 2(8552):186–8. PMID: 2885642.
18. Golden J.W., Beitzel B., Ladner J.T., Mucker E.M., Kwilas S.A., Palacios G., Hooper J.W. An attenuated Machupo virus with a disrupted L-segment intergenic region protects guinea pigs against lethal Guanarito virus infection. *Sci. Rep.* 2017; 7:4679. DOI: 10.1038/s41598-017-04889-x.
19. Gonsales J.P., Bowen M.D., Nichol S.T., Rico-Hesse R. Genetic characterization and phylogeny of Sabia virus, an emergent pathogen in Brazil. *Virology.* 1996; 221(2):318–24. DOI: 10.1006/viro.1996.0381.
20. Dupuy L.C., Schmaljohn C.S. DNA vaccines for biodefence. *Expert Rev. Vaccines.* 2009; 8(12):1739–54. DOI: 10.1586/erv.09.132.
21. Enria D., Barrera O.J.G. Junin virus vaccines. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2002; 263:239–61. PMID: 11987817.
22. Ferraro B., Morrow M.P., Huntick N.A., Shin T.H., Lucke C.E., Weiner D.B. Clinical application of DNA vaccines: current progress. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53(3):296–302. DOI: 10.1093/cid/cir334.
23. Gonsales J.P., Bowen M.D., Nichol S.T., Rico-Hesse R. Genetic characterization and phylogeny of Sabia virus, an emergent pathogen in Brazil. *Virology.* 1996; 221(2):318–24. DOI: 10.1006/viro.1996.0381.
24. Grant-Klein R.J., Altamura L.A., Schmaljohn C.S. Progress in recombinant DNA-derived vaccines for Lassa virus and filoviruses. *Virus. Res.* 2011; 162(1–2):148–61. DOI: 10.1016/j.virusres.2011.09.005.
25. Huang C., Kolokoltseva O.A., Yun N.E., Seregin A.V., Poussard A.L., Walker A.G., Brasier A.R., Zhao Y., Tian B., de la Torre J.C., Paessler S. Junin virus infection activates the types I interferon pathway in a PIG-1-dependent manner. *PLoS. Negl. Trop. Dis.* 2012; 6(5):e1659. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001659.
26. Iwasaki M., Cubbit B., Teijaro J.R., de la Torre J.C. General molecular strategy for development of arenavirus live-attenuated vaccines. *J. Virol.* 2015; 89(23):12166–77. DOI: 10.1128/jvi.02075-15.
27. Maiztegui J.L., McKee K.T.Jr., Barrera Oro J.G., Harrison L.H., Gibbs P.H., Feuillade M.R., Enria D.A., Briggiler A.M., Levis S.C., Ambrosio A.M., Halsey N.A., Peters C.J. Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever. AHF Study Group. *J. Infect. Dis.* 1998; 177(2):277–83. PMID: 9466512.
28. Peters C.J., Buchmeier M., Rollin P.E., Ksiazek T.O. *Arenaviridae*. In: Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M., Chanock P.M., Memick J.L., Monath T.P., Roizman R., Straus S.E. editors. *Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996 P. 1521–51.
29. Potential use of live viral and bacterial vectors for vaccines: WHO meeting, Geneva, June 19–22, 1989. *Vaccine.* 1990; 8(5):425–37. DOI: 10.1016/0264-410X(90)90241-D.
30. Pushko P., Geisbert J., Parker M., Jahrling P.B., Smith J. Individual and bivalent vaccines based on alphavirus replicons protect guinea pigs against infection with Lassa and Ebola viruses. *J. Virol.* 2001; 75(23):11677–85. DOI: 10.1128/jvi.75.23.11677-11685.2001.
31. Radoshitzky S.R., Bao Y., Buchmeier M.J., Charrel R.N., Clawson A.N., Clegg C.S., DeRisi J.L., Emonet S., Gonzales J.P., Kuhn J.H., Lukashevich I.S., Peters C.J., Romanowski V., Salvato M.S., Stangl M.D., de la Torre J.C. Past, present and future of arenavirus taxonomy. *Arch. Virol.* 2015; 160(7):1851–74. DOI: 10.1007/s00705-015-2418-y.
32. Radoshitzky S.R., Kuhn J.H., de Kok-Mercado F., Jahrling P.B., Bavari S. Drug discovery technologies and strategies for Machupo virus and other New World arenaviruses. *Expert. Opin. Drug. Discov.* 2012; 7(7):613–32. DOI: 10.1517/17460441.2012.687719.
33. Rayner J.O., Dryga S.A., Kamrud K.I. Alphavirus vectors and vaccination. *Rev. Med. Virol.* 2002; 12(5):279–96. DOI: 10.1002/rmv.360.
34. Salas R., Pacheco M.E., Ramos B., Taibo M.E., Jaimes E., Vasquez C., Querales J., de Manzione N., Godoy O., Betancourt A., Araoz F., Bruzual R., Garcia J., Tesh R.B., Rico-Hesse R., Shops R.E. Venezuelan hemorrhagic fever. *Lancet.* 1991; 338(8774):1033–6. DOI: 10.1016/0140-6736(91)91899-6.
35. Seregin A.V., Yun N.E., Poussard A.L., Peng B.H., Smith J.K., Smith J.N., Paessler S. TC83 replicon vectored vaccine provides protection against Junin virus in guinea pigs. *Vaccine.* 2010; 28(30):4713–8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.04.077.
36. Stephan B.I., Lozano M.E., Goñi S.E. Watching every step of the way: Junin virus attenuation markers in the vaccine lineage. *Curr. Genomics.* 2013; 14(7):415–24. DOI: 10.2174/138920291407131220153526.
37. Vela E. Animal models, profilaxis, and therapeutics for Arenavirus infection. *Viruses.* 2012; 4(9):1802–9. DOI: 10.3390/v4091802.
38. Weber E.B., Buchmeier M.J. Fine mapping of a peptide se-

quence containing an antigenic site conserved among arenaviruses. *Virology*. 1988; 164(1):30–8. DOI: 10.1016/0042-6822(88)90616-2.

References

- Al'tshtein A.D. [Viral infections and genetic engineering]. *Biokhimiya*. 1987; 3(3): 276–83.
- Belyaev A.S., Dmitriev I.P., Ignat'ev G.M., Mizenko G.A., Putintseva N.I., Sabirov A.N., Samukov V.V., Semenova L.N., Ammosov A.D., Rukavishnikov M.Yu., Krasavina I.N., Muratov P.Yu., Mikryukov I.N., Shevlyagina L.R., Konstantinov A.P., Sandakhchiev L.S. [Recombinant vaccinia virus expressing medium pre-S2-S-protein of the husk of Hepatitis B virus. Induction of humoral and cellular immunity in case of laboratory animals' vaccination]. *Reports of the Academy of Sciences of USSR*. 1990; 314 (2): 488–91.
- Borisevich S.V., Mikhailov V.V., Bektimirov T.A., Perekrest V.V., Makhlay A.A., Podkuiko V.N., Borisevich I.V., Ruchko V.M., Stobva L.F., Levitov A.T., Loginova S.Ya., Kirillov V.B., Maksimov V.A., Rybak S.I., Vasil'ev N.T. [Assessment of the possibility of using attenuated vaccinia strains for the construction of recombinant vaccine against AIDS]. *Russky Zhurnal VICH/SPID i Rodstvennye Problemy*. 2001; 5(2): 75–89.
- Borisevich I.V., Markin V.A., Firsova I.V., Khaitov R.A., Maksimov V.A., Evseev A.A. [Epidemiology, prophylaxis and treatment of hemorrhagic fevers (Marburg, Ebola, Lassa, Bolivian one)]. *Voprosy Virusologii*. 2006; 5(51): 8–16.
- Vasyukov A.D., Fidarov F.M., Lukashevich I.S. [Strain-reassortant of Lassa and Mopeya viruses for immune-biological preparation production]. *USSR Patent No 4899495/13*, 1991.
- [Viral Hemorrhagic Fevers]. Report of the WHO Expert Committee. Geneva, 1986. 120 p.
- Ignat'ev G.M. [Immunogenic and protective properties of recombinant protein NP of Lassa virus]. *Voprosy Virusologii*. 2002; 2: 28–31.
- [Polymerase chain reaction, PCR; "Gene Engineering" Section]. *Biokhimiya*. [Internet]. (Cited 10 May 2017). Available from: http://www.biotechnolog.ru/ge/ge8_2.htm.
- Prasolov V.S., Ivanov D.S. [Retroviral vectors in gene therapy]. *Voprosy Meditsinskoj Khimii*. 2000; 46(3):207–25.
- Abraham J., Kwong J.A., Albariño C.G., Lu J.G., Radonitzky S.R., Salazar-Bravo J., Farzan M., Spiropoulou C.F., Choe H. Host-species transferring receptor 1 orthologs are cellular receptors for nonpathogenic New World Clade B arenaviruses. *PLoS Pathog.* 2009; 5(4):e1000358. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000358.
- Auperin D.D., Esposito J.J., Lange J.V., Bauer S.P., Knight J., Sasso D.R., McCormick J.B. Construction of a recombinant vaccinia virus expressing the Lassa virus glycoprotein gene and protection of guinea pigs from a lethal Lassa virus infection. *Virus. Res.* 1988; 9(2–3):233–48. PMID: 3354260.
- Branco L.M., Grove J.N., Geske F.J., Bolsen M.L., Muncy I.J., Magliaro S.A., Henderson L.A., Schoepp R.J., Cashman K.A., Hensley L.E., Garry R. Lassa virus-like particles displaying all major immunological determinants as a vaccine candidate for Lassa hemorrhagic fever. *Virol. J.* 2010; 7:279. DOI: 10.1186/1743-422X-7-279.
- Cajimat M.N.B. Genetic diversity and taxonomical relationships among the Tacaribe serocomplex viruses (family *Arenaviridae*). Dph Dissertation. Texas University Press; 2007. 98 c.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bolivian hemorrhagic fever – El Beni Department, Bolivia 1994. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1994; 43(50):943–6. PMID: 7990799.
- Charrel R.N., de Lamballerie X. Arenaviruses other than Lassa virus. *Antiviral. Res.* 2003; 57(1–2):89–100. DOI: 10.1016/S0166-3542(02)00202-4.
- Chattergoon M., Boyer J., Weiner D.B. Genetic immunization: a new era in vaccines and immune therapeutics. *FASEB J.* 1997; 11(10):753–63. PMID: 9271360.
- Clegg J.C., Lloyd G. Vaccine recombinant expressing Lassa-virus internal nucleocapsid protein protects guinea pigs against Lassa fever. *Lancet*. 1987; 2(8552):186–8. PMID: 2885642.
- Golden J.W., Beitzel B., Ladner J.T., Mucker E.M., Kwilas S.A., Palacios G., Hooper J.W. An attenuated Machupo virus with a disrupted L-segment intergenic region protects guinea pigs against lethal Guanarito virus infection. *Sci. Rep.* 2017; 7:4679. DOI: 10.1038/s41598-017-04889-x.
- Gonsales J.P., Bowen M.D., Nichol S.T., Rico-Hesse R. Genetic characterization and phylogeny of Sabiá virus, an emergent pathogen in Brazil. *Virology*. 1996; 221(2):318–24. DOI: 10.1006/viro.1996.0381.
- Dupuy L.C., Schmaljohn C.S. DNA vaccines for biodefence. *Expert Rev. Vaccines*. 2009; 8(12):1739–54. DOI: 10.1586/erv.09.132.
- Enria D., Barrera O.J.G. Junin virus vaccines. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2002; 263:239–61. PMID: 11987817.
- Ferraro B., Morrow M.P., Huntick N.A., Shin T.H., Lucke C.E., Weiner D.B. Clinical application of DNA vaccines: current progress. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53(3):296–302. DOI: 10.1093/cid/cir334.
- Gonsales J.P., Bowen M.D., Nichol S.T., Rico-Hesse R. Genetic characterization and phylogeny of Sabiá virus, an emergent pathogen in Brazil. *Virology*. 1996; 221(2):318–24. DOI: 10.1006/viro.1996.0381.
- Grant-Klein R.J., Altamura L.A., Schmaljohn C.S. Progress in recombinant DNA-derived vaccines for Lassa virus and filoviruses. *Virus. Res.* 2011; 162(1–2):148–61. DOI: 10.1016/j.virusres.2011.09.005.
- Huang C., Kolokoltseva O.A., Yun N.E., Seregin A.V., Poussard A.L., Walker A.G., Brasier A.R., Zhao Y., Tian B., de la Torre J.C., Paessler S. Junin virus infection activates the types I interferon pathway in a PIG-1-dependent manner. *PLoS. Negl. Trop. Dis.* 2012; 6(5):e1659. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001659.
- Iwasaki M., Cubbit B., Teijaro J.R., de la Torre J.C. General molecular strategy for development of arenavirus live-attenuated vaccines. *J. Virol.* 2015; 89(23):12166–77. DOI: 10.1128/jvi.02075-15.
- Maiztegui J.L., McKee K.T.Jr., Barrera Oro J.G., Harrison L.H., Gibbs P.H., Feuillade M.R., Enria D.A., Briggiler A.M., Levis S.C., Ambrosio A.M., Halsey N.A., Peters C.J. Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever. *AHF Study Group. J. Infect. Dis.* 1998; 177(2):277–83. PMID: 9466512.
- Peters C.J., Buchmeier M., Rollin P.E., Ksiazek T.O. *Arenaviridae*. In: Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M., Chanock P.M., Memick J.L., Monath T.P., Roizman R., Straus S.E. editors. *Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996 P. 1521–51.
- Potential use of live viral and bacterial vectors for vaccines: WHO meeting, Geneva, June 19–22, 1989. *Vaccine*. 1990; 8(5):425–37. DOI: 10.1016/0264-101X(90)90241-D.
- Pushko P., Geisbert J., Parker M., Jahrling P.B., Smith J. Individual and bivalent vaccines based on alphavirus replicons protect guinea pigs against infection with Lassa and Ebola viruses. *J. Virol.* 2001; 75(23):11677–85. DOI: 10.1128/jvi.75.23.11677-11685.2001.
- Radoshitzky S.R., Bao Y., Buchmeier M.J., Charrel R.N., Clawson A.N., Clegg C.S., DeRisi J.L., Emonet S., Gonzales J.P., Kuhn J.H., Lukashevich I.S., Peters C.J., Romanowski V., Salvato M.S., Stangl M.D., de la Torre J.C. Past, present and future of arenavirus taxonomy. *Arch. Virol.* 2015; 160(7):1851–74. DOI: 10.1007/s00705-015-2418-y.
- Radoshitzky S.R., Kuhn J.H., de Kok-Mercado F., Jahrling P.B., Bavari S. Drug discovery technologies and strategies for Machupo virus and other New World arenaviruses. *Expert. Opin. Drug. Discov.* 2012; 7(7):613–32. DOI: 10.1517/17460441.2012.687719.
- Rayner J.O., Dryga S.A., Kamrud K.I. Alphavirus vectors and vaccination. *Rev. Med. Virol.* 2002; 12(5):279–96. DOI: 10.1002/rmv.360.
- Salas R., Pacheco M.E., Ramos B., Taibo M.E., Jaimes E., Vasquez C., Querales J., de Manzione N., Godoy O., Betancourt A., Araoz F., Bruzual R., Garcia J., Tesh R.B., Rico-Hesse R., Shops R.E. Venezuelan hemorrhagic fever. *Lancet*. 1991; 338(8774):1033–6. DOI: 10.1016/0140-6736(91)91899-6.
- Seregin A.V., Yun N.E., Poussard A.L., Peng B.H., Smith J.K., Smith J.N., Paessler S. TC83 replicon vectored vaccine provides protection against Junin virus in guinea pigs. *Vaccine*. 2010; 28(30):4713–8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.04.077.
- Stephan B.I., Lozano M.E., Goñi S.E. Watching every step of the way: Junin virus attenuation markers in the vaccine lineage. *Curr. Genomics*. 2013; 14(7):415–24. DOI: 10.2174/138920291407131220153526.
- Vela E. Animal models, prophylaxis, and therapeutics for Arenavirus infection. *Viruses*. 2012; 4(9):1802–9. DOI: 10.3390/v4091802.
- Weber E.B., Buchmeier M.J. Fine mapping of a peptide sequence containing an antigenic site conserved among arenaviruses. *Virology*. 1988; 164(1):30–8. DOI: 10.1016/0042-6822(88)90616-2.

Authors:

Sizikova T.E., Lebedev V.N., Syromyatnikova S.I., Borisevich S.V. 48th Central Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation. 11, Oktyabrskaya St., Sergiev Possad, 141306, Russian Federation. E-mail: 48cnii@mail.ru.

Об авторах:

Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Сыромятникова С.И., Борисевич С.В. 48 Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны Российской Федерации. Российская Федерация, 141306, Московская область, г. Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, 11. E-mail: 48cnii@mail.ru.

Поступила 21.06.18.

Отправлена на доработку: 28.05.18.

Принята к публ.: 04.06.18.

В.В.Сунцов

ГЕНЕЗИС ТРАНСМИССИВНОЙ ПЕРЕДАЧИ МИКРОБА ЧУМЫ *YERSINIA PESTIS*: ДВА ПОДХОДА – МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ И ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ

ФБУН «Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова», Москва, Российская Федерация

В обзоре рассматриваются два подхода к изучению происхождения возбудителя чумы *Yersinia pestis* и генезиса трансмиссивной передачи через укусы блох – молекулярно-генетический и экологический. Современные молекулярно-генетические сценарии следуют сальтационистской эволюционной идеологии и прокламируют горизонтальный перенос генов *pla* и *ymt* как центральное эволюционное событие формирования трансмиссивной передачи. Последующие делеции нескольких структурных и регуляторных генов привели к оптимизации «блокировочного» механизма передачи. Экологический сценарий опирается на положения современной синтетической теории эволюции и провозглашает градуалистическое популяционно-генетическое преобразование в переходной гетерогенной (гетеротермной, гетероиммунной) среде «сурок *Marmota sibirica* – блоха *Oropsylla silantiewi*» на рубеже позднего плейстоцена и голоцена. Перспективы раскрытия механизмов эволюционного формирования трансмиссивной передачи чумного микроба состоят в синтезе молекулярно-генетического и экологического подходов.

Ключевые слова: горизонтальный перенос генов, адаптациогенез, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia pestis*, *Marmota sibirica*, *Oropsylla silantiewi*, механическая передача, биологическая трансмиссия, сартанское похолодание.

Корреспондирующий автор: Сунцов Виктор Васильевич, e-mail: vvsuntsov@rambler.ru.

Для цитирования: Сунцов В.В. Генезис трансмиссивной передачи микроба чумы *Yersinia pestis*: два подхода – молекулярно-генетический и экологический. Проблемы особо опасных инфекций. 2018; 2:37–44. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-37-44

V.V.Suntsov

Genesis of Flea-Born Transmission of Plague Microbe, *Yersinia pestis*: Two Approaches – Molecular-Genetic and Ecological Ones

A.N.Severtsev Institute of Ecology and Evolution Problems, Moscow, Russian Federation

Two approaches to studying the origin and transmission mechanism of the flea-borne plague pathogen, *Yersinia pestis*: molecular-genetic and ecological ones – are considered in this review. The molecular genetic approach is based on saltation evolutionary ideology and relies upon the phenomenon of horizontal gene transfer of *pla* and *ymt* as critical evolutionary events. Further deletion of some structural and regulatory genes optimized “blockage” mechanism of transmission. The Ecological approach is based on the modern synthetic theory of evolution. It posits a gradual population-genetic transformation in the Marmot – Flea (*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*) transitional (heterothermal, heteroimmune) host-parasite system in Late Pleistocene – Holocene epochs. The best prospects for disclosing the mechanisms of evolutionary formation of flea-borne *Y. pestis* transmission consist in the synthesis of molecular-genetic and ecological approaches.

Key words: horizontal gene transfer, adaptation-genesis, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. pestis*, *Marmota sibirica*, *Oropsylla silantiewi*, mechanical transmission, biological transmission, Sartan cooling.

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Viktor V. Suntsov, e-mail: vvsuntsov@rambler.ru.

Citation: Suntsov V.V. Genesis of Flea-Born Transmission of Plague Microbe, *Yersinia pestis*: Two Approaches – Molecular-Genetic and Ecological Ones. Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2018; 2:37–44. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-37-44

Формирование трансмиссивной передачи чумного микроба – один из центральных аспектов проблемы его происхождения и эволюции. В настоящее время этот вопрос стал прерогативой молекулярной генетики. Молекулярно-генетическими методами показано, что прямой предок чумного микроба – возбудитель псевдотуберкулеза первого серотипа *Yersinia pseudotuberculosis* O:1b [36], который, в свою очередь, проявляет повышенную вирулентность к грызунам и доминирует в природе в холодных районах

Северной и Центральной Азии, а также Дальнего Востока [8, 22]. Методом молекулярных часов установлено, что отделение *Y. pestis* от *Y. pseudotuberculosis* произошло не ранее 30 тыс. лет назад, в конце позднего плейстоцена – голоцене [30]. Эти неоспоримые молекулярно-генетические заключения можно принять в качестве центральных постулатов проблемы происхождения микроба чумы.

Быстрые переходы популяций живых организмов в другие экологические ниши, сопровождаю-

щиеся формированием новых видов, проходят под действием радикальных изменений среды обитания или являются следствием интродукции. Предковый псевдотуберкулезный и производный чумной микробы обитают в бинарных средах – гостальной/внегостальной (англ. host – хозяин). Гостальная среда обоих микробных видов (организмы теплокровных животных) высоко устойчива, поддерживается механизмами гомеостаза и стабилизирующим отбором. К тому же псевдотуберкулез относят к незаразным инфекциям – напрямую одно животное от другого заразиться не может, то есть пребывание во внегостальной среде является атрибутом возбудителя псевдотуберкулеза. Следовательно, индуктором рецессивного видообразования микроба чумы могла быть только интродукция в гостальную среду, инициированная какими-либо внегостальными событиями. Таким образом, вопросы о происхождении микроба чумы и генезисе трансмиссивной передачи может быть поставлен в следующем виде: какие природные изменения в холодных районах Азии в последние 30 тыс. лет привели к переходу популяции (клона) *Y. pseudotuberculosis* O:1b в популяцию *Y. pestis*, где и каким образом этот процесс проходил?

Среды обитания псевдотуберкулезного и чумного микробов и их экологические ниши достаточно хорошо изучены. Фундаментальная экологическая ниша *Y. pseudotuberculosis* O:1b характеризуется жизненной формой психрофильного возбудителя кишечного сапрозооноза [8]. Сочетание сапрофитических и паразитических свойств обеспечивают изоферментные системы, переключающиеся в зависимости от места пребывания микроба в конкретный момент.

Возбудитель чумы – облигатный паразит теплокровных млекопитающих, передается блохами. Местом его локализации в организме хозяина служит лимфомиелоидный комплекс. В организме блохи чумной микроб обитает только в содержимом пищеварительного тракта, то есть в среде, производной от теплокровного хозяина, и не проникает в ткани насекомого. Это свидетельствует о слабой эволюционной связи блохи и микроба, незавершенности процесса формирования трансмиссивной передачи [26, 29]. Тем не менее, пребывание чумного микроба во внегостальной среде – крови теплокровного хозяина на различных стадиях переваривания пищеварительными ферментами блохи, требовало определенных адаптаций к персистенции вне теплокровного хозяина [24, 25]. По основным характеристикам взаимоотношений со средой чумной микроб занимает фундаментальную экологическую нишу факультативного внутриклеточного возбудителя трансмиссивной системной («кровяной») инфекции норовых млекопитающих [1].

Переход предкового псевдотуберкулезного микроба в новую экологическую нишу проходил путем адаптации по трем направлениям формирования меж- и внутривидовых связей, обеспечивающих процессы самоорганизации, саморегуляции и само-

воспроизведения популяций нового вида (факторы коммуникации) [19, 26]: адаптация к лимфомиелоидному комплексу теплокровных хозяев (факторы вирулентности), к переносчику-блохе (факторы трансмиссии) и взаимоадаптация. Наибольший интерес вызывает вопрос о формировании факторов трансмиссии, т.е. о преобразовании пищевого (фекально-орального) пути заражения в трансмиссивный. Микроб чумы является уникальным в обширном семействе *Enterobacteriaceae* и роде *Yersinia* по способу передачи через укусы блох. Следовательно, этот способ трансмиссии сложился на рубеже плейстоцена и голоцена, или в голоцене при каких-то уникальных природных обстоятельствах. Изучение этих обстоятельств проводят по двум основным научным направлениям: молекулярно-генетическому и экологическому. Наиболее интенсивно разрабатывается первый.

Молекулярно-генетические модели формирования фактора трансмиссии. Все предложенные молекулярно-генетические сценарии происхождения микроба чумы и формирования механизма трансмиссивной передачи основаны на сравнении геномов предкового и производного видов в рамках сальтационистской эволюционной идеологии. Переход псевдотуберкулезного микроба в новую экологическую нишу рассматривают как последовательность дискретных разномасштабных генетических актов: аквизиций, инсерций, делеций, инактиваций, рекомбинаций [17], которые контролируются и поддерживаются эндогенными регуляторами – «глобальными анцестральными промискуитетными регуляторными системами» (global ancestral promiscuous regulatory system) [16, 31]. Ведущую роль отводят горизонтальному переносу генов (ГПГ) и генных блоков (плазмид, транспозонов, фагов, островов патогенности) из внешней среды или от микробов других видов. При этом главным событием видообразовательного процесса считают внедрение извне двух «чужих» плазмид, на которых кодированы специфические для чумного микроба перспективные функции, востребованные в бинарной среде обитания грызун – блоха: гены *cafI* (фактор вирулентности) и *ymt* (фактор трансмиссии) большой плазмиды pFra поддерживают адаптацию к хозяину и переносчику; гены *pla* (фактор вирулентности), *pst* и *pim* (факторы коммуникации), локализованные на малой плазмиде pPst, также поддерживают адаптацию к хозяину и обеспечивают внутри- и межвидовую регуляцию [1, 3, 13, 18, 20, 25].

Известны десятки видов и подвидов грызунов и птиц как основных хозяев возбудителя чумы в природных очагах. Все они имеют отличительные черты мест обитания, так как населяют различные физико-климатические условия. При этом вполне надежно показана внутривидовая фенотипическая и генотипическая дифференциация микроба чумы по гостальному принципу [1, 6, 7, 40]. Существует мнение, что в связи с явной гостальной специализацией внутривидовых форм, только какой-то один

вид из отряда грызунов (*Rodentia*) или рода пищух (*Ochotona*) мог стать исходным хозяином наиболее древней формы (подвида, биовара) возбудителя [41]. Имеются различные точки зрения относительно исходной формы *Y. pestis*, в популяциях которой формировался механизм трансмиссии [4, 11, 21, 28, 30]. Наиболее древними обычно называют «полевковые» подвиды (биовары) *caucasica*, *hissarica*, *microtus*, *altaica*, *ulegeica*, *Pestoides*, *Microtus*, *Angola*, циркулирующие в популяциях полевок (*Microtinae*) и пищух. Эти внутривидовые формы имеют некоторые плезиоморфные молекулярно-генетические признаки-маркеры, характерные для предкового псевдотуберкулезного микроба. Но уверенно назвать исходного хозяина микроба и реконструировать генезис трансмиссивной передачи не удастся. В молекулярно-генетической литературе имеются альтернативные идеи о возникновении микроба чумы в популяциях сурков (*Marmota*) [2, 38]. Это направление заслуживает особо пристального внимания, но пока слабо разрабатывается.

В отношении возникновения трансмиссивной передачи чумного микроба существует большое число гипотез и моделей. Суть наиболее обоснованных молекулярно-генетических моделей, созданных в последние годы, изложена в работе В.И.Хиннебуса *et al.* [25] (рис. 1). Безусловным требованием формирования трансмиссивной передачи является наступление интенсивной бактериемии, при которой хотя бы не-

сколько микробных тел попадают в организм блохи при разовом питании на зараженном животном, а затем инокулируются в организм здорового хозяина-реципиента [29]. Реализацию этого условия связывают исключительно с молекулярно-генетическим событием – горизонтальным встраиванием в геном псевдотуберкулезного микроба извне от неизвестного источника гена *pla*, кодирующего активатор плазминогена (Pla) – протеина, обеспечивающего формирование бубонной формы чумы, а также способствующего диссеминации организма хозяина до уровня сепсиса [3]. Pla – фактор вирулентности, он не требуется непосредственно для трансмиссии, но поддерживает необходимый для ее реализации высокий уровень бактериемии. Однако, как полагают В.И.Хиннебус *et al.* [25], этого не достаточно для системной диссеминации, так как блохи, питающиеся на животных в состоянии сепсиса, способны передавать микроб при контаминации колюще-сосущего ротового аппарата блохи кровью зараженного животного, но эта передача не эффективна [27].

Реальное начало формирования трансмиссивной передачи В.И.Хиннебус *et al.* [25] связывают со вторым актом ГПГ – аквизицией из неизвестного внешнего источника гена *ymt*, кодирующего синтез так называемого «мышинного токсина» – протеина, ответственного за противодействие лизису в пищеварительном тракте блохи и формирование биоупленки в виде «блока» преджелудка. В результате включения в геном *ymt* переходная форма микроба (*Y. pestis intermediate* III) приобретает способность к устойчивой, но все еще ограниченной передаче через укусы блох. После второго инновационного события, радикально меняющего взаимоотношения микроба и блохи, предполагают третий этап генетической трансформации – инактивацию (псевдогенизацию) четырех структурных и регуляторных генов (*ureD*, *rcsA*, PDE2, PDE3), в результате которой оптимизируется механизм трансмиссии, а также реализуется более совершенная – «блоковая» – передача нового, уже полноценного, вида *Y. pestis*. Однако эту модель нельзя считать бесспорной, имеются иные предположения о порядке видообразующих аквизиций и делеций в процессе видообразования возбудителя чумы и формировании трансмиссивного способа передачи возбудителя [5, 20, 37]. Здесь следует отметить, что постановка вопроса о приоритете возникновения либо бактериемии (аквизиция плазмиды pPst), либо свойства блокообразования (аквизиция плазмиды pFra) не корректна. При сальтационистском молекулярно-генетическом подходе порочная дилемма приоритета горизонтального встраивания какой-либо одной из этих двух плазмид неизбежна, в то время как функции этих плазмид неразрывно взаимосвязаны. Единовременное когерентное внедрение обеих плазмид в геном предкового псевдотуберкулезного микроба представляется невероятным: эти плазмиды дискретны, имеют определенные важные для чумного микроба специфические функции. Полноценной бинарной плазмиды pFra-pPst, которая

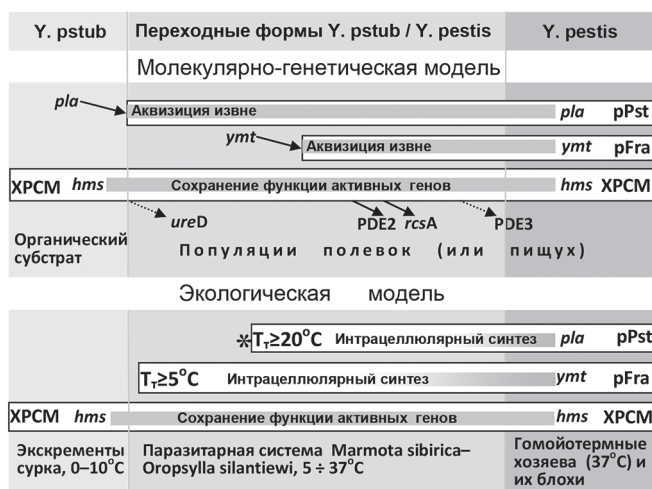


Рис. 1. Две модели генезиса трансмиссивной передачи микроба чумы: молекулярно-генетическая [25] и экологическая [9]:

Y. pstub – *Y. pseudotuberculosis*; *XPCM* – хромосома; плазмиды: *pYV*/*pCad* – кальцийзависимости, *pFra* – капсулопродукции; *pPst* – пестициногенности. Сплошными/точечными стрелками показаны аквизиции/инактивации генов, участвующих в формировании механизма трансмиссии. * – «кислородный взрыв» метаболизма в организме просыпающегося сурка и скачок активности иммунитета при температуре тела 20–28 °C [14, 15]

Fig. 1. Two models of flea-borne *Y. pestis* transmission genesis: molecular-genetic [25] and ecological [9] ones:

Y. pstub – *Y. pseudotuberculosis*; *XPCM* – chromosome; plasmids: *pYV*/*pCad* – Ca-dependence, *pFra* – capsule production; *pPst* – pesticinogenicity. Solid/point-like arrows show acquisition/inactivation of genes, participating in the formation of transmission mechanism. * – “oxidative burst” of metabolism in the organism of the awakening from slumber marmot and immune activity shift at body temperature equal to 20–28 °C [14, 15]

могла бы после аквизиции разделиться на две самостоятельные, в природе не обнаружено. Это ставит под большое сомнение возможность формирования чумного микроба путем одноактного синхронного встраивания плазмид.

В целом по поводу молекулярно-генетических сценариев формирования трансмиссивной передачи следует отметить два существенных для понимания данной проблемы факта. Во-первых, в молекулярно-генетических сценариях не называют истинных природных причин, индуцировавших ГПГ и делеции и инициировавших начало формирования трансмиссивной передачи. Во-вторых, в связи с декларацией происхождения микроба чумы в популяциях полевых – гомойотермных животных, а также признанием парадигмы ГПГ, декларирующей прямой перенос генетического материала из «холодной» внегостальной среды в организм гомойотермного хозяина, принимают сальтационистскую эволюционную идеологию, неоднозначную с позиций СТЭ.

Экологическая модель формирования фактора трансмиссии. За последние полтора–два десятилетия накоплен большой объем знаний, позволяющий сформулировать основные утверждения, которые могут быть положены в основу теории происхождения возбудителя чумы:

1. Непосредственным предком *Y. pestis* является психрофильный сапро-зообионтный микроб *Y. pseudotuberculosis* O:1b [36].

2. *Y. pseudotuberculosis* O:1b обитает в бинарной среде – мертвой органике внешней среды (моче, экскрементах) и организме теплокровных животных в холодных районах Северной и Центральной Азии и Дальнего Востока [8, 22].

3. Дивергенция *Y. pseudotuberculosis* O:1b и *Y. pestis* прошла в Азии, где отмечено наибольшее внутривидовое разнообразие *Y. pestis* [40, 41].

4. Дивергенция имела место не ранее 30 тыс. лет назад, то есть в конце позднего плейстоцена–голоцене [11, 30].

5. Формирование микроба чумы проходило в гетеротермных условиях бинарной (гостальной/внегостальной) среды, о чем свидетельствуют температурозависимые изоферментные системы метаболизма [12, 32].

6. В организме зимнеящих животных, пребывающих в состоянии торпора, интенсивность иммунных реакций находится на низком уровне, что значительно повышает инфекционный риск [14, 15].

7. Возбудитель псевдотуберкулеза является незаразным, напрямую от одного животного к другому не передается [8].

8. Трансмиссивная передача микробов *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis* в природе успешно осуществляется блохами холодолюбивых видов (*Citellophilus*, *Neopsylla*, *Oropsylla*) в холодных условиях (ниже 15 °C) [24, 39].

9. Стартовой формой чумной инфекции была более примитивная септицемическая (не бубонная) [35]. То есть, исходная форма чумного микроба в

организме зараженного животного имела исключительно гематогенное распространение подобно раневой инфекции. Эволюционно более совершенная бубонная форма с лимфогенным распространением является вторичной, аддитивной к первичной септицемической.

10. Так как внутренняя среда теплокровных животных стабильна, поддерживается механизмами гомеостаза и стабилизирующим отбором, причиной видообразования и формирования уникального способа трансмиссии микроба чумы могла быть только интродукция, вызванная изменениями среды обитания псевдотуберкулезного микроба.

11. Основным рецентным необратимым глобальным природным событием в районах доминантного распространения *Y. pseudotuberculosis* O:1b стало наступление максимального сартанского похолодания 22–15 тыс. лет назад в Центральной Азии, когда среднегодовая температура в Монголии опустилась ниже -6 °C, а грунт начал промерзать на глубину до 4 м [34].

12. Личинки холодолюбивых блох (*Oropsylla*, *Neopsylla*, *Citellophyllus* и др.) в зимние месяцы года в холодных районах мира переходят от сапрофагии к гематофагии. В основе такого факультативного поведения лежит простейшая поведенческая реакция – положительный термотаксис [10].

Совокупность этих утверждений позволяет воссоздать унитарный валидный сценарий видообразовательного процесса: микроб чумы *Y. pestis* дивергировал от псевдотуберкулезного микроба *Y. pseudotuberculosis* O:1b в гетеротермной и гетероиммунной среде – паразитарной системе «сурок *Marmota sibirica* – блоха *Oropsylla silantiewi*» – в условиях максимального (сартанского) похолодания климата Центральной Азии 22–15 тыс. лет назад (рис. 2). Дальнейшая адаптивная радиация исходной популяции осуществлялась по принципу «масляного пятна» [9, 10]. Формирование трансмиссивной передачи микроба чумы предопределили биогеоценотические предпосылки, прежде всего уникальные черты поведения монгольского сурка и его блох.

Уникальное поведение сурка тарбагана. Аридизация Центральной Азии вызвала соответствующую адаптацию обитающего в этом регионе сурка тарбагана, который из-за дефицита почвенной влаги устраивает зимовочные пробки из специально подготавливаемой смеси камней, мелкозема и собственных влажных экскрементов в качестве цементирующего материала. Камни, обвалынные в испражнениях, сурок перетаскивает из туалетных камер в зубы, и с ними псевдотуберкулезный микроб попадает в ротовую полость незадолго до ухода в спячку и сохраняется в течение всей зимы.

Факультативная гематофагия личинок сурковой блохи. Непосредственным индуктором формирования вида *Y. pestis* стало сартанское похолодание, вызвавшее изменение поведения личинок сурковой блохи *O. silantiewi* – переход в зимние месяцы из мерзлой гнездовой выстилки на тело спящих сурков

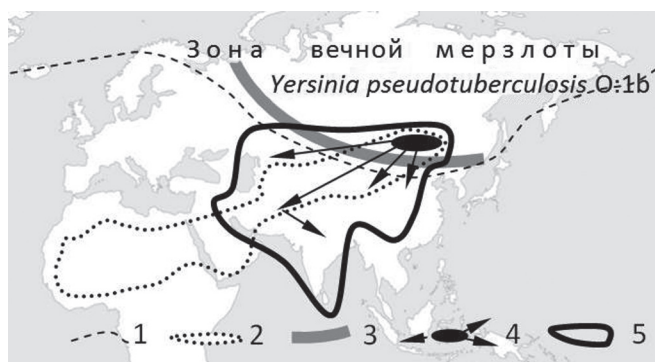


Рис. 2. Экологический сценарий происхождения микроба чумы *Yersinia pestis*:

1 – граница зоны «вечной мерзлоты» в настоящее время; 2 – Сахаро-Гобийская аридная область; 3 – граница доминантного распространения в природе предка возбудителя чумы – микроба *Y. pseudotuberculosis* O:1b; 4 – район происхождения микроба чумы и направления его естественной экспансии из поселений сурка тарбагана; 5 – ареал первичных природных очагов в Евразии

Fig. 2. Ecological approach of plague microbe origin:

1 – Permafrost zone edge to date; 2 – Sahara-Gobi arid area; 3 – edge of dominant dissemination of plague agent predecessor – *Y. pseudotuberculosis* O:1b microbe; 4 – location of plague microbe origin and routs of its natural expansion from settlements of tarbagan marmot; 5 – areal of original natural foci in Eurasia

и проявление факультативной гематофагии: личинки блох со стохастической закономерностью стали попадать в ротовую полость и питаться на слизистой, создавая скарификации [10]. Раны на слизистой послужили «входными воротами» для прямого устойчивого заражения псевдотуберкулезом. То есть, иной (не алиментарный) путь массового проникновения псевдотуберкулезного микроба напрямую в кровь теплокровного хозяина (монгольского сурка) стал причиной смены экологической ниши клона, попавшего в уникальные (гетеротермные, гетероиммунные) условия, и видообразования на основе этого клона микроба чумы с трансмиссивным способом передачи.

Гетеротермия сурков. Важной предпосылкой происхождения микроба чумы и формирования механизма трансмиссивной передачи следует считать образ жизни монгольского сурка как зимнеявляющегося животного, имеющего важные для понимания генезиса трансмиссивной передачи особенности. Во-первых, в течение холодного периода года тарбаганы, зимующие семейной группой до 22–24 зверьков, несинхронно просыпаются до 30 раз (2–5 раз в месяц), а температура их тела (T_r) меняется в диапазоне 5–37 °C [15, 33]. Во-вторых, у просыпающихся зимнеявляющихся грызунов при достижении $T_r \approx 20$ –28 °C резко (50–100-кратно) возрастает скорость метаболизма, интенсифицируются иммунные процессы (возникает так называемый «кислородный взрыв»), что требует специфических адаптаций патогенов к организму гетеротермного хозяина, формированию которых способствует стресс-индуцированный мутагенез [14, 15]. В-третьих, у сурка в торпидном состоянии кровь не свертывается, раны кровоточат длительное время, что приводит к высокой эффек-

тивности раневого заражения. В-четвертых, в гетеротермной (и, соответственно, гетероиммунной) среде блохи могут передавать микроб новому хозяину, имеющему любую заданную T_r в указанном диапазоне.

Согласно экологическому сценарию, массовая бактериемия как исходное требование для начала формирования трансмиссивного способа передачи стала следствием неспециализированного раневого заражения сурка фекальными микробами вследствие нарушения слизистой ротовой полости спящих сурков тарбаганов личинками блохи *O. silantiewi*. Такой неспециализированный «механический» способ заражения, во-первых, был обусловлен исключительно экзогенными биоценоотическими факторами и не требовал каких-либо новых адаптаций микроба к преодолению эпителиальных барьеров, во-вторых, принцип заражения через личиночные скарификации и через укусы блох единый – раневой: личинки прогрызают эпителиальный слой в ротовой полости сурков и достигают кровеносных капилляров и лимфатических сосудов, открывая возбудителю прямой доступ в кровь и субэпителиальные ткани; взрослые блохи «просверливают» латиниями эпителиальный слой с теми же последствиями. Псевдотуберкулезный микроб, будучи психрофильным, интенсивно размножается при низких положительных температурах в культуре ткани, в курином эмбрионе, блохах и животных с иммунодефицитом [12, 37], поэтому периодическое наступление интенсивной бактериемии в организме иммуносупрессированного торпидного сурка ($T_r \approx 5$ °C) и одновременно сохранение жизнеспособности популяции сурков представляется реальным событием. С одной стороны, торпидный сурок имеет низкую функциональную активность иммунной системы и подвержен инфекциям; с другой стороны, во время спячки острота внутри- и межвидовой конкуренции и вероятность элиминации этими факторами в защищенном зимовочном пространстве минимизируются.

С повышением T_r иммунные процессы интенсифицируются, и, соответственно, инфекционные агенты элиминируются, поэтому потребовались адаптации будущего микроба чумы к гетероиммунной среде по температурному вектору 5→37 °C. Проявлением этой адаптации является интрацеллюлярный синтез большой плазмиды pFga, несущей факторы вирулентности CafI и трансмиссии Ymt (рис. 1).

Заражение чумой после укусов блох осуществляется двумя способами: интраваскулярным и экстраваскулярным [26, 35]. При интраваскулярном внедрении микроб вводится прямо в подкожный кровяной капилляр (подобно раневому заражению псевдотуберкулезом с участием личинок блох) с последующим развитием более примитивной первичной септической чумы без бубонных проявлений. Тканевых барьеров в этом случае инфекция не встречает, адаптация микроба к их преодолению не требуется. При экстраваскулярном внедрении возбудитель чумы рас-

пространяется по лимфоидной ткани до регионарных лимфатических узлов и у хозяина развивается бубонная форма болезни, которая далее перерастает во вторичную септицемическую. Но у предкового псевдотуберкулезного микроба экстравазальное заражение не достигает бубонной стадии и не приводит к вторичной септицемии [23]. В связи с этим у промежуточной формы *pseudotuberculosis/pestis* постепенно сформировались адаптации к преодолению межклеточных и межтканевых барьеров и развитию бубонной формы, аддитивной к первичной септицемической, значительно расширяющей инфекционный потенциал и направляющей отбор к формированию вида *Y. pestis*. Проявлением этой адаптации является фактор Pla, синтезированный на более поздних стадиях адаптациогенеза (рис. 1). Начало синтеза Pla (pPst) при T_h хозяина $\approx 20\text{--}28^\circ\text{C}$ не имело отношения к формированию фактора трансмиссии, а было связано с адаптацией к организму хозяина [3]. По аналогии с другими зимнеящими животными [15] надо полагать, что триггером синтеза pPst (Pla) именно в этом температурном диапазоне послужил «кислородный взрыв» метаболизма просыпающихся сурков и резкая интенсификация иммунной активности.

Таким образом, в настоящее время имеются два основных подхода к решению проблемы происхождения микроба чумы и формирования трансмиссивного механизма передачи возбудителя: молекулярно-генетический и экологический. В основу молекулярно-генетических сценариев заложена парадигма ГПП. Недавно предложенная модель, основанная на последних молекулярно-генетических данных [25], предполагает функциональную последовательность генетических аквизий и делеций. Стартовая аквизия *pla* привела к диссеминации хозяина псевдотуберкулезным микробом, успешному заражению блох и выводу бактерий с фекалиями без устойчивой трансмиссии. После следующего акта ГПП – аквизии *ymt* – микроб приобрел тенденцию к блокообразованию и способность к неэффективной трансмиссивной передаче. И только последующая псевдогенизация четырех структурных и регуляторных генов приводит к повышению эффективности трансмиссивной передачи блокированными блохами, которая до настоящего времени остается несовершенной. Этот и подобные молекулярно-генетические сценарии не удовлетворяют требованию экологической валидности.

Согласно экологическому сценарию, начало видообразовательному процессу и формированию механизма трансмиссивной передачи положило возникновение сепсиса как общепопуляционного явления у иммуносупрессированных спящих сурков после неспециализированного раневого заражения псевдотуберкулезным микробом из фекальных компонентов пробки зимовочной норы при участии личинок сурковой блохи. Далее последовала механическая передача блохами и первичная септицемия в популяциях торпидных сурков тарбаганов. Третьим этапом формирования трансмиссивной передачи

стала адаптация микроба к организму гетеротермных ($T_r=5\text{--}37^\circ\text{C}$) и, соответственно, гетероиммунных сурков, многократно меняющих физиологическое состояние (торпор/эутермия) в зимний период. Финальным этапом стало освоение экстравазального пути инфекции с образованием бубона и дальнейшей вторичной септицемией. Такая последовательность этапов формирования трансмиссивной передачи возбудителя чумы в целом соответствует положениям СТЭ.

Несмотря на разительное несходство молекулярно-генетического и экологического сценариев формирования механизма трансмиссивной передачи микроба чумы, просматривается их логическая согласованность. Экологический сценарий укладывается в общую картину развития природы в течение эволюционного времени, обозначенного молекулярно-генетическим подходом – последние 30 тыс. лет, и открывает возможности для интерпретации молекулярно-генетических фактов с позиций СТЭ. Следуя логике СТЭ, надо признать, что переход псевдотуберкулезного микроба в радикально новую среду обитания с образованием нового вида *Y. pestis* проходил постепенно, градуально. Постепенно, без участия ГПП, в континуальной промежуточной гетеротермной и гетероиммунной среде изменялись микробные молекулярно-генетические признаки и формировался механизм трансмиссивной передачи. При этом холодолюбивая блоха сурков *O. silantiewi* выполняла двойную функцию – личинки примитивным раневым способом инициировали возникновение общепопуляционной бактериемии у сурков в зимний период, а имаго обеспечили устойчивую трансмиссию микроба в гетеротермной и гетероиммунной среде «сурок – блоха».

Конфликт интересов. Автор подтверждает отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Список литературы

1. Анисимов А.П. Факторы *Yersinia pestis*, обеспечивающие циркуляцию и сохранение возбудителя чумы в экосистемах природных очагов Сообщение 1. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2002; 3:3–23.
2. Анисимов Н.В., Кисличкина А.А., Платонов М.Е., Евсеева В.В., Кадникова Л.А., Липатникова Н.А., Богун А.Г., Дентовская С.В., Анисимов А.П. О происхождении гипервирулентности возбудителя чумы. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2016; 1:26–32.
3. Куклева Л.М., Бойко А.В. Активатор плазминогена – многофункциональный белок возбудителя чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 3:13–20. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-3-13-20.
4. Куклева Л.М., Проценко О.А., Кутырев В.В. Современные концепции связи между возбудителями чумы и псевдотуберкулеза. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2002; 1:3–7.
5. Кутырев В.В., Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Видяева Н.А., Коннов Н.П. Молекулярные механизмы взаимодействия возбудителя чумы с беспозвоночными животными. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2009; 4:6–13.
6. Ломов Ю.М., Лебедева С.А., редакторы. Вариативность возбудителя чумы и проблемы его диагностики. Ростов н/Д.: Антей; 2009. 512 с.
7. Савостина Е.Н., Попов Ю.А., Каштанова Т.Н., Виноградова Н.А., Плотноков О.П., Балахонов С.В. Геномный полиморфизм штаммов основного подвида возбудителя чумы. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2009; 4:23–6.

8. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. 2-е изд. М.: Медицина; 2001. 256 с.
9. Сунцов В.В. Рецессное видообразование микроба чумы *Yersinia pestis* в гетеротермной (гетероиммунной) среде суркоблоха (*Marmota sibirica* – *Oropsylla silantiewi*): биогеоэкологические предпосылки и адаптации. *Успехи современной биологии*. 2016; 136(6):553–67.
10. Сунцов В.В., Сунцова Н.И. Чума. Происхождение и эволюция эпизоотической системы. М.: Товарищество научных изданий КМК; 2006. 247 с.
11. Achtman M., Morelli G., Zhu P., Wirth T., Diehl I., Kusecek B., Vogler A.J., Wagner D.M., Allender C.J., Easterday W.R., Chenal-Francisque V., Worsham P., Thomson N.R., Parkhill J., Lindler L.E., Carniel E., Keim P. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101(51):17837–42. DOI: 10.1073/pnas.0408026101.
12. Anisimov A.P., Dentovskaya S.V., Titareva G.M., Bakhteeva I.V., Shaikhutdinova R.Z., Balakhonov S.V., Lindner B., Kocharova N.A., Senchenkova S.N., Holst O., Pier G.B., Knirel Y.A. Intraspecific and temperature-dependent variations in susceptibility of *Yersinia pestis* to the bactericidal action of serum and to polymyxin B. *Inf. Immun.* 2005; 73(11):7324–31. DOI:10.1128/IAI.73.11.7324-7331.2005.
13. Anisimov A.P., Lindler L.E., Pier G.B. Intraspecific Diversity of *Yersinia pestis*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004; 17(2):434–64. DOI: 10.1128/CMR.17.2.434-464.2004.
14. Bouma H.R., Carey H.V., Kroese F.G. Hibernation: the immune system at rest? *J. Leukoc. Biol.* 2010; 88(4):619–24. DOI:10.1189/jlb.0310174.
15. Carey H.V., Andrews M.T., Martin S.L. Mammalian Hibernation: Cellular and Molecular Responses to Depressed Metabolism and Low Temperature. *Physiol. Rev.* 2003; 83(4):1153–81. DOI: 10.1152/physrev.00008.2003.
16. Cathelyn J.S., Ellison D.W., Hinchliffe S.J., Wren B.W., Miller V.L. The *RovA* regulons of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pestis* are distinct: evidence that many *RovA*-regulated genes were acquired more recently than the core genome. *Mol. Microbiol.* 2007; 66:189–205. DOI:10.1111/j.1365-2958.2007.05907.x.
17. Cui Y., Song Y. Genome and Evolution of *Yersinia pestis*. In: Yang R., Anisimov A., editors. *Yersinia pestis: Retrospective and Perspective*. Dordrecht: Springer; 2016. P. 171–92. DOI 10.1007/978-94-024-0890-4_1.
18. Czarán T.L., Hoekstra R.F. Killer-sensitive coexistence in metapopulations of micro-organisms. *Proc. Biol. Sci.* 2003; 270(1522):1373–78. DOI: 10.1098/rspb.2003.2338.
19. Diggle S.P. Microbial communication and virulence: lessons from evolutionary theory. *Microbiology*. 2010; 156(Pt. 12):3503–12. DOI: 10.1099/mic.0.045179-0.
20. Easterday W.R., Kausrud K.L., Star B., Heier L., Haley B.J., Ageyev V., Colwell R.R., Stenseth N.C. An additional step in the transmission of *Yersinia pestis*? *ISME J.* 2012; 6:231–6. DOI: 10.1038/ismej.2011.105.
21. Eppinger M., Worsham P.L., Nikolich M.P., Riley D.R., Sebastian Y., Mou S., Achtman M., Lindler L.E., Ravel J. Genome Sequence of the Deep-Rooted *Yersinia pestis* Strain Angola Reveals New Insights into the Evolution and Pangenome of the Plague Bacterium. *J. Bacteriol.* 2010; 192(6):1685–99. DOI:10.1128/JB.01518-09.
22. Fukushima H., Matsuda Y., Seki R., Tsubokura M., Takeda N., Shubin F.N., Paik I.K., Zheng X.B. Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39(10):3541–7. DOI: 10.1128/JCM.39.10.3541-3547.2001.
23. Guinet F., Avé P., Jones L., Huerre M., Carniel E. Defective innate cell response and lymph node infiltration specify *Yersinia pestis* infection. *PLoS One*. 2008; 3:e1688. DOI:10.1371/journal.pone.0001688.
24. Hinnebusch B.J., Bland D.M., Bosio C.F., Jarrett C.O. Comparative Ability of *Oropsylla montana* and *Xenopsylla cheopis* Fleas to Transmit *Yersinia pestis* by Two Different Mechanisms. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017; 11(1):e00052276. DOI:10.1371/journal.pntd.0005276.
25. Hinnebusch B.J., Chouikha I., Sun Y.C. Ecological Opportunity, Evolution, and the Emergence of Flea-Borne Plague. *Infect. Immun.* 2016; 84(7):1932–40. DOI:10.1128/IAI.00188-16.
26. Hinnebusch B.J. The evolution of flea-borne transmission in *Yersinia pestis*. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2005; 7(2):197–212.
27. Johnson T.L., Hinnebusch B. J., Boegler K.A., Graham C.B., MacMillan K., Montenieri J.A., Bearden S.W., Gage K.L., Eisen R.J. *Yersinia murine* toxin is not required for early-phase transmission of *Yersinia pestis* by *Oropsylla montana* (Siphonaptera: Ceratophyllidae) or *Xenopsylla cheopis* (Siphonaptera: Pulicidae). *Microbiol.* 2014; 160(1):2517–25. DOI: 10.1099/mic.0.082123-0.
28. Li Y., Cui Y., Hauck Y., Platonov M.E., Dai E., Song Y., Guo Z., Pourcel C., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P., Yang R., Vergnaud G. Genotyping and phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* by MLVA: insights into the worldwide expansion of Central Asia plague foci. *PLoS One*. 2009; 4(6):e6000. DOI: 10.1371/journal.pone.0006000.
29. Lorange E.A., Race B.L., Sebbane F., Hinnebusch J. Poor vector competence of fleas and the evolution of hypervirulence in *Yersinia pestis*. *J. Infect. Dis.* 2005; 191(11):1907–12. DOI: 10.1086/429931.
30. Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D.M., Feldkamp M., Kusecek B., Vogler A.J., Li Y., Cui Y., Thomson N.R., Jombart T., Leblos R., Lichtner P., Rahalison L., Petersen J.M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Ravel J., Yang R., Carniel E., Achtman M. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat. Genet.* 2010; 42(12):1140–43. DOI: 10.1038/ng.705.
31. McNally A., Thomson N.R., Reuter S., Wren B.W. Add, stir and reduce: *Yersinia* spp. as model bacteria for pathogen evolution. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; 14(3):177–90. DOI: 10.1038/nrmicro.2015.29.
32. Nuss A.M., Schuster F., Roselius L., Klein J., Bücker R., Herbst K., Heroven A.K., Pisano F., Wittmann C., Münch R., Müller J., Jahn D., Dersch P. A Precise Temperature-Responsive Bistable Switch Controlling *Yersinia* Virulence. *PLoS Pathog.* 2016; 12(12):e1006091. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006091.
33. Ortmann S., Heldmaier G. Regulation of body temperature and energy requirements of hibernating alpine marmots (*Marmota marmota*). *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 278(3):R698–704. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.278.3.R698.
34. Owen L.A., Richards B., Rhodes E.J., Cunningham W. D., Windley B.F., Badamgarav J., Dorjnamjaa D. Relict permafrost structures in the Gobi of Mongolia: age and significance. *J. Quaternary Sci.* 1998; 13(6):539–547. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1417(199811)13:6<539::AID-JQS390>3.0.CO;2-N.
35. Sebbane F., Jarrett C.O., 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(14):5526–30. DOI: 10.1073/pnas.0509544103.
36. Skurnik M., Peippo A., Ervela E. Characterization of the O-antigen gene cluster of *Yersinia pseudotuberculosis* and the cryptic O-antigen gene cluster of *Yersinia pestis* shows that the plague bacillus is most closely related to and has evolved from *Y. pseudotuberculosis* serotype O:1b. *Mol. Microbiol.* 2000; 37(2):316–330. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2000.01993.x.
37. Sun Y.C., Jarrett C.O., Bosio C.F., Hinnebusch B.J. Retracing the Evolutionary Path that led to Flea-Borne Transmission of *Yersinia pestis*. *Cell Host Microbe*. 2014; 15(5):578–86. DOI: 10.1016/j.chom.2014.04.003.
38. Wang X., Zhou D., Qin L., Dai E., Zhang J., Han Y., Guo Z., Song Y., Du Z., Wang J., Wang J., Yang R. Genomic comparison of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* by combination of suppression subtractive hybridization and DNA microarray. *Arch. Microbiol.* 2006; 186(2):151–9. DOI: 10.1007/s00203-006-0129-1.
39. Williams S.K., Schottoeffler A.M., Montenieri J.A., Holmes J.L., Vetter S.M., Gage K.L., Bearden S.W. Effects of Low-Temperature Flea Maintenance on the Transmission of *Yersinia pestis* by *Oropsylla montana*. *Vector-borne Zoonotic Dis.* 2013; 13(7):17468–78. DOI: 10.1089/vbz.2012.1017.
40. Zhou D., Han Y., Song Y., Huang P., Yang R. Comparative and evolutionary genomics of *Yersinia pestis*. *Microbes Infect.* 2004; 6(13):1226–34. DOI: 10.1016/j.micinf.2004.08.002.
41. Zhou D., Han Y., Song Y., Tong Z., Wang J., Guo Z., Pei D., Pang X., Zhai J., Li M., Cui B., Qi Z., Jin L., Dai R., Du Z., Bao J., Zhang X., Yu J., Wang J., Huang P., Yang R. DNA microarray analysis of genome dynamics in *Yersinia pestis*: insights into bacterial genome microevolution and niche adaptation. *J. Bacteriol.* 2004; 186(15):5138–46. DOI: 10.1128/JB.186.15.5138-5146.2004.

References

1. Anisimov A.P. [*Yersinia pestis* factors contributing to circulation and preservation of plague agent in eco-systems of natural foci. Communication 1.] *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2002; 3:3–23.
2. Anisimov N.V., Kislichkina A.A., Platonov M.E., Evseeva V.V., Kadnikova L.A., Lipatnikova N.A., Bogun A.G., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P. [Concerning the origin of plague agent hypervirulence]. *Meditinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*. 2016; 1:26–32.
3. Kukleva L.M., Boiko A.V. [Plasminogen activator – multifunctional protein of plague pathogen]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 3:13–20. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-3-13-20.
4. Kukleva L.M., Protzenko O.A., Kutyrev V.V. [Modern conceptions on the relation between *Y. pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis*]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2002; 1:3–7.
5. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Popov N.V., Vidyayeva N.A., Konnov N.P. [Molecular mechanisms of interaction between plague agent and invertebrate animals]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2009; 4:6–13.

6. Lomov Yu.M., Lebedeva S.A., editors. [Variability of Plague Agent and Problems of Its Diagnostics]. Rostov-on-Don: "Antey"; 2009. 512 p.
7. Savostina E.N., Popov Yu.A., Kashtanova T.N., Vinogradova N.A., Plotnikov O.P., Balakhonov S.V. [Genome polymorphism of plague agent strains of the main subspecies]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2009; 4:23–6.
8. Somov G.P., Pokrovsky V.I., Besednova N.N., Antonenko F.F. [Psedotuberculosis]. 2nd Edition. M.: "Meditsina"; 2001. 256 p.
9. Suntsov V.V. [Recent speciation of plague microbe *Yersinia pestis* in heterothermal (heterimmune) medium, marmot-flea (*Marmota sibirica-Oropsylla silantiewi*): biocoenotic prerequisites and pre-adaptation]. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2016; 136(6):569–583.
10. Suntsov V.V., Suntsova N.I. [Plague. Origin and Evolution of Epizootic System]. M.: 2006. 247 p.
11. Achtman M., Morelli G., Zhu P., Wirth T., Diehl I., Kusecek B., Vogler A.J., Wagner D.M., Allender C.J., Easterday W.R., Chenal-Francisque V., Worsham P., Thomson N.R., Parkhill J., Lindler L.E., Carniel E., Keim P. Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004; 101(51):17837–42. DOI: 10.1073/pnas.0408026101.
12. Anisimov A.P., Dentovskaya S.V., Titareva G.M., Bakhteeva I.V., Shaikhutdinova R.Z., Balakhonov S.V., Lindner B., Kocharova N.A., Senchenkova S.N., Holst O., Pier G.B., Knirel Y.A. Intraspecific and temperature-dependent variations in susceptibility of *Yersinia pestis* to the bactericidal action of serum and to polymyxin B. *Inf. Immun.* 2005; 73(11):7324–31. DOI:10.1128/IAI.73.11.7324-7331.2005.
13. Anisimov A.P., Lindler L.E., Pier G.B. Intraspecific Diversity of *Yersinia pestis*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004; 17(2):434–64. DOI: 10.1128/CMR.17.2.434-464.2004.
14. Bouma H.R., Carey H.V., Kroese F.G. Hibernation: the immune system at rest? *J. Leukoc. Biol.* 2010; 88(4):619–24. DOI:10.1189/jlb.0310174.
15. Carey H.V., Andrews M.T., Martin S.L. Mammalian Hibernation: Cellular and Molecular Responses to Depressed Metabolism and Low Temperature. *Physiol. Rev.* 2003; 83(4):1153–81. DOI: 10.1152/physrev.00008.2003.
16. Cathelyn J.S., Ellison D.W., Hinchliffe S.J., Wren B.W., Miller V.L. The *RovA* regulons of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pestis* are distinct: evidence that many *RovA*-regulated genes were acquired more recently than the core genome. *Mol. Microbiol.* 2007; 66:189–205. DOI:10.1111/j.1365-2958.2007.05907.x.
17. Cui Y., Song Y. Genome and Evolution of *Yersinia pestis*. In: Yang R., Anisimov A., editors. *Yersinia pestis: Retrospective and Perspective*. Dordrecht: Springer; 2016. P. 171–92. DOI 10.1007/978-94-024-0890-4_1.
18. Czarán T.L., Hoekstra R.F. Killer-sensitive coexistence in metapopulations of micro-organisms. *Proc. Biol. Sci.* 2003; 270(1522):1373–78. DOI: 10.1098/rspb.2003.2338.
19. Diggle S.P. Microbial communication and virulence: lessons from evolutionary theory. *Microbiology*. 2010; 156(Pt. 12):3503–12. DOI: 10.1099/mic.0.045179-0.
20. Easterday W.R., Kausrud K.L., Star B., Heier L., Haley B.J., Ageyev V., Colwell R.R., Stenseth N.C. An additional step in the transmission of *Yersinia pestis*? *ISME J.* 2012; 6:231–6. DOI: 10.1038/ismej.2011.105.
21. Eppinger M., Worsham P.L., Nikolich M.P., Riley D.R., Sebastian Y., Mou S., Achtman M., Lindler L.E., Ravel J. Genome Sequence of the Deep-Rooted *Yersinia pestis* Strain Angola Reveals New Insights into the Evolution and Pangenome of the Plague Bacterium. *J. Bacteriol.* 2010; 192(6):1685–99. DOI:10.1128/JB.01518-09.
22. Fukushima H., Matsuda Y., Seki R., Tsubokura M., Takeda N., Shubin F.N., Paik I.K., Zheng X.B. Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39(10):3541–7. DOI: 10.1128/JCM.39.10.3541-3547.2001.
23. Guinet F., Avé P., Jones L., Huerre M., Carniel E. Defective innate cell response and lymph node infiltration specify *Yersinia pestis* infection. *PLoS One*. 2008; 3:e1688. DOI:10.1371/journal.pone.0001688.
24. Hinnebusch B.J., Bland D.M., Bosio C.F., Jarrett C.O. Comparative Ability of *Oropsylla Montana* and *Xenopsylla cheopis* Fleas to Transmit *Yersinia pestis* by Two Different Mechanisms. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017; 11(1):e00052276. DOI:10.1371/journal.pntd.0005276.
25. Hinnebusch B.J., Chouikha I., Sun Y.C. Ecological Opportunity, Evolution, and the Emergence of Flea-Borne Plague. *Infect. Immun.* 2016; 84(7):1932–40. DOI:10.1128/IAI.00188-16.
26. Hinnebusch B.J. The evolution of flea-borne transmission in *Yersinia pestis*. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2005; 7(2):197–212.
27. Johnson T.L., Hinnebusch B. J., Boegler K.A., Graham C.B., MacMillan K., Monteneri J.A., Bearden S.W., Gage K.L., Eisen R.J. *Yersinia murine* toxin is not required for early-phase transmission of *Yersinia pestis* by *Oropsylla montana* (Siphonaptera: Ceratophyllidae) or *Xenopsylla cheopis* (Siphonaptera: Pulicidae). *Microbiol.* 2014; 160(1):2517–25. DOI: 10.1099/mic.0.082123-0.
18. Li Y., Cui Y., Hauck Y., Platonov M.E., Dai E., Song Y., Guo Z., Pourcel C., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P., Yang R., Vergnaud G. Genotyping and phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* by MLVA: insights into the worldwide expansion of Central Asia plague foci. *PLoS One*. 2009; 4(6):e6000. DOI: 10.1371/journal.pone.0006000.
29. Lorange E.A., Race B.L., Sebbane F., Hinnebusch J. Poor vector competence of fleas and the evolution of hypervirulence in *Yersinia pestis*. *J. Infect. Dis.* 2005; 191(11):1907–12. DOI: 10.1086/429931.
30. Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D.M., Feldkamp M., Kusecek B., Vogler A.J., Li Y., Thomson N.R., Jombart T., Leblois R., Lichtner P., Rahalison L., Petersen J.M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Ravel J., Yang R., Carniel E., Achtman M. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat. Genet.* 2010; 42(12):1140–43. DOI: 10.1038/ng.705.
31. McNally A., Thomson N.R., Reuter S., Wren B.W. Add, stir and reduce: *Yersinia* spp. as model bacteria for pathogen evolution. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; 14(3):177–90. DOI: 10.1038/nrmicro.2015.29.
32. Nuss A.M., Schuster F., Roselius L., Klein J., Bücker R., Herbst K., Heroven A.K., Pisano F., Wittmann C., Münch R., Müller J., Jahn D., Dersch P. A Precise Temperature-Responsive Bistable Switch Controlling *Yersinia* Virulence. *PLoS Pathog.* 2016; 12(12):e1006091. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006091.
33. Ortmann S., Heldmaier G. Regulation of body temperature and energy requirements of hibernating alpine marmots (*Marmota marmota*). *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 278(3):R698–704. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.278.3.R698.
34. Owen L.A., Richards B., Rhodes E.J., Cunningham W. D., Windley B.F., Badamgarav J., Dorjnamjaa D. Relict permafrost structures in the Gobi of Mongolia: age and significance. *J. Quaternary Sci.* 1998; 13(6):539–547. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1417(199811)13:6<539::AID-JQS390>3.0.CO;2-N.
35. Sebbane F., Jarrett C.O., 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(14):5526–30. DOI: 10.1073/pnas.0509544103.
36. Skurnik M., Peippo A., Ervela E. Characterization of the O-antigen gene cluster of *Yersinia pseudotuberculosis* and the cryptic O-antigen gene cluster of *Yersinia pestis* shows that the plague bacillus is most closely related to and has evolved from *Y. pseudotuberculosis* serotype O:1b. *Mol. Microbiol.* 2000; 37(2):316–330. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2000.01993.x.
37. Sun Y.C., Jarrett C.O., Bosio C.F., Hinnebusch B.J. Retracing the Evolutionary Path that led to Flea-Borne Transmission of *Yersinia pestis*. *Cell Host Microbe*. 2014; 15(5):578–86. DOI: 10.1016/j.chom.2014.04.003.
38. Wang X., Zhou D., Qin L., Dai E., Zhang J., Han Y., Guo Z., Song Y., Du Z., Wang J., Wang J., Yang R. Genomic comparison of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* by combination of suppression subtractive hybridization and DNA microarray. *Arch. Microbiol.* 2006; 186(2):151–9. DOI: 10.1007/s00203-006-0129-1.
39. Williams S.K., Schottoeffler A.M., Monteneri J.A., Holmes J.L., Vetter S.M., Gage K.L., Bearden S.W. Effects of Low-Temperature Flea Maintenance on the Transmission of *Yersinia pestis* by *Oropsylla Montana*. *Vector-borne Zoonotic Dis.* 2013; 13(7):17468–78. DOI: 10.1089/vbz.2012.1017.
40. Zhou D., Han Y., Song Y., Huang P., Yang R. Comparative and evolutionary genomics of *Yersinia pestis*. *Microbes Infect.* 2004; 6(13):1226–34. DOI: 10.1016/j.micinf.2004.08.002.
41. Zhou D., Han Y., Song Y., Tong Z., Wang J., Guo Z., Pei D., Pang X., Zhai J., Li M., Cui B., Qi Z., Jin L., Dai R., Du Z., Bao J., Zhang X., Yu J., Wang J., Huang P., Yang R. DNA microarray analysis of genome dynamics in *Yersinia pestis*: insights into bacterial genome microevolution and niche adaptation. *J. Bacteriol.* 2004; 186(15):5138–46. DOI: 10.1128/JB.186.15.5138-5146.2004.

Authors:

Suntsov V.V. A.N.Severtsev Institute of Ecology and Evolution Problems. 33, Leninsky Pr., Moscow, 119071, Russian Federation. E-mail: vvsuntsov@rambler.ru.

Об авторах:

Сунцов В.В. Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н.Северцова. Российская Федерация, 119071, Москва, Ленинский пр., 33. E-mail: vvsuntsov@rambler.ru.

Поступила 17.03.17.

Отправлена на доработку 10.05.17.

Принята к публ. 15.05.18.

DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-45-48

УДК 616.98:579.842.23(575.2)

С.Т.Абдикаримов¹, Э.Ш.Ибрагимов¹, Ч.Э.Эгемберген²

СОВРЕМЕННОЕ ЭПИЗООТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ ЧУМЫ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ И МЕРОПРИЯТИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА ОБЕСПЕЧЕНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ ПО ЧУМЕ

¹Республиканский центр карантинных и особо опасных инфекций Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика; ²Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И.К.Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика

Цель работы – дать общую характеристику горных очагов чумы Тянь-Шаня и Памиро-Алая, оценить результаты проведенных полевых дезинсекционных работ, описать современное эпизоотическое состояние природных очагов Кыргызской Республики и мероприятия, направленные на обеспечение эпидемиологического благополучия по чуме. **Материалы и методы.** Для анализа использованы архивные эпизоотологические и эпидемиологические данные «Республиканского центра карантинных и особо опасных инфекций» Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики, авторские материалы. **Результаты и обсуждение.** Отмечено, что, в результате проведения в 1971–1989 гг. оздоровительных мероприятий методом глубокой дезинсекции нор сурков, эпизоотическая активность Тянь-Шаньского и Алайского природных очагов значительно снизилась, вплоть до наступления длительных межэпизоотических периодов. В связи с активизацией высокогорных природных очагов чумы Кыргызской Республики значительно усилен эпизоотологический мониторинг энзоотических территорий, повышен контроль за состоянием популяций основных носителей и переносчиков возбудителя. Для снижения рисков заражения дважды обработано 1750 км² очаговой территории методом глубокой дезинсекции нор сурков с использованием экологически безопасных инсектицидов, в частности «Абсолют-дуста».

Ключевые слова: чума, природные очаги, эпидемическая ситуация, эпизоотическая ситуация, полевые дезинсекционные работы

Корреспондирующий автор: Абдикаримов Сабыржан Токтосунович, e-mail: sabyrjan59@mail.ru.

Для цитирования: Абдикаримов С.Т., Ибрагимов Э.Ш., Эгемберген Ч.Э. Современное эпизоотическое состояние природных очагов чумы Кыргызской Республики и мероприятия, направленные на обеспечение эпидемиологического благополучия по чуме. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:45–48. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-45-48

S.T.Abdikarimov¹, E.Sh.Ibragimov¹, Ch.E.Egembergenov²

Current Epizootic Condition of Natural Plague Foci in Kyrgyz Republic and Measures Aimed at Provision of Epidemiological Welfare as regards Plague

¹Republican Center of Quarantine and Particularly Dangerous Infections of the Ministry of Health of Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²I.K.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

Objective of the study is to characterize the mountain plague foci in Tien Shan and Pamir-Alai, to assess the results of the performed field disinsection activities, to describe the current epizootic condition of natural foci in Kyrgyz Republic and measures aimed at provision of epidemiological welfare as regards plague. **Materials and methods.** Archival epizootic and epidemiological data from the Republican Center of Quarantine and Particularly Dangerous Infections, Ministry of Health of Kyrgyz Republic, as well as copyright author's materials were used for the analysis. **Results and Conclusions.** It is noted that following sanitation activities in 1971–1989, using deep disinsection of marmot burrows, epizootic activity of Tien Shan and Alai natural foci significantly decreased, up to long inter-epizootic periods. In the light of revitalization of high-mountain plague foci in Kyrgyz Republic, epizootiological monitoring of enzootic territories has been considerably strengthened, control over the state of populations of main agent carriers and vectors has been improved. In order to lower the risk of infection, 1750 km² of the focal territories were treated twice, using deep disinsection of marmot burrows applying ecologically safe insecticides, in particular “Absolute-dust”.

Key words: plague, natural foci, epidemic situation, epizootic situation, field disinsection activities.

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Sabyrzan T. Abdikarimov, e-mail: sabyrjan59@mail.ru.

Citation: Abdikarimov S.T., Ibragimov E.Sh., Egembergenov Ch.E. Current Epizootic Condition of Natural Plague Foci in Kyrgyz Republic and Measures Aimed at Provision of Epidemiological Welfare as regards Plague. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 2:45–48. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-45-48

За более чем 80-летний период обследования на территории Кыргызской Республики выявлено

три пространственно изолированных друг от друга природных очага чумы: Тянь-Шаньский, Алайский

и Таласский [1, 2]. В настоящее время их общая площадь составляет более 32 тыс. км² или 16,3 % территории республики. Очаги чумы Кыргызстана приурочены, в основном, к наиболее холодному поясу гор Тянь-Шаня и Памиро-Алая и характеризуются как моногостальные, где основными носителями инфекции являются серые или красные сурки в силу своего доминирующего положения среди остальных носителей, а основными переносчиками – блохи *O. silantievi*, *R. li ventricosa* и *C. lebedevi* [5, 6]. Здесь широко распространены штаммы античного биовара основного подвида филогенетической линии 0.ANT [8, 10], включающей штаммы 0.ANT3 и 0.ANT5. Впервые обнаруженные штаммы 0.ANT5 циркулируют только в Тянь-Шаньском высокогорном очаге и, по данным филогенетического анализа, наиболее близки штамму Юстиниановой чумы, вызвавшему первую пандемию [9, 13]. Из этого очага выявлено три штамма средневекового биовара основного подвида филогенетической ветви 2.MED1. В Таласском высокогорном очаге циркулируют штаммы ветви 0.PE4h, которые относятся к таласскому биовару центральноазиатского подвида по недавно опубликованной подвидовой классификации *Yersinia pestis* [3, 10]. Кроме того, здесь также выявлен один штамм средневекового биовара основного подвида филогенетической ветви 2.MED1, что позволяет предположить наличие циркуляции этих штаммов в данном высокогорном очаге. В целом установленное разнообразие штаммов *Y. pestis*, а также широкое распространение штаммов линии 0.ANT (предшественники всех высоковирулентных штаммов возбудителя чумы) свидетельствует о древности высокогорных очагов Республики Кыргызстан, что косвенно подтверждает их происхождение именно в горах Тянь-Шаня [8].

Природная очаговость чумы обеспечивается наличием непрерывных мозаичных поселений сурков на сравнительно больших участках, отличающихся значительной пестротой экологических условий. Недостаток оптимальных местообитаний определяет высокую подвижность сурков, следствием которой является тесный внутривидовой контакт, создающий условия для циркуляции микроба чумы. Холодный суровый климат высокогорных плато определяет пониженную миграционную активность и замедленную жизнедеятельность сурочьих блох, а своеобразный микроклимат в глубоких норах (высокая влажность и низкая температура без существенных сезонных колебаний) во многом определяют длительный срок жизни блох и сохранение возбудителя чумы в их организме. В отдельные годы в эпизоотический процесс вовлекаются другие мелкие млекопитающие (узкочерепная и серебристая полевки, серый хомячок, лесная мышь, хорь степной, горностай, лисица, заяц-толай, землеройки) и некоторые представители членистоногих (клещи *Ixodes crenulatus*, вши *Neohaematopinus palaeartus*); однако такие случаи редки [7].

Материалы и методы

Для анализа использованы архивные эпизоотологические и эпидемиологические данные «Республиканского центра карантинных и особо опасных инфекций» Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики, авторские материалы.

Результаты и обсуждение

Результаты наблюдений за высокогорными очагами чумы свидетельствуют об устойчивости эпизоотий, что подтверждается фактами ежегодного выявления зараженных сурков и их эктопаразитов в период с 1941 по 1983 год. Помимо этого, отмечено, что в результате проведения оздоровительных мероприятий методом глубинной дезинсекции нор сурков против их специфических эктопаразитов, начавшихся в 1971 г. и охвативших к концу 1989 г. более 80 % общей площади очагов, резко снизилась их эпизоотическая активность (рис. 1), а эпизоотии чумы в популяциях сурков не регистрировались до 23 и более лет.

На территории Таласского высокогорного природного очага чумы, открытого в 1977 г., работы по оздоровлению не проводились. По мнению ряда авторов, данные эпизоотологического обследования этой территории позволяют считать реальным существование здесь очага смешанного (сурочье-полевочьего) типа [2, 6, 7].

На ранее оздоровленных территориях Верхне-нарынского и Сарыджазского природных очагов вновь возобновились эпизоотии среди сурков, что связано с ростом и восстановлением на обработанных участках прежней численности специфических сурочьих блох. В результате эпизоотических проявлений в популяциях серых сурков в 2013 г. в Сарыджазском очаге (Аксайский район Иссык-



Рис. 1. Количество выделенных культур возбудителя чумы в высокогорных природных очагах Тянь-Шаня и Памиро-Алая в период с 1941 по 2017 год

Fig. 1. The number of isolated plague agent cultures from high-mountain natural foci of Tien Shan and Pamir-Alai over the period of 1941–2017

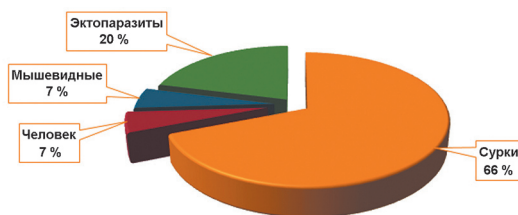


Рис. 2. Процентное соотношение выделенных культур возбудителя чумы от различных объектов на территории Сарыджазского и Верхненарынского природных очагов за период с 2008 по 2017 год

Fig. 2. Percentage ratio of isolated plague agent cultures collected from different objects in the territory of Sarydzhaz and Upper-Naryn natural foci over the period of 2008–2017

Кульской области) зарегистрирован случай заражения человека бубонной формой чумы с летальным исходом [4]. Процентное соотношение культур, выделенных от различных объектов, на территории Сарыджазского и Верхненарынского автономных очагов в 2008–2017 гг. представлено на рис. 2.

Вместе с тем, несмотря на восстановление индексов обилия блох в Аксайском и Алайском природных очагах чумы, продолжается межэпизоотический период. Исключение составляет Западно-Алайский участок очаговости, где в 2007 и 2008 гг. выделено четыре культуры возбудителя чумы. В Таласском очаге после 1996 г. до настоящего времени наблюдается межэпизоотический период (рис. 3).

Активизация эпизоотического процесса в Сарыджазском и Верхненарынском природных очагах, где ранее наблюдался длительный межэпизоотический период, ведет к возрастанию риска возникновения эпидосложнений. Сохраняется постоянная опасность заноса чумы с территории Китайской Народной Республики (КНР) и других стран Центральной и Юго-Восточной Азии [11, 12]. Риски обусловлены увеличением антропогенной нагрузки на территорию природных очагов республики, строительством трансграничных дорог, соединяющих КНР со странами Центральной Азии, функционированием и строительством горнорудных предприятий, где число работающих людей достигает нескольких тысяч, а также неконтролируемым охотничьим промыслом, экотуризмом, отгонным животноводством.

В связи с ростом эпизоотической активности ряда природных очагов республики возобновлены

полевые дезинсекционные работы методом глубокой дезинсекции нор сурков с использованием экологически безопасных инсектицидов, в частности «Абсолют-дуста», который не образует токсических соединений в воздушной и водной среде. К настоящему времени указанным методом в экстренном порядке дважды обработано 1750 км² очаговой территории. Проверка эффективности используемого препарата при полевой дезинсекции, по отчетным данным эпидотрядов, показала неоднозначные результаты. Наиболее эффективно используемый препарат проявил себя на территории Западно-Алайского мезоочага, где индексы обилия блох в шерсти сурков с 71 единицы (встречаемость – 100 %) до обработки, снизились до нулевых показателей после обработки. В Восточно-Аксайском мезоочаге эффективность препарата показала низкие результаты: индексы обилия блох в шерсти сурков практически не изменились (до обработки – 0,22 единицы при встречаемости 8,7 %, после обработки – 0,20 единиц при встречаемости 7,84 %). Столь значительная разница в эффективности препарата на этих участках может быть обусловлена фактором повышенной влажности высокогорной территории Восточно-Аксайского мезоочага и относительной сухостью Западно-Алайского, что требует дополнительного изучения.

Учитывая выше отмеченные эпизоотологические проявления в очагах, в республике усиливаются мероприятия по ежегодному мониторингу энзоотических по чуме территорий.

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

Список литературы

1. Бибииков Д.И., Дмитриук Г.Я., Звескин А.Г., Лаврентьев А.Ф., Хрущевский В.П. Некоторые особенности среднеазиатского горного очага чумы и современное состояние работ по его оздоровлению. *Труды Средне-Азиатского научно-исследовательского противочумного института*. 1961; 7:19–40.
2. Бибииков Д.И., Берендяев С.А., Пейсахис Л.А., Шварц Е.А. Природные очаги сурков в СССР. М.: Медицина; 1973. 192 с.
3. Ерошенко Г.А., Краснов Я.М., Носов Н.Ю., Куклева Л.М., Никифоров К.А., Оглодин Е.Г., Кутырев В.В. Совершенствование подвидовой классификации *Yersinia pestis* на основе данных полногеномного секвенирования штаммов из России и сопредельных государств. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 4:58–64. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-4-58-64.
4. Кутырев В.В., Попова А.Ю., редакторы. Кадастр эпидемических и эпизоотических проявлений чумы на территории

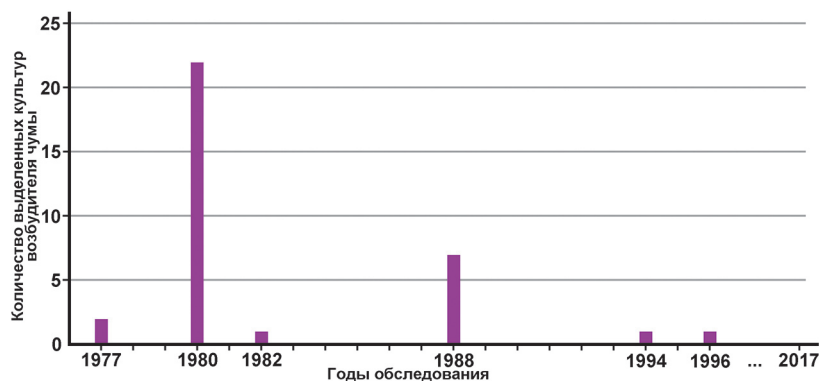


Рис. 3. Хронология эпизоотической активности Таласского высокогорного природного очага чумы в период с 1977 по 2017 год

Fig. 3. Chronology of epizootic activity of Talas high-mountain natural plague focus between 1977 and 2017

Российской Федерации и стран ближнего зарубежья с 1876 по 2016 год. Саратов: ООО «Амрит»; 2016. 248 с.

5. Поле С.Б. К итогам изучения природных очагов чумы в Казахстане. *Известия Национальной академии наук Республики Казахстан. Серия биологическая и медицинская*. 1999; 4:77–83.

6. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири. М.: Медицина; 2004. 192 с.

7. Тюлембаев М.А., Соорбеков О.С., Якунин Б.М., Поле С.Б., Слюнкин Ю.С., Шварц А.В. О выявлении эпизоотии чумы среди мышевидных грызунов в Таласском автономном очаге. В кн: Вопросы природной очаговости зоонозов. Саратов; 1982. С. 40–1.

8. Eroshenko G.A., Nosov N.Y., Krasnov Y.M., Oglodin Y.G., Kukleva L.M., Guseva N.P., Kuznetsov A.A., Abdikarimov S.T., Dzharparova A.K., Kutyrev V.V. *Yersinia pestis* strains of ancient phylogenetic branch 0.ANT are widely spread in the high-mountain plague foci of Kyrgyzstan. *PLoS ONE*. 2017; 12(10):e0187230. DOI: 10.1371/journal.pone.0187230.

9. Feldman M., Harbeck M., Keller M., Spyrou M.A., Rott A., Trautmann B., Scholz H.C., Paffgen B., Peters J., McCormick M., Bos K., Herbig A., Krause J. A high-coverage *Yersinia pestis* genome from a sixth-century Justinianic Plague victim. *Mol. Biol. Evol.* 2016; 33(11):2911–23. DOI: 10.1093/molbev/msw170.

10. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Yu., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'khova Z.V., Oglodin E.G., Guseva N.P. Phylogeny and Classification of *Yersinia pestis* Through the Lens of Strains From the Plague Foci of Commonwealth of Independent States. *Front. Microbiol.* 2018; 9:1106. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01106.

11. Ge P., Xi J., Ding J., Jin F., Zhang H., Guo L., Zhang J., Li J., Gan Z., Wu B., Liang J., Wang X., Wang X. Primary case of human pneumonic plague occurring in a Himalayan marmot natural focus area Gansu Province, China. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 33:67–70. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.12.044.

12. Velimirovich B. Plague in South-East Asia. A brief historical summary and present geographical distribution. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1972; 66(3):479–504. DOI: 10.1016/0035-9203(72)90280-5.

13. Wagner D.M., Klunk J., Harbeck M., Devault A., Waglechner N., Sahl J.W., Enk J., Birdsell D.N., Kuch M., Lumibao C., Poinar D., Pearson T., Fourment M., Golding B., Riehm J.M., Earn D.J., Dewitte S., Rouillard J.M., Grupe G., Wiechmann I., Bliska J.B., Keim P.S., Scholz H.C., Holmes E.C., Poinar H. *Yersinia pestis* and the Plague of Justinian 541–543 AD: a genomic analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14:319–26. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70323-2.

References

1. Bibikov D.I., Dmitryuk G.Ya., Zveskin A.G., Lavrentiev A.F., Khrustselevsky V.P. [Some peculiarities of Central-Asian mountain plague focus and current state of activities performed for its sanitation]. *Proceedings of Central-Asian Research Anti-Plague Institute*. 1961; 7:19–40.

2. Bibikov D.I., Berendyaev S.A., Peisakhis L.A., Shvarts E.A. [Natural Foci of Marmot Type in USSR]. M.: “Meditsina”; 1973. 192 p.

3. Eroshenko G.A., Krasnov Ya.M., Nosov N.Yu., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Oglodin E.G., Kutyrev V.V. [Updating of intra-specific *Yersinia pestis* classification, based on the results of whole-genome sequencing of the strains from the Russian Federation and the neighboring states]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2015; 4:58–64. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-4-58-64.

4. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., editors. [Cadastre of Epidemic and Epizootic Manifestations of Plague in the Territory of the Russian Federation and Former Soviet States between 1876 and

2016]. Saratov: “Amirit” Ltd.; 2016. 248 p.

5. Pole S.B. [Concerning the results of studies of natural plague foci in Kazakhstan]. *Bulletin of the National Academy of Sciences in the Republic of Kazakhstan. Biology and Medicine Series*. 1999; 4:77–83.

6. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Natural Plague Foci in the Territory of Caucasus, Caspian Sea Region, Central Asia, and Siberia]. M.: “Meditsina”; 2004. 192 p.

7. Tyulembaev M.A., Soorbekov O.S., Yakunin B.M., Pole S.B., Slyunkin Yu.S., Shvarts A.V. [Concerning detection of plague epizooty among mouse-like rodents in Talas autonomous focus]. In: [Issues of Natural Focality of Zoonotic Diseases]. Saratov; 1982. P. 40–1.

8. Eroshenko G.A., Nosov N.Y., Krasnov Y.M., Oglodin Y.G., Kukleva L.M., Guseva N.P., Kuznetsov A.A., Abdikarimov S.T., Dzharparova A.K., Kutyrev V.V. *Yersinia pestis* strains of ancient phylogenetic branch 0.ANT are widely spread in the high-mountain plague foci of Kyrgyzstan. *PLoS ONE*. 2017; 12(10):e0187230. DOI: 10.1371/journal.pone.0187230.

9. Feldman M., Harbeck M., Keller M., Spyrou M.A., Rott A., Trautmann B., Scholz H.C., Paffgen B., Peters J., McCormick M., Bos K., Herbig A., Krause J. A high-coverage *Yersinia pestis* genome from a sixth-century Justinianic Plague victim. *Mol. Biol. Evol.* 2016; 33(11):2911–23. DOI: 10.1093/molbev/msw170.

10. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Motin V.L., Nosov N.Yu., Krasnov J.M., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Al'khova Z.V., Oglodin E.G., Guseva N.P. Phylogeny and Classification of *Yersinia pestis* Through the Lens of Strains From the Plague Foci of Commonwealth of Independent States. *Front. Microbiol.* 2018; 9:1106. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01106.

11. Ge P., Xi J., Ding J., Jin F., Zhang H., Guo L., Zhang J., Li J., Gan Z., Wu B., Liang J., Wang X., Wang X. Primary case of human pneumonic plague occurring in a Himalayan marmot natural focus area Gansu Province, China. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 33:67–70. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.12.044.

12. Velimirovich B. Plague in South-East Asia. A brief historical summary and present geographical distribution. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1972; 66(3):479–504. DOI: 10.1016/0035-9203(72)90280-5.

13. Wagner D.M., Klunk J., Harbeck M., Devault A., Waglechner N., Sahl J.W., Enk J., Birdsell D.N., Kuch M., Lumibao C., Poinar D., Pearson T., Fourment M., Golding B., Riehm J.M., Earn D.J., Dewitte S., Rouillard J.M., Grupe G., Wiechmann I., Bliska J.B., Keim P.S., Scholz H.C., Holmes E.C., Poinar H. *Yersinia pestis* and the Plague of Justinian 541–543 AD: a genomic analysis. *Lancet Infect. Dis.* 2014; 14:319–26. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70323-2.

Authors:

Abdikarimov S.T., Ibragimov E.Sh. Republican Center of Quarantine and Particularly Dangerous Infections of the Ministry of Health of Kyrgyz Republic. 92, Skryabina St., Bishkek, 720005, Kyrgyz Republic. E-mail: sab-yrjan59@mail.ru.

Egembergenov Ch.E. I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy. 92, Ahunbaeva St., Bishkek, 720020, Kyrgyz Republic.

Об авторах:

Абдикаримов С.Т., Ибрагимов Э.Ш. Республиканский центр карантинных и особо опасных инфекций Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики. Кыргызская Республика, 720005, Бишкек, Скрыбина, 92. E-mail: sabyrjan59@mail.ru.

Эгембергенев Ч.Э. Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И.К.Ахунбаева. Кыргызская Республика, 720020, Бишкек, Ахунбаева, 92.

Поступила 31.05.18.

Принята к публ. 01.06.18.

DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-49-56

УДК 616.98:579.842.23(571.15)

Г.А.Ерошенко, Н.В.Попов, Я.М.Краснов, К.А.Никифоров, А.А.Кузнецов, А.Н.Матросов, В.В.Кутырев

ПРИРОДНЫЙ МЕГАОЧАГ ОСНОВНОГО ПОДВИДА *YERSINIA PESTIS* АНТИЧНОГО БИОВАРА ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ВЕТВИ 4.ANT В ГОРНОМ АЛТАЕ

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

Целью настоящей работы явилось изучение ареала штаммов *Yersinia pestis* античного биовара основного подвида филогенетической ветви 4.ANT, а также установление границ и пространственной структуры мегаочага на территории Горного Алтая. **Материалы и методы.** Проведен комплексный анализ свойств штаммов *Yersinia pestis* основного подвида, циркулирующих в Горном Алтае, и секвенирование 33 из них, выделенных преимущественно в 2012–2017 гг. Полногеномный SNP анализ и поиск маркерных SNPs проводили с помощью программы Wombac 2.0. Дендрограмму строили с применением алгоритма Maximum Likelihood, используя программу PhyML 3.1 на основе модели HKY85. **Результаты и выводы.** На основании результатов полногеномного SNPs анализа 33 эндемичных штаммов и построения дендрограммы штаммов *Y. pestis* обосновано наличие на территории Горного Алтая природного мегаочага основного подвида *Y. pestis* античного биовара филогенетической ветви 4.ANT. Эпизоотические проявления ежегодно регистрируют на многочисленных локальных участках, характеризующихся стойким автономным характером проявлений чумы. В границах ареала основного подвида *Y. pestis* античного биовара филогенетической ветви 4.ANT установлено наличие сопряженных природных очагов неосновных подвидов *Y. pestis* ssp. *altaica* и *Y. pestis* ssp. *ulegeica*. Расположение природных очагов основного и неосновных подвидов *Y. pestis* в разных высотных поясах горных систем Горного Алтая обеспечивает, в целом, наблюдаемую полигостальность и поливекторность эпизоотических проявлений. Впервые данные об ареале основного подвида чумного микроба использованы для установления границ его природного очага.

Ключевые слова: Горный Алтай, мегаочаг основного подвида *Yersinia pestis*, сопряженные природные очаги основного и неосновных подвидов *Y. pestis*, полигостальность, поливекторность

Корреспондирующий автор: Ерошенко Галина Александровна, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Краснов Я.М., Никифоров К.А., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Кутырев В.В. Природный мегаочаг основного подвида *Yersinia pestis* античного биовара филогенетической ветви 4.ANT в Горном Алтае. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:49–56. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-49-56

G.A.Eroshenko, N.V.Popov, Ya.M.Krasnov, K.A.Nikiforov, A.A.Kuznetsov, A.N.Matrosov, V.V.Kutyrev

Natural Mega-Focus of *Yersinia pestis* Main Subspecies, Antique Biovar, Phylogenetic Line 4.ANT in Gorny Altai

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

Objective of this study was to investigate the areal of *Yersinia pestis* strains of antique biovar, main subspecies, phylogenetic line 4.ANT, as well as to establish the borders and spatial structure of mega-focus in the territory of Gorny Altai. **Materials and methods.** Complex comprehensive analysis of the properties in *Yersinia pestis* strains of the main subspecies, circulating in Gorny Altai has been conducted. 33 out of them, isolated predominantly in 2012–2017 have been sequenced. Whole genome SNP analysis and search of marker SNPs was performed using Wombac 2.0 software package. Tree diagram was built applying Maximum Likelihood algorithm, using PhyML 3.1 software on the basis of HKY85 model. **Results and conclusions.** Based on the results of whole genome SNPs analysis of 33 endemic strains and creation of the tree diagram of *Y. pestis* strains, the presence of natural mega-focus of *Y. pestis* belonging to the main subspecies, antique biovar, phylogenetic line 4.ANT has been substantiated. Epizootic manifestations on multiple local areas, characterized by persistent autonomous nature of plague manifestations, are registered on an annual basis. Within the boundaries of the areal of *Yersinia pestis* main subspecies, antique biovar, phylogenetic line 4.ANT, existence of joint natural foci of *Yersinia pestis* belonging to non-main subspecies ssp. *altaica* and *ulegeica* is established. Location of natural foci of the main and non-main subspecies of *Yersinia pestis* in different altitudinal belts of the Altai Mountains Range on the whole provides for observed multi-host and multi-vector feature of epizootic manifestations. For the first time ever, the data on the areal of the main subspecies of plague microbe are used for setting the boundaries of its natural focus.

Key words: Gorny Altai, mega-focus of the main subspecies of *Yersinia pestis*, joint natural foci of the main and non-main subspecies of *Yersinia pestis*, multi-host and multi-vector nature.

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Galina A. Eroshenko, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Eroshenko G.A., Popov N.V., Krasnov Ya.M., Nikiforov K.A., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Kutyrev V.V. Natural Mega-Focus of *Yersinia pestis* Main Subspecies, Antique Biovar, Phylogenetic Line 4.ANT in Gorny Altai. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 2:49–56. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-49-56

Исходя из современных представлений о механизмах энзоотии зоонозных инфекций, главным специфическим компонентом их природных очагов является популяция возбудителя [12]. В связи с этим генетические характеристики основного и неосновных подвидов чумного микроба могут быть использованы в качестве основного критерия для определения границ их ареалов и типизации очаговых территорий [10, 18]. В настоящее время для определения принадлежности штаммов *Y. pestis* к определенному подвиду и биовару разработана многоуровневая иерархическая система молекулярного типирования, что позволило установить основные закономерности их пространственного распределения по территории России и других стран СНГ [2, 3, 6, 11, 20]. В частности, показано, что наибольшее распространение здесь получили штаммы средневекового биовара основного подвида *Y. pestis* ssp. *pestis* [14, 16]. Напротив, только на территории Горного Алтая циркулируют штаммы основного подвида античного биовара филогенетической ветви 4.ANT [8, 17]. Энзоотичная по чуме территория Горного Алтая включает высокогорные и горные хребты, расположенные в границах Республик Алтай и Тыва, а также Монгольской Народной Республики (МНР) [15]. Штаммы 4.ANT – древняя ветвь античного биовара, которая давно дивергировала от общего ствола эволюции *Y. pestis* [22]. В других очагах мира эти штаммы не встречаются. Штаммы неосновных подвидов, в том числе алтайского, улэгейского, гиссарского и кавказского, циркулируют, преимущественно, в горных ландшафтах Алтая, Тянь-Шаня, Кавказа и Закавказья [9, 15]. Целью настоящей работы явилось изучение ареала античного биовара основного подвида *Y. pestis* ssp. *pestis* филогенетической ветви 4.ANT и установления границ и пространственной структуры его мегаочага на территории Горного Алтая.

Материалы и методы

Штаммы *Y. pestis*, культивирование, выделение ДНК. Штаммы *Y. pestis*, использованные в этой работе, получены из Государственной коллекции патогенных бактерий РосНИПЧИ «Микроб». Штаммы выращивали на LB агаре и в LB бульоне (рН 7,2) при 28 °С в течение 24–48 ч. Анализ культурально-морфологических и дифференциально-диагностических признаков проводили в соответствии со стандартными методами лабораторной диагностики чумы. ДНК штаммов выделяли с помощью набора PureLink™ Genomic DNA Mini Kit Invitrogen производства Thermo Fisher Scientific.

Полногеномное секвенирование, поиск SNPs, филогенетический анализ, построение дендрограмм. Получение полногеномных нуклеотидных последовательностей штаммов *Y. pestis* осуществляли с использованием системы Ion PGM (Ion Torrent). Обработку полученных данных и проведение сборки геномов *de novo* выполняли, используя программы Ion Torrent Suit software package 4.2 и Newbler

gsAssembler 2.6. Полученные последовательности рядов собирали в геномы, покрытие которых по геному референсного штамма CO92 (номер доступа в GenBank NC_003143.1) составило около 98,84 % с 60-кратным прочтением. Средняя длина собранного генома составила 4,64 мпн.

Полногеномный SNP анализ и поиск маркерных SNPs проводили с помощью программы Wombac 2.0. Дендрограмму с применением алгоритма Maximum Likelihood строили, используя программу PhyML 3.1 на основе модели HKY85. Дендрограммы визуализировали, используя программу FigTree 1.4.3. Бутстреп анализ проводили, используя 500 случайных выборок.

Результаты и обсуждение

В географических пределах Горного Алтая энзоотия чумы обеспечивается циркуляцией трех подвидов *Yersinia pestis*: основного подвида – ssp. *pestis* античного биовара (Республики Тыва и Алтай, МНР), алтайского подвида – ssp. *altaica* (Республика Алтай) и улэгейского подвида – ssp. *ulegeica* (МНР). На территории Республики Алтай циркуляция штаммов *Y. pestis* основного подвида античного биовара впервые зарегистрирована в 2012 г. [1]. Штаммы античного биовара высоковирулентны, контакт с ними привел к трем случаям заболевания чумой человека в Кош-Агачском районе Республики Алтай в 2014–2016 гг. Для проведения молекулярной экспертизы случаев этих эпидемиологических осложнений и установления источника инфекции, а также изучения филогении штаммов античного биовара в Горном Алтае проведен развернутый молекулярно-генетический анализ штаммов *Y. pestis*, выделенных на территории Республик Алтай и Тыва, а также на прилегающих районах Монгольской Народной Республики (Баян-Улэгейский аймак). По полученным данным установлено, что штаммы основного подвида с территорий Республик Тыва и Алтай относятся к античному биовару филогенетической ветви 4.ANT [8, 17]. Проведено полногеномное секвенирование восьми штаммов *Y. pestis* основного подвида античного биовара с территории Республики Тыва, выделенных в 1971–2015 гг., 22 штаммов основного подвида античного биовара с территории Республики Алтай, выделенных в 2012–2017 гг., одного штамма *Y. pestis* И-3244 из Баян-Улэгейского аймака в Монголии, выделенного в 1988 г. В анализе также использовались последовательности трех секвенированных геномов штаммов *Y. pestis* алтайского подвида из Горно-Алтайского высокогорного очага, штамма *Y. pestis* MGJZ12 ветви 4.ANT из Баян-Улэгейского аймака в Монголии (NCBI GenBank) и геномы еще семи штаммов из базы данных NCBI GenBank, представляющих основные ветви эволюции возбудителя чумы (табл. 1).

На основе полногеномного анализа 42 штаммов и выявленных 1055 SNPs построена дендрограмма «Maximum Likelihood» с использованием програм-

Таблица 1/ Table 1

**Секвенированные штаммы *Y. pestis* с территорий
Республики Тыва, Алтай и Монгольской Народной Республики**

**Sequenced strains of *Y. pestis* from the territories
of the Republic of Tuva, Altai and Mongolian People's Republic**

Номер штам- ма <i>Y. pestis</i>	Место, источник, год выделения, филогенетическая ветвь
Республика Алтай, 4.ANT	
И-1454	Труп длиннохвостого суслика <i>Spermophilus undulatus</i> , 2012
517	Больной, 2014
1530	Алтайский сурок <i>Marmota baibacina</i> , 2014
337	Остатки стола хищных птиц, 2015
338	Алтайский сурок <i>M. baibacina</i> , 2015
349	Блохи <i>Oropsylla silantievi</i> алтайского сурка <i>M. baibacina</i> , 2015 г
157	Больной, 2016
162	Больной, 2016
367	Алтайский сурок <i>M. baibacina</i> , 2016
368	Алтайский сурок <i>M. baibacina</i> , 2016
299	Алтайский сурок <i>M. baibacina</i> , 2016
45	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2016
44	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2016
46	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2016
25	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2016
37	Костные останки сурка, 2016
133	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2016
142	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2016
145	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2016
848	Суслик длиннохвостый <i>S. undulatus</i> , 2017
174	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2017
175	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2017
18	Остаток стола хищной птицы (сурок), 2017
257	Степной хорь <i>Mustela eversmanni</i> , 2017
Республика Тыва, 4.ANT	
KM932	Блохи <i>Citellophilus tesquorum</i> , 1987
M-1944	Сибирский сурок <i>M. sibirica</i> , 2012
633	Блохи <i>Frontopsylla elatoides</i> , 2013
863	Суслик длиннохвостый <i>S. undulatus</i> , 2013
272-276	Суслик длиннохвостый <i>S. undulatus</i> , 2014
2437	Блоха <i>Neopsylla mana</i> , 2014
1636	Блохи <i>C. tesquorum</i> , 2015
209	Суслик длиннохвостый <i>S. undulatus</i> , 2015
Республика Алтай, 0.PE4	
И-2998	Монгольская пищуха <i>Ochotona pallasi</i> , 1982
B1313	Блохи <i>Paradoxopsyllus scorodumovi</i> пищухи монгольской <i>O. pallasi</i> , 2014
2751-55	Монгольские пищухи <i>O. pallasi</i> , 2012
Монгольская Народная Республика (Баян-Улэгейский аймак)	
И-3244	Пищуха даурская <i>Ochotona daurica</i> , 1988
NCBI GenBank	
Pestoides A	0.PE4
B42003004	Алтайский сурок <i>M. baibacina</i> , Китай 2003, 0.ANT
Antiqua	Больной, Конго, 1965, 1.ANT
Nepal516	Больной, Непал, 1967, 2.ANT
MGJZ29	Блохи <i>O. silantievi</i> , Монголия, 1998, 3.ANT
MGJZ12	Алтайский сурок <i>M. sibirica</i> , Баян-Улэгейский аймак, Монголия, 2002, 4.ANT
KIM10	Больной, Иран/Курдистан, 1968, 2.MED
CO92	Больной, США, 1992, 1.ORI

мы PHYML 3.1 и модели HKY85 (рис. 1).

Установлено, что в основании ветви 4.ANT находится штамм KM932, выделенный от блох длиннохвостого суслика в 1987 г. на территории Республики Тыва. Этот штамм является предшественником исследованных нами 30 штаммов ветви 4.ANT. От него отходит ветвь, включающая штамм MGJZ12 из Баян-Улэгейского аймака в Монголии (2002 г., NCBI GenBank) и отдельный кластер, включающий современные штаммы с территории Республик Тыва (2012–2015 гг.) и Алтай (2012–2017 гг.). Подкластер современных тувинских штаммов четко делится на две группы: в первую входят три штамма 2012–2013 гг. (4 уникальных SNPs), а во вторую – четыре тувинских штамма 2014–2015 гг. выделения (2 уникальных SNPs) (табл. 2). Весь подкластер современных тувинских штаммов имеет четыре маркерные SNPs. Второй подкластер делится также на две группы, в первую из которых входят современные штаммы из Республики Алтай (2 уникальные SNPs), а во вторую группу – один штамм И-3244 из Монголии, 1988 г. (4 уникальные SNPs) (табл. 2).

Подчеркнем, что штамм И-3244 из Монголии 1988 г. филогенетически более «молодой» не только по сравнению со штаммом-предшественником KM932 из Тувинского горного очага 1987 г., но и штаммом MGJZ12 2002 г. из того же Баян-Улэгейского аймака. Причем все штаммы 4.ANT, выделенные в 2012–2017 гг. на территории Республики Алтай, имели одинаковый SNPs тип, включая штаммы 517 (2014), 157 (2016) и 162 (2016), полученные от больных людей. Исключение составили два штамма – 145 (сурок, 2016) и 257 (степной хорь, 2017), имеющие по одной маркерной SNP.

С целью проведения дальнейшей дифференциации 22 штаммов *Y. pestis* основного подвида, выделенных в Республике Алтай в 2012–2017 гг., использован метод мультилокусного анализа вариативного числа tandemных повторов – MLVA по отобранным 15 VNTR локусам, имеющим наибольшее разрешение относительно этих штаммов, M06, M18 (Y3336), M22, M25 (Y0920), M27, M28, M34 (ms62), M43, Y3701, Y3515, N1606, N2117, N2577, N4268 (Y4892), ms09 [19, 21, 23]. В результате установлено, что штамм *Y. pestis* 517, выделенный при эпидемическом осложнении от больного в 2014 г., имеет идентичный VNTR профиль со штаммом 1530, полученным из органов сурка – предполагаемого источника заражения. Помимо этого удалось установить, что два клинических штамма *Y. pestis* 157 и 162, выделенные в 2016 г., и штаммы 367 и 368, полученные от сурков, добытых в этом же году в урочище Ирбисту, где располагалась стоянка животноводов и произошло заражение чумой человека, имеют идентичные VNTR профили, что доказывает их клональное происхождение. Таким образом, идентичность VNTR профилей штаммов *Y. pestis* 517 и 1530 (2014 г.) и штаммов *Y. pestis* 157, 162, 367 и 368 (2016 г.) подтверждает вывод эпидемиологического заключения о заражении чумой людей при промысле больных сурков.

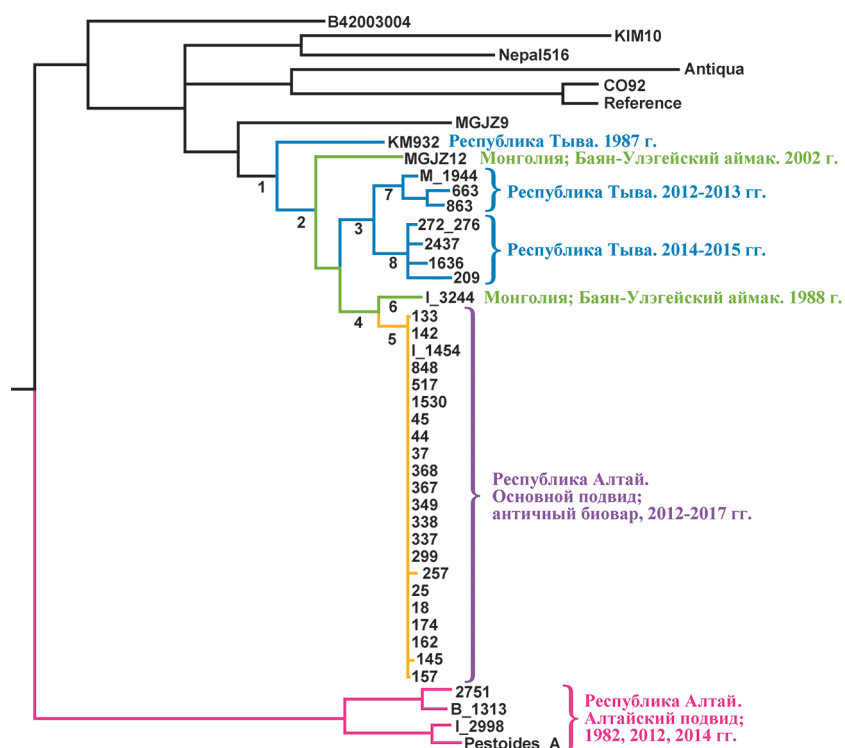


Рис. 1. Сравнительный филогенетический анализ штаммов *Y. pestis* основного подвида античного биовара ветви 4.ANT, выделенных на территории Республик Алтай (2012–2017 гг.) и Тува (1987–2015 гг.). Дендрограмма построена методом Maximum Likelihood в программе PhyML 3.1 по данным полногеномного SNP анализа штаммов на основе 1055 SNPs

Fig. 1. Comparative phylogenetic analysis of *Y. pestis* strains of the main subspecies, antique biovar, 4.ANT branch, isolated in the territory of the Republics of Altai (2012–2017) and Tuva (1987–2015). Tree diagram is built applying Maximum Likelihood algorithm, using PhyML 3.1 software based on the data from whole genome SNP analysis of the strain, covering 1055 SNPs

В целом полученные данные филогенетического анализа свидетельствуют о близком генетическом родстве штаммов *Y. pestis*, выделенных на территориях Республик Тува, Алтай и Монгольской Народной Республики (Баян-Улэгейский аймак), и о единстве очаговой территории Горного Алтая, на которой происходит общая эволюция штаммов ветви 4.ANT (рис. 2). В ходе этого процесса в общем стволе эволюции ветви 4.ANT наблюдается последовательная смена генотипов, получающих распространение с территорий различных очагов Горного Алтая. Эволюция ветви 4.ANT, поочередное преобладание генотипов и флуктуация размеров эпизоотических участков, по-видимому, опосредована изменениями климатических условий и связанных с ними изменений природных биоценозов очагов чумы. В целом следует заключить, что на всей очаговой территории Горного Алтая протекают активные процессы эволюции ветви 4.ANT античного биовара возбудителя чумы и происходит расширение территории циркуляции штаммов этой ветви в современный период.

Полученные результаты генетических исследований также позволяют заключить, что в орографически единой системе Горного Алтая территория природного мегаочага основного подвида *Y. pestis* античного биовара филогенетической ветви 4.ANT включает высокогорные участки горных хребтов Сайлюгем, Монгольский Алтай, Южно-Чуйский, Северо-Чуйский, Чихачева, Шапшальского, Цаган-Шибету, Западный и Восточный Танну-Ола, а также периметр горного узла Монгун-Тайга. В связи с мозаичностью горного рельефа, как и в высокогорных природных очагах чумы Тянь-Шаня, эпизоотические проявления чумы носят микроочаговый характер [4]. Подчеркнем, что на территории Кош-

Агачского района Республики Алтай в 2012–2017 гг. многочисленные микроочаги основного подвида *Y. pestis* ssp. *pestis* античного биовара филогенетической ветви 4.ANT впервые обнаружены в высокогорьях хребтов Сайлюгемский, Южно-Чуйский, Северо-Чуйский, Чихачева. Систематическое ежегодное эпизоотологическое обследование высокогорных территорий (более 2500 м н.у.м.) ранее не проводилось. Высокая степень изоляции выявленных в 2012–2017 гг. эпизоотических участков свидетельствует, косвенно, об автономном характере



Рис. 2. Пространственная структура природного мегаочага основного подвида *Y. pestis* античного биовара филогенетической ветви 4.ANT в Горном Алтае:

Цифрами на карте обозначены районы выявления штаммов: 1 – основного подвида; 2 – основного и алтайского подвида; 3 – основного и улэгейского подвида

Fig. 2. Spatial structure of the natural mega-focus of *Yersinia pestis* main subspecies, antique biovar, phylogenetic line 4.ANT in Altai Mountains. Digits indicate areas of strains' detection:

1 – main subspecies; 2 – main and *altaica* subspecies; 3 – main and *uleigea* ssp.

Таблица 2

Перечень SNPs, маркерных для штаммов *Y. pestis* основного подвида античного биовара ветви 4.ANT, с территорий Республик Алтай, Тыва и Монгольской Народной Республики

List of SNPs, that are marker ones for the strains of *Yersinia pestis* of the main subspecies, antique biovar, 4.ANT branch, from the territories of the Republics of Altai, Tuva, and Mongolian People's Republic

Позиция SNP от начала генома*	Мутация	Ген, межгенное пространство	Штаммы <i>Y. pestis</i> античного биовара ветви 4.ANT, у которых присутствует мутация
576681	C → T	leuB	Монгольские, тувинские, алтайские (№ 1 на рис. 1)
2046555	C → A	flgE	
2416791	C → T	YPO2148	
2463301	G → A	oppF-YPO2186a	
2809913	C → A	rbsA	
3279062	G → T	YPO2935	
3765150	T → G	eno	
4266465	C → A	YPO3799	
4645860	G → A	atpG	Тувинские, алтайские с И-3244 (№ 2 на рис. 1)
394234	C → A	purA-YPO0379	
1484392	C → T	dacC	
1996447	C → T	YPO1751a	
3270727	G → A	murQ	
3718023	A → G	YPO3332	
4151377	G → A	malG	
1387707	C → T	YPO1226-YPO1228	Тувинские (№ 3 на рис. 1)
1938023	A → C	YPO1700	
3091698	C → A	YPO2758	
3263892	G → A	purL	
2092484	T → G	yecC	Алтайские и И-3244 (№ 4 на рис. 1)
3693309	G → T	YPO3311	
4339797	G → A	wzzE	
3495476	C → T	acrB-rpmE2	Алтайские (№ 5 на рис. 1)
300402	G → T	terE-tnp	И-3244 (№ 6 на рис. 1)
2506456	T → C	araD	
3658483	G → A	rldD	
3689067	G → A	YPO3308-YPO3309	
3850025	G → A	valS	Тувинские, 1 (№ 7 на рис. 1)
325289	T → A	qor	
1345125	G → A	YPO1194-YPO1195	
3972331	C → T	gltD	Тувинские, 2 (№ 8 на рис. 1)
2774153	G → A	YPO2472	
3705268	C → A	cybB-YPO3322	

*Указана позиция по геному референтного штамма *Y. pestis* CO92 (номер доступа в NCBI Genbank № NC_003143.1).

проявлений чумы на каждом из них.

Западная часть природного очага основного подвида античного биовара *Y. pestis* ssp. *pestis* ветви 4.ANT расположена на территории Кош-Агачского района Республики Алтай и Баян-Улэгейского аймака Монгольской Народной Республики.

На территории Республики Алтай циркуляция штаммов основного подвида античного биовара *Y. pestis* ssp. *pestis* ветви 4.ANT, в основном, отмечена на высотах 2,1–2,6 тыс. м н.у.м., где доминирующим видом грызунов является серый сурок. В эпизоотический процесс среди серых сурков спорадически вовлекаются длиннохвостые суслики, плоскочерепные полевки, монгольские пищухи и другие фоновые виды грызунов. Всего в 2012–2017 гг. выделили 131 культуру основного подвида античного биовара вет-

ви 4.ANT, большая часть которых (117, 89,3 %) от серого сурка и его эктопаразитов – 55 от зверьков, 45 от блох, 8 от вшей и 9 от клещей, собранных из шерсти. Единичные штаммы выделены от длиннохвостого суслика (3), его блох (6) и вшей (2); от степного хорька (1), от блох с монгольской пищухи (1), от блох из входов нор этого зверька (1). В 2016 г. методом ПЦР от длиннохвостого суслика (остатки стола хищных птиц) выявлена ДНК *Y. pestis* ssp. *pestis*. Зараженные животные обнаружены на 36 эпизоотических участках, расположенных в высокогорьях хребтов Северо-Чуйский (8), Южно-Чуйский (2), Сайлюгемский (14), Чихачева (12) (рис. 3). Штаммы основного подвида античного биовара *Y. pestis* ssp. *pestis* ветви 4.ANT, выделенные в период 2012–2017 гг. в высокогорных районах хребтов Северо-Чуйский, Южно-Чуйский, Сайлюгемский, Чихачёва, в генетическом отношении не отличаются между собой. Отсутствие генетических различий штаммов основного подвида чумного микроба, выделенных в 2012–2017 гг. в высокогорных районах удаленных друг от друга горных хребтов, косвенно подтверждает единый механизм формирования и относительную древность этой части ареала основного подвида античного биовара *Y. pestis* ssp. *pestis* ветви 4.ANT. При этом многократная регистрация циркуляции однородных в генетическом отношении штаммов на одних и тех же участках в течение 3–5 лет однозначно указывает на автономность проявлений чумы на каждом из них.

На территории Баян-Улэгейского аймака Монгольской Народной Республики циркуляция штаммов основного подвида чумного микроба известна с 1988 г. В частности, здесь выявлен штамм *Y. pestis* И-3244, который, на основании наличия в локусе YPO1418 маркерной замены единичного нуклеотида G → A, отнесен к линии 4.ANT [7]. Ранее в схеме мирового генетического разнообразия был представлен только один штамм геноварианта 4.ANT, который выделили на территории Монголии [22]. Штаммы геноварианта 4.ANT выделяют только на западной границе Монголии с Россией, и, следовательно, они являются эндемичными для территории Баян-Улэгейского аймака. В 2017 г. при проведении эпизоотологического обследования территорий, прилегающих к южному макросклону хребта Сайлюгем, выделено восемь культур возбудителя чумы основного подвида, в том числе семь – от сурков, одна – от длиннохвостого суслика. Специфические антитела к чумному микробу обнаружены у 25,6 % серых сурков, у 18,0 % длиннохвостых сусликов, у 6,2 % монгольских пищух [5]. В восточной части природного очага на территории Республики Тыва циркуляция штаммов основного подвида чумного микроба зарегистрирована в горных и высокогорных ландшафтах, где доминирующим видом грызунов является длиннохвостый суслик. Эпизоотические проявления чумы отмечены в широком высотном диапазоне от 1500 м (урочище Деспен-Бельдыр) до 2500 м н.у.м. (урочище Ак-Хем). В 1964–2016 гг. здесь изолирована 1691 культура основного подвида чумного микро-

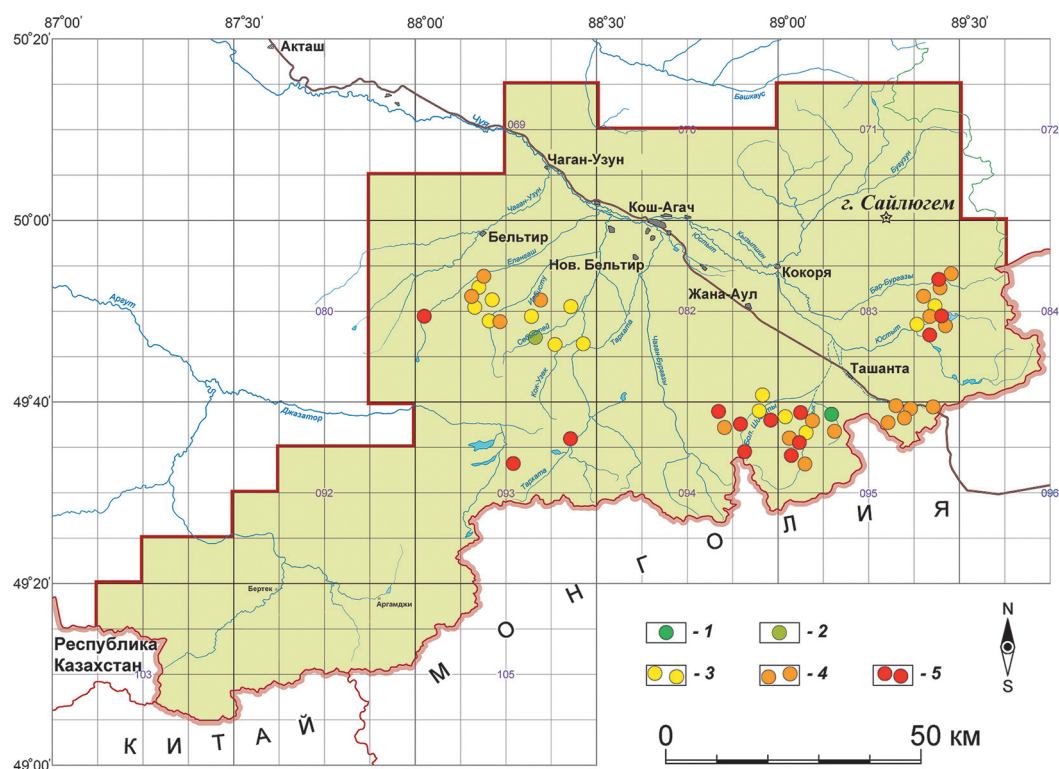


Рис. 3. Расположение участков выявления основного подвида античного биовара *Y. pestis ssp. pestis* ветви 4.ANT на территории Кош-Агачского района Республики Алтай в 2012–2017 гг.:

Годы регистрации: 1 – 2012 г.; 2 – 2014 г.; 3 – 2015 г.; 4 – 2016 г.; 5 – 2017 г.

Fig 3. Location of the regions where *Y. pestis* main subspecies, antique biovar, 4. ANT branch are detected in the territory of Kosh-Agach district of the Republic of Altai in 2012–2017:

Years of registration: 1 – 2012; 2 – 2014; 3 – 2015; 4 – 2016; 5 – 2017

ба. Причем от длиннохвостого суслика и его эктопаразитов получено 94,5 % всех культур возбудителя чумы. Заражения тарбагана (1984 и 2012 гг.), равно как и других видов грызунов, носят здесь спорадический характер. Автономная циркуляция основного подвида чумного микроба отмечена в 11 мезоочагах, на территории которых установлены многочисленные локальные эпизоотические участки.

Сопряженность природных очагов основного подвида *Y. pestis ssp. pestis* античного биовара ветви 4.ANT и алтайского подвида – *ssp. altaica* на территории Республики Алтай. Как следует из дендрограммы (рис. 1), штаммы античного биовара ветви 4.ANT и неосновного алтайского подвида филогенетически удалены друг от друга. Они отличаются по вирулентности и эпидемической значимости. Для их дифференциации разработаны эффективные способы их разделения методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентным учетом результатов в реальном времени, а также методом VNTR [1, 13]. Выполненный анализ пространственного распределения штаммов античного биовара ветви 4.ANT и неосновного, алтайского подвида на территории Кош-Агачского района Республики Алтай косвенно указывает на наличие здесь их сопряженных очагов.

Природный очаг неосновного, алтайского подвида чумного микроба (*ssp. Altaica*) расположен в отрогах хребтов Северо-Чуйский, Южно-Чуй-

ский, Курайский, Сайлюгемский на высотах 2,0–1,7 тыс. м н.у.м. Постоянная циркуляция штаммов алтайского подвида чумного микроба отмечена в горных ландшафтах, где доминирующим видом среди мелких млекопитающих является монгольская пищуха; видом субдоминантом – длиннохвостый суслик. В периоды глубоких депрессий численности монгольской пищухи выделение штаммов алтайского подвида, как правило, прекращалось. В 1961–2017 гг. в очаге из полевого материала выделено 2419 культур неосновного подвида *Y. pestis ssp. altaica*. При этом от монгольских пищух и их эктопаразитов изолировано 2037 культур чумного микроба алтайского подвида, что составляет 84,2 % от общего их количества. Вовлечение в эпизоотический процесс, обусловленный неосновным подвидом *Y. pestis ssp. altaica* чумного микроба других видов грызунов и зайцеобразных носит случайный характер. В частности, в 1961–2017 гг. число выделенных штаммов *Y. pestis ssp. altaica* составило: от серого сурка и снятых с него блох вида *Oropsylla silantievi* – 7 (0,3 %); от длиннохвостого суслика и его эктопаразитов – 75 (3,1); от даурской пищух – 171 (7,1), от плоскочерепной полевки – 97 (4,0). Зараженные животные выявлены на территории 43 эпизоотических участков, которые характеризуются стойким характером эпизоотических проявлений.

На южных склонах Сайлюгемского хребта и в отрогах хребта Монгольский Алтай (Баян-Улэгейский

аймак МНР) возможно наличие сопряженных природных очагов основного подвида античного биовара *Y. pestis* ветви 4.ANT и неосновного подвида *Y. pestis* ssp. *ulegeica*. Штаммы улегейского подвида встречаются только в Монголии, где они циркулируют на территории нескольких аймаков, включая Баян-Улзгейский. В 1974 г. здесь выявлен штамм *Y. pestis*. И-2422, относящийся к ssp. *ulegeica*, что доказано биохимическими особенностями этого штамма, полногеномным секвенированием и наличием маркерных SNPs. Как и на территории Республики Алтай, штаммы основного подвида античного биовара *Y. pestis* ветви 4.ANT циркулируют, в основном, в горных и высокогорных ландшафтах (до 2500 м н.у.м.), в которых доминирующим видом грызунов является серый сурок; штаммы неосновного подвида *Y. pestis* ssp. *ulegeica* – на территориях, расположенных на высотах менее 2100–1500 м н.у.м., где среди мелких млекопитающих наиболее широко распространенными видами являются монгольская пищуха и длиннохвостый суслик. Наличие сопряженных природных очагов штаммов основного подвида античного биовара *Y. pestis* ветви 4.ANT и неосновных подвидов (алтайского *Y. pestis* ssp. *altaica* и улегейского *Y. pestis* ssp. *ulegeica*) в разных высотных поясах горных систем Горного Алтая обеспечивает, в целом, наблюдаемую полигостальность и поливекторность эпизоотических проявлений.

В заключение отметим, что в Горном Алтае, в границах ареала основного подвида античного биовара *Y. pestis* ветви 4.ANT, эпизоотические проявления приурочены к высокогорным и горным ландшафтам Республик Алтай и Тыва, Баян-Улзгейского аймака Монгольской Народной Республики. Причем данные филогенетического анализа подтверждают близкое генетическое родство штаммов *Y. pestis*, выделенных на рассматриваемой очаговой территории Горного Алтая, где в течение длительного времени происходила совместная эволюция штаммов ветви 4.ANT. Все это в целом подтверждает общий механизм формирования и относительную древность ареала основного подвида античного биовара *Y. pestis* ssp. *pestis* ветви 4.ANT, в том числе и на территориях Республики Алтай.

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

Список литературы

1. Балахонов С.В., Афанасьев М.В., Шестопалов М.Ю., Остяз А.С., Витязева С.А., Балахонов С.В., Афанасьев М.В., Шестопалов М.Ю., Остяз А.С., Витязева С.А., Корзун В.М., Вержуцкий Д.Б., Михайлов Е.П., Мищенко А.И., Денисов А.В., Ивженко Н.И., Рождественский Е.Н., Висков Е.Н., Фомина Л.А. Первый случай выделения *Yersinia pestis* subsp. *pestis* в Алтайском горном природном очаге чумы. Сообщение 1. Микробиологическая характеристика, молекулярно-генетическая и масс-спектрометрическая идентификация изолята. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013; 1:60–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2013-1-60-65.
2. Ерошенко Г.А., Краснов Я.М., Носов Н.Ю., Куклева Л.М., Никифоров К.А., Оглодин Е.Г., Кутырев В.В. Совершенствование подвидовой классификации *Yersinia pestis* на основе данных полногеномного секвенирования штаммов из России и сопредельных государств. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 4:58–64. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-4-58-64.

3. Ерошенко Г.А., Одинокоев Г.Н., Куклева Л.М., Павлова А.И., Краснов Я.М., Шавина Н.Ю., Гусева Н.П., Виноградова Н.А., Кутырев В.В. Стандартный алгоритм молекулярного типирования штаммов *Yersinia pestis*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012; 3:25–35.
4. Иофф И.Г., Наумов Н.П., Фолитарек С.С., Абрамов Ф.И. Высокогорный природный очаг чумы в Киргизии. В кн.: Природная очаговость трансмиссивных болезней в Казахстане. Алма-Ата; 1951. С. 173–324.
5. Корзун В.М., Балахонов С.В., Денисов А.В., Ярыгина М.Б., Рождественский Е.Н., Абибулаев Д.Э., Шефер В.В., Косилко С.А., Отгонбаяр Д., Байгалмаа М., Оргилбаяр Л., Уржих Ч., Тоголдор Н., Махбал А., Дауренбек Х., Цогбадрах Н., Церенноров Л., Ганболд Х. Монгольская часть трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы в 2017 г. Сообщение 1. Эпизоотическая ситуация. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 1:79–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-79-84.
6. Куклева Л.М., Ерошенко Г.А., Куклев В.Е., Шавина Н.Ю., Краснов Я.М., Гусева Н.П., Кутырев В.В. Изучение вариативности нуклеотидной последовательности генов *rha* локуса у штаммов *Yersinia pestis* основного и неосновных подвидов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2008; 2:23–7.
7. Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Одинокоев Г.Н., Оглодин Е.Г., Носов Н.Ю., Виноградова Н.А., Гусева Н.П., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Анализ разнообразия и определения геновариантов штаммов возбудителя чумы из очагов Монголии. *Генетика*. 2015; 51(3):298–305. DOI: 10.7868/S0016675815010063.
8. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д., Шарова И.Н., Мищенко А.И., Рождественский Е.Н., Базарова Г.Х., Михайлов Е.П., Ерошенко Г.А., Краснов Я.М., Куклева Л.М., Черкасов А.В., Оглодин Е.Г., Куклев В.Е., Одинокоев Г.Н., Щербакова С.А., Балахонов С.В., Афанасьев М.В., Витязева С.А., Шестопалов М.Ю., Климов В.Т. Заболевание человека чумой в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге в 2014 г. Сообщение 2. Особенности лабораторной диагностики и молекулярно-генетические характеристики выделенных штаммов. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014; 4:43–51. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-43-51.
9. Кутырев В.В., Попова А.Ю., редакторы. Кадастр эпидемических и эпизоотических проявлений чумы на территории Российской Федерации и стран ближнего зарубежья (с 1876 по 2016 гг.). Саратов: ООО «Амирит», 2016. 248 с.
10. Кутырев В.В., Попов Н.В., Ерошенко Г.А., Караваева Т.Б. Совершенствование типизации природных очагов чумы на основе эколого-генетического анализа *Yersinia pestis*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2013; 5:107–111.
11. Кутырев В.В., Проценко О.А. Классификация и молекулярно-генетические исследования *Yersinia pestis*. *Проблемы особо опасных инфекций*. 1998; 1:11–22.
12. Литвин В.Ю., Коренберг Э.И. Природная очаговость болезней: развитие концепции к исходу века. *Паразитология*. 1999; 33(3):179–91.
13. Никифоров К.А., Оглодин Е.Г., Куклева Л.М., Носов Н.Ю., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Способ подвидовой дифференциации штаммов возбудителя чумы методом полимеразной цепной реакции с гибридационно-флуоресцентным учетом результатов в режиме реального времени. Патент РФ № 2621869, опубл. 07.06.2017. Бюл. № 16.
14. Носов Н.Ю., Оглодин Е.Г., Краснов Я.М., Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Филогенетический анализ штаммов *Yersinia pestis* средневекового биовара из природных очагов чумы Российской Федерации и сопредельных стран. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 2:75–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-75-78.
15. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири. М.: ОАО «Издательство «Медицина»; 2004. 192 с.
16. Павлова А.И., Ерошенко Г.А., Одинокоев Г.Н., Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Краснов Я.М., Кутырев В.В. Анализ генетической изменчивости штаммов *Yersinia pestis* средневекового биовара из природных очагов чумы России и Монголии. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012; 4:49–53.
17. Попова А.Ю., Кутырев В.В., Балахонов С.В., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д., Щучинов Л.В., Попов Н.В., Косилко С.А., Дубровина В.И., Корзун В.М., Михайлов Е.П., Мищенко А.И., Денисов А.В., Рождественский Е.Н., Бугоркова С.А., Ерошенко Г.А., Краснов Я.М., Топорков В.П., Слудский А.А., Раздорский А.С., Матросов А.Н., Поршаков А.М., Лопатин А.А., Щербакова С.А. Координация мероприятий противочумных учреждений Роспотребнадзора по оздоровлению Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы в 2016 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 4:5–10. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-4-5-10.
18. Попов Н.В., Слудский А.А., Попов Ю.А., Булгакова Е.Г., Удовиков А.И., Князева Т.В., Куклев В.В., Кутырев В.В.

Совершенствование принципов типизации природных очагов чумы на территории России и других стран СНГ. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2005; 2:32–5.

19. Ященко Ю.И., Осина Н.А. Способ генетического типирования штаммов *Yersinia pestis* и *Yersinia pseudotuberculosis* на основе анализа 13 VNTR локусов в мультиплексной ПЦР-реакции. Патент РФ № 2644236 C1, опублик. 08.02.2018. Бюл. № 4.

20. Eroshenko G.A., Kuttyrev V.V. Biochemical and genetic peculiarities and the phylogenetic relationship of the non-main subspecies in the general scheme of the plague agent evolution. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 954(1):45–51. DOI: 10.1007/978-1-4614-3561-7-6.

21. Klevytska A.M., Price L.B., Schupp J.M., Schupp J.M., Worsham P.L., Wong J., Keim P. Identification and characterization of variable-number tandem repeats in the *Yersinia pestis* genome. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39:3179–85.

22. Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D., Li Y., Jombart T., Weinert L.A., Wang Z., Guo Z., Xu L., Zhang Y., Zheng H., Qin N., Xiao X., Wu M., Wang X., Zhou D., Qi Z., Du Z., Wu H., Yang X., Cao H., Wang H., Wang J., Yao S., Rakin A., Li Y., Falush D., Balloux F., Achtman M., Song Y., Wang J., Yang R. Historical variation in mutational rate in an epidemic pathogen *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110(2):577–82. DOI: 10.1073/pnas.1205750110.

23. Li Y., Cui Y., Cui B., Yan Y., Yang X., Wang H., Qi Z., Zhang Q., Xiao X., Guo Z., Ma C., Wang J., Song Y., Yang R. Features of Variable Number of Tandem Repeats in *Yersinia pestis* and the Development of a Hierarchical Genotyping Scheme. *PLoS ONE*. 2013; 8(6):e66567. DOI: 10.1371/journal.pone.0066567.

References

1. Balakhonov S.V., Afanas'ev M.V., Shestopalov M.Yu., Ostyak A.S., Vityazeva S.A., Korzun V.M., Verzhutsky D.B., Mikhailov E.P., Mishchenko A.I., Denisov A.V., Ivzhenko N.I., Rozhdestvensky E.N., Viskov E.N., Fomina L.A. [The first case of *Yersinia pestis* subsp. *pestis* isolation in the territory of Altai Mountain natural plague focus. Communication 1. Microbiological characteristics, molecular-genetic and mass-spectrometric identification of the isolate]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2013; 1:60–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2013-1-60-65.

2. Eroshenko G.A., Krasnov Ya.M., Nosov N.Yu., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Oglodin E.G., Kuttyrev V.V. [Updating of intra-specific *Yersinia pestis* classification, based on the results of whole-genome sequencing of the strains from the Russian Federation and the neighboring states]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2015; 4:58–64. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-4-58-64.

3. Eroshenko G.A., Odinokov G.N., Kukleva L.M., Pavlova A.I., Krasnov Ya. M., Shavina N.Yu., Guseva N.P., Vinogradova N.A., Kuttyrev V.V. [Standard algorithm of molecular typing of *Yersinia pestis* strains]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2012; 3:25–35.

4. Ioff I.G., Naumov N.P., Foliterek S.S., Abramov F.I. [High-mountain natural plague focus in Kirgizia]. In: [Natural focality of vector-borne diseases in Kazakhstan]. Alma-Ata, 1951. P. 173–324.

5. Korzun V.M., Balakhonov S.V., Denisov A.V., Yarygina M.B., Rozhdestvensky E.N., Abibulaev D.E., Shefer V.V., Kosilko S.A., Otgonbayar D., Baigalmaa M., Orgilbayar L., Urzhikh Ch., Togoldor N., Makhbal A., Daurenbek H., Tsogbadrakh N., Tserennorov D., Ganbold Kh. [Mongolian part of the transboundary *Saigem* natural plague focus in 2017. Communication 1. Epizootic condition]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 1:79–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-1-79-84.

6. Kukleva L.M., Eroshenko G.A., Kuklev V.E., Shavina N.Yu., Krasnov Ya.M., Guseva N.P., Kuttyrev V.V. [Studies of nucleotide sequence variability of *rha* locus genes in *Yersinia pestis* of the main and non-main subspecies]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2008; 2:23–7.

7. Kukleva L.M., Shavina N.Yu., Odinokov G.N., Oglodin E.G., Nosov N.Yu., Vinogradova N.A., Guseva N.P., Eroshenko G.A., Kuttyrev V.V. [Analysis of diversity and definitions of genovariants of plague agent strains from the foci of Mongolia]. *Genetika*. 2015; 51(3):298–305. DOI: 10.7868/S0016675815010063.

8. Kuttyrev V.V., Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Pakskina N.D., Sharova I.N., Mishchenko A.I., Rozhdestvensky E.N., Bazarova G.Kh., Mikhailov E.P., Eroshenko G.A., Krasnov Ya.M., Kukleva L.M., Cherkasov A.V., Oglodin E.G., Kuklev V.E., Odinokov G.N., Shcherbakova S.A., Balakhonov S.V., Afanas'ev M.V., Vityazeva S.A., Shestopalov M.Yu., Klimov V.T. [Infection of an individual with plague in the Gorno-Altai high-mountain natural focus in 2014. Communication 2. Peculiarities of laboratory diagnostics and molecular-genetic characterization of the isolated strains]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2014; 4:43–51. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-4-43-51.

9. Kuttyrev V.V., Popova A.Yu., editors. [Cadastre of Epidemic

and Epizootic Manifestations of Plague in the Territory of the Russian Federation and Former Soviet Union (from 1876 to 2016)]. Saratov: "Amirit" Ltd.; 2016. 248 p.

10. Kuttyrev V.V., Popov N.V., Eroshenko G.A., Karavaeva T.B. [Improvement of typification of natural plague foci based on ecological-genetic analysis of *Yersinia pestis*]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2013; 5: 107–111.

12. Litvin V.Yu., Korenberg E.I. [Natural focality of diseases: development of the concept towards the end of the century]. *Parazitologiya*. 1999; 33(3):179–91.

13. Nikiforov K.A., Oglodin E.G., Kukleva L.M., Nosov N.Yu., Eroshenko G.A., Kuttyrev V.V. [Method for subspecies differentiation of plague agent strains using polymerase chain reaction with real-time hybridization-fluorescent registration of results]. RF Patent No 2621869, published June 07, 2017.

14. Nosov N.Yu., Oglodin E.G., Krasnov Ya.M., Kukleva L.M., Shavina N.Yu., Eroshenko G.A., Kuttyrev V.V. [Phylogenetic analysis of *Yersinia pestis* strains of medieval biovar from natural plague foci of the Russian Federation and bordering countries]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 2:75–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-2-75-8.

15. Onishchenko G.G., Kuttyrev V.V., editors. [Natural Plague Foci in the Territory of Caucasus, Caspian-Sea Region, Central Asia, and Siberia]. M.: "Meditsina", 2004. 192 p.

16. Pavlova A.I., Eroshenko G.A., Odinokov G.N., Koukleva L.M., Shavina N.Yu., Krasnov Ya.M., Kuttyrev V.V. [Analysis of genetic variability of *Yersinia pestis* strains (medieval biovar) isolated in natural plague foci of the Russian Federation and Mongolia]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2012; 4:49–53.

17. A.Yu. Popova, V.V. Kuttyrev, E.B. Ezhlova, Yu.V. Demina, N.D. Pakskina, L.V. Shchuchinov, S.V. Balakhonov, S.A. Kosilko, V.I. Dubrovina, E.P. Mikhailov, A.I. Mishchenko, S.A. Bugorkova, G.A. Eroshenko, Ya.M. Krasnov, S.A. Shcherbakova, V.P. Toporkov, N.V. Popov, A.A. Sludsky, A.S. Razdorsky, A.A. Lopatin, A.N. Matrosov, A.M. Porshakov [Coordination of measures of plague control institutions, aimed at rehabilitation and sanitation of Gorno-Altai high-mountain natural plague focus in 2016]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 4:5–10. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-4-5-10.

18. Popov N.V., Sloodsky A.A., Popov Yu.A., Boolgakova E.G., Udovikov A.I., Knyazeva T.V., Kouklev E.V., Kuttyrev V.V. [Improving the principles of typifying the natural plague foci in the territories of Russia and other CIS countries]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2005; 2:32–35.

19. Yashechkin Yu.I., Osina N.A. [Method for genetic typing of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* strains based on 13 VNTR loci analysis in multiplex PCR assay]. RF Patent No 2644236 C1, published February 08, 2018.

20. Eroshenko G.A., Kuttyrev V.V. Biochemical and genetic peculiarities and the phylogenetic relationship of the non-main subspecies in the general scheme of the plague agent evolution. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2012; 954(1):45–51. DOI: 10.1007/978-1-4614-3561-7-6.

21. Klevytska A.M., Price L.B., Schupp J.M., Schupp J.M., Worsham P.L., Wong J., Keim P. Identification and characterization of variable-number tandem repeats in the *Yersinia pestis* genome. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39:3179–85.

22. Cui Y., Yu C., Yan Y., Li D., Li Y., Jombart T., Weinert L.A., Wang Z., Guo Z., Xu L., Zhang Y., Zheng H., Qin N., Xiao X., Wu M., Wang X., Zhou D., Qi Z., Du Z., Wu H., Yang X., Cao H., Wang H., Wang J., Yao S., Rakin A., Li Y., Falush D., Balloux F., Achtman M., Song Y., Wang J., Yang R. Historical variation in mutational rate in an epidemic pathogen *Yersinia pestis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013; 110(2):577–82. DOI: 10.1073/pnas.1205750110.

23. Li Y., Cui Y., Cui B., Yan Y., Yang X., Wang H., Qi Z., Zhang Q., Xiao X., Guo Z., Ma C., Wang J., Song Y., Yang R. Features of Variable Number of Tandem Repeats in *Yersinia pestis* and the Development of a Hierarchical Genotyping Scheme. *PLoS ONE*. 2013; 8(6):e66567. DOI: 10.1371/journal.pone.0066567.

Authors:

Eroshenko G.A., Popov N.V., Krasnov Ya.M., Nikiforov K.A., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Kuttyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Краснов Я.М., Никифоров К.А., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Поступила 09.04.18.

Отправлена на доработку 16.04.18.

Принята к публ. 11.05.18.

DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-57-61

УДК 599.32:614.449

И.С.Коваленко, Л.С.Зинич, С.Н.Якунин, О.А.Полужкова, О.Ю.Раменская, А.Н.Афони́на,
С.Н.Тихонов**РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА МЕЛКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ
В КРЫМУ ЗА ПЕРИОД 2015–2017 гг.***ФГКУЗ «Противочумная станция Республики Крым», Симферополь, Российская Федерация*

Цель данной работы – анализ пространственного распространения различных видов мелких млекопитающих на территории Крыма, отловленных в период 2015–2017 гг., определение доминирующих видов в различных ландшафтных зонах, а также их роли в функционировании природных очагов зоонозных инфекций (туляремия, лептоспироз, вирусный клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, Крымская геморрагическая лихорадка, хантавирусная инфекция), возбудители которых циркулируют на территории Крымского полуострова. **Материалы и методы.** Исследование мелких млекопитающих проводилось методами полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа и реакции прямой гемагглютинации. **Результаты и обсуждение.** Доминирующими видами мелких млекопитающих, содержащими возбудители той или иной природно-очаговой инфекции, являются убикивтарные виды, то есть распространенные по всей территории полуострова, что, при наличии сопутствующих благоприятных условий, может способствовать более широкому распространению природных очагов указанных инфекций. Обнаружение позитивных результатов на иксодовый клещевой боррелиоз в материале от мелких млекопитающих, отловленных не только в горно-лесной, но и степной зоне Крыма, может свидетельствовать о расширении границ природного очага этой инфекции. Для уточнения границ природных очагов инфекций, циркулирующих на территории полуострова, необходимо проведение комплексного анализа распространения мелких млекопитающих, кровососущих эктопаразитов, а также эпидемических проявлений по различным природным зонам Крыма.

Ключевые слова: эпизоотологический мониторинг, мелкие млекопитающие, природно-очаговые инфекции.

Корреспондирующий автор: Зинич Лилия Сергеевна, e-mail: krimpchs@mail.ru.

Для цитирования: Коваленко И.С., Зинич Л.С., Якунин С.Н., Полужкова О.А., Раменская О.Ю., Афони́на А.Н., Тихонов С.Н. Результаты эпизоотологического мониторинга мелких млекопитающих в Крыму за период 2015–2017 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:57–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-57-61

I.S.Kovalenko, L.S.Zinich, S.N.Yakunin, O.A.Poluektova, O.Yu.Ramenskaya, A.N.Afonina,
S.N.Tikhonov**Results of Epizootiological Monitoring of Small Mammals Habitant in Crimea Over
the Period of 2015–2017***Plague Control Station in the Republic of Crimea, Simferopol, Russian Federation*

Objective of this work is to analyze the spatial distribution of various species of small mammals, caught between 2015 and 2017, and to identify the dominant species in different landscape areas, as well as their role in functioning of natural foci of zoonotic infections (tularemia, leptospirosis, tick-borne encephalitis, Lyme disease, Crimean hemorrhagic fever, hantavirus infection) in the territory of Crimea. **Materials and methods.** Small mammals were caught during the period of 2015–2017 and investigated using polymerase chain reaction (PCR), enzyme immunoassay (ELISA) and direct hemagglutination reaction. **Results and conclusions.** The dominant species of small mammals, containing the causative agents of some or other natural-focal infection are ubiquitous species, i.e. disseminated across the territory of the whole peninsula. In the presence of concomitant favorable conditions, they may contribute to the expansion of the natural foci of these infections. Positive tests for Lyme disease detected not only in small mammals caught in mountain-forest areas, but in steppe zone too may testify to the fact that the border of the natural focus of this infection is expanded. To clarify the boundaries of the natural foci of infections circulating in the territory of Crimea, it is necessary to conduct comprehensive analysis of distribution of small mammals, blood-sucking ectoparasites, and also epidemic manifestations in different natural areas of Crimea.

Key words: epizootiological monitoring, small mammals, natural-focal infections.

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Liliya S. Zinich, e-mail: krimpchs@mail.ru.

Citation: Kovalenko I.S., Zinich L.S., Yakunin S.N., Poluektova O.A., Ramenskaya O.Yu., Afonina A.N., Tikhonov S.N. Results of Epizootiological Monitoring of Small Mammals Habitant in Crimea Over the Period of 2015–2017. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 2:57–61. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-57-61

Имеющиеся ретроспективные сведения и оперативные эпидемиологические данные свидетель-

ствуют о наличии на территории Крыма природных очагов инфекционных заболеваний: туляремии,

лептоспироза, сибирской язвы, клещевого вирусного энцефалита (КВЭ), Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ), инфекции, вызываемой хантавирусами (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом), Ку-лихорадки, бешенства, марсельской лихорадки (МЛ), иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ), иерсиниозов и др. [2, 3, 4, 5]. Наряду с перечисленными нозоформами, в 2014–2015 гг. выявлена циркуляция возбудителей таких инфекционных заболеваний как моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) и гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) [7].

Однако из-за отсутствия в течение длительного периода системного анализа произошедшие изменения ландшафта полуострова в связи с рекреационной деятельностью человека могли привести к значительным изменениям биоценозов и ареалов распространения мелких млекопитающих, являющихся основными носителями, резервуарами и переносчиками многих инфекционных заболеваний.

Во всех природно-климатических зонах Крыма со своеобразными типами ландшафтов мелкие млекопитающие занимают ведущее положение и являются наиболее многочисленными животными.

Особо важную роль в существовании природно-очаговых инфекций (туляремии, лептоспироза, клещевого энцефалита, иксодовых клещевых боррелиозов и др.) играют, как правило, фоновые виды мелких млекопитающих, обычно выступающих основными носителями возбудителя, которые с наибольшим постоянством принимают участие в развитии эпизоотий и поддержании природной очаговости. Они же служат и главными прокормителями разнообразных кровососущих членистоногих-переносчиков возбудителя.

Так, в очагах туляремии в соответствии с их ландшафтными типами первостепенное значение имеют полевки, лесная и домовая мыши, зайцы, хомяки и другие мелкие млекопитающие, относящиеся к первой группе по восприимчивости и чувствительности к возбудителю этого заболевания согласно МУ 3.1.1029-01.

В очагах клещевого энцефалита важную роль в качестве прокормителей клещей играют зайцы, белки и различные виды мелких грызунов, а также птицы (тетеревиные, дроздовые, некоторые мелкие лесные виды и др.) [3].

На энзоотичных по разным инфекциям территориях отдельные виды носителей могут иметь важное эпидемиологическое значение из-за тесного контакта с человеком. Во многих случаях наблюдается сопряженность (сочетанность) природных очагов разнообразных болезней не только в результате их территориального совмещения, но и вследствие наличия общих носителей и переносчиков [6].

Целью данной работы является анализ пространственного распространения различных видов мелких млекопитающих на территории Крыма, определение доминирующих видов в различных

ландшафтных зонах, а также, определение их роли в функционировании природных очагов различных инфекций, возбудители которых циркулируют на территории Крыма.

Материалы и методы

Сбор мелких млекопитающих проводился на территории Крымского полуострова в период с 2015 по 2017 год во всех административных муниципалитетах. Их отлов проводился в соответствии с действующими методическими указаниями МУ 3.1.1029-01. Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам учреждения.

За весь период обследования территории накоплено 10012 ловушко/сут., отловлен 1291 экземпляр мелких млекопитающих. Для каждого вида вычислялся индекс доминирования (ИД), отражающий отношение числа особей какого-либо вида к общему числу видов в биоценозе согласно МУ 3.1.3012-12:

$$Di = \frac{ni}{N} \cdot 100,$$

где Di – индекс доминирования, ni – число особей вида, N – число видов.

Все млекопитающие исследовались на наличие возбудителей туляремии, лептоспироза, КВЭ, ИКБ, КГЛ, хантавирусной инфекции при помощи полимеразной цепной реакции с детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» (ПЦР), иммуноферментного анализа (ИФА), а также реакции прямой гемагглютинации (РПГА).

Для выявления антигена вируса геморрагической лихорадки с почечным синдромом (штаммы Пуумала и Добрава/Хантаан) были отобраны легкие отловленных млекопитающих. Все образцы исследовались методом ИФА, для чего использовали спектрофотометр (ридер) PR2100, промыватель (вошер) PW40, термощейкер (сухой инкубатор) AIP-4, Sanofi diagnostics Pasteur (Франция), тест-системы «Белар-ГЛПС-АГ» (Республика Беларусь).

Методом ПЦР мышевидные грызуны исследовались на наличие РНК/ДНК возбудителей туляремии, лептоспироза, ИКБ, вирусов Крымской-Конго геморрагической лихорадки и КВЭ. Для проведения исследования отбирались печень, селезенка и головной мозг. Постановка ПЦР проводилась в три этапа, включающие в себя экстракцию РНК/ДНК из исследуемых образцов (комплект реагентов для экстракции РНК/ДНК «Рибо-преп», Россия, Москва), реакцию обратной транскрипции (комплекта реагентов «Реверта-Л», Россия, Москва) и амплификацию специфических генов, с учетом продуктов амплификации в режиме реального времени. Для амплификации участков исследуемых генов использовались следующие наборы реагентов:

- набор реагентов для обратной транскрипции и амплификации (выявление 16S рРНК патогенных лептоспир у животных), (Россия, Москва);

- набор реагентов для выявления РНК/ДНК возбудителей инфекций, передающихся иксодовыми клещами TBEV, *Borellia burgdorferi* sl, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis*/ *Ehrlichia muris* в биологическом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® TBEV, *B. burgdorferi* sl, *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis*/ *E. muris*-FL» (Россия, Москва);

- набор реагентов для выявления РНК вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ, Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, CCHFV) в биологическом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® CCHFV-FL» (Россия, Москва);

- набор реагентов для выявления ДНК *Francisella tularensis* методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентным учетом результатов в режиме реального времени (Ген *Francisella tularensis* -РГФ), (Россия, Саратов).

Исследования методом ПЦР проводились на амплификаторе ROTOR-GENE Q 6000 (Германия).

Наличие туляремийных антител определяли в сыроворотке из грудной полости грызунов. Исследование проводилось серологическим методом в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с использованием эритроцитарного туляремийного АГ-диагностикума, «РНГА-Тул-АГ-СтавНИПЧИ».

Результаты и обсуждение

Отлов мелких млекопитающих проводился в различных стациях трех основных зон полуострова: степной, предгорной и горной.

В горной зоне, занимающей приблизительно 10 % территории полуострова, накоплено 1150 ловушко/сут. и отловлено 82 экз. мелких млекопитающих (средняя численность 7,1 экз. на 100 ловушко/сут.) (табл. 1).

Таким образом, доминирующими видами мелких млекопитающих в этой природной зоне являются степная мышь (*S. witherbyi*, ИД 35,4 %), желтогорлая мышь (*S. tauricus*, ИД 30,5 %), обыкновенная полевка (*M. obscurus*, ИД 25,6 %).

Положительные результаты при исследова-

нии мелких млекопитающих в горной зоне на наличие возбудителей природно-очаговых инфекций выявлены по туляремии у обыкновенной полевки (*M. obscurus*), по лептоспирозу у желтогорлой (*S. tauricus*) и степной мыши (*S. witherbyi*), по хантавирусам у степной мыши (*S. witherbyi*). Положительных находок на возбудители иксодовых клещевых боррелиозов не обнаружено.

В предгорной зоне, занимающей приблизительно 20 % территории полуострова, накоплено 1780 ловушко/сут. и отловлено 182 экз. мелких млекопитающих (табл. 2).

Доминирующими видами мелких млекопитающих предгорной зоны являются степная мышь (*S. witherbyi*, ИД 44,5 %) и общественная полевка (*M. socialis*, ИД 42,3 %).

Положительные результаты при исследовании мелких млекопитающих в предгорной зоне на наличие возбудителей природно-очаговых инфекций выявлены по туляремии у общественной полевки (*M. socialis*), курганчиковой (*M. spicilegus*), желтогорлой (*S. tauricus*), степной мыши (*S. witherbyi*), по лептоспирозу у общественной полевки (*M. socialis*), курганчиковой (*M. spicilegus*) и степной мыши (*S. witherbyi*), положительных находок на хантавирусы и возбудители иксодовых клещевых боррелиозов не выявлено.

Степная зона Крыма занимает 70 % территории, где за весь период обследования накоплено 7082 ловушко/сут. и отловлено 1027 экз. мелких млекопитающих (табл. 3).

Доминирующими видами степной зоны Крыма являются степная (*S. witherbyi*, ИД 27,7 %) и домовая (*M. musculus*, ИД 25,3 %) мыши, общественная полевка (*M. socialis*, ИД 20,6 %), малая белозубка (*C. suaveolens*, ИД 18,8 %).

Положительные результаты при исследовании мелких млекопитающих в степной зоне на наличие возбудителей природно-очаговых инфекций выявлены по туляремии у малой белозубки (*C. suaveolens*), общественной полевки (*M. socialis*), домовой мыши (*M. musculus*), южной мышовки (*S. loriger*), степной мыши (*S. witherbyi*), обыкновенного хомяка (*C. cricetus*); по лептоспирозу у общественной (*M. socialis*) и обыкновенной (*M. obscurus*)

Таблица 1/ Table 1

Результаты отлова мелких млекопитающих в горной зоне Крыма в 2015–2017 гг.

The results of catching small mammals in the mountainous area of the Crimea for the period from 2015 to 2017

Вид	2015			2016			2017			2015–2017		
	Кол-во, экз.	ИД, %	Кол-во, на 100 ловушко/сут.	Кол-во, экз.	ИД, %	Кол-во, на 100 ловушко/сут.	Кол-во, экз.	ИД, %	Кол-во, на 100 ловушко/сут.	Кол-во, экз.	ИД, %	Кол-во, на 100 ловушко/сут.
<i>Microtus obscurus</i>	7	87,5	2,33	5	12,5	1,25	9	26,5	2,0	21	25,6	1,8
<i>Sylvaeus tauricus</i>	1	12,5	0,33	11	27,5	2,75	13	38,2	2,89	25	30,5	2,2
<i>Sylvaeus witherbyi</i>	0	0	0	21	52,5	5,25	8	23,5	1,78	29	35,4	2,5
<i>Mus musculus</i>	0	0	0	3	7,5	0,75	3	8,8	0,67	6	7,3	0,5
<i>Sylvaeus uralensis</i>	0	0	0	0	0	0	1	2,9	0,22	1	1,2	0,1

Таблица 2/Table 2

Результаты отлова мелких млекопитающих в предгорной части Крыма в 2015–2017 гг.
The results of catching small mammals in the foothill part of the Crimea in the period from 2015 to 2017

Вид	2015			2016			2017			2015–2017		
	Кол-во, экз.	ИД, %	Кол-во, на 100 ловушко/сут.	Кол-во, экз.	ИД, %	Кол-во, на 100 ловушко/сут.	Кол-во, экз.	ИД, %	Кол-во, на 100 ловушко/сут.	Кол-во, экз.	ИД, %	Кол-во, на 100 ловушко/сут.
<i>Microtus socialis</i>	50	57,5	9,09	9	22,0	3,6	18	33,3	1,84	77	42,3	4,3
<i>Mus spicilegus</i>	3	3,4	0,55	1	2,4	0,4	1	1,9	0,1	5	2,7	0,3
<i>Sylvaemus tauricus</i>	5	5,8	0,91		2,4	0,4	1	1,9	0,1	7	3,8	0,4
<i>Sylvaemus witherbyi</i>	29	33,3	5,27	24	58,5	9,6	28	51,9	2,86	81	44,5	4,6
<i>Cricetulus migratorius</i>	0	0	0	1	2,4	0,4	0	0	0	1	0,5	,1
<i>Crociodura suaveolens</i>	0	0	0	1	2,4	0,4	0	0	0	1	0,5	0,1
<i>Microtus obscurus</i>	0	0	0	3	7,3	1,2	2	3,7	0,2	5	2,7	0,3
<i>Mus musculus</i>	0	0	0	1	2,4	0,4	3	5,6	0,31	4	2,2	0,2
<i>Sylvaemus uralensis</i>	0	0	0	0	0	0	1	1,9	0,1	1	0,5	0,1

полевков, домовый мыши (*M. musculus*), серой крысы (*R. norvegicus*), степной (*S. witherbyi*), желтогорлой (*S. tauricus*) и курганчиковой мышей (*M. spicilegus*), обыкновенного хомяка (*C. cricetus*), малой белозубки (*C. suaveolens*); по хантавирусам у малой белозубки (*C. suaveolens*), общественной полевки (*M. socialis*), домовый (*M. musculus*) и степной (*S. witherbyi*) мышей. Обращает на себя внимание тот факт, что в 2017 г. впервые в степной зоне выявлены маркеры возбудителя ИКБ у малой белозубки (*C. suaveolens*), обыкновенной полевки (*M. obscurus*), общественной полевки (*M. socialis*), домовый мыши (*M. musculus*), серой крысы (*R. norvegicus*) и степной мыши (*S. witherbyi*). Ранее эндемичной по ИКБ территорией считалась горно-предгорная территория, соответствующая ареалу распространения основного переносчика ИКБ – *Ixodes ricinus* [1]. Это может свидетельствовать о более широком распространении ИКБ и необходимости детального обследования всей территории Крыма.

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что у мелких млекопитающих, отловленных во всех природных зонах, обнаруживаются антитела к возбудителю туляремии. При этом, доминирующими видами с положительными результатами на наличие возбудителя данного заболевания является общественная полевка (*M. socialis*, ИД 59,1 %). Субдоминантами являются малая белозубка (*C. suaveolens*, ИД 12,5 %), степная мышь (*S. witherbyi*, ИД 9,1 %), домовая мышь (*M. musculus*, ИД 6,8 %).

Природные очаги лептоспироза существуют во всех природных зонах, однако максимальное количество положительных находок обнаружено в материале, собранном в степной зоне Крыма (82,5 % положительных находок). Доминирующими видами среди позитивных мелких млекопитающих являются общественная полевка (*M. socialis*, ИД 50,8 %) и степная мышь (*S. witherbyi*, ИД 30,2 %).

Лабораторное исследование мелких млекопита-

Таблица 3/Table 3

Результаты отлова мелких млекопитающих в степной зоне Крыма в 2015–2017 гг.
The results of catching small mammals in the steppe zone of the Crimea for the period from 2015 to 2017

Вид	2015			2016			2017			2015–2017		
	Кол-во, экз.	ИД, %	Кол-во, на 100 ловушко/сут.	Кол-во, экз.	ИД, %	Кол-во, на 100 ловушко/сут.	Кол-во, экз.	ИД, %	Кол-во, на 100 ловушко/сут.	Кол-во, экз.	ИД, %	Кол-во, на 100 ловушко/сут.
<i>Cricetulus migratorius</i>	4	1,1	0,18	0	0	0	1	0,4	0,04	5	0,5	0,07
<i>Cricetus cricetus</i>	1	0,3	0,04	2	0,5	0,09	0	0	0	3	0,3	0,04
<i>Crociura leucodon</i>	6	1,6	0,26	2	0,5	0,09	2	0,9	0,08	10	1,0	0,14
<i>Crociodura suaveolens</i>	74	19,6	3,27	81	19,1	3,6	38	16,7	1,48	193	18,8	2,73
<i>Microtus obscurus</i>	1	0,3	0,04	16	3,8	0,71	2	0,9	0,08	19	1,9	0,27
<i>Microtus socialis</i>	66	17,5	2,91	99	24,3	4,40	47	20,7	1,83	212	20,6	3,0
<i>Mus musculus</i>	98	26,0	4,32	77	18,2	3,42	85	37,4	3,31	260	25,3	3,67
<i>Mus spicilegus</i>	14	3,7	0,62	8	1,9	0,36	6	2,6	0,23	28	2,7	0,4
<i>Rattus norvegicus</i>	5	1,3	0,22	1	0,2	0,04	3	1,3	0,12	9	0,9	0,13
<i>Sicista loriger</i>	2	0,5	0,09	0	0	0	1	0,4	0,04	3	0,3	0,04
<i>Sylvaemus witherbyi</i>	106	28,1	4,68	136	32,2	6,04	42	18,5	1,64	284	27,7	4,01
<i>Sylvaemus tauricus</i>	0	0	0	1	0,2	0,04	0	0	0	1	0,1	0,01

ющих на хантавирусы показало наличие позитивных результатов в горной и степной зонах Крыма. При этом положительные находки выявлены в горной зоне у доминирующего для этой территории вида – степной мыши (*S. witherbyi*), и в степной зоне у малой белозубки (*C. suaveolens*), который также является одним из доминирующих видов для этой зоны.

При исследовании мелких млекопитающих на клещевые инфекции выявлены положительные находки возбудителя иксодовых клещевых боррелиозов у мелких млекопитающих, отловленных в степной зоне полуострова. Доминирующими видами с позитивными результатами являются малая белозубка (*C. suaveolens*, ИД 33,3 %), и степная мышь (*S. witherbyi*, ИД 27,8 %). Необходимо отметить, что позитивные результаты ИКБ среди ММ, отловленных в степной зоне могут свидетельствовать о более разлитом распространении данной инфекции, что требует дальнейшего, более детального исследования границ природных очагов этой инфекции.

Таким образом, можно сделать вывод, что доминирующими видами мелких млекопитающих, содержащими возбудители той или иной природно-очаговой инфекции, являются общественная полевка (*M. socialis*), степная мышь (*S. witherbyi*) и малая белозубка (*C. suaveolens*), являющиеся убиквитарными для Крыма видами, что, при наличии сопутствующих благоприятных условий, может способствовать более широкому распространению природных очагов указанных инфекций.

Обнаружение позитивных результатов на ИКБ в материале от мелких млекопитающих, отловленных не только в горно-лесной, но и степной зоне Крыма, может свидетельствовать о расширении границ природного очага этой инфекции. По этому для уточнения границ природных очагов, циркулирующих на территории полуострова, необходимо проведение комплексного анализа распространения мелких млекопитающих, кровососущих эктопаразитов и эпидемических проявлений по различным природным зонам Крыма.

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

Список литературы

1. Горовенко М.В., Каримов И.З. Актуальные трансмиссивные природно-очаговые инфекции Крыма. *Инфекция и иммунитет*. 2016; 6(1):25–32. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-1-25-32.
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в республике Крым и г. Севастополе в 2015 году». [Электронный ресурс]. URL: <http://www.82.rospotrebnadzor.ru> (дата обращения: 15.12.2017).
3. Евстафьев И.Л. Итоги двадцатилетнего изучения клещевого энцефалита в Крыму. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.zoeco.com/nauc> (дата обращения: 20.12.2017).

www.zoeco.com/nauc (дата обращения: 20.12.2017).

4. Зинич Л.С., Шварсалон Н.К., Коваленко И.С., Якунин С.Н., Пидченко Н.Н., Барина О.Ю., Шапошникова Л.И., Котенев Е.С., Малецкая О.В., Куличенко А.Н., Тихонов С.Н. Опыт и результаты обследования очагов Крымской геморрагической лихорадки на территории Крыма. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016; 2:24–8.

5. Маркешин С.Я., Алексеев А.Ф., Ткаченко Е.А., Чирный В.И., Захарова Т.Ф., Рыльцева Е.В. Особенности природной очаговости геморрагической лихорадки с почечным синдромом в различных ландшафтах Крыма. *Вопросы вирусологии*. 1989; 4:485–7.

6. Маркешин С.Я., Смирнова С.Е., Евстафьев И.Л. Оценка состояния природных очагов Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Крыму. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 1991; 9:47–50.

7. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Шапошникова Л.И., Евстафьев И.Л., Товпинец Н.Н., Котенев Е.С., Волынкина А.С., Лисицкая Я.В., Самарина И.В., Белова О.А., Цапко Н.В., Ашибок У.М., Агапитов Д.С., Самодел Т.Н., Куличенко А.Н. Эпизоотическая ситуация в Крымском федеральном округе по результатам обследования в 2014 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 2: 33–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-2-33-36.

References

1. Gorovenko M.V., Karimov I.Z. [Relevant transmissible natural-focal infections of Crimea]. *Infektsiya i Immunitet*. 2016; 6(1):25–32. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-1-25-32.
2. [State Report on the State of Sanitary-Epidemiological Welfare of the Population in the Republic of Crimea and the city of Sevastopol in 2015]. [Internet]. (Cited 15 Dec 2017). Available from: <http://www.82.rospotrebnadzor.ru>.
3. Evstaf'ev I.L. [Results of 2 decade-long studies of tick-borne encephalitis in Crimea]. [Internet]. (Cited 20 Dec 2017). Available from: <http://www.zoeco.com/nauc>.
4. Zinich L.S., Shvarsalon N.K., Kovalenko I.S., Yakunin S.N., Pidchenko N.N., Barinova O.Yu., Shaposhnikova L.I., Kotenev E.S., Maletskaya O.V., Kulichenko A.N., Tikhonov S.N. [Experience in and results of survey of Crimean hemorrhagic fever foci in the territory of Crimea]. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2016; 2:24–8.
5. Markeshin S.Ya., Alekseev A.F., Tkachenko E.A., Chirniy V.I., Zakharova T.F., Ryl'tseva E.V. [Peculiarities of natural focality of hemorrhagic fever with renal syndrome in different landscapes of Crimea]. *Voprosy Virusologii*. 1989; 4:485–87.
6. Markeshin S.Ya., Smirnova S.E., Evstaf'ev I.L. [Assessment of the state of Crimean-Congo hemorrhagic fever foci in Crimea]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 1991; 9:47–50.
7. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Shaposhnikova L.I., Evstaf'ev I.L., Tovpinets N.N., Kotenev E.S., Volynkina A.S., Lisitskaya Ya.V., Samarina I.V., Belova O.A., Tsapko N.V., Ashibokov U.M., Agapitov D.S., Samodel T.N., Kulichenko A.N. [Epizootic situation in the Crimean Federal District as follows from epidemiological survey results, 2014]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2015; 2:33–36. DOI:10.21055/0370-1069-2015-2-33-36.

Authors:

Kovalenko I.S., Zinich L.S., Yakunin S.N., Poluektova O.A., Ramenskaya O.Yu., Afonina A.N., Tikhonov S.N. Plague Control Station in the Republic of Crimea. 42, Promyshlennaya St., Simferopol, 295023, Russian Federation. E-mail: krimpch@mail.ru.

Об авторах:

Коваленко И.С., Зинич Л.С., Якунин С.Н., Полуктлова О.А., Раменская О.Ю., Афонина А.Н., Тихонов С.Н. Противочумная станция Республики Крым. Российская Федерация, 295023, Симферополь, ул. Промышленная, 42. E-mail: krimpch@mail.ru.

Поступила 16.02.18.

Отправлена на доработку 18.04.18.

Принята к публ. 16.05.18.

С.А.Косилко¹, С.В.Балахонов¹, Д.Отгонбаяр², Н.Цогбадрах², М.Б.Ярыгина¹, В.М.Корзун¹,
Д.Цэрэнноров², А.В.Денисов³, Е.Н.Рождественский³, Ч.Уржих⁴

МОНГОЛЬСКАЯ ЧАСТЬ ТРАНСГРАНИЧНОГО САЙЛЮГЕМСКОГО ПРИРОДНОГО ОЧАГА ЧУМЫ В 2017 г. СООБЩЕНИЕ 2. СОВРЕМЕННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ

¹ФКУЗ «Иркутский орден Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока», Иркутск, Российская Федерация; ²Национальный центр по изучению зоонозных инфекций, Улаанбаатор, Монголия; ³ФКУЗ «Алтайская противочумная станция», Горно-Алтайск, Российская Федерация; ⁴Центр по изучению зоонозных инфекций Баян-Улгийского аймака, Улгий, Монголия

Цель – изучить современные эпидемиологические риски, действующие на энзоотичной по чуме приграничной территории Баян-Улгийского аймака Монголии. **Материалы и методы.** Эпидемиологический анализ проведен по данным отчетной документации Национального центра зоонозных инфекций Монголии, результатам анонимного анкетирования 179 жителей Баян-Улгийского аймака, материалам Департамента здоровья Баян-Улгийского аймака, аймачного Центра зоонозных инфекций и аппарата Губернатора аймака. **Результаты и обсуждение.** Впервые чума в Баян-Улгийском аймаке зарегистрирована в 1989 г. Всего выявлено девять больных чумой с четырьмя летальными исходами. Во всех случаях источником инфекции послужил сурок, заражение произошло при разделке тушек. У большинства зараженных чума протекала в бубонной форме. Все заболевшие – мужчины в возрасте от 13 до 34 лет. Опрос показал, что 21,8 % местных жителей считает мясо сурков деликатесом, 54 % охотятся на них, 25,7 % употребляют сырые органы сурков, как средство народной медицины, 19,5 % участвовали в разделке тушек сурков. Результаты опроса свидетельствуют, что сурки являются объектом активного промысла местного населения. Анализ эпизоотической активности трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы и социально-экономических условий в Баян-Улгийском аймаке показал, что в настоящее время на этой территории сформировались и действуют эпидемиологические риски, которые можно разделить на две группы: способные привести к sporadическим случаям заболевания человека чумой и способные привести к реализации антропонозного распространения чумы среди населения и вывозу возбудителя чумы за пределы энзоотичной территории. Противодействовать этим рискам возможно лишь при условии обеспечения эффективного взаимодействия противозидемических учреждений Монголии и России, а также органов и учреждений исполнительной власти всех уровней.

Ключевые слова: чума, эпидемиологические риски, трансграничный Сайлюгемский природный очаг, Монголия.

Корреспондирующий автор: Косилко Сергей Александрович, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Для цитирования: Косилко С.А., Балахонов С.В., Отгонбаяр Д., Цогбадрах Н., Ярыгина М.Б., Корзун В.М., Цэрэнноров Д., Денисов А.В., Рождественский Е.Н., Уржих Ч. Монгольская часть трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы в 2017 г. Сообщение 2. Современные эпидемиологические риски. Проблемы особо опасных инфекций. 2018; 2:62–67. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-62-67

S.A.Kosilko¹, S.V.Balakhonov¹, D.Otgonbayar², N.Tsogbadrakh², M.B.Yarygina¹, V.M.Korzun¹,
D.Tserennorov², A.V.Denisov³, E.N.Rozhdestvensky³, Ch.Urzhikh⁴

Mongolian Part of the Trans-Boundary Sailugem Natural Plague Focus in 2017. Communication 2. Modern Epidemiological Risks

¹Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, Irkutsk, Russian Federation; ²National Centre for Studies of Zoonotic Infections, Ulaanbaatar, Mongolia; ³Altai Plague Control Station, Gorno-Altai, Russian Federation; ⁴Centre for Studies of Zoonotic Infections of Bayan-Ulgii Aimag, Ulgii, Mongolia

Objective – to study the current epidemiological risks at plague enzootic frontier territory of the Bayan-Ulgii aimag of Mongolia. **Materials and methods.** Epidemiological analysis was performed according to the reporting documentation of the National Centre of Zoonotic Infections in Mongolia, results of anonymous questioning of 179 residents of the Bayan-Ulgii aimag of Mongolia, materials of the Department of Health of the Bayan-Ulgii aimag, the Aimag Centre of Zoonotic Infections and the Administration of the Aimag Governor. **Results and discussion.** Plague was first registered in the Bayan-Ulgii aimag in 1989. The total of 9 patients with plague and 4 lethal outcomes were revealed. In all cases marmots were an infection source, the infection occurred in the process of cutting the carcasses. The majority of the plague patients had bubonic form of plague. All patients were men aged 13 to 34 years. Public inquiry showed that 21,8 % of population considered meat of marmots as a delicacy, 54 % – hunted for the animals, 25,7 % – consumed uncooked organs of marmots as a folk remedy, 19,5 % – participated in cutting of marmot carcasses. Results of the inquiry indicated that a marmot was an object of active hunting for local population. Analysis of epizootic activity of the trans-boundary Sailugem natural plague focus, modern social and economic conditions in the Bayan-Ulgii aimag has showed that in this territory epidemic risks have shaped and act at present. They can be divided into two groups: epidemic risks capable to cause human sporadic plague cases and epidemic risks leading to anthroozoonotic plague dissemination among the population and exportation of *Yersinia pestis* beyond the limits of enzootic territories. Effective interaction of anti-epidemic Institutions of Mongolia and Russia and also the Agencies and Institutions of the executive power of all levels permits to counteract these risks.

Key words: plague, epidemic risk, trans-boundary Sailugem natural focus, Mongolia.

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Sergey A. Kosilko, e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Citation: Kosilko S.A., Balakhonov S.V., Otgonbayar D., Tsogbadrakh N., Yarygina M.B., Korzun V.M., Tserennorov D., Denisov A.V., Rozhdestvensky E.N., Urzhikh Ch. Mongolian Part of the Trans-Boundary Sailugem Natural Plague Focus in 2017. Communication 2. Modern Epidemiological Risks. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 2:62–67. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-62-67

Возникновение эпидемических осложнений по чуме среди населения, как правило, связано с повышением эпизоотической активности, высокой вирулентностью возбудителя, циркулирующего на энзоотической территории, и степенью контакта человека с компонентами паразитарной системы природного очага [3, 4, 7, 11]. Распространение чумы за пределы эндемичной территории возможно по маршрутам миграции населения и основных грузоперевозок со скоростью и на расстояние, доступное авиационному сообщению, действующему в регионе. Учитывая это, для субъектов Российской Федерации особое значение приобретают эпидемические проявления чумы на энзоотических территориях сопредельных стран, таких как Монголия, Китай, Казахстан, Киргизия, с которыми имеются традиционно тесные экономические, культурные и туристические связи. Следует отметить, что наибольшая опасность исходит из трансграничных природных очагов чумы, особенно в регионах, где расположены свободные экономические зоны или территории опережающего развития, и действует упрощенный паспортно-визовый режим пересечения государственной границы [5, 10, 12]. В этом плане особый интерес представляет Республика Алтай, на территории которой в настоящее время реализуются крупные международные инвестиционные проекты и интенсивно развивается экологический туризм. На территории Кош-Агачского района Республики Алтай и Баян-Улгийского аймака Монголии располагается активный трансграничный Сайлюгемский природный очаг чумы, эпидемический потенциал которого существенно возрос в последние годы [3, 7, 9, 13]. Поэтому для обеспечения эпидемиологической безопасности населения, особый интерес представляют мониторинг эпизоотической активности трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы и оценка степени выраженности рисков заражения человека на его территории.

Чума в Монголии известна давно, но официально регистрировать ее начали с 1931 г. За 85 лет (1931–2016 гг.) зафиксировано 627 больных чумой в 282 эпидемиологических очагах. Для чумы в Монголии характерны локальные вспышки семейного типа с числом пострадавших от 2 до 7 человек, преобладают спорадические случаи. Заболевания людей регистрируются практически ежегодно, но к настоящему времени отмечается устойчивая тенденция к снижению числа заболевших [1, 2, 6, 8, 10].

Из 21 аймака страны эпидемические очаги чумы возникали в 15 с выраженной территориальной неравномерностью. В середине прошлого столетия за-

болевания чумой регистрировались в Архангайском, Баянхонгорском, Завханском, Говь-Алтайском и Уверхангайском аймаках, на долю которых приходилось около 66,5 % эпидемических очагов. Однако к концу столетия случаи заболевания чумой впервые были выявлены в Ховдоском (1983) и Баян-Улгийском (1989) аймаках. С 2001 по 2017 год больные регистрировались в Баян-Улгийском, Ховдоском, Баянхонгорском, Архангайском, Завханском, Хубсугульском, Уверхангайском, а также в Хэнтийском и Говь-Сумбэрском аймаках [2, 10]. Особо следует отметить, что в Архангайском, Хубсугульском, Уверхангайском и Говь-Сумбэрском аймаках заболевания чумой среди людей выявлены в сомонах, где не наблюдались эпизоотические проявления.

Цель работы – изучить современные эпидемиологические риски, действующие на энзоотической по чуме приграничной территории Баян-Улгийского аймака Монголии.

Материалы и методы

Использованы данные отчетной документации Национального центра зоонозных инфекций Министерства здоровья Монголии, результаты анонимного анкетирования 179 жителей приграничных сомонов Баян-Улгийского аймака Монголии, полученные при эпизоотологическом обследовании территории трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы совместным российско-монгольским эпидотрядом летом 2017 г. В его состав входили сотрудники Национального центра по изучению зоонозных инфекций Министерства здравоохранения Монголии, Центра по изучению зоонозных инфекций Баян-Улгийского аймака, Алтайской противочумной станции и Иркутского научно-исследовательского противочумного института. Использованы материалы Департамента здравоохранения и социальной политики Баян-Улгийского аймака, аймачного Центра по изучению зоонозных инфекций и аппарата Губернатора Баян-Улгийского аймака о миграционной активности населения в международном автомобильном пункте пропуска через государственную границу Улаанбайшинт.

Результаты и обсуждение

Впервые чума среди населения Баян-Улгийского аймака выявлена в 1989 г. на территории Толбо сомона, в центральной части аймака, граничащего с эндемичным Ховдоским аймаком. В последую-

шем случаи заболевания людей регистрировались в Толбо (1990, 1993 гг.), Дэлун (1991), Буянт (1998), Улаанхус (1999), Бугат (2002), Сагсай (2009) и Цэнгэл (2010) сомонах Баян-Улгийского аймака. Всего с 1989 по 2017 год в 7 из 14 сомонов аймака зарегистрировано девять больных чумой, у четырех болезнь закончилась летальным исходом. Для всех заболевших чумой источником инфекции послужил сурок, заражение произошло при разделке тушек. У семи человек чума протекала в бубонной форме, из них в одном случае течение болезни осложнилось развитием вторичной септической, в двух – вторичной легочной формами. В двух случаях были зарегистрированы первичная септическая и кожная формы чумы. Все заболевшие – мужчины в возрасте от 13 до 34 лет.

В соседнем Ховдском аймаке в последние годы больные чумой регистрировались в Алтай (2013), Булган (2015) и Жаргалант (2017) сомонах.

Рассмотрим показательный во многих отношениях случай заболевания человека чумой. За медицинской помощью в аймачную больницу г. Ховд 24 августа 2017 г. обратился мужчина «М». С его слов стало известно, что накануне при разделке тушки сурка он поранил большой палец правой руки в районе сустава, выступившую кровь рефлекторно слизнул. Мясо сурка отварил и несколько кусочков употребил в пищу. Шкуру, голову, остатки вареного мяса и субпродукты «М» выбросил в мусорный контейнер около своего дома. Двух сурков пострадавший добыл лично 26 июля на перевале Улаагчин в Дэлун сомоне Баян-Улгийского аймака и хранил их в течение месяца замороженными в неразделанном виде в домашнем холодильнике. Ранее пострадавший неоднократно употреблял в пищу сурков, но в этот раз его насторожили вкус, консистенция мяса, полнокровность внутренних органов и увеличение печени животного, поэтому он решил обратиться за медицинской помощью незамедлительно.

На момент обращения выраженных клинических проявлений у больного не отмечалось. Учитывая эпидемиологический анамнез, он был госпитализирован в инфекционное отделение, где ему начали проводить комбинированную антибиотикотерапию, сочетая цефалоспорины I поколения (цефазолин) с аминогликозидами широкого спектра действия (гентамицин, стрептомицин).

При обследовании эпидемического очага, специалистами аймачного Центра по изучению зоонозных инфекций, обнаружить останки первого сурка в контейнере для бытовых отходов не удалось. В квартире пострадавшего из холодильника изъята неразделанная тушка второго сурка и направлена на лабораторное исследование. При микроскопии в мазках из головного и спинного мозга сурка обнаружены грамнегативные биполяры. Бактериологическим методом из паренхиматозных органов, легких, сердца и костного мозга животного изолировать культуру чумного микроба не удалось. При серологическом

исследовании 24 августа в трех пробах клинического материала больного «М» (2 – смывы с миндального кольца, 1 – отделяемое раны) обнаружен капсульный антиген (FI) чумного микроба. Методом ПЦР в суспензии органов сурка и в отделяемом из раны пациента выявлена ДНК чумного микроба. На фоне антибиотикотерапии 25 августа больной предъявил жалобы на боль в грудной клетке справа при вдохе. При осмотре: миндалины гиперемированы, незначительно увеличены, шейные лимфоузлы при пальпации болезненны. В целом состояние больного было удовлетворительным, лихорадка отсутствовала, как и другие клинические проявления. Заболевание закончилось выздоровлением пациента. По совокупности эпидемиологического анамнеза, клинических проявлений и результатов лабораторных исследований установлен окончательный диагноз «чума, ангинозная форма». При эпидемиологическом расследовании выявлено шесть человек, контактировавших с больным. Они госпитализированы в инфекционное отделение аймачной больницы, где прошли комбинированную профилактическую антибиотикотерапию доксициклином и ципрофлоксацином. Таким образом, в результате раннего обращения больного за медицинской помощью, своевременного установления диагноза, оперативного проведения комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий эпидемический очаг чумы локализован и ликвидирован в кратчайшие сроки.

Следует отметить, что при заражении человека чумой в Ховдском аймаке реализовался один из новых эпидемиологических рисков, обусловленный широким проникновением в жизнь населения, ведущего кочевой образ жизни, современных бытовых приборов, в частности, холодильников и морозильных камер. Их использование создает условия для длительного сохранения продуктов в замороженном виде, в том числе и тушек сурков, загрязненных возбудителем чумы. Это может привести к возникновению эпидемических осложнений как в не характерный для этой болезни сезон года, так и далеко за пределами эндемичной территории. Кроме того, возможно заражение чумой лиц, которые в силу профессиональной деятельности или условий жизни никак не соприкасаются с экосистемой природного очага [3].

Материалы, полученные в период с 1953 по 1990 год, когда мониторинг эпизоотической ситуации в трансграничном Сайлюгемском природном очаге осуществлялся на постоянной основе, свидетельствуют о том, что на территории этого очага циркулировал возбудитель чумы, относящийся к алтайскому, реже улэгейскому подвидам. Характерной особенностью чумного микроба этих подвидов является избирательная вирулентность, что определяет их низкую эпидемическую опасность. Начиная с 1991 г., эпизоотологическое обследование в монгольской части Сайлюгемского трансграничного природного очага проводится эпизодически и в незначительном объе-

ме, что не позволяет оценить реальную ситуацию на этой территории.

По результатам эпизоотологического обследования, выполненного российско-монгольским эпидотрядом (лето 2017 г.), установлено, что в приграничных районах Баян-Улгийского аймака на территории Улаанхус, Цагануур и Ногооннуур сомонов наблюдаются активные эпизоотические проявления на большей площади. Эпизоотический процесс протекает преимущественно в поселениях серого сурка и обусловлен циркуляцией чумного микроба основного подвида. Его проникновение в Сайлюгемский природный очаг привело к существенному увеличению риска возникновения эпидемических осложнений по чуме среди населения северных сомонов Баян-Улгийского аймака, а также значительному повышению вероятности вывоза этой болезни за пределы энзоотичной территории в сопредельные районы России и Монголии. На территории, где отмечаются активные эпизоотические проявления, в летний период года проживает около 18 тыс. человек, а основным занятием взрослого населения является отгонное животноводство.

Угрозу заражения чумой местного населения наглядно демонстрируют результаты анонимного анкетирования 179 жителей приграничных сомонов (Ногооннуур, Цагануур, Улаанхус). Они показали, что 21,8 % опрошенных считает мясо сурков деликатесом, 54 % охотятся на них, 25,7 % употребляют сырые органы сурков как средство народной медицины, 19,5 % принимают участие в разделке тушек. Результаты анкетирования свидетельствуют, что, несмотря на действующий в Монголии запрет охоты на сурков, они являются объектом активного промысла.

Несмотря на высокий риск заражения чумой населения, о чем свидетельствует выявление sporadических случаев заболевания в аймаке, в 2017 г. заказано всего 3000 доз живой противочумной вакцины, при этом на территории аймака проживает около 100 тыс. человек. Охват вакцинацией населения, проживающего на энзоотичной по чуме приграничной территории Баян-Улгийского аймака, в 2017 г. колебался от 23 % в свободной экономической зоне Цагануур, до 1,5 и 2,3 % в сомонах Ногооннуур и Улаанхус соответственно. Следует подчеркнуть, что большая часть местного населения – это сельские жители, основной род их деятельности – отгонное пастбищное животноводство, а наиболее богатые пастбищные угодья располагаются на энзоотичной по чуме территории. При этом в природном очаге чумы не проводятся на регулярной основе мероприятия по неспецифической профилактике чумы в закрытых и открытых стадах. В этих условиях риск заражения людей существенно возрастает. Кроме того, на территории аймака на свободном выпасе находятся более 5000 двугорбых монгольских верблюдов, что в условиях отсутствия систематического ветеринарного надзора и противочумной вакцинации существенно повышает эпидемиологическое значе-

ние этих животных как возможных источников заражения для местного населения.

В последние годы в Монголии бурно развивается экологический и этнографический туризм. Причины этого кроются в низкой плотности населения, сохранении традиционного уклада жизни, бережном отношении к историческим и природным памятникам, а также экосистеме страны. Баян-Улгийский аймак ежегодно посещают порядка 60 тыс. туристов из России, Казахстана, Европы и Северной Америки. Как правило, объектами посещения являются этнографические, геологические и природные памятники, популярна спортивная рыбалка на озерах и реках. Туристы прибывают в аймак как в составе организованных групп, так и самостоятельно, используя автотранспорт и даже велосипеды. В 2017 г. количество людей, пересекающих российско-монгольскую границу в автомобильном пункте пропуска Улаанбайшинт в обоих направлениях, составило 94585 человек (2015 г. – 102953; 2016 г. – 115773). По сравнению с 2014 г. (55125 чел.) пассажиропоток за последние три года возрос в 1,5–2,0 раза. На постоянной основе действуют автобусные маршруты Улгий – Цагануур – Улаанбайшинт – Кош-Агач – Барнаул – Новосибирск и Улгий – Цагануур – Улаанбайшинт – Кош-Агач – Алматы – Астана. В международном аэропорту Улгий осуществляются регулярные авиарейсы в Улаанбаатор и крупные города Казахстана. Пик миграционной активности населения приходится на июнь–август, что совпадает с сезонной активизацией эпизоотических проявлений в природных очагах чумы сурочьего типа северо-западной Монголии.

Анализ эпизоотической активности трансграничного Сайлюгемского природного очага чумы и социально-экономических условий в Баян-Улгийском аймаке показал, что в настоящее время на этой территории сформировались и действуют эпидемиологические риски, которые условно можно разделить на две группы.

Первая группа – эпидемиологические риски, способные привести к возникновению sporadических случаев заболевания человека чумой:

- дальнейшее распространение высокопатогенного эпидемически значимого возбудителя чумы основного подвида в экосистему трансграничного Сайлюгемского природного очага;
- высокая численность серого сурка и интенсивные эпизоотии в его поселениях, обусловленные циркуляцией чумного микроба основного подвида;
- активная охота местного населения на серого сурка;
- высокий уровень контакта местного населения с компонентами паразитарной системы природного очага чумы, обусловленный характером основного рода занятия трудоспособного населения и укладом жизни;
- низкий охват населения вакцинацией;
- отсутствие проведения на регулярной основе

мероприятий по неспецифической профилактике чумы;

- отсутствие постоянного ветеринарного надзора за верблюдами, пасущимися на энзоотичной по чуме территории, и их вакцинации против чумы.

Вторая группа – эпидемиологические риски, способные привести к реализации антропонозного распространения чумы среди населения и вывозу возбудителя чумы за пределы энзоотичной территории:

- удаленность мест, где осуществляется выпас скота в летнее время, от учреждений здравоохранения, что затрудняет своевременное обращение за медицинской помощью;

- наличие условий для длительного сохранения в замороженном состоянии контаминированных возбудителем чумы тушек сурков;

- высокая интенсивность миграционных процессов на территории аймака, обусловленная развитием приграничной торговли и международного туризма.

Реализация этих рисков способна привести к возникновению как спорадических случаев заболевания, так и значительных эпидемических осложнений по чуме среди населения Баян-Улгийского аймака, в том числе в приграничных с Россией районах. Эти события на фоне высокой миграционной активности населения и развитых туристических направлений на территории аймака значительно повышают вероятность вывоза болезни как в соседние аймаки, так и далеко за пределы Монголии. Противодействовать существующим эпидемическим рискам возможно лишь при условии обеспечения эффективного взаимодействия противоэпидемических учреждений Монголии и России, а также органов и учреждений исполнительной власти всех уровней. Оптимальным механизмом, обеспечивающим минимизацию рисков возникновения эпидемических осложнений по чуме в приграничных районах трансграничного Сайлюгемского очага, является разработка и реализация целевой межгосударственной программы.

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

Список литературы

1. Адъяасурэн З., Цэрэнноров Д., Отгонбаатар Д., Балахонов С.В., Иннокентьева Т.И., Агиймаа Ш., Косилко С.А. Клинико-эпидемиологические особенности чумы в Монголии. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2010; 1:30–3.
2. Адъяасурэн З., Цэрэнноров Д., Мягмар Ж., Ганхуяг Ц., Отгонбаяр Д., Баяр Ц., Вержуцкий Д.Б., Ганболд Д., Балахонов С.В. Современная ситуация в природных очагах чумы Монголии. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2014; 25:22–5.
3. Балахонов С.В., Корзун В.М., Косилко С.А., Михайлов Е.П., Щучинов Л.В., Мищенко А.И., Зарубин И.В., Рождественский Е.Н., Денисов А.В. Актуальные аспекты обеспечения эпидемиологического благополучия по чуме населения Республики Алтай. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; 15(4):42–8.
4. Балахонов С.В., Попова А.Ю., Мищенко А.И., Михайлов Е.П., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Денисов А.В., Рождественский Е.Н., Базарова Г.Х., Щучинов Л.В., Зарубин И.В., Семёнова Ж.Е., Маденова Н.М., Дюсенбаев Д.К., Ярыгина М.Б., Чипанин Е.В., Косилко С.А., Носков А.К., Корзун В.М. Случай заболева-

ния человека чумой в Кош-Агачском районе Республики Алтай в 2015 г. Сообщение 1. Клинико-эпидемиологические и эпизоотологические аспекты. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 1:55–60. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-55-60.

5. Зенкевич Е.С., Попов Н.В. Современная оценка эпизоотической и эпидемической активности трансграничных природных очагов чумы Российской Федерации и других стран СНГ и ближнего зарубежья. *Здоровье населения и среда обитания*. 2016; 7:43–5.

6. Корзун В.М., Балахонов С.В., Косилко С.А., Михайлов Е.П., Мищенко А.И., Рождественский Е.Н., Чипанин Е.В., Базарова Г.Х., Ярыгина М.Б., Абибулаев Д.Э., Шефер В.В. Особенности эпизоотической и эпидемической активности Горно-Алтайского природного очага чумы в 2012–2016 годах. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16(1):36–8.

7. Корзун В.М., Балахонов С.В., Чипанин Е.В., Косилко С.А., Рождественский Е.Н., Михайлов Е.П., Мищенко А.И., Базарова Г.Х., Ярыгина М.Б. Интродукция возбудителя чумы основного подвида в поселения серого сурка в Юго-Восточном Алтае. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2017; 4:20–9.

8. Корзун В.М., Балахонов С.В., Чипанин Е.В., Михайлов Е.П., Мищенко А.И., Ярыгина М.Б., Рождественский Е.Н., Фомина Л.А. Формирование, развитие и функционирование природного очага чумы в Горном Алтае. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2016; 1:17–25.

9. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д., Щучинов Л.В., Михайлов Е.П., Мищенко А.И., Рождественский Е.Н., Базарова Г.Х., Денисов А.В., Шарова И.Н., Попов Н.В., Кузнецов А.А. Заболевание человека чумой в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге в 2014 г. Сообщение 1. Эпидемиологические и эпизоотологические особенности проявлений чумы в Горно-Алтайском высокогорном (Сайлюгемском) природном очаге чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014; 4:9–16. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-4-9-16.

10. Марамович А.С., Косилко С.А., Воронова Г.А., Иннокентьева Т.И., Базанова Л.П., Никитин А.Я., Окунев Л.П. Эпидемиологическое обоснование санитарной охраны территории Сибири от заноса чумы из Монголии. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2007; 1:38–43.

11. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири. М.: Медицина; 2004. 192 с.

12. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Санитарная охрана территории Российской Федерации в современных условиях. Саратов: ООО «Буква»; 2014. 460 с.

13. Попова А.Ю., Кутырев В.В., Балахонов С.В., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Пакскина Н.Д., Щучинов Л.В., Попов Н.В., Косилко С.А., Дубровина В.И., Корзун В.М., Михайлов Е.П., Мищенко А.И., Денисов А.В., Рождественский Е.Н., Бугоркова С.А., Ерошенко Г.А., Краснов Я.М., Топорков В.П., Слудский А.А., Раздорский А.С., Матросов А.Н., Поршаков А.М., Лопатин А.А., Щербакова С.А. Координация мероприятий противочумных учреждений Роспотребнадзора по оздоровлению Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы в 2016 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 4:5–10. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-4-5-10.

References

1. Ad'yasuren Z., Tserennorov D., Otgonbaatar D., Balakhonov S.V., Innokentyeva T.I., Agiymaa Sh., Kosilko S.A. [Clinical-epidemiological features of plague in Mongolia]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2010; 1:30–3.
2. Ad'yasuren Z., Tserennorov D., Myagmar Zh., Gankhuyag Ts., Otgonbaatar D., Bayar Ts., Verzhutsky D.B., Ganbold D., Balakhonov S.V. [Current state of natural plague foci of Mongolia]. *Dal'nevostochny Zhurnal Infekcionnoy Patologii*. 2014; 25:22–5.
3. Balakhonov S.V., Korzun V.M., Kosilko S.A., Mikhailov E.P., Shchuchinov L.V., Mishchenko A.I., Zarubin I.V., Rozhdestvensky E.N., Denisov A.V. [Relevant aspects of epidemiological welfare provision as regards plague in the Republic of Altai]. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika*. 2016; 15(4):42–8.
4. Balakhonov S.V., Popova A.Yu., Mishchenko A.I., Mikhailov E.P., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Denisov A.V., Rozhdestvensky E.N., Bazarova G.Kh., Shchuchinov L.V., Zarubin I.V., Semenova Zh.E., Madenova N.M., Dyusenbaev D.K., Yarygina M.B., Chipanin E.V., Kosilko S.A., Noskov A.K., Korzun V.M. [A case of human infection with plague in the Kosh-Agach region of the Republic of Altai in 2015. Communication 1. Clinical-epidemiological and epizootiological aspects]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2016; 1:55–60. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-55-60.
5. Zenkevich E.S., Popov N.V. [Up-to-date assessment of epizootic and epidemic activity of trans-boundary natural plague

foci in the Russian Federation and other CIS countries and Former Soviet Union]. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2016; 7(280): 43–45.

6. Korzun V.M., Balakhonov S.V., Kosilko S.A., Mikhailov E.P., Mishchenko A.I., Rozhdestvensky E.N., Chipanin E.V., Bazarova G.Kh., Yarygina M.B., Abibulaev D.E., Shefer V.V. [Peculiarities of epizootic and epidemic activity of Gorno-Altai natural plague focus in 2012-2016]. *Epidemiologiya i Vakcinoprofilaktika*. 2017; 16(1): 36–38.

7. Korzun V.M., Balakhonov S.V., Chipanin E.V., Kosilko S.A., Rozhdestvensky E.N., Mikhailov E.P., Mishchenko A.I., Bazarova G.Kh., Yarygina M.B. [Introduction of plague agent main subspecies in settlements of the gray marmot in South-Eastern Altai]. *Medicinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*. 2017; 4:20–9.

8. Korzun V.M., Balakhonov S.V., Chipanin E.V., Mikhailov E.P., Mishchenko A.I., Yarygina M.B., Rozhdestvensky E.N., Fomina L.A. [Formation, development and functioning of natural plague focus in Altai Mountains]. *Medicinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*. 2016; 1:17–25.

9. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Paksina N.D., Shchuchinov L.V., Mikhailov E.P., Mishchenko A.I., Rozhdestvensky E.N., Bazarova G.Kh., Denisov A.V., Sharova I.N., Popov N.V., Kuznetsov A.A. [Infection of an individual with plague in the Gorno-Altai high-mountain natural focus in 2014. Communication 1. Epidemiological and epizootiological peculiarities of plague manifestations in the Gorno-Altai high-mountain (Sailyugemsky) natural plague focus]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2014; 4:9–16. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-4-9-16.

10. Maramovich A.S., Kosilko S.A., Voronov G.A., Innokentyeva T.I., Bazanova L.P., Nikitin A.Ya., Okunev L.P. [Epidemiologic justification for sanitary protection of the Siberian territory from the importation of plague from Mongolia]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2007; 1:38–43.

11. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Natural Plague Foci in the Territory of Caucasus, Caspian Sea Region, Central Asia, and Siberia]. M.: "Meditsina"; 2004. 192 p.

12. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Sanitary Protection of the Territory of the Russian Federation under Current Conditions]. Saratov: "Bukva" Ltd.; 2014. 460 p.

13. Popova A.Yu., Kutyrev V.V., Ezhlova E.B., Demina Yu.V.,

Paksina N.D., Shchuchinov L.V., Balakhonov S.V., Kosilko S.A., Dubrovina V.I., Mikhailov E.P., Mishchenko A.I., Bugorkova S.A., Eroshenko G.A., Krasnov Ya.M., Shcherbakova S.A., Toporkov V.P., Popov N.V., Sludsky A.A., Razdorsky A.S., Lopatin A.A., Matrosov A.N., Porshakov A.M. [Coordination of measures of plague control institutions, aimed at rehabilitation and sanitation of Gorno-Altai high-mountain natural plague focus in 2016]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 4: 5–10. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-4-5-10.

Authors:

Kosilko S.A., Balakhonov S.V., Yarygina M.B., Korzun V.M. Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russian Federation. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Otgonbayar D., Tsogbadrakh N., Tserennorov D. National Centre for Studies of Zoonotic Infections, 20th floor, Songinohajrhan mikrorajon, Ulaanbaatar, 18131, Mongolia. E-mail: tsogoo_0210@yahoo.com.

Denisov A.V., Rozhdestvensky E.N. Altai Plague Control Station. 2, Zavodskaya St., Gorno-Altai, 649002, Russian Federation. E-mail: chuma@mail.gorny.ru.

Urzhikh Ch. Centre for Studies of Zoonotic Infections of Bayan-Ulgii Aimag. 4 bag, Ih bulan, Ulgii, Mongolia. E-mail: urjeech@yahoo.com.

Об авторах:

Косилко С.А., Балахонов С.В., Ярыгина М.Б., Корзун В.М. Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока. Российская Федерация, 664047, Иркутск, ул. Трилисера, 78. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Отгонбаяр Д., Цогбадрах Н., Цэрэнноров Д. Национальный центр по изучению зоонозных инфекций. Монголия, 18131, Улаанбаатар, Сонгинохайрхан микрорайон, 20-й этаж. E-mail: tsogoo_0210@yahoo.com.

Денисов А.В., Рождественский Е.Н. Алтайская противочумная станция. Российская Федерация, 649002, Горно-Алтайск, ул. Заводская, 2. E-mail: chuma@mail.gorny.ru.

Уржик Ч. Центр по изучению зоонозных инфекций Баян-Улгийского аймака. Монголия, Баян-Улгий аймак, Их булан, 4 баг. E-mail: urjeech@yahoo.com.

Поступила 04.05.18.

Принята к публ. 16.05.18.

И.В.Кузнецова, Д.В.Ефременко, А.Н.Куличенко

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИНЦИПОВ МНОГОФАКТОРНОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ В РАБОТЕ СПЭБ РОСПОТРЕБНАДЗОРА В ПЕРИОД МАССОВЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт», Ставрополь, Российская Федерация

Цель исследования – разработать и апробировать на практике при работе специализированной противозидемической бригады Роспотребнадзора в период крупных массовых мероприятий порядок использования молекулярно-генетических методов для выявления и идентификации патогенных биологических агентов. **Материалы и методы.** В работе использованы отчетные документы по итогам деятельности СПЭБ Роспотребнадзора при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия в период XXII Олимпийских зимних игр 2014 г. и других масштабных массовых мероприятий, проходивших в Сочи в 2015–2017 гг. **Результаты и обсуждение.** На практике при работе СПЭБ Роспотребнадзора в период крупных массовых мероприятий разработан и применен порядок использования молекулярно-генетических методов, основанный на структурированном подходе (алгоритме) индикации и генетической характеристики ПБА. Укомплектование СПЭБ диагностическими препаратами осуществляется в соответствии с обеспечением готовности к проведению исследований согласно трехуровневому алгоритму молекулярно-генетической характеристики патогенов: I уровень – индикация возбудителя методом ПЦР, II уровень – идентификация фрагментов генома возбудителя методом ПЦР, III уровень – генотипирование. Разработанный порядок успешно использовался при работе СПЭБ во время XXII Олимпийских зимних игр 2014 г. и других массовых мероприятий, проходивших в Сочи в 2015–2017 гг., что позволяет рекомендовать его для дальнейшего применения.

Ключевые слова: патогенные биологические агенты, методы генетического анализа, массовые мероприятия, СПЭБ.

Корреспондирующий автор: Кузнецова Ирина Владимировна, e-mail: labindic@mail.ru.

Для цитирования: Кузнецова И.В., Ефременко Д.В., Куличенко А.Н. Применение принципов многофакторного генетического анализа возбудителей инфекционных болезней в работе СПЭБ Роспотребнадзора в период массовых мероприятий. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:68–72. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-68-72

I.V.Kuznetsova, D.V.Efremenko, A.N.Kulichenko

Applying Principles of Multi-Factor Genetic Analysis of Infectious Disease Agents in the Work of the Rospotrebnadzor SAET during Mass Events

Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Federation

Objective of the study – to develop and test in operation of the Rospotrebnadzor Specialized Anti-Epidemic Teams (SAET), deployed during the major mass events, the procedure for application of molecular-genetic methods for detection and identification of pathogenic biological agents. **Materials and methods.** Utilized are the reporting documentation drawn up by the results of work of the specialized anti-epidemic teams of the Rospotrebnadzor on the provision of sanitary epidemiological welfare during Olympic Games 2014 and other important mass events in Sochi in 2015–2017. **Results and conclusions.** Developed and tested in practice of the Rospotrebnadzor SAET during the major mass events has been procedure for application of molecular-genetic methods, based on structured approach (algorithm) of indication and genetic characterization of PBA. Equipping of the SAET with diagnostic preparations is carried out in accordance with the provision of preparedness for performing investigations by three-level algorithm of molecular-genetic characteristics of pathogens: level I – detection (indication) of a pathogen using PCR, level II – identification of the pathogen genome fragments using PCR, level III – genotyping. Developed procedure was used successfully by the SAET during the Olympic Games 2014 and other important mass events in Sochi in 2015–2017, which allows for recommending it for future use.

Keywords: pathogenic biological agents, methods of genetic analysis, mass events, SAET.

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Irina V. Kuznetsova, e-mail: labindic@mail.ru.

Citation: Kuznetsova I.V., Efremenko D.V., Kulichenko A.N. Applying Principles of Multi-Factor Genetic Analysis of Infectious Disease Agents in the Work of the Rospotrebnadzor SAET during Mass Events. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 2:68–72. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-68-72

В период проведения крупных массовых мероприятий с международным участием увеличиваются риски возникновения вспышек инфекционных заболеваний. Анализ опыта организации таких меро-

приятий как в Российской Федерации, так и за рубежом, свидетельствует, что обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия участников, гостей и местного населения является одним из основ-

ных направлений работы [9, 12, 14, 15].

В системе профилактики эпидемиологических угроз особое значение имеет комплекс организационных и диагностических мероприятий, направленных на раннее выявление и адекватное реагирование в случае возможных осложнений эпидситуации. При этом обоснованно используются оптимизированные схемы лабораторной диагностики с приоритетным применением метода ПЦР в реальном времени и, при необходимости, углубленным изучением патогена на молекулярно-генетическом уровне, что прописывается в протоколах и методических документах. В результате подобной организации работы обеспечивается оперативное проведение необходимых профилактических и противоэпидемических мер [1, 3, 6, 7, 8, 10, 11].

Цель исследования – разработать и апробировать на практике при работе СПЭБ Роспотребнадзора в период крупных массовых мероприятий порядок использования молекулярно-генетических методов для выявления и идентификации патогенных биологических агентов.

Материалы и методы

Использовались отчетные документы по итогам работы специализированной противоэпидемической бригады (СПЭБ) Роспотребнадзора при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия в период подготовки и проведения XXII Олимпийских зимних игр (далее Олимпиада-2014) и XI Паралимпийских зимних игр 2014 г. в Сочи и других массовых мероприятий, проходивших в регионе в 2015–2017 гг., нормативно-методические документы по лабораторной диагностике опасных инфекционных болезней бактериальной и вирусной природы.

Результаты и обсуждение

Увеличение потенциальных рисков здоровью населения во время массовых мероприятий служит основанием для совершенствования алгоритмов санитарно-эпидемиологического надзора [13]. Приоритетное значение при этом имеет раннее обнаружение патогена и возможность получения информации о его свойствах, в первую очередь определяющих вирулентность, эпидемический потенциал возбудителя и возможное происхождение штамма.

В период подготовки к проведению Олимпиады-2014 по результатам анализа имеющейся базы нормативно-методических документов по лабораторной диагностике и профилактике инфекционных болезней, перечня зарегистрированных диагностических препаратов, разработанных экспериментальных тест-систем и методических приемов был предложен алгоритм использования молекулярно-генетических методов, предусматривающий ранжирование подходов в зависимости от этапа исследования: индикация ПБА, идентификация патогена в нативном материале

Алгоритм использования молекулярно-генетических методов при организации лабораторной диагностики в период проведения массовых мероприятий

Algorithm for application of molecular-genetic methods when managing laboratory diagnostics during mass events

Уровень характеристики ПБА	Объем выполняемых исследований
I	Детекция (индикация) ПБА методом ПЦР
II	Идентификация фрагментов генома ПБА методом ПЦР (определение ключевых свойств ПБА, уточнение таксономического положения)
IIIa	Генотипирование ПБА (использование основного метода генотипирования), филогенетический анализ
IIIb	Генотипирование ПБА (использование дополнительного метода генотипирования), полногеномное секвенирование, уточнение особенностей структуры генома

ле или после выделения его культуры, а также генотипирование ПБА в условиях работы мобильных и стационарных лабораторий (табл. 1).

На основании анализа эпидемиологических рисков, с учетом особенностей массового мероприятия, определен перечень актуальных инфекций, в соответствии с которым бригада была оснащена диагностическими препаратами, позволяющими проводить исследования по I уровню на наличие 82 различных патогенов, в том числе для девяти из них изготовлены тест-системы собственного производства.

Для выполнения анализов по II и III уровням в условиях работы СПЭБ Роспотребнадзора на подготовительном этапе был подготовлен список патогенов, представляющих наибольшие эпидемиологические угрозы и для каждого вида возбудителя выбрана методика генотипирования (табл. 2).

С целью проведения генетических исследований в условиях работы СПЭБ, использовалась технология микрокапиллярного электрофореза (станция Experion System, «Bio-Rad», США), позволяющая в автоматическом режиме выполнять электрофоретическое разделение продуктов амплификации, и обеспечивать высокую точность при определении размера ампликонов, а так же фрагментарное секвенирование (анализатор ABI PRISM 3500, Applied Biosystems, США). На случай обнаружения возбудителей особо опасных инфекций бактериальной природы в ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» была обеспечена готовность к проведению высокопроизводительного (полногеномного) секвенирования.

Таким образом, для характеристики возбудителей инфекций и решения эпидемиологических задач в зависимости от целей исследования реализован следующий структурированный подход (алгоритм) использования методов генетического анализа:

1. Индикация ПБА (определяется наличие и видовая (родовая) принадлежность возбудителя).
2. Идентификационная ПЦР (выявляются специфические участки генома штамма патогена для вну-

Использование молекулярно-генетических методов для характеристики патогенов, представляющих наибольшую эпидемиологическую опасность в период подготовки и проведения Олимпиады-2014

Utilization of molecular-genetic methods for characterization of pathogens posing major epidemiological threat during preparation and holding of Olympic Games 2014

Группа возбудителей инфекционных болезней	Результаты по I уровню	Результаты по II уровню	Методы по IIIa уровню	Методы по IIIb уровню
Возбудители острых кишечных инфекций				
Бактерии	<i>Salmonella</i> spp.	<i>S. typhi</i>	MLVA	Пульс-гель электрофорез*
Бактерии	<i>E. coli</i>	ЕНЕС; ЕТЕ; ЕРЕ; ЕІЕ; ЕАgЕС	MLVA	Пульс-гель электрофорез*
Бактерии	<i>Shigella</i> spp.	-	MLST	Полногеномное секвенирование
Бактерии	<i>Vibrio cholerae</i>	Определение эпидемической значимости, серогруппы, биовара	MLVA	Пульс-гель электрофорез*
Вирусы	<i>Adenovirus, Rotavirus, Norovirus, Astrovirus</i>	-	Фрагментное секвенирование	Метагеномный анализ нативного образца
Возбудители респираторных заболеваний				
Вирусы	Вирус гриппа	Вирус гриппа А; вирус гриппа В; А/Н1-swine; А/Н5N1; А/Н5,Н7,Н9; А/Н1N1; А/Н3N2	Фрагментное секвенирование	Полногеномное секвенирование
Вирусы	<i>Coronaviridae</i>	MERS-Cov; SARS-Cov	Фрагментное секвенирование	Полногеномное секвенирование
Бактерии	<i>Legionella pneumophila</i>	-	MLST	Полногеномное секвенирование
Возбудители природно-очаговых инфекций				
Бактерии	<i>Brucella</i> spp.	-	MLVA-8	MLVA-15, полногеномное секвенирование
Бактерии	<i>Francisella tularensis</i>	-	MLVA (до 5 локусов)	MLV-25, полногеномное секвенирование
Бактерии	<i>Bacillus anthracis</i>	Определение вирулентности	MLVA	SNP-анализ, SNR, полногеномное секвенирование
Вирусы	Вирус лихорадки Западного Нила	-	Фрагментное секвенирование	Полногеномное секвенирование
Вирусы	Вирус Крым-Конго геморрагической лихорадки	-	Фрагментное секвенирование	Полногеномное секвенирование
Вирусы	Хантавирусы	-	Фрагментное секвенирование	Полногеномное секвенирование
Возбудители особо опасных инфекций – потенциальные агенты биотерроризма				
Бактерии	<i>Yersinia pestis</i>	Определение вирулентности, принадлежности к подвидам и биоварам	MLVA-12	MLVA-25, DFR, полногеномное секвенирование

*При наличии оборудования.

тривидовой дифференциации ПБА, устанавливается его эпидемиологическая значимость на генетическом уровне).

3. Основным методом генотипирования (применяется один из методов – MLVA, MLST, SNP, фрагментарное секвенирование по Сэнгеру и др. – для выявления особенностей структурной организации специфичных участков генома ПБА и различий между отдельными штаммами, а также определения их принадлежности к внутривидовой группе или природному очагу).

4. Дополнительный метод генотипирования (применяется второй уточняющий метод – MLVA, MLST, SNP, фрагментарное секвенирование по Сэнгеру и др. – или проводится полногеномное секвенирование для более глубокого изучения генома).

Выбор основным и дополнительным методами генотипирования определяется наличием методической базы для каждого патогена. Вопрос о комбинированном использовании идентификационной ПЦР, основного и дополнительного методов генетического типирования решается в зависимости от изучаемого патогена и конкретной ситуации.

На этапе подготовки к Олимпиаде-2014 трехуровневый алгоритм молекулярно-генетического анализа был апробирован во время учений СПЭБ в 2012 г., направленных на расследование условного случая вероятного применения ПБА в целях биологического терроризма. Для оценки эпидемиологической значимости выделенного в ходе учения штамма возбудителя чумы с помощью идентификационного метода определены вирулентные свойства штамма-иммитатора по генам *irp2*, *lcrV*, а использование основного (MLVA-12) и дополнительных (MLVA-25, DFR) методов позволило определить происхождение штамма (*Y. pestis* EV).

В период подготовки и проведения Олимпиады-2014 особое внимание уделялось мониторингу

санитарно-эпидемиологической ситуации на сопредельных территориях. Вышеописанный алгоритм анализа применялся при расследовании эпидемической вспышки шигеллеза Зонне в Республике Абхазия в 2013 г. На этапе генотипирования (IIIa) с использованием MLST (основной метод) изучена нуклеотидная последовательность фрагментов семи хромосомных генов, установлен сиквенс-тип исследуемого штамма и на основании этого определен генотип патогена, но метод не позволил выявить важных отличий изолята от ранее описанных. В результате проведенного полногеномного секвенирования (IIIb – дополнительный метод) в геноме исследуемого штамма *Shigella sonnei* определено наличие нуклеотидных последовательностей плазмид pBS512 *S. boydii* и pO26-Vir *Escherichia coli* H30, что явилось его ключевыми особенностями и, очевидно, обусловило повышенную вирулентность возбудителя. Таким образом, в результате последовательного применения методов молекулярно-генетического анализа удалось не только быстро установить этиологию вспышки, но и связать тяжесть клинического течения заболеваний со структурными характеристиками генома штамма *S. sonnei*.

Непосредственно во время Олимпиады-2014, а также массовых мероприятий, проходивших в Сочи в 2015–2017 гг. (Формула-1, саммит АСЕАН, XIX Всемирный фестиваль молодежи и студентов и др.) трехуровневый алгоритм молекулярно-генетической характеристики ПБА применялся при проведении плановых лабораторных исследований и анализов по эпидемическим показаниям [2, 4, 5].

Разработан и применен на практике при работе СПЭБ Роспотребнадзора в период крупных массовых мероприятий порядок использования молекулярно-генетических методов, основанный на структурированном подходе (алгоритме) индикации и генетической характеристики ПБА. Возможность выполнения многофакторного анализа возбудителей инфекций является важным индикаторным показателем готовности СПЭБ к работе в период важных массовых мероприятий. Формирование диагностической базы и организация лабораторных исследований в соответствии с алгоритмом молекулярно-генетического анализа патогенов позволяет в короткие сроки определить источник инфекции и пути возможного распространения (заноса). Это дает возможность обеспечить оперативное проведение необходимого комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий.

В ближайшем будущем в различных субъектах Российской Федерации планируется проведение крупного спортивного события – Чемпионата мира по футболу 2018. Учитывая положительный опыт использования данного алгоритма, его применение в дальнейшем целесообразно при формировании диагностической базы учреждений и СПЭБ, задействованных в обеспечении биологической безопасности в период массовых мероприятий.

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

Список литературы

1. Балахонов С.В., Андаев Е.И., Чеснокова М.В., Алленов А.В., Хоменко Т.В., Иванов Л.И., Никитин А.Я., Косилко С.А., Ковальский А.Г., Куликалова Е.С. Роль противочумных учреждений в обеспечении эпидемиологического благополучия при подготовке и проведении саммита АТЭС-2012. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013; 3:5–12. DOI:10.21055/0370-1069-2013-3-5-12.
2. Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Куличенко А.Н., Портенко С.А., Гуськов А.С., Почтарева Е.С., Савельева И.В., Волюнкина А.С., Савельев В.Н., Михайлова М.Е., Кузнецова И.В., Бобенко О.А., Ефременко Д.В., Казакова Е.С., Красовская Т.Ю., Куклев В.Е., Касьян И.А., Билько Е.А., Мицевич Е.В., Мицевич И.П., Платонов М.Е., Теймуразов М.Г., Полосенко О.В., Елдинова В.Е., Бойко Е.А., Малай В.И., Клиндухов В.П., Гречаная Т.В., Николаевич П.Н., Бирюков В.А., Божко И.И., Щербина Л.И., Погудина О.А. Организация обследования и выявление возбудителя легионеллеза в объектах окружающей среды в период подготовки и проведения XXII Олимпийских и XI Паралимпийских зимних игр в Сочи. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 2:50–3. DOI:10.21055/0370-1069-2015-2-50-53.
3. Казакова Е.С., Портенко С.А., Шарова И.Н., Карнаухов И.Г., Красовская Т.Ю., Куклев В.Е., Найденова Е.В., Билько Е.А., Касьян И.А., Щербакова С.А., Топорков А.В. Организация диагностических исследований в мобильном комплексе специализированной противоэпидемической бригады в период проведения массовых мероприятий. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014; 2:89–93. DOI:10.21055/0370-1069-2014-2-89-93.
4. Кузькин Б.П., Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Ефременко Д.В., Манин Е.А., Котенев Е.С., Рязанова А.Г., Кузнецова И.В., Дикова С.П., Лисицкая Я.В., Волюнкина А.С., Пономаренко Д.Г., Елдинова В.Е., Бойко Е.А., Клиндухов В.П., Оробей В.Г., Кутырев В.В., Казакова Е.С., Куклев В.Е., Дятлов И.А., Карцев Н.Н. Результаты работы СПЭБ ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора в период проведения XXII Олимпийских и XI Паралимпийских зимних игр в Сочи. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 2:17–21. DOI:10.21055/0370-1069-2015-2-17-21.
5. Куличенко А.Н., Волюнкина А.С., Лисицкая Я.В., Котенев Е.С., Кузнецова И.В., Подколзин А.Т., Зайцева Е.В., Паркина Н.В., Оробей В.Г. Генетическое профилирование актуальных для региона г.-к. Сочи возбудителей природно-очаговых и кишечных инфекций. *Бактериология*. 2016; 1(1):16–21. DOI:10.20953/2500-1027-2016-1-16-21.
6. Куличенко А.Н., Ефременко Д.В., Кузнецова И.В., Зайцева О.А. Обеспечение готовности специализированных противоэпидемических бригад к работе при проведении массовых мероприятий. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; 1:76–80.
7. Онищенко Г.Г. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия в период подготовки и проведения саммита АТЭС-2012. Новосибирск: «Наука-Центр»; 2013. 419 с.
8. Онищенко Г.Г., Кузькин Б.П., Ракитин И.А., Башкетова Н.С., Коржаев Ю.Н., Гречанинова Т.А., Дятлов И.А., Кутырев В.В., Топорков А.В., Карнаухов И.Г., Топорков В.П., Щербакова С.А., Казакова Е.С., Шарова И.Н. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия в период подготовки и проведения саммита «Группы двадцати» в Санкт-Петербурге в 2013 г. Сообщение 2. Организация и приоритетные направления работы в период проведения Саммита. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013; 4:11–5. DOI:10.21055/0370-1069-2013-4-11-15.
9. Онищенко Г.Г., Куличенко А.Н., Зайцева О.А., Ефременко Д.В. Опыт стран-организаторов Олимпиад по обеспечению защиты от биологической угрозы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; 1:70–5.
10. Онищенко Г.Г., Куличенко А.Н., редакторы. XXII Олимпийские зимние игры и XI Паралимпийские зимние игры 2014 года вг. Сочи. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия. Тверь; 2015. 576 с.
11. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. XXVII Всемирная летняя универсиада 2013 года в Казани. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия. Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2013. 528 с.
12. Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., Малецкая О.В., Таран Т.В., Дубянский В.М., Семенко О.В., Агапитов Д.С., Грижебовский Г.М., Манин Е.А., Клиндухов В.П., Оробей В.Г., Антоненко А.Д. Анализ зарубежного опыта обеспечения биологической безопасности при проведении Олимпийских игр. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2015; 2:105–9.
13. Попова А.Ю., Горский А.А., Гуськов А.С., Иванов Г.Е.,

Чикина Л.В., Степанов В.С., Почтарева Е.С., Аксенова О.И., Щербина Л.И., Пархоменко В.В., Куличенко О.А., Комарова Н.С., Шевченко Е.П., Клиндухов В.П., Гречаная Т.В., Потемкина М.А., Балаева М.И., Бирюков В.А., Божко И.И., Тешева С.Ч., Вечерняя Л.С., Егоров В.А., Дараган Ю.Г., Тушина О.В., Куличенко А.Н., Ефременко Д.В., Манин Е.А., Ковалев Д.А., Елдинова В.Е., Юничева Ю.В., Бойко Е.А. Обеспечение лабораторного мониторинга объектов окружающей среды в период проведения XXII Олимпийских зимних игр и XI Паралимпийских зимних игр в г.к. Сочи. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2015; 14(3):12–6.

14. Abubakar I., Gautret P., Brunette G.W., Blumberg L., Johnson D., Pomeroy G., Memish Z.A., Barbeschi M., Khan A.S. Global perspectives for prevention of infectious diseases associated with mass gatherings. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12(1):66–74.

References

1. Balakhonov S.V., Andaev E.I., Chesnokova M.V., Allenov A.V., Khomenko T.V., Ivanov L.I., Nikitin A.Ya., Kosilko S.A., Koval'sky A.G., Kulikalova E.S. [The role of anti-plague institutions in provision of the epidemiological well-being during the preparation and carrying out of the APEC 2012 Summit]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2013; 3:5–12. DOI: 10.21055/0370-1069-2013-3-5-12.
2. Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Kulichenko A.N., Portenko S.A., Gus'kov A.S., Pochtareva E.S., Savel'eva I.V., Volynkina A.S., Savel'ev V.N., Mikhailova M.E., Kuznetsova I.V., Bobenko O.A., Efremenko D.V., Kazakova E.S., Krasovskaya T.Yu., Kuklev V.E., Kas'yan I.A., Bil'ko E.A., Mitsevich E.V., Mitsevich I.P., Platonov M.E., Teimurazov M.G., Polosenko O.V., Eldinova V.E., Boiko E.A., Malay V.I., Klindukhov V.P., Grechanaya T.V., Nikolaevich P.N., Biryukov V.A., Bozhko I.I., Shcherbina L.I., Pogudina O.A. [Management of the investigation and detection of Legionellosis agent in the environmental samples during the preparation and holding of the XXII Winter Olympics and XI Paralympics in Sochi]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2015; 2:50–3. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-2-50-53.
3. Kazakova E.S., Portenko S.A., Sharova I.N., Karnaukhov I.G., Krasovskaya T.Yu., Kuklev V.E., Naidenova E.V., Bil'ko E.A., Kas'yan I.A., Shcherbakova S.A., Toporkov A.V. [Management of diagnostic investigations at the premises of specialized anti-epidemic team mobile complex at the time of running mass events]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2014; 2:89–93. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-2-89-93.
4. Kuz'kin B.P., Kulichenko A.N., Maletskaya O.V., Efremenko D.V., Manin E.A., Kotenev E.S., Ryazanova A.G., Kuznetsova I.V., Dikova S.P., Lisitskaya Ya.V., Volynkina A.S., Ponomarenko D.G., Eldinova V.E., Boiko E.A., Klindukhov V.P., Orobey V.G., Kut'yev V.V., Kazakova E.S., Kuklev V.E., Dyatlov I.A., Kartsev N.N. [Performance of the SAET of the Stavropol Anti-Plague Institute of the Rospotrebnadzor during the XXII Olympic and XI Paralympic Winter Games in Sochi]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2015; 2:17–21. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-2-17-21.
5. Kulichenko A.N., Volynkina A.S., Lisitskaya Ya.V., Kotenev E.S., Kuznetsova I.V., Podkolzin A.T., Zaitseva E.V., Parkina N.V., Orobey V.G. [Genetic profiling of relevant for the region of city-resort Sochi agents of natural-focal and intestinal infections]. *Bakteriologiya*. 2016; 1(1):16–21. DOI: 10.20953/2500-1027-2016-1-16-21.
6. Kulichenko A.N., Efremenko D.V., Kuznetsova I.V.,

Zaitseva E.V. [Provision of preparedness of the specialized anti-epidemic teams for work during mass events]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2014; 1:76–80.

7. Onishchenko G.G. [Provision of Sanitary-Epidemiological Welfare during Preparation and Holding of the APEC Summit-2012]. Novosibirsk: "Nauka-Tsentr"; 2013. 419 p.

8. Onishchenko G.G., Kuz'kin B.P., Rakitin I.A., Bashketova N.S., Korzhaev Yu.N., Grechaninova T.A., Dyatlov I.A., Kut'yev V.V., Toporkov A.V., Karnaukhov I.G., Toporkov V.P., Shcherbakova S.A., Kazakova E.S., Sharova I.N. [Sanitary-epidemiological welfare provision in the preparations to and management of the "G-20" Summit in Saint-Petersburg, 2013. Communication 2. Management and priority areas of anti-epidemic activities as regards "G-20" Summit campaign]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2013; 4:11–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2013-4-11-15.

9. Onishchenko G.G., Kulichenko A.N., Zaitseva E.V., Efremenko D.V. [Lessons learned by host countries during Olympiad from the provision of protection against biological threats]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2014; 1:70–5.

10. Onishchenko G.G., Kulichenko A.N., editors. [XXII Olympic Winter Games and XI Winter Paralympics in Sochi, 2014. Provision of sanitary-epidemiological welfare]. Tver; 2015. 576 p.

11. Onishchenko G.G., Kut'yev V.V., editors. [XXVII World Summer Universiade, 2013 in Kazan. Provision of Sanitary-Epidemiological Welfare of the Population]. Tver: "Triada" Ltd., 2013. 528 p.

12. Onishchenko G.G., Popova A.Yu., Smolensky V.Yu., Maletskaya O.V., Taran T.V., Dubyansky V.M., Semenko O.V., Agapitov D.S., Grizhebovsky G.M., Manin E.A., Klindukhov V.P., Orobey V.G., Antonenko A.D. [Analysis of international experience in the provision of biological safety during Olympic Games]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2015; 2:105–9.

13. Popova A.Yu., Gorsky A.A., Gus'kov A.S., Ivanov G.E., Chikina L.V., Stepanov V.S., Pochtareva E.S., Aksanova O.I., Shcherbina L.I., Parkhomenko V.V., Kulichenko O.A., Komarova N.S., Shevchenko E.P., Klindukhov V.P., Grechanaya T.V., Potemkina M.A., Balaeva M.I., Biryukov V.A., Bozhko I.I., Tesheva S.Ch., Vechernyaya L.S., Egorov V.A., Dargan Yu.G., Tushina O.V., Kulichenko A.N., Efremenko D.V., Manin E.A., Kovalev D.A., Eldinova V.E., Yunicheva Yu.V., Boiko E.A. [Support of laboratory monitoring of ambient environment objects during XXII Olympic Winter Games and XI Paralympic Games in Sochi]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2015; 3:12–6.

14. Abubakar I., Gautret P., Brunette G.W., Blumberg L., Johnson D., Pomeroy G., Memish Z.A., Barbeschi M., Khan A.S. Global perspectives for prevention of infectious diseases associated with mass gatherings. *Lancet Infect. Dis.* 2012; 12(1):66–74.

Authors:

Kuznetsova I.V., Efremenko D.V., Kulichenko A.N. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Об авторах:

Кузнецова И.В., Ефременко Д.В., Куличенко А.Н. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Поступила. 14.02.17.

Отправлена на доработку 11.08.17.

Принята к публ. 13.06.18.

DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-73-78

УДК 616.91(470.57)

П.А.Мочалкин¹, А.П.Мочалкин¹, Е.Г.Степанов²,
Л.А.Фарвазова²

ТАКТИКА НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ГЛПС В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН В 2012–2017 гг.

¹ГБУЗ «Республиканский центр дезинфекции» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Российская Федерация; ²Управление Роспотребнадзора по Республике Башкортостан, Уфа, Российская Федерация

Цель – обобщение опыта применения дифференцированного подхода к местностям с различным риском заражения при проведении профилактических мероприятий на территории Республики Башкортостан. **Материалы и методы.** Для анализа использованы архивные эпизоотологические и эпидемиологические данные Управления Роспотребнадзора по Республике Башкортостан, Республиканского центра дезинфекции Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан за период 2012–2017 гг., а также официальной статистики Роспотребнадзора, в том числе Федерального центра гигиены и эпидемиологии и формы № 1 государственной статистики «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Статистическая обработка данных и полученных результатов проводилась с использованием пакета стандартных приложений Microsoft Office и Statistica 8.0. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что в 2012–2017 гг. за счет избирательной концентрации профилактических (противоэпидемических) работ на участках высокого риска заражения в Уфе достигнуто значительное снижение показателей заболеваемости ГЛПС. Для применения этого тактического приема на всей территории Республики Башкортостан определены факторы и территории риска заражения. Установлено, что общая площадь участков с высоким риском заражения составляет 14096 км² (9,8 % от всей площади республики). При этом в 2012–2017 гг. здесь зарегистрировано 4946 случаев заражения ГЛПС, что составляет 50,5 % от всей заболеваемости. Обосновано, что для стабилизации уровня заболеваемости ГЛПС необходимо обеспечить трехкратное (весна, лето, осень) проведение дезинфектологических мероприятий (барьерная, поселковая дератизация (дезинфекция) на территориях высокого риска. Профилактические мероприятия должны быть направлены на защиту конкретных контингентов высокого риска заражения и носить превентивный характер, то есть выполняться в сроки предшествующие периодам усиления интенсивности контактов и плотности населения на территориях, характеризующихся высоким риском заражения.

Ключевые слова: ГЛПС, дифференциация территории по уровню заболеваемости ГЛПС, факторы и территории риска, профилактические мероприятия.

Корреспондирующий автор: Мочалкин Павел Александрович, e-mail: dezufa@dez-ufa.ru.

Для цитирования: Мочалкин П.А., Мочалкин А.П., Степанов Е.Г., Фарвазова Л.А. Тактика неспецифической профилактики ГЛПС в Республике Башкортостан в 2012–2017 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:73–78. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-73-78

P.A.Mochalkin¹, A.P.Mochalkin¹, E.G.Stepanov², L.A.Farvazova²

Tactics of Non-Specific Prophylaxis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Republic of Bashkortostan in 2012–2017

¹Republican Center of Disinfection, the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russian Federation;

²Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russian Federation

Objective of the study was to collate the lessons learned from application of differential approach to the areas with varying risk of infection while performing prophylactic measures in the territory of the Republic of Bashkortostan. **Materials and methods.** Archival epizootiological and epidemiological data of the Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Bashkortostan, Republican Center of Disinfection, Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Bashkortostan over the period of 2012–2017, as well as official statistics of the Rospotrebnadzor, including from Federal Center of Hygiene and Epidemiology and the data contained in the Form 1 of state statistics “Information on infection and parasitic diseases” were used for the analysis. Statistical processing of the data and results acquisition were carried out using standard software package of Microsoft Office and Statistica 8.0. **Results and conclusions.** It is established that in 2012–2017 due to selective concentration of preventive (anti-epidemic) activities in zones of high risk of HFRS contraction in Ufa city, significant decrement in HFRS morbidity rates was achieved. In order to deploy the stated tactics across the whole territory of the Republic of Bashkortostan, factors and areas of risk of infection have been identified. It is determined that the total land area with high risk of infection amounts to 14096 square kilometers; i.e. 9.8 % of the whole area of the Republic of Bashkortostan. At that, in 2012–2017 4946 cases of HFRS infection were registered here, which is 50.5 % of the total morbidity rate in the territory of the Republic of Bashkortostan. It is substantiated that to stabilize the level of HFRS incidence it is necessary to provide three-fold (spring, summer, and autumn) running of disinfection activities (barrier, community deratization (disinfection)) in the territories of high risk of infection. Prophylactic measures must be aimed at protection of specific contingents falling under the high risk of HFRS contraction and be preventive in nature; i.e. be carried out prior to the periods of contact intensity and population density increase in the areas characterized by high risk of infection.

Key words: HFRS, differentiation of the territory by the level of HFRS incidence, risk factors and territories, prophylactic measures.

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Pavel A. Mochalkin, e-mail: dezufa@dez-ufa.ru.

Citation: Mochalkin P.A., Mochalkin A.P., Stepanov E.G., Farvazova L.A. Tactics of Non-Specific Prophylaxis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Republic of Bashkortostan in 2012–2017. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2018; 2:73–78. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-73-78

Начиная с 1957 г. на территории Республики Башкортостан сохраняется напряженная эпидемиологическая обстановка по геморрагической лихорадке с почечным синдромом (ГЛПС) [2]. Для снижения уровня заболеваемости широко применяют поселковую, полевую дератизацию и дезинфекцию с привлечением средств из бюджета Республики Башкортостан [4, 11]. Однако, несмотря на высокую эффективность профилактических работ на локальных участках (барьерная и поселковая дератизация), численность грызунов в зонах обработок быстро восстанавливается, что сопровождается возникновением новых спорадических случаев заболеваемости ГЛПС [3, 8]. В 2010 г. на территории Уфы внедрена новая тактика неспецифической профилактики ГЛПС, основанная на применении дифференцированного подхода к территориям с различным риском заражения [5]. При этом основной акцент сделали на концентрации дезинфектологических работ (в том числе дератизации и дезинфекции) на участках с высоким и очень высоким риском заражения ГЛПС [7]. **Целью** настоящей работы явилось обобщение опыта применения дифференцированного подхода к территориям с различным риском заражения для стабилизации уровня заболеваемости ГЛПС в Уфе и Республике Башкортостан в целом. В ходе выполнения исследования решены задачи по эпидемиологической дифференциации энзоотичных по ГЛПС территорий республики, определены основные факторы, территории и контингенты риска заражения.

Материалы и методы

Для анализа использованы архивные эпизоотологические и эпидемиологические данные Управления Роспотребнадзора по Республике Башкортостан, ГБУЗ «Республиканский центр дезинфекции» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан» за период 2012–2017 гг., а также официальной статистики Роспотребнадзора, в том числе Федерального центра гигиены и эпидемиологии и формы № 1 государственной статистики «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Основным методом исследования стал эпидемиологический анализ. Анализ пространственного распределения заболеваемости ГЛПС проводили, учитывая административное деление Республики Башкортостан и Уфы. Статистическая обработка данных и полу-

ченных результатов проводилась с использованием пакета стандартных приложений Microsoft Office и Statistica 8.0.

Результаты и обсуждение

Заболеваемость ГЛПС в Республике Башкортостан, ассоциирована с вирусом *Hantaan*, основным резервуаром которого в природных очагах и источником заражения людей является рыжая полевка [9, 10]. В многолетнем аспекте крупные подъемы эпидемических проявлений ГЛПС на территории Республики Башкортостан имеют место раз в 4–5 лет [2, 6]. В 2012–2017 гг. значительный подъем заболеваемости ГЛПС отмечен в 2014–2015 гг. В сезонном аспекте в 2012–2017 гг. подъемы заболеваемости ГЛПС среди городского населения Республики Башкортостан отмечены в период с августа по декабрь с выраженными пиками в июле–сентябре и ноябре–декабре [6, 8]. Заражения происходят, в основном, при посещении лесных массивов (68 %), в бытовых условиях (29,2), в коллективных садах, огородах (2), при сельскохозяйственных работах (0,3), в производственных условиях (0,3). В структуре заболеваемости ГЛПС в Республике Башкортостан наибольшую долю занимают взрослые старше 20 лет (92,6 %), дети до 14 лет (2,5), подростки 15–19 лет (4,8). Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 77,7 и 22,3 % соответственно [1, 6].

В 2012–2017 гг. в Республике Башкортостан ГЛПС заболело 9832 человека (в среднем 1639 случаев заражения в год). Наибольшая эпидемическая активность природных очагов имела место в лесостепной зоне, где зарегистрировано 8247 случаев заражения (83,9 % от общего числа). Соотношение количества случаев заражения среди городского и сельского населения на территории лесостепной зоны составило 50,7 и 33,2 %. При этом в 2012–2017 гг. общее число случаев заражения ГЛПС среди городского населения на территории республики составляет 5182 (52,7 %). Последнее позволяет считать, что в настоящее время в природных очагах ГЛПС на территории Республики Башкортостан, основными контингентами риска являются городские жители.

Наиболее сложная эпидемиологическая обстановка имела место на территории Уфы, где среднееголетний показатель заболеваемости достигал 50,0 на 100 тыс. населения, а общее число больных ГЛПС составило 3366 человек (34,2 % от всей заболеваемости на территории республики).

Таблица 1/Table 1

Число случаев заражения ГЛПС в 2012–2017 гг.
Rate of epidemic activity of natural HFRS foci in the Republic of Bashkortostan in 2012–2017

Год	Республике Башкортостан (РБ)			Уфа			Российская Федерация (РФ)	
	Абс.	ИП	% от общего числа случаев заражения в РФ	Абс.	ИП	% от общего числа случаев заражения в РБ	Абс.	ИП
2012	1590	39,1	23,4	387	36,0	24,3	6794	4,6
2013	607	14,9	14,1	248	22,8	40,9	4320	3,1
2014	3318	81,5	29,1	1063	96,1	32,0	11395	7,6
2015	1614	39,6	17,5	616	55,2	38,2	9201	6,8
2016	1398	34,4	23,2	563	50,2	40,3	6021	4,1
2017	1305	32,1	15,7	489	43,4	37,5	8298	5,7
Итого:	9832	40,3	21,4	3366	50,0	34,2	46029	5,2

Соответственно в 2012–2017 гг. среднегодовой показатель заболеваемости равнялся 40,3 на 100 тыс. населения, а общая доля случаев заражения в Республике Башкортостан составила 21,4 % от заболеваемости на всей территории Российской Федерации (табл. 1).

В целях стабилизации заболеваемости ГЛПС в Республике Башкортостан ежегодно проводится комплекс профилактических (противоэпидемических) мероприятий, в котором ведущее место занимает истребление грызунов. В первую очередь проводится барьерная дератизация территорий, расположенных в окрестностях крупных городов и сельских населенных пунктов, в которых отмечен высокий уровень заболеваемости ГЛПС, а также мест массового отдыха населения, оздоровительных учреждений (летние детские оздоровительные лагеря, детские дачи, детские спортивные, военно-спортивные, туристические базы, пансионаты, дома отдыха, санатории) и вокруг коллективных садов. Профилактические мероприятия направлены на защиту городского населения в основном в периоды выраженного роста интенсивности контактов горожан с природными очагами ГЛПС.

В 2010 г. для определения участков очень высокого и высокого риска заражения в Уфе выпол-

нена оценка пространственных особенностей распределения показателей заболеваемости ГЛПС [5]. Согласно выполненной оценке общая площадь территорий с очень высоким и высоким риском заражения в границах Уфы составляет 15000 га (19,6 %) от общей городской территории. В 2010–2012 гг. для стабилизации уровня заболеваемости ГЛПС на территории города общий объем профилактических мероприятий на этих территориях увеличен с 13692 га до 23000 га. При этом внедрена в практику большая кратность (весна, лето, осень) и интенсивность (барьерная, сплошная, экстренная, поселковая дератизация, поселковая и полевая очаговая дезинфекция) неспецифических профилактических работ на территориях с очень высокой и высокой потенциальной эпидемической опасностью (табл. 2).

Проведение барьерной и поселковой дератизации и дезинфекции на участках очень высокого и высокого рисков заражения в весенний период (апрель–май) предупреждает рост численности и инфицированности рыжей полевки в стадиях переживания, а также снижает риски заражения городского населения при их первых посещениях дачных участков после зимнего периода. Учитывая высокую интенсивность летнего размножения рыжей полевки, для предупреждения возникновения очагов ее высокой

Таблица 2/Table 2

Объем дератизации на территории Уфы и Республики Башкортостан (2012–2017 гг.).

Scope of deratization in the territory of Ufa city in 2012–2017

Территории риска и время обработок	Объем дератизации, га					
	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Парки и скверы Уфы						
- весна	5442	6000	6000	6304,84	6304,84	6304,84
- лето	3334	4000	4000	4000	4000	4000
- осень	5442	6000	6000	6304,84	6304,84	6304,84
Коллективные сады в пригородной зоне Уфы						
- весна	4400	4400	4400	4095,16	4095,16	4095,16
- осень	4400	4400	4400	4095,16	4095,16	4095,16
Общая площадь барьерной дератизации в окрестностях населенных пунктов Республики Башкортостан	43874	56688	45000	56606	69701	49575

численности и инфицированности, нами обоснована необходимость проведения повторных обработок территорий с высокой потенциальной эпидемической опасностью. Для предупреждения миграций грызунов из открытых биотопов в постройки и жилье человека с наступлением холодов на территории Уфы и ее окрестностях проводится полевая дератизация в осенний период. Выполненная оптимизация тактики проведения профилактических мероприятий в очагах ГЛПС в Уфе (2012–2017 гг.) позволила ликвидировать условия для возникновения групповых заболеваний, уменьшить риск заражения населения в лесопарковой зоне до единичных случаев и снизить с высокого до среднего уровня среднегодовую заболеваемость.

В 2012–2017 гг. в Уфе на фоне увеличения объемов профилактических работ до 24,8 тыс. га отмечено снижение заболеваемости ГЛПС (по сравнению с 2005–2009 гг.) с 119,1 до 50,0 на 100 тыс. населения (в среднем на 660 больных в год). Применяемая тактика профилактических работ позволяет контролировать численность грызунов на участках очень высокого и высокого рисков заражения на уровне от 2,0 до 3,0 % попаданий в орудия лова и тем самым обеспечивает стабилизацию заболеваемости ГЛПС в Уфе.

Учитывая высокую противоэпидемическую эффективность тактики неспецифической профилактики ГЛПС, основанной на дифференцированном подходе к территориям с разным риском заражения, нами также выполнена оценка пространственных особенностей распределения показателей заболеваемости ГЛПС на всей территории Республики Башкортостан. Соответственно, для дифференциации территорий республики по рискам заражения в 2012–2017 гг., проанализированы ежегодные данные по заболеваемости в 54 районах РБ. Эпидемиологическое районирование очаговых территорий выполнено путем объединения отдельных районов, характеризующихся различными уровнями показателей заболеваемости ГЛПС, в четыре основные группы (высокого, среднего, низкого и очень низкого) (табл. 3).

К территориям с высоким риском заражения отнесено семь районов (Аскинский, Благовещенский, Миякинский, Мишкинский, Нуримановский, Татышлинский, Уфимский), где уровень заболеваемости составлял 80–100 и выше на 100 тыс. населения,

то есть в 2–3 раза (и более) выше среднемноголетнего значения по Республике Башкортостан в период 2012–2017 гг. (40,3 на 100 тыс. населения). В границах этих районов в 2012–2017 гг. зарегистрировано 4946 случаев заражения ГЛПС, в том числе среди сельского населения – 1580 (31,9 %) и городского – 3366 (68,1 %) случаев (Уфа). Существенно, что на территории районов зарегистрировано 50,3 % всех случаев заражения ГЛПС в Республике Башкортостан.

К группе территорий со средним риском заражения отнесено четыре района (Караидельский, Туймазинский, Чишминский, Янаульский), где среднемноголетние показатели заболеваемости ГЛПС в 2012–2017 гг. составляли 50–70 на 100 тыс. населения. Всего здесь зарегистрировано 1565 случаев заражения ГЛПС (15,9 % от всех случаев заражения в Республике Башкортостан), в том числе: среди сельского населения – 946 случаев; среди городского – 619 (г. Туймазы – 155, г. Октябрьский – 464).

Особо подчеркнем, что в границах административных районов, отнесенных выше к территориям с высоким и средним риском заражения ГЛПС, в 2012–2017 гг. общее количество заражений ГЛПС составило 6511 случаев, то есть более 66,2 % от всех случаев заражения на территории РБ в этот период. Причем наиболее сложная эпидемиологическая обстановка ежегодно складывалась в городах с высокой плотностью населения, расположенных, в основном, вблизи пойменных лесных массивов: Уфа (3366 случаев), Стерлитамак (594), Октябрьский (464), Кумертау (158), Туймазы (155) и др. При этом в границах административных районов, отнесенных к территориям с высоким и средним риском заражения ГЛПС, среди сельского населения зарегистрировано 2526 (38,8 %) случаев заболеваний, а среди городского – 3985 (61,2 %).

Применение дифференцированного подхода к территориям с различным риском заражения при проведении профилактических мероприятий открывает перспективу стабилизации уровня заболеваемости ГЛПС в Республике Башкортостан. Подчеркнем, что именно за счет значительного повышения кратности и интенсивности профилактических (противоэпидемических) мероприятий на участках очень высокого и высокого риска заражения в Уфе, начиная с 2012 г., удалось ликвидировать групповую заболеваемость в

Таблица 3/Table 3

Дифференциация энзоотичной по ГЛПС территории Республики Башкортостан по риску заражения в 2012–2017 гг.
Differentiation of enzootic as regards HFRS territory of the Republic of Bashkortostan by the risk of HFRS contracting in 2012–2017

Уровень риска заражения	Число районов	Общая площадь районов, км ² / %	Показатели заболеваемости на 100 тыс.	Всего заболеваний, абс.	Заболеваний в городе, % от общего	Заболеваний в селе, % от общего
Высокий	7	14096 / 9,8	80–100 и выше	4946	3366 (34,2)	1580 (16,1)
Средний	4	10028 / 7,0	50–70	1565	619 (6,3)	946 (9,6)
Низкий	12	25263 / 17,6	30–49	1824	724 (7,4)	1100 (11,2)
Очень низкий	31	94213 / 65,6	0,0–29	1497	473 (4,8)	1024 (10,4)
Итого:	54	143600 / 100	-	9832	5182 (52,7)	4650 (47,3)

местах массового отдыха людей, а также довести до единичных случаев заражения в коллективных садах, принадлежащих городу [4, 5]. Для распространения этого уникального опыта на все территории Республики Башкортостан, характеризующиеся высоким риском заражения, необходимо значительно увеличить объемы профилактических мероприятий. Подчеркнем, что в 2012–2017 гг. общий объем ежегодной барьерной дератизации варьировал в пределах от 43874 (2012 г.) до 69701 га (2016), из которых в Уфе площадь обработок на участках очень высокого и высокого риска заражения по годам составляла от 23018 (2012) до 24800 га (2017). При этом наиболее оптимальными сроками для проведения профилактических мероприятий (полевая и поселковая дератизация, дезинфекция) на территории всей республики являются позднеосенний (октябрь–ноябрь), ранневесенний (апрель–май) и летний (июнь–август) временные периоды. Полученные результаты дифференциации территории Республики Башкортостан по уровню заболеваемости ГЛПС представляют большой эпидемиологический интерес для оценки общей численности контингентов высокого риска заражения, а также определения объемов их вакцинации при внедрении в практику эпиднадзора этой инфекции специфической профилактики [9].

В 2017 г. для стабилизации уровня заболеваемости ГЛПС на территории Республики Башкортостан разработан «План комплексных мероприятий по стабилизации заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) населения Республики Башкортостан в 2017 г.», который утвержден руководителем Роспотребнадзора А.Ю.Поповой 31.03.2017 г. При этом основной акцент сделан именно на применении дифференцированного подхода к территориям, характеризующимся различными рисками заражения. В частности одной из главных задач является обеспечение приоритетности проведения профилактических мероприятий на территории Уфы и Уфимского, Аскинского, Благовещенского, Миякинского, Мишкинского, Нуримановского, Татышлинского административных районов, где ежегодно отмечается напряженная эпидемиологическая обстановка, а общее число случаев заражения в 2012–2017 гг. составляет 50,5 % от всей заболеваемости на территории Республики Башкортостан. При этом тактика неспецифической профилактики в первую очередь должна учитывать время максимального риска заражения городского населения. Профилактические мероприятия должны быть направлены на защиту конкретных контингентов высокого риска заражения и носить упреждающий характер, то есть выполняться в сроки предшествующие периодам усиления интенсивности контактов и плотности населения на территориях, характеризующихся высоким риском заражения.

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

Список литературы

1. Алехин Е.К., Камиллов Ф.Х., Хунафина Д.Х., Валишин Д.А., Шайхуллина Л.Р., Мурзабаева Р.Т., Галиева А.Т., Бурганова А.Н., Хабелова Т.А., Старостина В.И., Сыртланова Г.Р. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2013; 8(5):24–31.
2. Магазов Р.Ш., редактор. История изучения и современное состояние проблемы ГЛПС в Республике Башкортостан. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики. Уфа: Гилем; 2006. С. 5–15.
3. Матросов А.Н., Тарасов М.А., Кузнецов А.А., Шилов М.М., Яковлев С.А., Толоконникова С.И., Попов Н.В., Кутырев В.В. Защитная дератизация окрестностей населенных пунктов в природных очагах зоонозов на территории России. *Дезинфекционное дело*. 2005; 3:48–51.
4. Минин Г.Д., Коробов Л.И., Валева В.Т., Рожкова Е.В. Организация неспецифической профилактики ГЛПС на эндемичной территории в Республике Башкортостан. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013; 2:50–3.
5. Мочалкин П.А., Рябов С.В., Мочалкин А.П., Шутова М.И., Матросов А.Н., Тарасов М.А. Неспецифическая профилактика геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Республике Башкирия. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2010; 2:35–42.
6. Мочалкин П.А., Мочалкин А.П., Степанов Е.Г., Фарвазова Л.А., Попов Н.В. Пространственные особенности заболеваемости ГЛПС на территории Республики Башкортостан в 2010–2015 гг. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16(4):81–6.
7. Попов Н.В., Топорков В.П., Сафронов В.А., Кузнецов А.А., Рябов С.В., Санджиев Д.Н., Кутырев В.В. Современные направления снижения уровня заболеваемости природно-очаговыми инфекционными болезнями на территории Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2013; 5:15–7.
8. Такаев Р.М., Кучимова Н.А., Мавлютов О.М. Профилактика инфекционных заболеваний в Республике Башкортостан. *Дезинфекционное дело*. 2009; 3:37–39.
9. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д., Коротина Н.А., Окулова Н.М., Мутных Е.С., Иванов А.П., Ишмухаметов А.А., Юничева Ю.В., Пиликова О.М., Морозов В.Г., Транквиловский Д.В., Городин В.Н., Бахтина В.А., Соцкова С.Е. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; 15(3):23–34.
10. Транквиловский Д.В., Царенко В.А., Жуков В.И. Современное состояние эпизоотологического мониторинга за природными очагами инфекций в Российской Федерации. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2016; 2:19–24.
11. Шестопалов Н.В. Задачи дезинфекции, дезинсекции и дератизации в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия человека. *Дезинфекционное дело*. 2004; 4:20–4.

References

1. Alekhin E. K., Kamilov F. Kh., Khunafina D. Kh., Valishin D. A., Shaikhullina L. R., Murzabaeva R. T., Galieva A. T., Burganova A. N., Khabelova T. A., Starostina V. I., Syrtlanova G. R. [Hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Meditsinskii Vestnik Bashkortostana*. 2013; 8(5):24–31.
2. Magazov R. Sh., Minin G. D., Khunafina D. Kh., Stepanenko A. G., [The history of studies and current state of affairs as regards HFRS in the Republic of Bashkortostan. Hemorrhagic fever with renal syndrome: relevant issues of epidemiology pathogenesis, diagnostics, treatment, and prophylaxis]. Ufa: Gilem; 2010; P. 5–15.
3. Matrosov A. N., Tarasov M. A., Kusnetsov A. A., Shilov M. M., Yakovlev S. A., Tolokonnikova S. I., Popov N. V., Kutyrev V. V. [Protective deratization of residential area surroundings situated in natural foci of zoonoses in the territory of Russia]. *Dezinfektsionnoe Delo*. 2005; 3:48–51.
4. Minin G. D., Korobov L. I., Valeev V. T., Rozhkova E. V. [Organization of non-specific prophylaxis of hemorrhagic fever with renal syndrome in the endemic territory in the Republic of Bashkortostan]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. 2013; 2:50–3.
5. Mochalkin P. A., Ryabov S. V., Mochalkin A. P., Shutova M. I., Matrosov A. N., Tarasov M. A. Nonspecific Prophylaxis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Republic of Bashkortostan]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2010; 2:35–42.
6. Mochalkin P. A., Mochalkin A. P., Stepanov E. G., Farvasova L. A., Popov N. V. [Spatial peculiarities of distribution of HFRS morbidity rates in the territory of the Republic of Bashkortostan in 2010–

2015]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2017; 16(4):81–6.

7. Popov N.V., Toporkov V.P., Safronov V.A., Kuznetsov A.A., Ryabov S.V., Sandzhiev D.N., Kutyrev V.V. [Modern trends in the reduction of morbidity rates of natural-focal infectious diseases in the territory of the Russian Federation]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Aktualnye Voprosy*. 2013; 5:15–7.

8. Takaev R.M., Kuchimova N.A., Mavlyutov O.M. [Prophylaxis of infectious diseases in the Republic of Bashkortostan]. *Dezinfektsionnoe delo*. 2009; 3:37–9.

9. Tkachenko E.A., Bernshtein A.D., Okulova N.M., Ivanov A.P., Ishmukhametov A.A., Pilikova O.M., Trankvilevskii D.V., Baktina V.A. [Hemorrhagic fever with renal syndrome (history, problems, and prospects of studies)]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2016; 15(3):23–33.

10. Trankvilevskii D.V., Tsarenko V.A., Zhukov V.I. [Current condition of epizootiological monitoring over natural focal infections in the Russian Federation]. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*. 2016; 2:19–24.

11. Shestopalov N.V. [The role of disinfection, disinsection, and deratization in the provision of sanitary-epidemiological welfare of the population]. *Dezinfektsionnoe Delo*. 2004;4:20–4.

Authors:

Mochalkin P.A., Mochalkin A.P. Republican Center of Disinfection, the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan. 127/1, Mingazheva St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450005, Russian Federation. E-mail: dezufa@dez-ufa.ru.

Stepanov E.G., Farvazova L.A. Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Bashkortostan. 58, R.Zorge St., Ufa, Republic of Bashkortostan, 450054, Russian Federation.

Об авторах:

Мочалкин П.А., Мочалкин А.П. Республиканский центр дезинфекции Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Российская Федерация, 450005, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Мингажева, 127/1. E-mail: dezufa@dez-ufa.ru.

Степанов Е.Г., Фарвазова Л.А. Управление Роспотребнадзора по Республике Башкортостан. Российская Федерация, 450054, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Р.Зорге, 58. E-mail: rpnrb@02.rospotrebnadzor.ru.

Поступила 01.06.18.

Принята к публ. 04.06.18.

DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-79-83

УДК 618.98:579.842.23+595.775(571.15)

Е.Г.Оглодин¹, Е.Г.Токмакова², К.А.Никифоров¹, А.В.Денисов³, Н.А.Шарапова¹, Г.А.Ерошенко¹**СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ ЭНТОМОПАРАЗИТИЧЕСКИХ НЕМАТОД, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БЛОХ В ГОРНО-АЛТАЙСКОМ ВЫСОКОГОРНОМ ПРИРОДНОМ ОЧАГЕ ЧУМЫ**¹ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация;²ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока», Иркутск, Российская Федерация; ³ФКУЗ «Алтайская противочумная станция», Горно-Алтайск, Российская Федерация

Цель исследования – изучение энтомопаразитических нематод из блох грызунов, собранных в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы в 2016–2017 гг., с определением их систематической принадлежности. **Материалы и методы.** Представлены результаты морфологического и генетического анализа энтомопаразитических нематод-паразитов блох *Amphipsylla primaris primaris* плоскочерепных полевок *Alticola strelzovi*, блох *Rhadinopsylla li transbaicalica* даурской пищухи *Ochotona dauurica*, блох *Rhadinopsylla dahurica*, собранных с входов в норы грызунов. **Результаты и выводы.** Определены нуклеотидные последовательности спейсерной области ITS2 рибосомного оперона энтомопаразитических нематод трех видов блох: *Amphipsylla primaris primaris*, *Rhadinopsylla li transbaicalica*, *R. dahurica*. На основе сравнительного филогенетического анализа и выявленного высокого процента гомологии нуклеотидных последовательностей ITS2 области рибосомного оперона (92–99 %) установлена их принадлежность к видам *Rubzovinema* spp. и близкое родство с ранее предложенным нами полигостальным видом *Rubzovinema polyxenica* из блох *C. tesquorum*, *A. rossica* и *C. secundus* из Волго-Уральского степного очага чумы. Впервые выявлена отдельная ветвь эволюции энтомопаразитических нематод – паразитов блох, представленная *Rubzovinema* spp. Установлено широкое распространение нематод *Rubzovinema* spp. в биотопосах степной зоны России в Прикаспии и Горном Алтае.

Ключевые слова: энтомопаразитические нематоды блох грызунов, систематическая принадлежность, очаги чумы.

Корреспондирующий автор: Оглодин Евгений Геннадьевич, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Оглодин Е.Г., Токмакова Е.Г., Никифоров К.А., Денисов А.В., Шарапова Н.А., Ерошенко Г.А. Систематическая принадлежность энтомопаразитических нематод, выделенных от блох в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:79–83. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-79-83

E.G.Oglodin¹, E.G.Tokmakova², K.A.Nikiforov¹, A.V.Denisov³, N.A.Sharapova¹, G.A.Eroshenko¹**Taxonomic Position of Entomoparasitic Nematodes Isolated from Fleas in Gorno-Altai High-Mountain Natural Plague Focus**¹Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation; ²Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, Irkutsk, Russian Federation; ³Altai Plague Control station, Gorno-Altai, Russian Federation

Objective of the study was to investigate entomoparasitic nematodes from rodent fleas, collected in Gorno-Altai high-mountain natural plague focus in 2016–2017, with identification of their taxonomic status. **Materials and methods.** Given are the results of morphological and genetic analysis of entomoparasitic nematodes – parasites of fleas *Amphipsylla primaris primaris* living on flat-headed high-mountain voles *Alticola strelzovi*, fleas *Rhadinopsylla li transbaicalica* of Daurian pika *Ochotona dauurica*, fleas *Rhadinopsylla dahurica*, collected at the burrows of the rodents. **Results and conclusions.** Identified have been nucleotide sequences of ITS2 spacer region of ribosomal operon in entomoparasitic nematodes of three flea species: *Amphipsylla primaris primaris*, *Rhadinopsylla li transbaicalica*, and *Rhadinopsylla dahurica*. Based on comparative phylogenetic analysis and identified high percentage of homology of the stated nucleotide sequences (92–99 %), appurtenance to *Rubzovinema* spp. species and close relation to earlier proposed by us multi-host species *Rubzovinema polyxenica* from *C. tesquorum*, *A. rossica*, and *C. secundus* fleas from Volga-Ural steppe plague focus has been established. For the first time ever separate branch of evolution of entomoparasitic nematodes – flea parasites, represented by *Rubzovinema* ssp., has been identified. Determined has been wide spread of *Rubzovinema* ssp. nematodes in biocenoses of steppe zone of Russia across Precaspian territory and Altai Mountains.

Key words: entomoparasitic nematodes of rodent fleas, taxonomic position, plague focus.

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Evgeny G. Oglodin, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Oglodin E.G., Tokmakova E.G., Nikiforov K.A., Denisov A.V., Sharapova N.A., Eroshenko G.A. Taxonomic Position of Entomoparasitic Nematodes Isolated from Fleas in Gorno-Altai High-Mountain Natural Plague Focus. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 2:79–83. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-79-83

Носителями чумы в природе являются свыше 233 видов млекопитающих, а переносчиками – 162

вида блох [3, 5]. Активность эпизоотического процесса в природных очагах чумы, наряду с другими

показателями, определяется численностью блох. Они обеспечивают перенос возбудителя *Yersinia pestis* между грызунами (классическая схема: грызун–блоха–грызун), способствуя развитию эпизоотий. В свою очередь на численность блох оказывают влияние паразитирующие в них нематоды. Зараженность некоторых видов может достигать 35 % [8]. Энтомопаразитические нематоды вызывают кастрацию и гибель блох. Они являются естественными регуляторами численности блох в природе, и, как следствие, важным компонентом экосистем природных очагов чумы. Недавно была разработана гипотеза «вертикальной трансмиссии» чумы, в соответствие с которой энтомопаразитические нематоды играют важную роль в переносе возбудителя чумы из почвенной биоты в наземный биоценоз, инициируя начало эпизоотий чумы в природных очагах [1, 4, 6, 7].

Нематоды, паразитирующие в блохах, относятся к отряду *Tylenchida*. Они до сих пор остаются малоисследованной группой энтомопаразитических нематод. В том числе скудны и противоречивы данные по описанию видов нематод-паразитов блох, распространенных на территории природных очагов чумы в России. По данным литературы, все описанные виды энтомопаразитических нематод относятся к моно- или олигоксенным видам, паразитирующим на одном или двух видах хозяев. Для нематод-паразитов блох также характерна строгая гостальная специфичность [11]. Однако недавно нами при исследовании энтомопаразитических нематод, выделенных на границе Волго-Уральского степного очага и Саратовской области от различных видов блох грызунов, были получены данные, противоречащие общепринятому мнению о строгой хозяйской специфичности нематод, паразитирующих в блохах. Впервые описана полигостальная нематода, встречающаяся в блохах, по крайней мере, пяти неродственных между собой видов: *Citellophilus tesquorum*, *Amphipsylla rossica*, *Ctenophthalmus secundus*, *Neopsylla setosa*, *Frontopsylla semura*, которые являются переносчиками чумы в очагах; описаны морфометрические характеристики паразитических самок и личинок, а также особенности жизненного цикла этой энтомопаразитической нематоды. По комплексу признаков установлена принадлежность обнаруженной поликсенной нематоды к роду *Rubzovinema* [*Tylenchida*: *Neotylenchidae*]. К нему относится единственный описанный ранее вид *R. ceratophylla* (И.А.Рубцов, М.А.Самуров, 1981), для которого, по мнению О.В.Слободянюк (1991), характерна моногостальная специфичность для блох *Citellophilus tesquorum*, распространенных на малом суслике в природных очагах чумы Прикаспия [9]. Выявленный нами новый полигостальный вид энтомопаразитических нематод было предложено называть *Rubzovinema polyxenica* [2, 10]. Зараженность этим паразитом в популяции блох достигала 21 %, что, несомненно, может оказывать влияние на их

численность. Высказано предположение о том, что новый поликсенный вид способен влиять на численность популяции блох, а, следовательно, и на динамику эпизоотических процессов в природных очагах чумы. Проведено секвенирование последовательностей генов рибосомного оперона нематоды *R. polyxenica*, которые были введены в международную базу данных NCBI GenBank как *Rubzovinema* spp. Ранее в этой базе последовательности энтомопаразитических нематод, включая *R. ceratophylla*, отсутствовали. В то же время данные по нуклеотидным последовательностям рибосомного оперона очень важны для установления систематической принадлежности нематод, поскольку существуют большие трудности анализа нематод по морфометрическим данным и по стадиям их жизненного цикла. Систематическая принадлежность многих нематод нуждается в пересмотре на основе более надежных данных генетического анализа. Возможно, это также приведет к изменению установившегося мнения о строгой хозяйской специфичности энтомопаразитических нематод, паразитирующих в блохах.

Для расширения сведений нами проведено исследование нематод, выделенных от блох грызунов в Горно-Алтайском высокогорном очаге чумы. **Целью** исследования явилось определение систематической принадлежности выделенных от блох энтомопаразитических нематод на основе секвенирования участков нуклеотидной последовательности рибосомного оперона. С учетом полученных данных установлена принадлежность выделенных энтомопаразитических нематод к *Rubzovinema* spp.

Материалы и методы

Материал для исследований собран в Кош-Агачском районе Горно-Алтайского высокогорного очага чумы в период с 10 по 23 августа 2016 г. и с 21 августа по 18 сентября 2017 г. Просмотр и вскрытие блох осуществляли, как описано ранее [2]. Освободившихся из гемоцеля самок и личинок паразитических нематод собирали в микропробирки с глицерином для консервации и последующего выделения ДНК.

ДНК нематод для генетических исследований получали с помощью набора для выделения ДНК «АмплиПрайм® ДНК-сорб-АМ» в соответствии с инструкцией производителя. При постановке ПЦР использовали праймеры 58d1 и 28r1 на последовательность спейсерного участка ITS1 (internal transcribed spacers) ITS2 [10]. Для проведения ПЦР использовали набор Биомастер LR HS-ПЦР (ООО «Биолабмикс», Новосибирск). Секвенирование полученных в ПЦР фрагментов проводили на генетическом анализаторе «Applied Biosystems 3500xL». Анализ полученных последовательностей выполняли при помощи программ Mega 7.0 и алгоритма BLAST.

Филогенетический анализ выполняли путем сравнения полученных последовательностей ITS2

рибосомного оперона с аналогичными последовательностями нематод из базы данных NCBI GenBank. Для выравнивания нуклеотидных последовательностей использовали программу ClustelW. Для построения дендрограмм применяли программное обеспечение Ugene и алгоритм Maximum Likelihood.

Результаты обсуждения

В исследовании изучено 582 экземпляра блох, в том числе 257, выделенных в 2016 г., и 325 – в 2017 г. Спектр блох, пораженных нематодами, оказался достаточно широк. Зараженность энтомопаразитическими нематодами в 2016 г. выявлена у блох *Paradoxopsyllus scorodumovi* (от серого сурка *Marmota baibacina*), *Rhadinopsylla dahurica* (от длиннохвостого суслика *Spermophilus undulatus*), *Rhadinopsylla li transbaicalica* (от длиннохвостого суслика), *Amphipsylla primaris primaris* и *Frontopsylla hetera* (с плоскочерепных полевок *Alticola strelzovi*). В 2017 г. энтомопаразитические нематоды обнаружены у блох *Oropsylla silantiewi* (алтайский сурок *M. baibacina*), *R. dahurica* (длиннохвостый суслик *S. undulatus*, входы нор), *R. li transbaicalica* (пищуха даурская *Ochotona dauurica*), *Amphalius runatus* (монгольская пищуха *Ochotona pallasii*), *Frontopsylla frontalis baikal* (входы нор). Таким образом, нематоды выявлялись у восьми видов блох, распространенных в Горном Алтае.

Нами проведено выборочное исследование паразитических нематод, выделенных от блох (таблица). Для анализа отобраны образцы материала с нематодами из трех разных блох – *A. primaris primaris* от плоскочерепных полевок (2016), *R. hadinopsylla li transbaicalica* от даурской пищухи (2016) и от *R. dahurica* из входов в норы грызунов (2017). Места сбора образцов отмечены на карте (рис. 1).

При исследовании трех зараженных блох, выбранных в качестве образцов, в полости тела блох наблюдалось от 1 до 4 гигантских паразитических самок и большое количество личинок (больше сотни). В блохах отмечен только один тип половозрелых особей – паразитические инвазивные самки. Исходя из этого можно предположить, что в блохе выявленные нематоды проходят только одну паразитическую стадию, в то время как другие стадии жизненного цикла (одна или несколько) проходят вне хозяина.

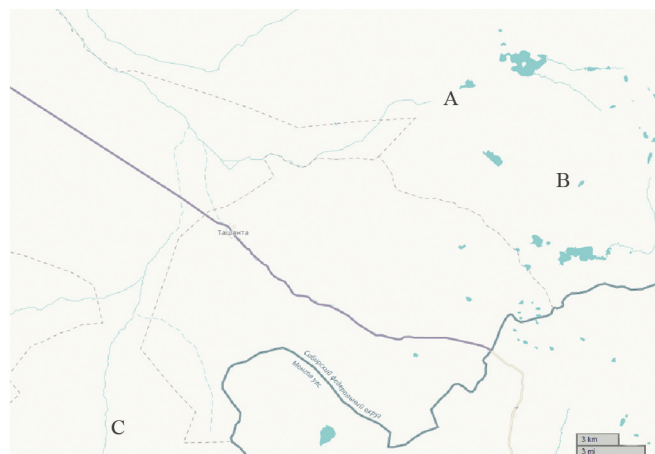


Рис. 1. Точки сбора блох, зараженных энтомопаразитическими нематодами, в Кош-Агачском районе Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы:

A – блоха *Amphipsylla primaris primaris* (2016, плоскочерепные полевки); B – *Rhadinopsylla li transbaicalica* (2016, даурская пищуха); C – *Rhadinopsylla dahurica* (2017, входы нор)

Fig. 1. Sites of flea collection, infected with entomoparasitic nematodes, in Kosh-Agach District of Gorno-Altai high-mountain natural plague focus:

A – *Amphipsylla primaris primaris* (2016, flat-headed voles); B – *Rhadinopsylla li transbaicalica* (2016, Daurian pika); C – *Rhadinopsylla dahurica* (2017, at burrow entrances).

Молекулярно-генетический и филогенетический анализ выделенных паразитических нематод. Для определения систематической принадлежности выделенных энтомопаразитических нематод проведено секвенирование наиболее вариабельного (и высокоинформативного) участка рибосомного оперона – спейсерной области ITS2. Для амплификации ITS2 использовали праймеры 58d1 и 28r1 [10]. Полученные ПЦР фрагменты размером 700 п.н. секвенировали и сравнивали с последовательностями ITS2 области других нематод из базы данных NCBI GenBank (рис. 2). В анализ взяты последовательности изолятов, филогенетически наиболее близких энтомопаразитическим нематодам [11].

В результате выявлено высокое сходство последовательностей ITS2 из образцов ДНК нематод из Горного Алтая и *Rubzovinema* spp., ранее выделенных нами в Волго-Уральском степном очаге чумы (таблица). Данная область рибосомного оперона энтомопатогенной нематоды из блохи *A. primaris primaris* имела 99 % гомологии при 100 % покрытии

Происхождение и филогения энтомопаразитических нематод, выделенных в Горно-Алтайском высокогорном очаге в 2016–2017 гг.

Origin and phylogeny of entomoparasitic nematodes, isolated in Gorno-Altai high-mountain focus in 2016–2017

Вид блохи	Источник	Место сбора в Кош-Агачском районе Республики Алтай	Филогенетическая принадлежность. Покрытие/гомология по участку ITS2 нематоды <i>Rubzovinema</i> spp. № KF1552 83.1 GenBank
<i>Amphipsylla primaris primaris</i>	Плоскочерепная полевка <i>Alticola strelzovi</i>	Вершина Уландрыка, точка 1, координаты: E 89.020023°, N 49.537303°	100 % / 99 %
<i>Rhadinopsylla li transbaicalica</i>	Даурская пищуха <i>Ochotona dauurica</i>	834,2 Богуты, т. 5, координаты: E 89.45944°, N 49.76697°	100 % / 95 %
<i>Rhadinopsylla dahurica</i>	Входы нор	834,1 Юстыд т. 2, координаты: E 89.317333°, N 49.758998°	100 % / 92 %

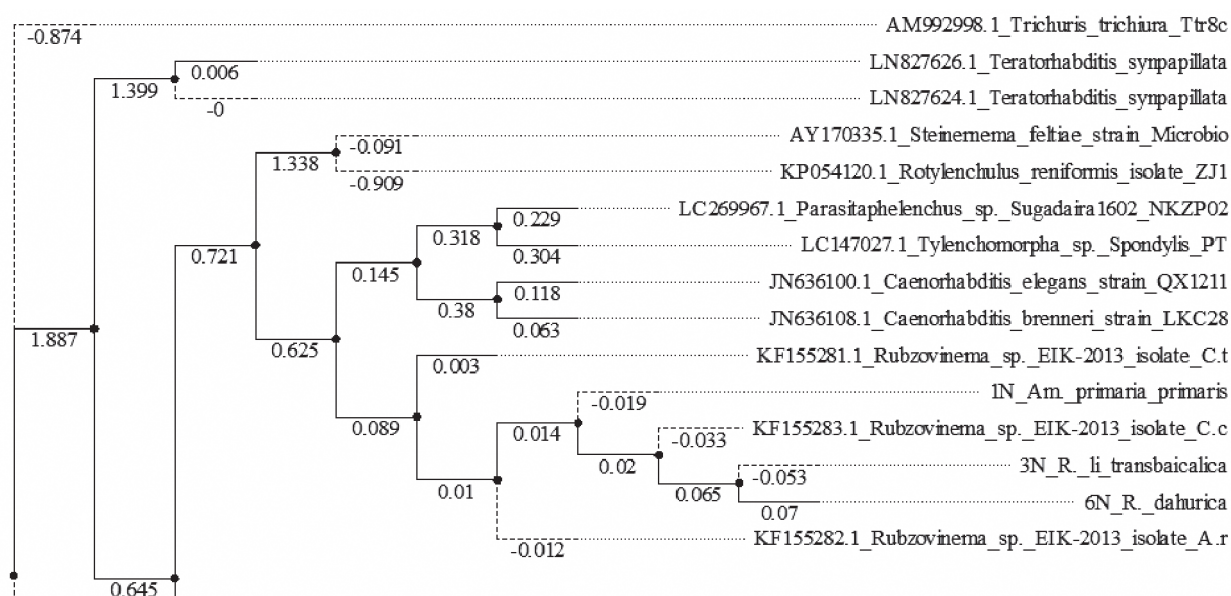


Рис. 2. Филогения энтомопаразитических нематод *Rubzovinema* spp., выделенных в Горно-Алтайском высокогорном очаге от блох *A. primaris primaris* (2016), *R. li transbaicalica* (2016) и *R. dahurica* (2017), в сравнении с энтомопаразитическими нематодами от блох *C. tesquorum*, *A. rossica*, *C. secundus* из Волго-Уральского степного очага (2013) по данным секвенирования ITS2 области рибосомного оперона (программа Ugene, алгоритм Maximum Likelihood)

Fig. 2. Phylogeny of entomoparasitic nematodes *Rubzovinema* spp., isolated in Gorno-Altai high-mountain focus from fleas *A. primaris primaris* (2016), *R. li transbaicalica* (2016) and *R. dahurica* (2017) in comparison to entomoparasitic nematodes from fleas *C. tesquorum*, *A. rossica*, and *C. secundus* from Volga-Ural steppe focus (2013) according to the results of ribosomal operon ITS2 region sequencing (Ugene software package, algorithm Maximum likelihood)

секвенированной последовательности с аналогичным участком нематоды *Rubzovinema* spp. (№ KF155283.1 GenBank) из Волго-Уральского степного очага. Это позволяет предположить, что оба изолята относятся к одному виду. Необходимо отметить, что выделенные ранее изоляты энтомопаразитических нематод отнесены нами к полигостальному виду, который мы предложили назвать *R. polyxenica*. Этот вид паразитировал в пяти видах блох: *C. tesquorum*, *A. rossica*, *C. secundus*, *N. setosa*, *F. semura* в Волго-Уральском степном очаге. Факт выделения нематоды из блохи *A. primaris primaris* в Горном Алтае, близкой *R. polyxenica*, расширяет наши представления о спектре блох-хозяев энтомопаразитических нематод *Rubzovinema* spp., их ареале и значении в биоценозах природных очагов чумы.

При секвенировании ITS2 области двух других образцов паразитических нематод из Горно-Алтайского очага также выявлен высокий процент гомологии сравниваемых последовательностей. Для нематоды из блохи *R. li transbaicalica* он составил 95 %, а для нематоды из блохи *R. dahurica* – 92 %. Как следует из дендрограммы, все исследованные нами изоляты нематод-паразитов блох, полученные от имаго восьми видов, пять из которых (*C. tesquorum*, *A. rossica*, *C. secundus*, *N. setosa*, *F. semura*) выделены в Волго-Уральском степном очаге и три (*A. primaris primaris*, *R. li transbaicalica* и *R. dahurica*) в Горно-Алтайском высокогорном очаге, составляют отдельный тесно сгруппированный кластер, что говорит об их близком генетическом родстве. Значительное сходство сравниваемых

последовательностей позволяет предположить принадлежность этих энтомопаразитических нематод к *Rubzovinema* spp., с учетом того, что в анализе использовалась наиболее варибельная область рибосомного оперона.

Таким образом, по результатам проведенных в этой работе исследований определены нуклеотидные последовательности спейсерной области ITS2 рибосомного оперона энтомопаразитических нематод трех видов блох: *Amphipsylla primaris primaris*, *Rhadinopsylla li transbaicalica*, *R. dahurica*, собранных в различных участках в Кош-Агачском районе Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы в 2016–2017 гг. На основе сравнительного филогенетического анализа и выявленного высокого процента гомологии нуклеотидных последовательностей ITS2 области рибосомного оперона (92–99 %) установлена их принадлежность к видам *Rubzovinema* spp. и близкое родство с полигостальным видом *Rubzovinema polyxenica* из блох *C. tesquorum*, *A. rossica* и *C. secundus* из Волго-Уральского степного очага чумы. Впервые установлено наличие отдельной ветви эволюции энтомопаразитических нематод паразитов блох, составленной изолятами *Rubzovinema* spp. Впервые получены доказательства того, что энтомопаразитические нематоды рода *Rubzovinema* широко распространены в биоценозах степной зоны России в Прикаспии и Горном Алтае.

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

Список литературы

1. Видяева Н.А., Ерошенко Г.А., Шавина Н.Ю., Кузнецов О.С., Кутырев В.В. Формирование биопленок штаммами *Yersinia pseudotuberculosis* и основного и неосновных подвидов *Yersinia pestis* на модели нематоды *Caenorhabditis elegans*. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2009; 1:31–4.
2. Ерошенко Г.А., Кошель Е.И., Поршаков А.М., Князева Т.В., Краснов Я.М., Мокроусова Т.В., Новичкова Л.А., Анисимова Л.В. Характеристика энтомопаразитических нематод блох мелких грызунов. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 3:32–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-3-32-37.
3. Каримова Т.Ю., Неронов В.М. Природные очаги Палеарктики. М.: Наука; 2007. 199 с.
4. Кутырев В.В., Ерошенко Г.А., Попов Н.В., Видяева Н.А., Коннов Н.П. Молекулярные механизмы взаимодействия возбудителя чумы с беспозвоночными животными. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2009; 4:6–13.
5. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири. М.: Медицина; 2004. 192 с.
6. Попов Н.В., Слудский А.А., Удовиков А.И., Аникин В.В., Яковлев С.А., Караваева Т.Б. К роли нематод-паразитов блох в энзоотии чумы. *Энтомологические и паразитологические исследования в Поволжье*. 2006; 5:88–93.
7. Попов Н.В., Слудский А.А., Удовиков А.И., Коннов Н.П., Караваева Т.Б., Храмов В.Н. Оценка роли биопленок *Yersinia pestis* в механизме энзоотии чумы. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008; 4:118–20.
8. Рубцов И.А. Паразиты и враги блох. Л.: Наука; 1981. 99 с.
9. Слободняк О.В. Обоснование рода *Rubzovinema* gen.n. (*Sphaerularioidea*) и переописание *Rubzovinema ceratophylla* comb.n. паразита блохи *Citellophillus tesquorum*. *Зоологический журнал*. 1991; 70(9):33–43.
10. Koshel E.I., Aleshin V.V., Eroshenko G.A., Kutyrev V.V. Phylogenetic analysis of entomoparasitic nematodes, potential control agents of flea populations in natural foci of plague. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014:135218. DOI: 10.1155/2014/135218.
11. Siddiqi M.R. Tylenchida: Parasites of plants and insects. 2nd ed. Wallingford UK: CABI Publishing; 2000. 852 p.

References

1. Vidyayeva N.A., Eroshenko G.A., Shavina N.Yu., Kuznetsov O.S., Kutyrev V.V. [Biofilm formation in *Yersinia pestis* strains of the main and non-main subspecies and *Yersinia pseudotuberculosis* on the model of *Caenorhabditis elegans*]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2009; 1:31–4.
2. Eroshenko G.A., Koshel' E.I., Porshakov A.M., Knyazeva T.V., Krasnov Ya.M., Mokrousova T.V., Novichkova L.A., Anisimova L.V. [Characteristics of entomoparasitic nematodes of small rodent fleas]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2016; 3:32–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-3-32-37.

3. Karimova T.Yu., Neronov V.M. [Natural Foci of Palearctic]. М.: "Nauka"; 2007. 199 p.
4. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Popov N.V., Vidyayeva N.A., Konnov N.P. [Molecular mechanisms of interaction between plague agent and invertebrates]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2009; 4:6–13.
5. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Natural Plague Foci in the Territory of Caucasus, Caspian-Sea Region, Central Asia, and Siberia]. М.: "Meditsins"; 2004. 192 p.
6. Popov N.V., Sludsky A.A., Udovikov A.I., Anikin V.V., Yakovlev S.A., Karavaeva T.B. [Concerning the role of nematodes – flea parasites in plague enzooty]. *Entomologicheskoe i Parazitologicheskoe Issledovaniya v Povolzh'e*. 2006; 5:88–93.
7. Popov N.V., Sludsky A.A., Udovikov A.I., Konnov N.P., Karavaeva T.B., Khramov V.N. [Assessment of the role of *Yersinia pestis* biofilms in the mechanism of plague enzooty]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2008; 4:118–20.
8. Rubtsov I.A. [Parasites and Foes of Fleas]. L.: "Nauka"; 1981. 99 p.
9. Slobodnyak O.V. [Substantiation of *Rubzovinema* gen.n. species (*Sphaerularioidea*) and re-description of *Rubzovinema ceratophylla* comb.n. – parasite of the flea *Citellophillus tesquorum*]. *Zoologicheskii Zhurnal*. 1991; 70(9):33–43.
10. Koshel E.I., Aleshin V.V., Eroshenko G.A., Kutyrev V.V. Phylogenetic analysis of entomoparasitic nematodes, potential control agents of flea Populations in natural foci of plague. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014:135218. DOI: 10.1155/2014/135218.
11. Siddiqi M.R. Tylenchida: Parasites of plants and insects. 2nd ed. Wallingford UK: CABI Publishing; 2000. 852 p.

Authors:

Oglodin E.G., Nikiforov K.A., Sharapova N.A., Eroshenko G.A. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Tokmakova E.G. Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russian Federation. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Denisov A.V. Altai Plague Control Station. 2, Zavodskaya St., Gorno-Altaysk, 649002, Russian Federation. E-mail: chuma@mail.gornyy.ru.

Об авторах:

Оглодин Е.Г., Никифоров К.А., Шарапова Н.А., Ерошенко Г.А. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Токмакова Е.Г. Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока. Российская Федерация, 664047, Иркутск, ул. Трилисера, 78. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Денисов А.В. Алтайская противочумная станция. Российская Федерация, 649002, Горно-Алтайск, ул. Заводская, 2. E-mail: chuma@mail.gornyy.ru.

Поступила 03.05.18.

Отправлена на доработку 14.05.18.

Принята к публ. 15.05.18.

Ю.В.Рыжков¹, Н.Д.Пакскина², Э.А.Москвитина³

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОЦЕДУРЫ САНИТАРНО-КАРАНТИННОГО КОНТРОЛЯ СУДОВ В МОРСКИХ ПОРТАХ

¹Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ²Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация; ³ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Цель работы – анализ процедуры санитарно-карантинного контроля судов в морских портах Ростовской области для выявления рисков санитарно-эпидемиологического благополучия населения на международных транспортных средствах, а также совершенствования коммуникативных связей между уполномоченными портами. **Материалы и методы.** Использованы данные санитарно-карантинного контроля на 8314 судах, прибывающих в морские пункты пропуска Ростов-на-Дону, Азов и Таганрог, с учетом возможных рисков для санитарно-эпидемиологического благополучия населения. **Результаты и выводы.** Определены основные риски для принятия решения о проведении санитарно-карантинного контроля судов в морских пунктах пропуска. На данном этапе внедрения ММСП (2005) необходимо считать санитарно-карантинный контроль в пунктах пропуска внеплановой инспекцией, а наличие предварительной информации об отсутствии действующих судовых санитарных свидетельств на прибывающих из-за рубежа судах – основанием для проведения данного контроля. Для совершенствования коммуникативных связей между уполномоченными портами необходимо внесение результатов проводимых инспекций в судовые санитарные свидетельства с выдачей формуляров о выявленных фактах (рисках).

Ключевые слова: санитарно-карантинный контроль, морские пункты пропуска, риски для санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Корреспондирующий автор: Москвитина Эльза Афанасьевна, e-mail: Elza_epid@mail.ru.

Для цитирования: Рыжков Ю.В., Пакскина Н.Д., Москвитина Э.А. Совершенствование процедуры санитарно-карантинного контроля судов в морских портах. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:84–89. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-84-89

Yu.V.Ryzhkov¹, N.D.Pakskina², E.A.Moskvitina³

Improvement of the Procedure for Sanitary and Quarantine Control of Ships in the Seaports

¹Rospotrebnadzor Administration in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russian Federation; ²Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russian Federation; ³Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Objective of the work is to analyze the procedure of ship sanitary and quarantine control in the Rostov Region seaports in order to identify the risks for sanitary and epidemiological welfare of the population and to improve communication process between the authorized ports. **Materials and methods.** Ship sanitary and quarantine control data on 8314 ships that arrived at Rostov-on-Don, Azov and Taganrog sea border checkpoints were used, considering possible risks for the sanitary and epidemiological welfare of the population. **Results and conclusions.** The key risks for decision-making whether to perform ship sanitary and quarantine control at the sea border checkpoints are identified. At the stage of the implementation of IHR (2005) it is necessary to consider the ship sanitary and quarantine control at the sea border checkpoints as an unscheduled inspection; availability of preliminary information on the absence of valid sanitary certificates on ships arriving from abroad to be the ground for carrying out ship sanitary and quarantine control at the sea border checkpoints. In order to improve the communication process between authorized ports it is necessary to insert the results of the inspections into ship's sanitary certificates with issuance of the revealed risks forms.

Key words: sanitary-quarantine control, sea border checkpoints, risks for sanitary and epidemiological welfare of the population.

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Elza A. Moskvitina, e-mail: Elza_epid@mail.ru.

Citation: Ryzhkov Yu.V., Pakskina N.D., Moskvitina E.A. Improvement of the Procedure for Sanitary and Quarantine Control of Ships in the Seaports. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 2:84–89. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-84-89

Всемирной Ассамблеей здравоохранения в 2005 г. приняты Международные медико-санитарные правила (ММСП) [1]. По мнению А.Ю.Поповой и соавт. [7], все качественные характеристики ММСП (2005) рассчитаны на раннее, предупредительное, гибкое, без громоздких процедур осуществление скрининга, мониторинга и контроля рисков, пред-

ставляющих опасность возникновения чрезвычайных ситуаций санитарно-эпидемиологического характера. В соответствии с Решением Комиссии Таможенного союза от 28.05.2010 г. № 299 «О применении санитарных мер в Евразийском экономическом союзе», санитарно-карантинный контроль (СКК) предусматривает осуществление государ-

ственного санитарно-эпидемиологического надзора (контроля) в отношении лиц, транспортных средств и подконтрольных товаров в пунктах пропуска, а также направлен на предупреждение заноса и распространения инфекционных и массовых неинфекционных болезней (отравлений), а также ввоза потенциально опасной для здоровья человека продукции, требующей проведения мероприятий по санитарной охране территории. СКК является одним из основных механизмов предупреждения рисков, направленных на занос инфекционных болезней, предусмотренных ММСП (2005), санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.4.2318-08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации», Перечнем инфекционных (паразитарных) болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране таможенной территории Евразийского экономического союза, предусмотренных Решением Комиссии Таможенного союза от 28.05.2010 г. № 299 «О применении санитарных мер в Евразийском экономическом союзе» (в ред. решения Совета Евразийской экономической комиссии от 02.12.2015 г. № 82). Оценка и идентификация рисков на международных транспортных средствах позволила разработать предложения по управлению рисками для принятия решений о необходимости проведения СКК с определением средств и методов [8].

В ММСП (2005), ст. 39, свидетельства о дератизации/освобождении от дератизации, выдача которых ранее регламентирована Международными санитарными правилами (1969), заменены свидетельствами о прохождении судном санитарного контроля (СПСК)/свидетельства об освобождении судна от санитарного контроля (СОСК). Указанные судовые санитарные свидетельства (ССС) начали выдаваться с 15.06.2007 г. уполномоченными портами государств-участников в соответствии со ст. 20 ММСП (2005). Уполномоченные порты должны отвечать основным требованиям к организации и проведению эпидемиологического надзора и противоэпидемического обеспечения, а также располагать обученным персоналом, который может провести санитарно-карантинный контроль или инспекцию судов. Согласно ст. 1 ММСП (2005), первоочередной задачей стало выявление рисков для здоровья населения, а также предписание мер, необходимых для их минимизации или устранения [1]. Следует отметить, что для выполнения этих задач ВОЗ были разработаны «Временные технические рекомендации по проведению инспекции и выдаче судовых санитарных свидетельств» (2007), содержащие стандартные рабочие процедуры инспектирования судов. Вышедшее в 2012 г. «Руководство по инспектированию судов и выдаче судовых санитарных свидетельств» в качестве практической реализации ММСП (2005) явилось важным инструментом для предотвращения и устранения спектра рисков для здоровья населения на судах. При этом возможные риски идентифицированы и классифицированы, а подходы к их выяв-

лению и минимизации стандартизованы.

В целях гармонизации национального законодательства с ММСП (2005) в Российской Федерации подготовлен ряд документов по инспектированию судов и выдаче СССР. Так, процедуры инспектирования судов, в соответствии с которыми проводились инспекции и выдавались СССР в Российской Федерации, определены Приказом Роспотребнадзора от 29.11.2007 г. № 339 «Об утверждении инструкции о порядке оформления и выдачи Свидетельства об освобождении судна от санитарного контроля» (вместе с «Инструкцией о порядке оформления и выдачи Свидетельства об освобождении судна от санитарного контроля/Свидетельства о прохождении судном санитарного контроля»).

Необходимость регистрации выявленных рисков в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения в судовых санитарных свидетельствах регламентирована действующими санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.4.2318-08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации», Постановлением Правительства Российской Федерации от 29.06.2011 г. № 500 «Об утверждении Правил осуществления санитарно-карантинного контроля в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации» (в ред. постановлений Правительства Российской Федерации от 23.04.2012 г. № 364; от 12.11.2016 г. № 1154; от 21.02.2017 г. № 223), предусмотрен СКК транспортного средства с целью выдачи нового свидетельства или продления срока действия имеющегося уполномоченным портом. Осуществление контроля после завершения срока действия СССР, либо при наличии заявления от судовладельца о необходимости проведения инспекции возлагается на должностных лиц Роспотребнадзора.

Контроль наличия действующего свидетельства при осуществлении СКК при входе в порт судна из-за рубежа и при его отплытии отражен в Приказе Роспотребнадзора от 17.07.2012 г. № 767 «Об утверждении Административного регламента исполнения Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека государственной функции по осуществлению санитарно-карантинного контроля в пунктах пропуска на российском участке внешней границы Таможенного союза»; порядок регистрации выданных судовых свидетельств – приказом Роспотребнадзора от 27.08.2012 г. № 871 «О типовых требованиях к оснащению и оборудованию санитарно-карантинных пунктов и учреждений, обеспечивающих деятельность санитарно-карантинного контроля в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации».

В соответствии с Приказом Роспотребнадзора от 10.10.2014 г. № 1011 «О перечне портов, в которых выдаются свидетельства о прохождении судном санитарного контроля и об освобождении судна от санитарного контроля» в Ростовской обла-

сти морские пункты пропуска (МПП) Азов, Ростов-на-Дону и Таганрог отнесены к портам, в которых выдают и продлевают ССС. Имеющиеся данные по осуществлению СКК указывают на необходимость анализа затрагиваемой проблемы санитарной охраны территории.

Цель работы – анализ процедуры санитарно-карантинного контроля судов в морских портах Ростовской области для выявления рисков санитарно-эпидемиологического благополучия населения на международных транспортных средствах и совершенствования коммуникативных связей между уполномоченными портами.

Материалы и методы

Использованы данные за 2013–2017 гг. морских медико-санитарных деклараций [1], инспекций судов с целью выдачи судовых санитарных свидетельств, акты СКК прибывающих судов, учетные формы У-2 и У-4, журналы учета регистрации выдачи Свидетельств об освобождении судна от санитарного контроля/прохождения судном санитарного контроля, данные регистрации судовых операций с балластной водой с указанием координат сброса и забора балластных вод, отчетные формы СКП (ф. 28-13, ф. 25-12), судовые свидетельства (формуляры).

Использованы данные санитарно-карантинного контроля на 8314 прибывающих судах с учетом возможных рисков для санитарно-эпидемиологического благополучия населения, послуживших основанием для осуществления СКК в МПП Ростов-на-Дону, Азов, Таганрог (2013–2017 г.). Учитывался СКК с выходом специалиста на прибывающее транспортное средство. Применен «Перечень инфекционных болезней в странах, в которых отмечено эпидемиологическое неблагополучие по болезням, в отношении которых необходимо осуществлять санитарно-карантинный контроль в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации» [5].

Результаты и обсуждение

Морские пункты пропуска в Ростове-на-Дону, Азове и Таганроге относятся к портам с правом выдачи и продления судовых санитарных свидетельств; в соответствии с классификацией МПП по характеру международного сообщения являются грузовыми, по режиму работы – постоянными, по направленности – многосторонними. Налажены транспортные связи со странами Европы (Греция, Италия, Франция, Албания, Болгария, Украина, Молдова, Ирландия, Нидерланды, Испания, Румыния, Германия), Азии (Турция, Грузия, Кипр, Сирия, Ливан, Израиль) и Африки (Египет, Алжир, Марокко, Тунис).

МПП Ростов-на-Дону находится на р. Дон, протяженность акватории – более 30 км. В пункте пропуска 13 стивидорных компаний, имеющих причалы, занимающихся погрузкой/выгрузкой в портах,

45 действующих причалов. Объемы судопотока – до 19 судов в сутки, в год – 2500–3600. Санитарно-карантинный пункт (СКП) работает в круглосуточном режиме, штат – восемь человек. Среднее количество выдаваемых ССС в год – 220–260.

МПП Азов расположен в городе Азове (р. Дон). Количество стивидорных компаний – 2, действующих причалов – 11. Объемы судопотока – до 11 судов в сутки, в год – до 1600–2000. СКП работает также в круглосуточном режиме, штат – шесть человек. Среднее количество выдаваемых ССС в год – 180–250.

МПП Таганрог, располагается в северо-восточной части побережья Таганрогского залива Азовского моря, около мыса Таганрог; открыт для захода судов круглый год, транзитный судопоток отсутствует. На территории МПП функционируют четыре стивидорных компании. Объем судопотока составляет до трех судов в сутки. Количество выдаваемых судовых свидетельств – до 35 в год. СКП работает в круглосуточном режиме, штат – пять человек.

Проведен анализ данных санитарно-карантинного контроля на судах, прибывающих из-за рубежа, с учетом возможных рисков для санитарно-эпидемиологического благополучия населения, послуживших основанием для его осуществления. Установлено, что основанием для принятия решения о проведении СКК на борту судна, в соответствии с предварительно предоставленными данными морской медико-санитарной декларации, в 74,5 % случаев (на 6192 судах) являлась информация о прибытии транспортных средств из стран, имеющих зараженные инфекционными болезнями районы. Так, по данным МПП Ростов-на-Дону, Азов и Таганрог в 2017 г. выявлены 13 судов, заходивших в районы Италии, пораженные лихорадкой Чикунгунья, 11 судов, заходивших в порты Египта, где были зарегистрированы вспышки лихорадки долины Рифт (Рифт-Валли), 15 судов, заходивших в неблагополучную по лихорадке денге Грузию, 615 судов заходили в Турцию, где была зарегистрирована вспышка энтеровирусной инфекции. Отмечены судозаходы в страны Европейского региона: в Италию (46), Румынию (18), Болгарию (18) и Испанию (6), где фиксировались вспышки кори.

На 1581 судне (19,0 %) принятие решения о необходимости проведения СКК основывалось на информации о нарушениях санитарного законодательства в области водоснабжения, организации питания, обращения с отходами и других нарушений, выявленных в ходе ранее осуществленного санитарно-карантинного контроля; на 162 судах (1,9 %) – несообщение предварительной информации об отсутствии на борту лиц с подозрением на инфекционную болезнь; на 101 (1,2 %) – поступление информации о наличии на судне лиц с подозрением на инфекционную болезнь с симптомами лихорадки, диареи, тошноты и рвоты. Следует отметить, что в МПП Ростов-на-Дону в 2013–2016 гг. выявлено наличие на

12 судах (0,14 %), а в МПП Таганрог в 2013 г. на 1 судне (0,012 %) лиц, прибывших из стран Африки, в которых выявлялись районы с зараженными опасными инфекционными заболеваниями людьми: из Нигерии, где в 2013–2016 гг. регистрировались зараженные холерой, малярией, желтой лихорадкой, лихорадкой Ласса [4, 9, 10, 11, 14, 15, 17, 21], в 2016 г. – полиомиелитом [4, 18, 19]; из Камеруна, где в 2013–2016 гг. отмечались крупные вспышки холеры [9, 10, 11] и малярии [4, 16]; из Южной Америки (Бразилии) с неблагополучной эпидемиологической обстановкой в 2013–2016 гг. по малярии, желтой лихорадке, лихорадке денге [3, 4, 12, 13, 20, 22, 23, 24], а в 2015–2016 гг. – по лихорадке Зика [4, 6, 25]. Предварительной информации о наличии грызунов и насекомых или следов их пребывания на судах, прибывших из стран, где регистрировались районы с зараженными инфекционными болезнями людьми или из зон эпидемий, за исследуемый период в санитарно-карантинные пункты МПП не поступало. Нарушений операций с учетом сброса и забора балластной воды с судов не выявлено.

Учитывая необходимость соблюдения ст. 39 ММСП (2005), указывающей, что отсутствие/непредставление на перевозочном средстве действующего ССС, в соответствии с п. 1 ст. 27 ММСП (2005), свидетельствует о риске для здоровья населения. На 265 (3,2 %) судах специалистами, осуществляющими СКК, принимались во внимание не только вышеизложенные риски для санитарно-эпидемиологического благополучия населения, но и предварительная информация об отсутствии/непредставлении действующего судового санитарного свидетельства, что можно рассматривать как эпидемиологический риск и дополнительное основание для проведения санитарно-карантинного контроля.

Необходимо отметить, что документарный СКК, включающий только оценку предварительно поданной информации (без выхода на судно) с дальнейшей выдачей и также завершающийся дачей разрешения на свободную практику, не учитывался. Это послужило основанием для предложений о внесении изменений в отраслевую статистическую отчетность, что регламентировано Приказом Роспотребнадзора от 19.12.2017 г. № 1181 «Об утверждении форм от-

раслевого статистического наблюдения №№ 1-17, 2-17, 8-17, 23-17, 26-17, 28-17».

Для реализации ММСП (2005) по инспектированию судов и выдаче судовых санитарных свидетельств [2] проведен анализ показателей СКК и проводимых инспекций с выдачей судовых санитарных свидетельств о прохождении/освобождении судна от санитарного контроля в морских портах Ростовской области за 2013–2017 г. (таблица).

Установлено, что количество судов, подвергнутых санитарно-карантинному контролю в МПП Ростов-на-Дону, Азов и Таганрог за 2013–2017 гг., составило 8314, количество выданных ССС – 2415. Обращает на себя внимание тот факт, что доля свидетельств о прохождении санитарного контроля составляет 6,9 % (от числа выданных свидетельств), а формуляры о выявленных фактах, которые предусматривают учет выявленных рисков (фактов), и рекомендуемых мер по их устранению выдавались в единичных случаях. Вместе с тем при осуществлении СКК в трех морских пунктах пропуска за анализируемый период на 2099 судах (25,3 %), подвергнутых СКК, составлялись протоколы об административных нарушениях. Однако, как следует из количества выданных СПСК (на 156 судах) и формуляров о выявленных фактах (на 8), санитарные нарушения при СКК фактически не отражались в международных санитарных документах (ССС), что приводило к отсутствию настороженности к соответствующим эпидемиологическим рискам в других посещаемых судами портах. При этом не работали такие основополагающие функции ССС, как коммуникативность, предусматривающая прямые информационные связи между уполномоченными портами посредством внесенных в ССС результатов инспекций, и преемственность в мониторинге выявленных рисков.

Руководствуясь ММСП (2005), санитарно-карантинный контроль в МПП необходимо считать как «внеплановую, необъявленную или дополнительную инспекцию» с обязательным внесением данных о выявленных рисках в судовое свидетельство (формуляр) [2]. Данная мера позволит обеспечить мониторинг выявленных рисков во всех портах захода судна с контролем мер, принимаемых экипа-

Данные о СКК и проведенных инспекциях с выдачей судовых санитарных свидетельств в морских портах Ростовской области в 2013–2017 гг.

The data on SQC and performed inspections resulting in issuing ship sanitary certificates in sea border checkpoints of the Rostov Region in 2013–2017

Наименование мероприятия	МПП Ростов-на-Дону					МПП Азов					МПП Таганрог					Итого:
	2013	2014	2015	2016	2017	2013	2014	2015	2016	2017	2013	2014	2015	2016	2017	
СКК (кол-во судов)	963	659	372	1269	826	377	111	159	570	645	667	493	404	469	330	8314
Кол-во протоколов о санитарном нарушении	210	227	234	228	268	104	77	117	132	175	65	63	58	68	73	2099
Выдано СПСК	14	13	16	20	31	3	4	6	6	35	1	1	-	-	6	156
Выдано СОСК	241	224	189	233	218	246	245	206	176	133	28	33	26	30	31	2259
Выдано формуляров регистрации выявленных фактов [1]	-	-	1	4	3	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	8

жем для их минимизации.

Анализ проводимых лабораторных исследований при выдаче ССС с 2013 по 2017 год показал, что внимание специалистов, осуществляющих СКК при проведении инспекций, было направлено на выявление возможных рисков, связанных с питьевым водоснабжением на судах. Так, за анализируемый период на 1856 судах исследовано 2368 проб питьевой воды на соответствие требованиям СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения Контроль качества» и ГОСТ 29183-91 «Питьевое водоснабжение судов». Не учитывался факт, что ССС используются для идентификации и регистрации других рисков для здоровья населения, связанных с судами.

В соответствии с ММСП (2005) [2] проведен анализ возможности проявления рисков в других зонах судов, эксплуатирующихся в портах Ростова-Дону, Азов и Таганрог: водоснабжение (на легионеллез), питание (исследование проб пищи, смывов с оборудования пищеблока на соответствие требованиям Технического регламента Таможенного союза 021/2011 «О безопасности пищевой продукции»).

Таким образом, анализ процедуры санитарно-карантинного контроля судов в морских портах Ростовской области позволил определить основные риски для принятия решения о проведении СКК. Целесообразно на данном этапе внедрения ММСП (2005) считать санитарно-карантинный контроль в МПП внеплановой инспекцией с обязательным внесением данных о выявленных нарушениях (рисках) в формуляр регистрации выявленных фактов, а наличие предварительной информации об отсутствии на прибывающих из-за рубежа судах действующих ССС – основанием для проведения санитарно-карантинного контроля в морских пунктах пропуска с нормативным закреплением данных предложений. Для совершенствования информационных связей между уполномоченными портами – коммуникативности – необходимо внесение результатов проводимых инспекций (СКК) в судовые санитарные свидетельства с выдачей формуляров о выявленных фактах (рисках) и проведенных мероприятиях.

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

Список литературы

1. Международные медико-санитарные правила (2005 г.). Женева: ВОЗ; 2007. 82 с.
2. Международные медико-санитарные правила (2005 г.): Руководство по инспектированию судов и выдаче судовых санитарных свидетельств. ВОЗ; 2012. [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html. (дата обращения 28.03.2018).
3. Миселле Р.Н., Леал С.Б., Серпа Ж.С., Сачивкина Н.П. Геморрагическая лихорадка Денге: клинический случай (Бразилия). *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2014; 1:85–91.
4. Об эпидемиологических рисках при подготовке к Чемпионату мира и санитарной охране территории Российской Федерации. Обзор эпидемиологических рисков в мире, связанных с подготовкой к проведению XXI Чемпионата мира по

футболу 2018 г. в Российской Федерации. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/cb6/ob-epidemiologich.-riskakh-pri-podgotovke-k-chm-i-san.-okhrany-territ-23.01.18> (дата обращения 23.01.2018).

5. Перечень инфекционных болезней в странах, в которых отмечено эпидемиологическое неблагополучие по болезням, в отношении которых необходимо осуществлять СКК в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации. [Электронный ресурс]. URL: <http://09.rosпотребнадзор.ru/content/o-perechne-infekcionnyh-bolezney-i-stran-v-kotoryh-otmecheno-epidemiologicheskoe> (дата обращения 17.04.2018).

6. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Топорков А.В., Викторов Д.В., Смелянский В.П., Жуков К.В., Бородай Н.В., Шпак И.М., Куличенко А.Н., Михеев В.Н., Малеев В.В., Шипулин А.Г. Лихорадка Зика: состояние проблемы на современном этапе. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 1:5–12. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-5-12.

7. Попова А.Ю., Топорков В.П., Смоленский В.Ю., Пакскина Н.Д., Удовиченко С.К., Карнаухов И.Г., Шиянова А.Е., Щербакова С.А., Кутырев В.В. Эффективность международных медико-санитарных правил при предупреждении и контроле чрезвычайных ситуаций санитарно-эпидемиологического и биологического характера. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017; 2:5–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-2-5-8.

8. Рыжков Ю.В., Соловьев М.Ю. Управление рисками в санитарно-карантинном контроле. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012; 3:33–37.

9. Cholera, 2014. *Wkly Epidem. Rec.* 2015; 90(40):517–29.

10. Cholera, 2015. *Wkly Epidem. Rec.* 2016; 91(38):433–40.

11. Cholera, 2016. *Wkly Epidem. Rec.* 2017; 92(36):521–36.

12. Dengue/DHF update (21): Americas, Asia, Pacific [Internet]. 10 Jul 2015 (cited 26 Apr 2018). Archive Number: 20150712.3505744. Available from: <http://www.promedmail.org>.

13. Dengue/DHF update (25): Americas, Asia [Internet]. 18 Jul – 5 Aug 2015 (cited 13 Apr 2018). Archive Number: 20150810.3569950. Available from: <http://www.promedmail.org>.

14. Lassa fever – Nigeria (09) [Internet]. 2016 Jan 25 (cited 27 Jan 2018) Archive Number: 20160125.3962747. Available from: <http://www.promedmail.org>.

15. Lassa Fever – Nigeria (10): (KN) [Internet]. 27 Dec 2015 (cited 23 Jan 2018). Archive Number: 20151227.3893839. Available from: <http://www.promedmail.org>.

16. Malaria – Cameroon: (EN) [Internet]. 26 Oct 2013. (cited 25 Jan 2018). Archive Number: 20131026.2022649. Available from: <http://www.promedmail.org>.

17. Malaria – Nigeria [Internet]. 02 May 2012 (cited 26 Jan 2018). Archive Number: 0120502.1120714. Available from: <http://www.promedmail.org>.

18. Poliomyelitis update (07): Nigeria cVDPV environmental sample, EpiCore responses [Internet]. (Cited 23 Jan 2018). Archive Number: 20160513.4220460. Available from: <http://www.promedmail.org>.

19. Poliomyelitis update (11): Nigeria (BO) [Internet]. 11 Aug 2016 (cited 22 Jan 2018). Archive Number: 20160811.4410331. Available from: <http://www.promedmail.org>.

20. Shearer F.M., Longbottom J., Browne A.J., Pigott D.M., Brady O.J., Kraemer M.U.G., Marinho F., Yactayo S., de Araújo V.E.M., da Nóbrega A.A., Fullman N., Ray S.E., Mosser J.F., Stanaway J.D., Lim S.S., Reiner R.C. Jr, Moyes C.L., Hay S.I., Golding N. Existing and potential infection risk zones of yellow fever worldwide: a modelling analysis. *Lancet Glob. Health*. 2018; 6(3):270–8. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30024-X.

21. Yellow fever – Africa (06): Nigeria, fake cards [Internet]. (Cited 23 Jan 2018). Archive Number: 20160129.3977690. Available from: <http://www.promedmail.org>.

22. Yellow fever – Americas (04): Brazil (TO) [Internet]. 18 Jul 2014 (cited 22 Jan 2018). Archive Number: 20140718.2618993. Available from: <http://www.promedmail.org>.

23. Yellow Fever – Americas (14): Brazil (RN) susp., RFI [Internet]. 30 Dec 2015 (cited 25 Jan 2018). Archive Number: 20151230.3902261. Available from: <http://www.promedmail.org>.

24. Yellow fever – Americas (15): Brazil (SP) monkey [Internet]. 28 Dec 2016 (cited 23 Jan 2018). Archive Number: 20161228.4728746. Available from: <http://www.promedmail.org>.

25. Zika virus – Brazil (16): (PE) microcephaly cause undetermined [Internet]. 18 Nov 2015 (cited 28 Jan 2018). Archive Number: 20151118.3799192. Available from: <http://www.promedmail.org>.

References

1. [International Health Regulations (2005)]. WHO, Geneva; 2007. 82 p.
2. [International Health Regulations (2005): Handbook for Inspection of Ships and Issuance of Ship Sanitation Certificates]. WHO, 2012 (cited 28 Mar 2018). [Internet]. Available from: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html.
3. Miselle R.N., Leal S.B., Serpa Zh.S., Sachivkina N.P.

[Haemorrhagic Dengue Fever: A Case Report From Brazil]. *Bulletin of the Russian Peoples' Friendship University. Medicine Series*. 2014; 1:85–91.

4. [Concerning epidemiological risks emerging during the preparation to the World Cup and sanitary protection of the territory of the Russian Federation. Review of epidemiological risks around the world, associated with preparation to the XXI Football World Cup in 2018 in the Russian Federation]. [Internet]. (Cited 13 Jan 2018). Available from: <http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/cb6/ob-epidemiologich.-riskakh-pri-podgotovke-k-chm-i-san.-okhrany-terr-rf-23.01.18>.

5. [List of infectious diseases found in the countries where unfavorable epidemiological situation on the diseases requiring SQC in the points of entry across the State border of the Russian Federation is registered]. [Internet]. (Cited 17 Apr 2018). Available from: <http://09.rospotrebnadzor.ru/content/o-perechne-infekcionnyh-bolezney-i-stran-v-kotoryh-otmecheno-epidemiologicheskoe>.

6. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Toporkov A.V., Viktorov D.V., Smelyansky V.P., Zhukov K.V., Boroday N.V., Shpak I.M., Kulichenko A.N., Mikheev V.N., Maleev V.V., Shipulin A.G. [Zika fever: the current state of the issue]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 1:5–12. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-5-12.

7. Popova A.Yu., Toporkov V.P., Smolensky V.Yu., Pakskina N.D., Udovichenko S.K., Karnaukhov I.G., Shiyanova A.E., Shcherbakova S.A., Kuttyrev V.V. [Effectiveness of international health regulations in prevention and control of emergency situations of sanitary-epidemiological and biological character]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2017; 2:5–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-2-5-8.

8. Ryzhkov Yu.V., Solov'ev M.Yu. [Risk management in sanitary quarantine control]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2012; 3:33–7.

9. Cholera, 2014. *Wkly Epidem. Rec.* 2015; 90(40):517–29.

10. Cholera, 2015. *Wkly Epidem. Rec.* 2016; 91(38):433–40.

11. Cholera, 2016. *Wkly Epidem. Rec.* 2017; 92(36):521–36.

12. Dengue/DHF update (21): Americas, Asia, Pacific [Internet]. 10 Jul 2015 (cited 26 Apr 2018). Archive Number: 20150712.3505744. Available from: <http://www.promedmail.org>.

13. Dengue/DHF update (25): Americas, Asia [Internet]. 18 Jul – 5 Aug 2015 (cited 13 Apr 2018). Archive Number: 20150810.3569950. Available from: <http://www.promedmail.org>.

14. Lassa fever – Nigeria (09) [Internet]. 2016 Jan 25 (cited 27 Jan 2018) Archive Number: 20160125.3962747. Available from: <http://www.promedmail.org>.

15. Lassa Fever – Nigeria (10): (KN) [Internet]. 27 Dec 2015 (cited 23 Jan 2018). Archive Number: 20151227.3893839. Available from: <http://www.promedmail.org>.

16. Malaria – Cameroon: (EN) [Internet]. 26 Oct 2013. (cited 25 Jan 2018). Archive Number: 20131026.2022649. Available from: <http://www.promedmail.org>.

17. Malaria – Nigeria [Internet]. 02 May 2012 (cited 26 Jan 2018). Archive Number: 0120502.1120714. Available from: <http://www.promedmail.org>.

18. Poliomyelitis update (07): Nigeria cVDPV environmental sample, EpiCore responses [Internet]. (Cited 23 Jan 2018). Archive

Number: 20160513.4220460. Available from: <http://www.promedmail.org>.

19. Poliomyelitis update (11): Nigeria (BO) [Internet]. 11 Aug 2016 (cited 22 Jan 2018). Archive Number: 20160811.4410331. Available from: <http://www.promedmail.org>.

20. Shearer F.M., Longbottom J., Browne A.J., Pigott D.M., Brady O.J., Kraemer M.U.G., Marinho F., Yactayo S., de Araújo V.E.M., da Nóbrega A.A., Fullman N., Ray S.E., Mosser J.F., Stanaway J.D., Lim S.S., Reiner R.C. Jr, Moyes C.L., Hay S.I., Golding N. Existing and potential infection risk zones of yellow fever worldwide: a modelling analysis. *Lancet Glob. Health*. 2018; 6(3):270–8. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30024-X.

21. Yellow fever – Africa (06): Nigeria, fake cards [Internet]. (Cited 23 Jan 2018). Archive Number: 20160129.3977690. Available from: <http://www.promedmail.org>.

22. Yellow fever – Americas (04): Brazil (TO) [Internet]. 18 Jul 2014 (cited 22 Jan 2018). Archive Number: 20140718.2618993. Available from: <http://www.promedmail.org>.

23. Yellow Fever – Americas (14): Brazil (RN) susp., RFI [Internet]. 30 Dec 2015 (cited 25 Jan 2018). Archive Number: 20151230.3902261. Available from: <http://www.promedmail.org>.

24. Yellow fever – Americas (15): Brazil (SP) monkey [Internet]. 28 Dec 2016 (cited 23 Jan 2018). Archive Number: 20161228.4728746. Available from: <http://www.promedmail.org>.

25. Zika virus – Brazil (16): (PE) microcephaly cause undetermined [Internet]. 18 Nov 2015 (cited 28 Jan 2018). Archive Number: 20151118.3799192. Available from: <http://www.promedmail.org>.

Authors:

Ryzhkov Yu.V. Rospotrebnadzor Administration in the Rostov Region. 17, 18 liniya, Rostov-on-Don, 344019, Russian Federation. E-mail: master@61rospotrebnadzor.ru.

Pakskina N.D. Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare. 18, Bld. 5 and 7, Vadkovsky Pereulok, Moscow, 127994, Russian Federation.

Moskvitina E.A. Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute. 117/40, M.Gor'kogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: plague@aaanet.ru.

Об авторах:

Рыжков Ю.В. Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, 344019, Ростов-на-Дону, 18 линия, 17. E-mail: master@61rospotrebnadzor.ru.

Пакскина Н.Д. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Российская Федерация, 127994, Москва, Вадковский переулок, дом 18, строение 5 и 7.

Москвитина Э.А. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М.Горького, 117/40. E-mail: plague@aaanet.ru.

Поступила 23.04.18.

Отправлена на доработку 10.05.18.

Принята к публ. 16.05.18.

Е.Г.Симонова^{1,2}, С.Р.Раичич¹, С.А.Картавая¹, М.Н.Локтионова^{1,2}, А.А.Шабейкин³

ПРОЯВЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ СТАЦИОНАРНО НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ ПО СИБИРСКОЙ ЯЗВЕ ПУНКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», Москва, Российская Федерация;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова», Москва, Российская Федерация;

³ФГБНУ ФНЦ «Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К.И.Скрябина и Я.Р.Коваленко» РАН, Москва, Российская Федерация

Цель исследования – изучение активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов на территории Российской Федерации в 2001–2016 гг. **Материалы и методы.** Информацией послужили материалы официальных отчетов Департамента ветеринарии Минсельхоза, статистические данные Роспотребнадзора и Россельхознадзора о заболеваемости сибирской язвой животных и людей в стране, данные расследования очагов, кадастр стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации с внесенными дополнениями и изменениями, а также материалы публикаций и результаты собственных исследований. **Результаты и выводы.** Систематизирована и обобщена информация о современном проявлении активности 135 стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации; дана характеристика проявлений активности старых манифестных, рецидивирующих, а также новых стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов, зарегистрированных на территории Российской Федерации с начала XXI в.

Ключевые слова: сибирская язва, стационарно неблагополучные по сибирской язве пункты, вспышки, природные и социальные факторы риска, эпизоотологическая и эпидемиологическая ситуация, надзор за сибирской язвой

Корреспондирующий автор: Симонова Елена Геннадиевна, e-mail: simonova_e_g@mail.ru.

Для цитирования: Симонова Е.Г., Раичич С.Р., Картавая С.А., Локтионова М.Н., Шабейкин А.А. Проявления активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации в современных условиях. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:90–94. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-90-94

E.G.Simonova^{1,2}, S.R.Raichich¹, S.A.Kartavaya¹, M.N.Loktionova^{1,2}, A.A.Shabeikin³

Manifestation of Activity of Potentially Hazardous as regards Anthrax Areas across the Russian Federation under Current Conditions

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation; ²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation; ³K.I.Skryabin and Ya.R.Kovalenko All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary, Moscow, Russian Federation

Objective of the study is to investigate the activity of potentially hazardous as regards anthrax areas in the territory of the Russian Federation in 2001–2016. **Materials and methods.** The data was represented by the information contained in official reporting forms of the Department for Veterinary of the Ministry of Agriculture, statistical information from the Rospotrebnadzor and Rosselkhoz nadzor on anthrax morbidity rates among animals and humans in our country, information on foci investigation and surveillance, cadastre of potentially hazardous as regards anthrax areas of the Russian Federation with amendments and additions included, as well as materials from publications and results of personal researches. **Results and conclusions.** The data on the contemporary manifestations of activity of 135 stationary potentially hazardous as regards anthrax areas of the Russian federation have been systematized and summarized; given has been the characteristics of old, relapsing, and new stationary hazardous as regards anthrax areas, registered in the Russian Federation since the beginning of the XXI century.

Keywords: anthrax, stationary hazardous as regards anthrax areas, outbreaks, natural and social risk factors, epizootic and epidemiological situation, anthrax surveillance

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Elena G. Simonova, e-mail: simonova_e_g@mail.ru.

Citation: Simonova E.G., Raichich S.R., Kartavaya S.A., Loktionova M.N., Shabeikin A.A. Manifestation of Activity of Potentially Hazardous as regards Anthrax Areas across the Russian Federation under Current Conditions. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 2:90–94. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-90-94

Исследования, посвященные изучению закономерностей территориального распределения и проявления активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов (СНП), проводимые долгие годы на базе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии под

руководством Б.Л.Черкасского, продемонстрировали возможности совершенствования эпидемиологической диагностики данной инфекции [5]. Именно поэтому в настоящее время основой надзора за сибирской язвой в России стал анализ проявлений активности СНП, позволяющий выявить эпидемиоло-

гические риски и далее осуществлять планирование профилактических мероприятий адекватно имеющейся опасности [3].

Несмотря на относительно невысокие уровни заболеваемости сибирской язвой в последние десятилетия, риск осложнения ситуации по-прежнему сохраняется. Это подтвердила последняя крупнейшая для современной России вспышка на Ямале, возникшая несколько десятилетий спустя с момента последнего проявления активности расположенных там почвенных очагов. В результате летом 2016 г. пало более 2,5 тыс. голов животных и заболело 36 человек [1, 2]. Одной из причин данной вспышки явилась недооценка существующего стационарного неблагополучия, которое проявилось на фоне действия комплекса факторов риска. В этой связи мониторинг активности СНП представляется как актуальнейшая задача надзора за сибирской язвой.

Цель исследования – обобщение результатов мониторинга активности СНП по сибирской язве на территории Российской Федерации в 2001–2016 гг.

Материалы и методы

В качестве материалов исследования использованы официальные отчеты Департамента ветеринарии Минсельхоза, статистические данные Роспотребнадзора и Россельхознадзора о заболеваемости сибирской язвой животных и людей в стране, данные расследования очагов, электронный кадастр стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации [5], позволивший проследить активность СНП с 1900 г., а также ГИС «Сибирская язва».

Изучена территориальная привязка 135 СНП, проявивших активность в период с 2001 по 2016 год. Для выявления степени неблагополучия по сибирской язве проведено ранжирование административных территорий страны по показателю активности СНП. Для рецидивирующих СНП определена кратность и интервалы активности.

Картографическую визуализацию сибиреязвенных захоронений, а также ранжирование территорий по плотности стационарно неблагополучных пунктов (СНП) проводили с использованием географической информационной системы с открытым кодом Quantum GIS (QGIS).

Результаты и обсуждение

В Российской Федерации с начала века активность по сибирской язве проявили 135 неблагополучных пунктов на территориях 32 субъектов всех федеральных округов (ФО), кроме Северо-Западного (табл. 1).

Большинство СНП, проявивших активность, располагались на территориях Центрального, Южного, Северо-Кавказского и Приволжского ФО. По-прежнему регистрировалась активность в Си-

Таблица 1/Table 1

Распределение неблагополучных по сибирской язве субъектов и СНП, проявивших активность в 2001–2016 гг., по федеральным округам Российской Федерации

Distribution of hazardous as regards anthrax constituent entities and stationary hazardous areas that manifested activity in 2001–2016, by Federal Districts of the Russian Federation

ФО	Неблагополучные субъекты		СНП, проявившие активность	
	Кол-во (абс.)	Удельный вес (%)	Кол-во (абс.)	Удельный вес (%)
ЦФО	8	44,4	30	22,2
ЮФО	5	27,7	28	20,7
СКФО	4	57,1	27	20,0
ПФО	7	50	26	19,2
СФО	6	50	18	13,3
УФО	1	16,7	5	3,7
ДФО	1	11,1	1	0,7
СЗФО	-	-	0	0

бирском федеральном округе. На территориях Дальневосточного и Уральского ФО она была единичной, возможно в связи с незначительным числом ранее зарегистрированных СНП. Таким образом, около половины субъектов Северо-Кавказского, Приволжского, Сибирского и Центрального федеральных округов в 2001–2016 гг. являлись неблагополучными по сибирской язве.

Среди 32 субъектов страны, отличавшихся неблагополучием по сибирской язве, значительная активность СНП была характерна для 11 территорий (34 %). При этом максимальная активность выявлена в Республике Дагестан и Ростовской области, где проявили активность по 10 СНП. Высокой активностью по числу проявлений характеризовалась Республика Татарстан (8 СНП), выше среднего активность (7–6 СНП) наблюдалась в Алтайском крае, Белгородской, Воронежской, Волгоградской, Оренбургской областях, Ставропольском крае, а также в Чеченской Республике и Калмыкии. В 21 субъекте Российской Федерации активность была средней (5 СНП), ниже среднего (3–4 СНП) и низкой (1–2 СНП).

Следует отметить, что средняя и низкая активности не признаются критериями эпизоотического и эпидемического благополучия, поскольку при наличии рисков заражения животных и населения возможно реальное осложнение ситуации по сибирской язве. Примером может служить вспышка 2016 г. на п-ве Ямал, когда территория в связи с отсутствием регистрации случаев сибирской язвы у людей и животных в последние десятилетия отнесена к категории благополучных [1]. Это повлекло за собой сокращение и даже полное прекращение проведения профилактических мероприятий среди поголовья северных оленей и вакцинации среди населения, относящегося к группам риска. Одна из причин сложившейся ситуации – недоучет угрожаемых территорий, расположенных за полярным кругом, в том числе на Ямале.

Получены новые данные о ситуации по сибирской язве на территории Республики Крым. В настоящее время в субъекте учтено 387 СНП, расположенных практически на всех административных территориях, за исключением южных регионов (гг. Ялта, Алушка, Керчь, пгт Гурзуф). Все СНП относятся к неманифестным.

В 2001–2016 гг. ежегодно выявлялось от 2 (2015) до 18 (2002) СНП, в которых регистрировались заболевания животных, и было известно, что в этих пунктах от животных заразились люди. При этом с 2007 г. количество проявивших активность СНП не превышало десятка, за исключением 2010 г.

Из 135 СНП, проявивших активность в 2001–2016 гг., 39 (28,9 %) представляли собой так называемые «новые» пункты, то есть те, об активности которых ранее не было известно (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о том, что в последние годы эпизоотии сибирской язвы нередко возникали в пунктах, не учтенных в кадастре, так как ранее считались благополучными. При углубленном анализе эпизоотолого-эпидемиологической ситуации на таких территориях удалось выяснить, что в своем большинстве данные пункты в географической привязке окружены ранее зарегистрированными СНП.

Подавляющее большинство новых СНП (84,6 %) выявлялось на территориях с максимальной плотностью СНП – в Центральном, Приволжском, Южном и Северо-Кавказском ФО. Значительно реже новые СНП выявлялись в северных регионах страны.

В 2001–2016 гг. повторно проявили активность 96 манифестных СНП. Данная активность была также приурочена к южным (44 %), центральным (19) регионам России и Поволжью (19).

Установлено, что манифестные СНП ранее проявляли активность от 1 до 39 раз, в том числе об 11 СНП известно, что они были неблагополучными в прошлом, при этом кратность их активности неизвестна. Для большинства манифестных СНП была

характерна двух- или трехкратная активность (44 СНП, 46 %), 31 СНП (32 %) проявлял активность от 4 до 9 раз, остальные 10 СНП (10 %) проявляли активность с кратностью в 10 и более раз и характеризовались как активно рецидивирующие.

Лидерами по числу эпизодов активности с 1900 г. явились с. Чиколы Ирафского района (40) и с. Чермен Пригородного района (26) Республики Северная Осетия – Алания (СКФО).

Заслуживает внимания вопрос о возможности активности СНП и об интервалах его активности. В проведенных ранее исследованиях показано, что они зависят от действия природных и социальных факторов риска [5, 6].

Природные факторы риска – это элементы географической среды, взаимодействующие с возбудителем, регулирующие происходящие процессы в его экосистеме. Среди природных факторов, способствующих сохранению или гибели возбудителя сибирской язвы, следует выделять ландшафтные, гидрологические, гидрогеологические и почвенные условия. К природным факторам, способствующим проявлению активности СНП, относятся климатические и ландшафтные условия, гидрологические (наличие водоемов, высота стояния грунтовых вод) и почвенные (тип почвы, ее теплообеспеченность и коэффициент увлажнения, мощность гумусового горизонта, наличие определенных микроэлементов в почве, кислотность, определенные виды растительности).

Установлено, что, без учета экстраординарной эпизоотии на Ямале, современный ареал болезни преимущественно приходится на лесостепную, степную, сухостепную и Кавказско-Крымскую горные зоны. В этих четырех природных зонах в 2001–2016 гг. зарегистрировано 99 вспышек сибирской язвы (81,8 % от общего числа). В подавляющем большинстве случаев вспышки сибирской язвы среди животных были приурочены к районам с преобладанием черноземов разных подтипов, гораздо реже серых лесных и каштановых почв, характеризующихся высокими показателями теплообеспеченности и содержания гумуса. С 2009 г. отмечено значительное снижение числа вспышек, приуроченных к каштановым почвам – с 15,5 до 5,4 % ($p < 0,05$), что требует дальнейшего изучения. Современный ареал сибирской язвы представляет собой обширную зону, характеризующуюся наиболее теплым для страны климатом и традиционно развитым животноводством, а также значительным поголовьем скота, находящимся в личном пользовании сельских жителей. За исследуемый период заболевания скота регистрировались преимущественно в частных хозяйствах, на долю которых пришлось 85 % от всех вспышек болезни. Это связано с более частым использованием пастбищ в хозяйствах такого типа, а также со сложностью обеспечения полного охвата вакцинацией животных, находящихся в личном пользовании. Нередко частное поголовье скрывается от учета, что приводит к невозможности планирования и проведения прививок. По имеющимся

Таблица 2/Table 2

Рейтинг неблагополучия по сибирской язве территорий Российской Федерации на основе выявления новых СНП в 2001–2016 гг.

Rating of hazard level as regards anthrax in the territory of the Russian Federation, based on identification of new stationary hazardous areas in 2001–2016

ФО	Общий вес СНП в РФ, %	Удельный вес СНП в ФО, %	Плотность СНП, на 1000 км ²	Количество новых СНП, абс.	Удельный вес новых СНП, %
ЦФО	27,3	16,3	14,9	12	30,8
ПФО	35,9	35,4	12,3	8	20,5
ЮФО	6,6	35,9	5,6	7	17,9
СКФО	3,7	50,5	7,9	6	15,4
СФО	14,8	43,5	1,03	5	12,8
ДФО	1,5	17,8	0,09	1	2,6
УФО	5,8	29,6	1,2	0	0
СЗФО	4,8	7,9	1,01	0	0
Итого:	100	100	100	39	100

данным об иммунном статусе заболевших животных в 113 эпизоотических очагах, в 63 СНП вакцинация животных не проводилась. Но в тоже время в 50 СНП животные, согласно отчетности, были вакцинированы, что ставит вопрос об эффективности использованных вакцинных препаратов или о достоверности представляемых данных.

Недостаточно контролируемое поголовье животных в частном секторе СНП стало основным фактором риска заражения сибирской язвой, что связано с существующими проблемами по реализации ветеринарного контроля за их содержанием и убоем, а также более частым использованием пастбищ в таких типах хозяйств.

Следует отметить, что единичные случаи сибирской язвы продолжают постоянно регистрироваться и в районах с «нехарактерными» почвами. Данная ситуация является доказательством того, что при определенных условиях заражение животных и людей может произойти на любой из территорий, где ранее протекали массовые эпизоотии сибирской язвы.

Таким образом, при оценке рисков осложнения эпизоотологической и эпидемиологической ситуации следует наряду с природными обязательно учитывать социальные факторы риска – демографические и социально-экономические условия жизни населения, способствующие развитию вспышек сибирской язвы. К ним, кроме наличия на определенных территориях сельскохозяйственных животных, их численности и привитости, относятся типы хозяйств, организация мониторинга СНП, соблюдение ветеринарно-санитарных требований по содержанию и эксплуатации сибиреязвенных захоронений, наличие сельхозугодий, численность проживающего населения, занятость его в сельскохозяйственной деятельности, привитость населения из групп риска и такой важный фактор как информированность населения о проблеме сибирской язвы.

Интервалы активности СНП с момента ее предпоследнего проявления колебались в значительном диапазоне, варьировали от двухкратной за год в с. Гвардейское Надтеречного района Чеченской Республики и ежегодной в хут. Авалово Курского района Ставропольского края до более чем полувека в Ямальском районе Ямало-Ненецкого автономного округа. В среднем интервалы активности составляли 44 года.

Таким образом, к началу 2017 г. на территории Российской Федерации учтено 35631 СНП, современная структура которых представлена преимущественно старыми пунктами (99,9 %), и в своем большинстве являющимися неманифестными (табл. 3).

Несмотря на положительную динамику, то есть снижение числа СНП, проявляющих активность, в XXI в. по-прежнему отмечается их манифестация и даже рецидивирование. Особая настороженность связана с выявлением новых СНП, являющихся индикатором неполного учета почвенных очагов или некачественного расследования вспышек.

Таблица 3/Table 3

Структура активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов, расположенных на территории Российской Федерации, в XXI в.

Structure of activity of the stationary hazardous as regards anthrax areas, situated in the territory of the Russian Federation, in the XXI century

Типы СНП	Количество СНП	
	абс.	%
Новые	39	0,1
Старые:	35592	99,9
неманифестные	35496	99,7
манифестные:	96	0,3
- активно рецидивизирующие	10	
- рецидивизирующие	75	
- с неизвестной кратностью активности	11	
<i>Итого:</i>	35631	100

Возникновение вспышек сибирской язвы в пунктах, ранее считавшихся благополучными, вполне объяснимо слабостью ведения ветеринарной отчетности в первой половине XX в., утерей архивных данных (особенно в военные годы), сложностью географической привязки эпизоотологических инцидентов, происходивших на пастбищах и при перегоне скота.

Следует отметить, что проведенный анализ с установлением причинно-следственной связи между заболеваемостью людей и эпизоотологическими очагами показал наличие недоучета СНП. Из 55 эпидемических очагов, только 46 были связаны с заболеваниями животных (имелись донесения в Федеральную службу Роспотребнадзора с указанием на то, что причиной заболевания людей послужили заболевания животных). В материалах Россельхознадзора сведения о заболеваниях сибирской язвой животных при осложнении эпидемиологической ситуации отсутствовали в 17 субъектах – в Республиках Дагестан (2001 и 2008 гг.), Чеченской (2003, 2005), Северной Осетии (2005, 2006, 2007), Ингушетии (2005), Ставропольском (2001, 2004), Краснодарском (2011) и Алтайском (2005) краях, а также в Ивановской (2001), Пензенской (2004), Астраханской (2008), Волгоградской (2011) и Орловской (2014) областях.

Полученные данные являются подтверждением низкого качества эпизоотологического надзора на территориях отдельных субъектов Российской Федерации, а также отсутствия должного межведомственного взаимодействия на локальном и региональном уровнях.

Таким образом, современные проявления активности СНП по сибирской язве заключаются в сохранении опасности их рецидивирования. Выявление высокой активности СНП на территориях Республик Дагестан и Татарстан, Алтайского края, Ростовской, Белгородской, Воронежской и Волгоградской областей, свидетельствует о необходимости проведения комплекса профилактических мероприятий,

направленных на снижение рисков инфицирования животных и населения. Недоучет случаев заболевания животных, а, следовательно, проявлений активности СНП, снижает качество эпизоотолого-эпидемиологического надзора за сибирской язвой.

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

Список литературы

1. Попова А.Ю., Куличенко А.Н., редакторы. Опыт ликвидации вспышки сибирской язвы на Ямале в 2016 году. Издательство ООО «ПРИНТ-2»; 2017. 313 с.
2. Рязанова А.Г., Еременко Е.И., Аксенова Л.Ю., Семенова О.В., Буравцева Н.П., Головинская Т.М., Куличенко А.Н. Оценка эпидемиологической и эпизоотической обстановки по сибирской язве в 2016 г., прогноз на 2017 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017; 1:21–3. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-1-21-23.
3. Симонова Е.Г. Концептуальные подходы к организации и проведению надзора за сибирской язвой в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2016; 6:4–8.
4. Черкасский Б.Л., редактор. Кадастр стационарно-неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации. М.: ОАО «ИнтерСЭН»; 2005. 829 с.
5. Черкасский Б.Л. Эпидемиология и профилактика сибирской язвы. М.: ОАО «ИнтерСЭН»; 2002. 384 с.
6. Шабейкин А.А., Гулюкин А.М., Зайкова О.Н., Лахтюков С.В., Храмов А.П. Обзор эпизоотической ситуации сибирской язвы в Российской Федерации. Влияние географических факторов на формирование современного ареала болезни. *Труды Всероссийского научно-исследовательского института экспериментальной ветеринарии им. Я.П.Коваленко*. 2015; 78:422–32.

References

1. Popova A.Yu., Kulichenko A.N., editors. [Experience in anthrax outbreak eradication in Yamal in 2016]. Izhevsk: «Print-2» Ltd.; 2017. 313 p.
2. Ryazanova A.G., Eremenko E.I., Aksenova L.Ju., Semenova O.V., Buravtseva N.P., Golovinskaya T.M., Kulichenko A.N. [Evaluation of epidemiological and epizootiological situation on anthrax in 2016, the forecast for 2017]. *Problemy Osobo Opasnykh*

Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2017; 1:21–3. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-1-21-23.

3. Simonova E.G. [Conceptual approaches to the organization and conduction of surveillance over anthrax in the Russian Federation]. *Epidemiologiya i Infekcionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy*. 2016; 6:4–8.

4. Cherkassky B.L., editor. [Cadastre of Stationary Hazardous as Regards Anthrax Areas in the Russian Federation]. M.: "InterSEN"; 2005. 829 p.

5. Cherkassky B.L. [Epidemiology and Prophylaxis of Anthrax]. M.: "InterSEN"; 2002. 384 p.

6. Shabeikin A.A., Gulyukin A.M., Zaikova O.N., Lahtyukov S.V., Khramov A.P. [Review of epizootic situation on anthrax in the Russian Federation. The influence of geographical factors on the formation of the current areal of the disease]. *Works of Ya.R.Kovalenko All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary*. 2015; 78:422–32.

Authors:

Simonova E.G., Loktionova M.N. Central Research Institute of Epidemiology; 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russian Federation. E-mail: crie@pcr.ru. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University; 2, Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russian Federation.

Raichich S.R., Kartavaya S.A. Central Research Institute of Epidemiology. 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russian Federation. E-mail: crie@pcr.ru.

Shabeikin A.A. K.I.Skryabin and Ya.R.Kovalenko All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary. 24, Ryazanskij prospekt, Moscow, 109428, Russian Federation. E-mail: viev@mail.ru.

Об авторах:

Симонова Е.Г., Локтионова М.Н. Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; Российская Федерация, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. E-mail: crie@pcr.ru. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова; Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4, каб. 106.

Раичич С.Р., Картава С.А. Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. Российская Федерация, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. E-mail: crie@pcr.ru.

Шабейкин А.А. Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И.Скрябина и Я.П.Коваленко. Российская Федерация, 109428, Москва, Рязанский проспект, 24, к. 1. E-mail: viev@mail.ru.

Поступила 16.03.18.

Принята к публ. 29.03.18.

Е.А.Тюрин, М.В.Храмов, И.А.Дятлов

**АНАЛИЗ ВЫПОЛНЕНИЯ ТРЕБОВАНИЙ ПО ОБЕСПЕЧЕНИЮ
БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНОМ ОБЪЕКТЕ***ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Оболensk, Российская Федерация*

Рассматриваются вопросы выполнения требований по обеспечению биологической безопасности на потенциально опасном биологическом объекте на примере Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора. Определены необходимые и достаточные организационно-профилактические и контрольные мероприятия и процедуры по организации работы с микроорганизмами I–IV групп патогенности (опасности) в изолированных лабораториях Центра. Проанализированы вопросы, касающиеся эксплуатации инженерных систем биологической безопасности и оценки их защитной эффективности, вопросы организации медицинского сопровождения работ и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций биологического характера с привлечением врачей специализированной медико-санитарной части Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации, постоянно обслуживающей объект. Определены подходы и принципы формирования требований к системе биологической безопасности на потенциально опасном биологическом объекте с учетом всего спектра биологических рисков при работе с микроорганизмами. Эффективное решение проблемы в целом смогут обеспечить комплексный подход и реализация соответствующих необходимых мероприятий в области обеспечения биологической безопасности, создающие условия снижения биологического риска до приемлемого уровня при работе с использованием патогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: потенциально опасный биологический объект, микроорганизмы, патогенный биологический агент, инженерные системы биологической безопасности.

Корреспондирующий автор: Тюрин Евгений Александрович, e-mail: turin@obolensk.org.

Для цитирования: Тюрин Е.А., Храмов М.В., Дятлов И.А. Анализ выполнения требований по обеспечению биологической безопасности на потенциально опасном объекте. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:95–100. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-95-100

E.A.Tyurin, M.V.Khramov, I.A.Dyatlov

Analysis of Implementation of the Requirements for Provision of Biological Safety at a Potentially Hazardous Facility*State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russian Federation*

Discussed are the problems of implementation of requirements for the provision of biological safety at a potentially hazardous biological facility by the example of Federal Budgetary Institution of Science “State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology” of the Rospotrebnadzor. Identified are the necessary and sufficient organizational-and-preventive and control measures and procedures on management of works with microorganisms of the I-IV groups of pathogenicity (hazard) in isolated labs of the Center. Issues associated with exploitation of biological safety engineering systems and assessment of their protective efficiency, problems of medical support of the activities and response to the emergency situations of biological character with the involvement of doctors from a specialized medical wing of the Federal Medical-Biological Agency of the Russian Federation, serving the facility on a constant basis, are analyzed. Determined have been approaches to and principles of establishing the requirements for the system of biological safety at a potentially hazardous biological facility taking into account all the range of biological risks when working with microorganisms. Complex approach and realization of appropriate necessary measures in the sphere of biological safety provision, creating an environment for the reduction of biological risks up to acceptable level while working with pathogenic microorganisms, can be an effective solution of the problem on the whole.

Key words: potentially hazardous biological facility, microorganisms, pathogenic biological agent, biosafety engineering systems.

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Evgeny A. Tyurin, e-mail: turin@obolensk.org.

Citation: Tyurin E.A., Khramov M.V., Dyatlov I.A. Analysis of Implementation of the Requirements for Provision of Biological Safety at a Potentially Hazardous Facility. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 2:95–100. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-95-100

Большой опыт, накопленный российскими и зарубежными специалистами в области организации труда персонала микробиологических лабораторий различных уровней защиты, позволяет говорить о наличии определенных тенденций и положений для обеспечения биологической безопасности и управления биологическими рисками в Российской Федерации

[2, 3, 6, 9, 11, 15]. Об этом свидетельствуют внедренные в практику санитарно-эпидемиологические правила и инструкции, регламентирующие работу с микроорганизмами: «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней» (СП 1.3.2322-08), а также дополнения и изменения

№ 2 к ним (СП 1.3.2885-11); «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)» (СП 1.3.3118-13); участие и подписание нашей страной различных международных договоров и соглашений («Женевский протокол» 1925 г., «Конвенция о запрещении разработки, производства и накопления запасов бактериологического (биологического), и токсинного оружия и об их уничтожении» – КБТО 1972 г., Картахенский протокол по биобезопасности 2000 г.). Россия придерживается основных принципов «Практического руководства по биобезопасности», опубликованного впервые ВОЗ в 1983 г., «Рамочной стратегии действия по управлению лабораторными рисками BRMSFA 2012–2016 гг.» и введенных в действие «Международных медико-санитарных правил» (ММСП, 2005 г.).

В настоящее время актуальность проблемы повышается в связи с эпидемиологической значимостью некоторых микроорганизмов; ростом значимости технологий двойного назначения для биологической безопасности (создание производств лечебных и косметических препаратов на основе биологических и химических токсинов); проявлением устойчивой тенденции к появлению «новых» ранее не диагностированных (неизвестных) инфекционных заболеваний, возвращением заболеваний, до этого ликвидированных или подавленных ниже их эпидемиологических значений, а также других актуальных инфекционных болезней, которые приобретают новые свойства, что связано с необходимостью совершенствования мер предупреждения и контроля в отношении чрезвычайных ситуаций (ЧС) биологического характера, масштаб последствий которых сопоставим с угрозой национальной и международной безопасности [1–6, 8].

Известно, что только комплексный подход при разработке и реализации соответствующих необходимых мероприятий в области обеспечения биологической безопасности сможет гарантировать эффективное решение проблемы в целом [3, 4]. В настоящее время основными мероприятиями по обеспечению требований безопасности работ с микроорганизмами на потенциально опасном биологическом объекте (ПОБО) являются организационно-профилактические, медико-биологические, инженерно-технические и контрольные.

Для обеспечения их действенности и эффективности на ПОБО применяется комплекс факторов биологической безопасности, состоящий из «человеческого» и «инженерно-технического» компонентов [10]. Это позволяет проводить целенаправленную разработку защитных приемов, приспособлений и оборудования и дает объективные основания для исследования методов и средств защиты в полном соответствии с характером работы и уровнем опасности, создаваемым тем или иным патогенным микроорганизмом или их группой, о чем пишут отечественные и зарубежные авторы [1, 2, 4, 12–16].

Учреждения Роспотребнадзора, в частности ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» (ФБУН ГНЦ

ПМБ, п. Оболенск), осуществляющие диагностическую, научно-исследовательскую и производственную деятельность с использованием патогенных биологических агентов (ПБА), относят к опасным объектам [5, 7]. Это связано с их научной и производственной направленностью по изучению возбудителей инфекционных заболеваний I–IV групп патогенности (опасности), хранению и поддержанию государственных коллекций патогенных микроорганизмов.

ФБУН ГНЦ ПМБ является таким объектом. В Центре на протяжении длительного времени действует система мер обеспечения требований биологической безопасности и соблюдения правил противоэпидемического режима, осуществляемая при проведении работ с микроорганизмами I–IV групп патогенности бактериальной природы. Ее основными элементами являются:

- наличие нормативно-методических документов, утвержденных на федеральном уровне (санитарно-эпидемиологические правила, руководства, методические рекомендации, указания и разработанные на объекте инструкции по биологической безопасности и стандартные операционные процедуры (СОП) подготовки и проведения работ; лицензия на деятельность в области использования возбудителей инфекционных заболеваний человека и животных I–IV групп патогенности и действующие санитарно-эпидемиологические заключения о соответствии условий государственным санитарно-эпидемиологическим правилам и нормам при выполнении работ с ПБА в лабораториях);
- постоянное медицинское обеспечение и сопровождение работ с ПБА;
- наличие постоянной действующих инженерных систем биологической безопасности;
- постоянное совершенствование знаний и практической подготовки персонала, поддержание навыков безопасной работы;
- постоянный мониторинг соблюдения требований биологической безопасности в лабораториях Центра.

Исходя из принятой концепции биологической безопасности [8] при проведении работ с микроорганизмами, в ФБУН ГНЦ ПМБ имеется пакет нормативно-методической и разрешительной документации. Все работы с микроорганизмами ведутся в специальном здании – первом корпусе (рис. 1). Это уникальное инженерно-техническое сооружение, в лабораториях которого можно вести диагностические, научно-исследовательские и производственные работы с использованием микроорганизмов I–IV групп патогенности бактериальной природы.

Уровень защиты соответствует уровню изолированных лабораторий или BSL3 (по международной классификации). Корпус оборудован всем комплексом инженерных систем биологической безопасности, которые работают в едином инженерно-технологическом комплексе. Работа систем настроена таким образом, что выход из строя одной из них (отказ или сбой в работе, разгерметизация, режим, не



Рис. 1. Первый корпус ФБУН ГНЦ ПМБ

Fig. 1. Building 1 of the FBIS SSC AMB

соответствующий штатному расписанию) не может привести к аварийной ситуации и несанкционированному выбросу микроорганизмов в окружающую среду. Гарантия этого заключается в том, что основные инженерные системы биологической безопасности (вентиляции с высокоэффективными фильтрами очистки воздуха, сбора и обеззараживания твердых и жидких отходов) продублированы. Комплексный подход к организации работ систем жизнеобеспечения и биологической безопасности сводят к минимуму возможность заражения ПБА как непосредственно работающих с микроорганизмами сотрудников, так и лиц, по роду своей деятельности не имеющих контакта с ними.

Кроме этого, корпус оснащен надежными инженерно-техническими средствами защиты от проникновения посторонних лиц, охранной и пожарной сигнализацией. Ежегодно их эффективность подтверждается соответствующими актами проверок и протоколами испытаний. Персонал объекта, работающий в лабораториях, имеет высокий уровень профессиональной и специальной подготовки по вопросам биологической безопасности, эпидемиологии инфекционных заболеваний и микробиологии особо опасных инфекций бактериальной природы. Сотрудники лабораторий регулярно проходят аттестацию и переподготовку на постоянно действующих курсах специализации и усовершенствования на базе отдела подготовки и усовершенствования специалистов ГНЦ ПМБ с получением удостоверений и дипломов государственного образца. Ежегодно сотрудники сдают зачет по правилам работ с микроорганизмами, проводятся тренировочные занятия в лабораториях по ликвидации последствий аварий с ПБА I–IV групп.

Индивидуальный («человеческий») фактор биологической безопасности, присутствующий при выполнении работ с микроорганизмами, играет важную роль при учете биологических рисков в создании безопасных условий работы [5, 10]. Благодаря действующему строгому контролю, высокой профессиональной и обязательной специальной подготовке, сотрудники ГНЦ ПМБ работают с полным пониманием важности вопросов биологической безопасности. Имеющийся у сотрудников

опыт по соблюдению требований биологической безопасности и контролю выполнения этих требований позволяет проводить исследования с микроорганизмами I–IV групп патогенности различного уровня сложности, эффективно защищать персонал и окружающую среду.

В каждом структурном подразделении разработаны инструкции по соблюдению требований биологической безопасности на операции и процедуры с ПБА. Разработаны планы ликвидации последствий аварий и аварийных ситуаций во время проведения работ с ПБА в лабораториях и отделах для различных аварийных ситуаций. Эти ситуации рассматриваются в лабораториях при подготовке тренировочных занятий и при разработке планов ликвидации последствий аварий.

Мониторинг соблюдения требований биологической безопасности сотрудниками лабораторий во время проведения работ с микроорганизмами в лабораториях и отделах ГНЦ ПМБ проводят сотрудники лаборатории биологической безопасности. Они постоянно ведут эту работу в подразделениях на рабочих местах, инструктируют и проверяют знания требований биологической безопасности у сотрудников независимо от их должностных обязанностей.

Особое внимание уделяется работам, проводящимся в подразделениях, в задачи которых входит решение спорных вопросов, а также проведение работ в качестве Референс-центров и Центров индикации и верификации диагностической деятельности по отдельным видам микроорганизмов (возбудители туляремии, лептоспирозов, клостридиозов и др.). Работы с этими микроорганизмами выполняют в рабочих помещениях изолированных лабораторий с применением боксов микробиологической безопасности II–III классов. Блок помещений такого уровня защиты используется и для работы с инфицированными экспериментальными животными, где проводят работы по заражению, вскрытию и содержанию мелких биопробных животных. Манипуляции по заражению и вскрытию лабораторных животных проводят сотрудники, имеющие высшее медицинское, биологическое или ветеринарное образование, прошедшие курсы работ с возбудителями особо опасных инфекций, допущенные к работе с ПБА I–IV групп приказом директора. Все операции и процедуры обеспечены нормативно-методическими документами (инструкциями, методиками, стандартными операционными процедурами), разработанными в ГНЦ ПМБ на основании документов федерального значения. В ряде подразделений сотрудники проводят работы в рамках Испытательного лабораторного центра, аккредитованного в системе Росаккредитации по стандарту ИСО 17025.

Работы с возбудителями инфекционных заболеваний I–II групп патогенности (опасности) проводятся в рабочих помещениях микробиологических лабораторий, оборудованных инженерными системами биологической безопасности на третьем этаже первого корпуса, в отдельных лабораторных блоках и виварии для содержания различных видов лабора-

торных животных.

Все помещения, относящиеся к «заразной» зоне в лабораториях, в том числе и в блоке для содержания и работы с экспериментальными лабораторными животными, расположенные на этаже, оборудованы барьерными инженерными системами биологической безопасности в соответствии с нормативно-методической документацией и включают в себя:

- ограждающие строительные конструкции (ОСК);

- принудительную электрическую механическую приточно-вытяжную вентиляцию с высокоэффективными фильтрами тонкой очистки воздуха не ниже класса H14, смонтированными в вентиляционных камерах, воздуховоды которых оборудованы гермоклапанами на входе и выходе воздушных масс;

- проходные барьерные устройства для термической обработки и обеззараживания твердых отходов, расположенные на границах «чистых» и «заразных» помещений (паровые стерилизаторы, дезинфекционные камеры);

- станцию тепловой обработки стоков (СТОС), включающую в себя установку непрерывной обработки стоков для термической обработки и обеззараживания жидких отходов и выдерживатель;

- санитарные пропускники с соответствующим набором помещений;

- укрывные защитные устройства (боксы микробиологической безопасности) для работы с ПБА II–III классов.

Принципы работы барьерных инженерных систем биологической безопасности основываются на:

- изоляции человека и объектов окружающей среды от источников возможного инфицирования и загрязнения ПБА;

- сдерживании ПБА в строго определенных и контролируемых физических границах систем, аппаратов и приборов;

- обеззараживании выходящих материальных потоков с целью деконтаминации от возбудителя в специальных установках и устройствах.

Весь инженерный комплекс обеспечения требований биологической безопасности при проведении работ с ПБА I–IV групп работает следующим образом:

- осуществляется зонирование рабочих помещений на «чистые» и «заразные» с герметизацией ограждающих строительных конструкций;

- проводится очистка всего удаляемого из «заразных» помещений общеобменного и технологического воздуха на высокоэффективных фильтре-элементах очистки не ниже класса H14, смонтированных в вентиляционных камерах, установленных на вытяжных воздуховодах и не ниже класса H11 – на приточных.

- осуществляется поддержание направленности воздушных потоков и кратности воздухообмена в «заразных» помещениях лабораторий и блоках для работы и содержания лабораторных экспериментальных животных;

- осуществляется боксирование операций, проводимых с микроорганизмами в боксах биологиче-

ской безопасности различных классов, а также герметизация технологического оборудования;

- проводится обеззараживание жидких и твердых отходов, материалов и предметов на границах «заразной» и «чистой» зон, в паровых стерилизаторах, передаточных шлюзах, дезинфекционных камерах, станции тепловой обработки стоков;

- при работе с ПБА постоянно используется рабочая и защитная одежда (противочумный костюм 1–4 типа) со средствами индивидуальной защиты органов дыхания фильтрующего типа (респиратор/полумаска «ШБ-1») третьего класса безопасности;

- проводится ежесменная санитарная обработка персонала в гигиеническом душе после окончания работ с ПБА;

- осуществляется постоянное техническое обслуживание и поддержание в рабочем состоянии энергоемкого оборудования и инженерных систем биологической безопасности.

Все инженерные системы биологической безопасности находятся под постоянным круглосуточным наблюдением. Параметры работы систем, устройств и механизмов выведены в центральную диспетчерскую, где на регистрирующих приборах отображается весь процесс эксплуатации оборудования. Специально подготовленный инженерно-технический персонал сразу же фиксирует неполадки в случае сбоя, отказа в работе систем и направляется на место для устранения.

Для проведения ремонтно-профилактических и восстановительных работ все инженерные системы ежегодно, в третьем квартале, подвергают регламентному планово-предупредительному ремонту (ППР). План ППР готовят заранее и согласовывают со всеми службами и ведущими специалистами, в том числе и в области биологической безопасности. Новый цикл включения систем корпуса для работ в штатном режиме начинают только после рассмотрения всех документов (протоколы испытаний, акты на каждую систему в отдельности) на заседании комиссии по контролю соблюдения требований биологической безопасности ГНЦ ПМБ.

Все рабочие помещения «заразной» зоны лабораторий имеют естественное и искусственное освещение, создающее уровень освещенности не ниже 400 люкс. Бесперебойное снабжение электроэнергией первого корпуса ведется от независимых источников энергоснабжения с автоматическим переключением в случае необходимости одного ввода на другой. Кроме того, на территории научно-экспериментальной зоны (НЭЗ) размещена дизельная подстанция – дополнительный независимый источник электроэнергии с резервуарами суточного запаса топлива. Подстанцию ежегодно проверяют с последующим предоставлением акта о готовности к дальнейшей работе, а в случае необходимости проводят планово-предупредительный ремонт.

Обеспечение биологической безопасности в отношении отходов сформировано по принципу: «ничего из «заразной» в «чистую» зону без предварительного обеззараживания химическим или терми-

ческим способом не передается». Обеззараживание твердых отходов и стоков проводят регламентированными методами и средствами в соответствии с положениями санитарно-эпидемиологических правил. Емкости, содержащие ПБА из лаборатории после проведения работ, использованная посуда, отходы из блока для работы с инфицированными животными и прочие отходы собирают в специальные контейнеры и передают для дальнейшего обеззараживания в проходных паровых стерилизаторах. Для окончательного уничтожения твердых обеззараженных отходов и тушек животных используют мусоросжигательную печь, расположенную на территории НЭЗ.

Все стоки санитарных пропускников и блока для работы с животными, образовавшиеся при проведении работ с ПБА, обеззараживают на станции тепловой обработки стоков (СТОС) по утвержденным регламентам. Слив жидкостей в канализационную сеть без проведения процедуры обеззараживания не допускается. Эффективность работы СТОС проверяют ежеквартально бактериологическим методом с использованием споровых форм непатогенных микроорганизмов. Кроме того, контроль качества обеззараживания сточных вод проводят один раз в год после ППР.

Сотрудников ГНЦ ПМБ медико-биологического и инженерно-технического профиля допускают к работам с ПБА после углубленного медицинского осмотра и проведения необходимых профилактических прививок. Ежедневно перед началом работ с ПБА все допущенные сотрудники проходят входной медосмотр, который проводит медицинский работник прикрепленного медицинского учреждения: ФГБУЗ «Медико-санитарная часть № 164 Федерального медико-биологического агентства России» (ФГБУЗ МСЧ № 164 ФМБА России).

Медико-санитарная часть № 164 специально создана для сопровождения работ с микроорганизмами I–IV групп патогенности. Медсанчасть включает в себя несколько подразделений: поликлинику, стационар для соматических больных и противочумную станцию. Сотрудники противочумной станции совместно со специалистами лаборатории биологической безопасности ГНЦ ПМБ осуществляют выборочный мониторинг соблюдения требований биологической безопасности и правил противоэпидемического режима в подразделениях ГНЦ ПМБ, по предписаниям начальника территориального отдела межрегионального управления ФМБА РФ.

В случае подозрения заболевания сотрудника, независимо от причины, за ним устанавливают медицинское наблюдение. При возникновении аварийной ситуации или аварии сотрудника помещают в инфекционный изолятор, находящийся в первом корпусе. Изолятор оборудован в соответствии с требованиями биологической безопасности, а также укомплектован всем необходимым для проведения любых манипуляций, в том числе и реанимационных.

Работы в инфекционном изоляторе выполняются специалистами ФГБУЗ «МСЧ № 164 ФМБА России» на основании имеющихся лицензий на ме-

дицинскую деятельность и деятельность, связанную с ПБА I–IV групп. Между МСЧ № 164 и ГНЦ ПМБ заключено двухстороннее соглашение о взаимодействии в случае выявления пострадавшего или больного инфекционной болезнью и определены соответствующие действия сторон.

Специалистами ГНЦ ПМБ и МСЧ № 164 ежегодно проводятся совместные учения с привлечением сотрудников ЦМСЧ № 165 (Москва). Легенды, отрабатываемые во время учений, моделируют аварийные ситуации по выявлению пострадавшего и доставку его в изолятор.

На рис. 2. представлены действия аварийной бригады по обеззараживанию кабинета врача в поликлинике после выявления сотрудника, заболевшего инфекционной болезнью, а на рис. 3. показаны действия аварийной бригады по доставке пострадавшего, помещенного в специальный переносной изолятор, в стационарный инфекционный изолятор ГНЦ ПМБ. По результатам совместных учений проводится объединенная научно-практическая конференция с приглашением специалистов МСЧ, ГНЦ ПМБ и других заинтересованных лиц, на которой обсуждаются организация учений и полученный по итогам результат.

Таким образом, анализ выполнения требований по обеспечению биологической безопасности на потенциально опасном объекте показывает, что основными мероприятиями по обеспечению требований безопасности работ с микроорганизмами на потенциально опасном биологическом объекте являются: организационно-профилактические, медико-биологические, инженерно-технические и контрольные. Очевидно, что эффективное решение проблемы в целом смогут обеспечить комплексный подход и реализация соответствующих мероприятий в области обеспечения биологической безопасности, создающие необходимые и достаточные условия для снижения биологического риска до приемлемого уровня при работе с использованием патогенных микроорганизмов.

Выражаем искреннюю благодарность руководству ФГБУЗ «МСЧ № 164 ФМБА России» за пред-



Рис. 2. Действия аварийной бригады по обеззараживанию кабинета врача

Fig. 2. Activities of emergency response team on decontamination of the premises of a doctor's office



Рис. 3. Транспортировка пострадавшего с использованием специального изолятора

Fig. 3. Transportation of a patient using specialized isolating unit

ставленные фотоматериалы о проведении совместных учений.

Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора.

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

Список литературы

1. Боровик Р.В., Дмитриев Г.А., Коломбет Л.В., Победимская Д.Д., Ремнев Ю.В., Тюрин Е.А., Федоров Н.А. Основы биологической безопасности: принципы и практика. Учебно-методическое пособие. М.: «Медицина для вас»; 2008: 303 с.
2. Дмитриева В.А., Боронин А.М., Дмитриев В.В., Доброхотский О.Н., Жариков Г.А., Коломбет Л.В., Наголкин А.В., Тюрин Е.А., Храмов М.В. Учебное пособие по биобезопасности. Тула: ТулГУ; 2013. 500 с.
3. Карниз А.Ф., Конышев И.С., Соболев В.Н., Железняк В.Н. Биологическая безопасность. Новые подходы к классификации современных биологических угроз. *Медицина катастроф*. 2011; 2:51–2.
4. Костюкова Т.А., Смоленский В.Ю., Ляпин М.Н. Разработка инструктивно-методической базы учреждения как элемента обеспечения биобезопасности работ с патогенными биологическими агентами. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014; 3:25–29.
5. Ляпин М.Н., Кутырев В.В. Актуальные проблемы биобезопасности. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2013; 1:97–102.
6. Ляпин М.Н., Сухонос И.Ю., Езов И.Н., Топорков А.В., Топорков В.П., Чеснокова М.В., Косилко С.А., Захлебная О.Д. Управление эпидемиологической ситуацией на биологически опасном объекте. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2011; 3:18–23.
7. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Биологическая безопасность. Термины и определения. 2-е изд., испр. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина»»; 2011. 152 с.
8. Онищенко Г.Г., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Топорков В.П., Топорков А.П., Ляпин М.Н., Кутырев В.В. Концептуальные основы биологической безопасности. Часть 1. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013; 68(10):4–13. DOI: 10.15690/vramn.v68i10.781.
9. Практическое руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях. 3-е изд. Всемирная Организация Здравоохранения, Женева; 2004. 201 с.
10. Тюрин Е.А. Факторы биологической безопасности. *Биозащита и биобезопасность*. 2010; 2(3):34–9.
11. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 5th Edition. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention National Institutes of Health. HHS Publication No. (CDC) 21–1112; 2009. 360 p.
12. Blaine J.W. Establishing a National Biological Laboratory Safety and Security Monitoring Program. *Biosecure: Bioterror*. 2012; 10(4):396–400. DOI: 10.1089/bsp.2012.0054.
13. Colf L.A. Preparing for Nontraditional Biothreats. *Health Security*. 2016; 14(1):7–12. DOI: 10.1089/hs.2015.0045.
14. Homer L.C., Alderman T.S., Blair H.A., Brocard A.S., Broussard E.E., Ellis R.P., Frerotte J., Low E.W., McCarthy T.R., McCormick J.M., Newton J.M., Rogers F.C., Schlimgen R., Stabenow J.M., Stedman D., Warfield C., Ntifofo C.A., Whetstone C.T., Zimmerman D., Barkley E. Guidelines for biosafety training programs for workers assigned to BSL-3 research laboratories. *Biosecure: Bioterror*. 2013; 11(1):10–9. DOI: 10.1089/bsp.2012.0038.
15. Laboratory Biosafety Guidelines. 3-rd Edition. Canada; 2004. 113 p.
16. Pastorino B., Xavier de Lamballerie, Remi Charrel Biosafety and Biosecurity in European Containment Level 3 Laboratories: Focus on French recent progress and essential requirements. *Front Public Health*. 2017; 5:121. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00121.

Broussard E.E., Ellis R.P., Frerotte J., Low E.W., McCarthy T.R., McCormick J.M., Newton J.M., Rogers F.C., Schlimgen R., Stabenow J.M., Stedman D., Warfield C., Ntifofo C.A., Whetstone C.T., Zimmerman D., Barkley E. Guidelines for Biosafety Training Programs for Workers Assigned to BSL-3 Research Laboratories. *Biosecure: Bioterror*. 2013; 11(1):10–9. DOI: 10.1089/bsp.2012.0038.

15. Laboratory Biosafety Guidelines. 3-rd Edition. Canada; 2004. 113 p.

16. Pastorino B., Xavier de Lamballerie, Remi Charrel Biosafety and Biosecurity in European Containment Level 3 Laboratories: Focus on French Recent Progress and Essential Requirements. *Front Public Health*. 2017; 5:121. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00121.

References

1. Borovik R.V., Dmitriev G.A., Kolombet L.V., Pobedimskaya D.D., Remnev Yu.V., Tyurin E.A., Fedorov N.A. [Basics of Biological Safety: Principles and Practice]. Educational and Methodological Guide. M.: "Meditsina dlya vas"; 2008. 303 p.
2. Dmitrieva V.A., Boronin A.M., Dmitriev V.V., Dobrokhotsky O.N., Zharikov G.A., Kolombet L.V., Nagolkin A.V., Tyurin E.A., Khranov M.V. [Study Guide on Biosafety]. Tula: "TulGU"; 2013. 500 p.
3. Karniz A.F., Konyshev I.S., Sobol' V.N., Zheleznyak V.N. [Biological safety. New approaches to classification of modern biological threats]. *Meditsina Katastrof*. 2011; 2:51–2.
4. Kostyukova T.A., Smolensky V.Yu., Lyapin M.N. [Development of instruction and methodical data basis of the institution as an element of biosafety provision as regards works with pathogenic biological agents]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2014; 3:25–9.
5. Lyapin M.N., Kutyrev V.V. [Relevant problems of biosafety]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii, i Immunobiologii*. 2013; 1:97–102.
6. Lyapin M.N., Sukhonosov I.Yu., Ezhov I.N., Toporkov A.V., Toporkov V.P., Chesnokova M.V., Kosilko S.A., Zakhlebnyaya O.D. [Epidemiological Situation Control at Biohazardous Facility]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2011; 3:18–23.
7. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Biological Safety. Terms and Definitions]. 2nd Edition, revised and updated. M.: "Meditsina"; 2011. 152 p.
8. Onishchenko G.G., Smolensky V.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Toporkov V.P., Toporkov A.V., Lyapin M.N., Kutyrev V.V. [Conceptual framework of biological safety. Part 1.]. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2013; 68(10):4–13. DOI: 10.15690/vramn.v68i10.781.
9. [WHO Laboratory Biosafety Guidelines]. 3rd edition. World Health Organization, Geneva; 2004. 201 p.
10. Tyurin E.A. [Biological safety factors]. *Biozashchita i Biobezopasnost'*. 2010; 2(3):34–9.
11. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 5th Edition. U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention National Institutes of Health. HHS Publication No. (CDC) 21–1112; 2009. 360 p.
12. Blaine J.W. Establishing a national biological laboratory safety and security monitoring program. *Biosecure: Bioterror*. 2012; 10(4):396–400. DOI: 10.1089/bsp.2012.0054.
13. Colf L.A. Preparing for Nontraditional Biothreats. *Health Security*. 2016; 14(1):7–12. DOI: 10.1089/hs.2015.0045.
14. Homer L.C., Alderman T.S., Blair H.A., Brocard A.S., Broussard E.E., Ellis R.P., Frerotte J., Low E.W., McCarthy T.R., McCormick J.M., Newton J.M., Rogers F.C., Schlimgen R., Stabenow J.M., Stedman D., Warfield C., Ntifofo C.A., Whetstone C.T., Zimmerman D., Barkley E. Guidelines for biosafety training programs for workers assigned to BSL-3 research laboratories. *Biosecure: Bioterror*. 2013; 11(1):10–9. DOI: 10.1089/bsp.2012.0038.
15. Laboratory Biosafety Guidelines. 3-rd Edition. Canada; 2004. 113 p.
16. Pastorino B., Xavier de Lamballerie, Remi Charrel Biosafety and Biosecurity in European Containment Level 3 Laboratories: Focus on French recent progress and essential requirements. *Front Public Health*. 2017; 5:121. DOI: 10.3389/fpubh.2017.00121.

Authors:

Tyurin E.A., Khranov M.V., Dyatlov I.A. State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Moscow Region, 142279, Russian Federation. E-mail: info@obolensk.org.

Об авторах:

Тюрин Е.А., Храмов М.В., Дятлов И.А. Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии. Российская Федерация, 142279, Московская обл., п. Оболенск. E-mail: info@obolensk.org.

Поступила 15.03.18.

Отправлена на доработку 22.05.18.

Принята к публ. 18.06.18.

DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-101-105

УДК 595.771(470.62)

М.В.Федорова¹, О.Г.Швец², Ю.В.Юничева³, И.М.Медяник², Т.Е.Рябова³, А.Д.Отставнова²**СОВРЕМЕННЫЕ ГРАНИЦЫ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНВАЗИВНЫХ КОМАРОВ
Aedes (Stegomyia) aegypti (L., 1762) И *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1895)
НА ЮГЕ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ РОССИИ**¹ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва Российская Федерация;²ФКУЗ «Причерноморская противочумная станция», Новороссийск, Российская Федерация; ³Сочинское противочумное отделение ФКУЗ «Причерноморская противочумная станция», Сочи, Российская Федерация

Цель работы – изучение границ распространения двух завозных видов комаров в Краснодарском крае и климатических факторов, ограничивающих их продвижение. **Материалы и методы.** Личинки, куколки и имаго комаров были собраны в 21 пункте в августе–сентябре 2017 г. Анализ климатических факторов, полученных на сайте Погода.ру, проводили в программе SPSS. **Результаты и выводы.** Показано, что комары *Ae. albopictus* освоили Черноморское побережье от Адлера до пос. Южная Озереевка в Приморском районе Новороссийска, а также северные склоны Кавказских гор до Майкопа. Для уточнения северной границы распространения вида и доказательства наличия здесь стабильно воспроизводящихся популяций необходимы дополнительные исследования. Комары *Ae. aegypti* на юге Краснодарского края не обнаружены. Полученные данные свидетельствуют о возможности гораздо более широкого распространения инфекций (лихорадок денге, Чикунгунья и Зика) в случае завоза возбудителей на юг Краснодарского края, чем предполагалось ранее.

Ключевые слова: *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, завозные виды, Краснодарский край, Россия.

Корреспондирующий автор: Федорова Марина Вадимовна, e-mail: culicidae@mail.ru.

Для цитирования: Федорова М.В., Швец О.Г., Юничева Ю.В., Медяник И.М., Рябова Т.Е., Отставнова А.Д. Современные границы распространения инвазивных комаров *Aedes (Stegomyia) aegypti* (L., 1762) и *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1895) на юге Краснодарского края России. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:101–105. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-101-105

M.V.Fedorova¹, O.G.Shvets², Yu.V.Yunicheva³, I.M.Medyanik², T.E.Ryabova³, A.D.Otstavnova²**Dissemination of Invasive Mosquito Species, *Aedes (Stegomyia) aegypti* (L., 1762) and *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1895) in the South of Krasnodar Region, Russia**¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation; ²Black Sea Plague Control Station, Novorossiysk, Russian Federation; ³Sochi Division of the Black Sea Plague Control Station, Sochi, Russian Federation

Objective of the study was to investigate the current borders of the invasive species *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus* distribution in the south of the Krasnodar Region and climatic factors limiting their expansion. **Material and methods.** Mosquito larvae, pupa and imago were collected in 21 inhabited localities in August–September, 2017, using conventional entomological methods, and identified through standard morphological keys. Climatic data found on the website pogoda.ru were analyzed using SPSS program. **Results and conclusions.** *Ae. albopictus* is widely spread along the Black Sea coast, from Adler to Novorossiysk (Ozereyevka), as well as on the north slopes of Caucasus up to Maikop. Additional investigations are required to specify the northern border of species distribution and to evidence the existence of established populations here. *Ae. aegypti* were not found in the south of the Krasnodar Region. The obtained data suggest a possibility of much wider spreading of dengue, Chikungunya and Zika fevers in case of pathogen importation to the south of Krasnodar Region, than was assumed earlier.

Key words: *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, invasive mosquitoes, Krasnodar Region, Russia

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

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Marina V. Fedorova, e-mail: culicidae@mail.ru.

Citation: Fedorova M.V., Shvets O.G., Yunicheva Yu.V., Medyanik I.M., Ryabova T.E., Otstavnova A.D. Dissemination of Invasive Mosquito Species, *Aedes (Stegomyia) aegypti* (L., 1762) and *Aedes (Stegomyia) albopictus* (Skuse, 1895) in the South of Krasnodar Region, Russia. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 2:101–105. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-101-105

Начиная с 2000 г., во многих странах отмечается рост заболеваемости арбовирусными инфекциями, которые ранее регистрировали только в ограниченных регионах тропиков и субтропиков, где существовали природные очаги этих болезней [10]. Ведущее место занимают лихорадки денге, Чикунгунья, Зика и желтая лихорадка, вспышки которых возобновились на эндемичных территориях, а также наблюдаются в новых, неэндемичных для инфекций регионах, в

частности в Европе и Новом Свете. В европейских странах средиземноморского бассейна в период с 2007 по 2012 год отмечено 231 и 2237 аутохтонных случаев передачи вирусов Чикунгунья и денге соответственно [16]. По данным Европейского центра по профилактике заболеваний и борьбе с ними (ECDC) летом 2017 г. вспышка лихорадки Чикунгунья зарегистрирована на юге Франции и Италии [7].

Указанные выше инфекции передаются главным

образом трансмиссивным путем с участием комаров *Aedes aegypti*, эндемичных для Юго-Восточной Азии и Индии, и *Ae. albopictus*, более характерных для Центральной Африки [13]. Благодаря своим экологическим особенностям и деятельности человека оба вида комаров распространились за пределы исходных территорий по тропическим и субтропическим регионам всего мира, включая страны Южной Европы [10]. Инвазия переносчиков создает условия для возникновения новых природных очагов этих инфекций и определяет главную особенность возникающих вспышек – их территориальную непредсказуемость и молниеносное развитие при завозе возбудителя [12].

На территории России комары *Ae. aegypti* впервые обнаружены в 1911 г. на Черноморском побережье Кавказа в портовых городах от Батуми до Сочи [8]. Тотальные обработки с использованием ДДТ, проведенные в 1950–1970 гг., привели к исчезновению популяций этого вида. Вторичная инвазия *Ae. aegypti* в районе Сочи зарегистрирована в 2001 г. [3], а в 2011 г. здесь впервые отмечен *Ae. albopictus* [8]. Последний быстро распространился по побережью, а в 2015 г. был обнаружен в Геленджике [1]. Исследования, проведенные нами в Сочи в 2016 г., показали, что *Ae. albopictus* доминирует во второй половине лета и осенью, составляя 98 % в сборах комаров, и имеет высокую численность: при учетах на себе за 5 мин собрано в среднем 33 самки [2]. Таким образом, на Черноморском побережье Кавказа имеются условия для формирования природных очагов указанных заболеваний в случае завоза возбудителей больными людьми. В связи с этим важными становятся сведения о границах распространения видов в Краснодарском крае и климатических факторах, ограничивающих их продвижение.

Материалы и методы

Материал собирали с 1 по 10 сентября 2017 г. в 21 пункте на юге Краснодарского края (табл. 1). Для сбора личинок в каждом исследованном биотопе выявляли емкости, зараженные комарами, и из каждой отбирали по 5–10 личинок III–IV возрастов, а также куколок. Личинок определяли до вида и помещали в спирт для дальнейших исследований, а куколок доращивали до имаго. Определение личинок и имаго проводили по стандартным морфологическим ключам.

Для анализа климатических факторов использовали ежедневные значения температуры и относительной влажности воздуха, регистрируемые в самое жаркое время суток наиболее жаркого месяца – в августе ежедневно в 15.00, а также среднесуточные и минимальные значения температуры в январе–феврале 2017 г. Выбор в качестве показателя относительной влажности воздуха в дневные часы определялся тем, что этот показатель имеет решающее значение для выживания и продолжительности жизни самок *Ae. albopictus* в природе [11].

Обработку данных проводили в программе SPSS (Statistical Package for the Social Science 23.0). Достоверность различий оценивали по критерию Уитни-Манна и Колмогорова-Смирнова.

Результаты и обсуждение

На обследованной территории в доступных нам биотопах *Ae. aegypti* не обнаружен (табл. 1). Снижение численности этого вида и сокращение мест его обитания было отмечено уже в 2012 г., то есть через год после регистрации *Ae. albopictus* в районе Большого Сочи [8]. В ряде зарубежных работ описаны случаи частичного замещения или даже полного исчезновения *Ae. aegypti* после завоза на занимаемую им территорию комара *Ae. albopictus*. Так, на юго-востоке США в 80-е годы прошлого столетия *Ae. aegypti* был полностью вытеснен *Ae. albopictus* в течение 1–3 лет, на Бермудских островах в начале XXI в. – за 2–3 года [9]. Среди факторов, влияющих на эти процессы, отмечают конкуренцию личинок за пищевые ресурсы, различия в скорости развития преимагинальных стадий, а также межвидовые спаривания, которые приводят к стерильности самок *Ae. aegypti* [5]. Следует также отметить, что на

Таблица 1/Table 1

Обнаружение комаров *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus* на юге Краснодарского края в сентябре 2017 г.

Findings of mosquitoes *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the south of the Krasnodar Territory in September 2017

№ п/п	Места сбора	Координаты точек сбора		Наличие комаров		
		Северная широта	Восточная долгота	<i>Aedes albopictus</i>		<i>Aedes aegypti</i>
				имаго	личинки	Имаго и личинки
1.	Сочи (Адлер)	43.427	39.958	+	+	-
2.	Сочи (Центр)	43.600	39.747	+	+	-
3.	Туапсе	44.097	39.082	+	+	-
4.	Новороссийск	44.665	37.770	+	+	-
5.	пос. Владимировка	44.787	37.680	+	+	-
6.	пос. Абрау	44.709	37.587	-	-	-
7.	с. Озереевка	44.671	37.636	+	+	-
8.	пос. Верхнебаканский	44.839	37.665	-	-	-
9.	хут. Горный	44.869	37.748	-	-	-
10.	ст. Раевская	44.833	37.538	+	-	-
11.	Крымск	44.941	37.988	-	-	-
12.	ст. Неберджаевская	44.833	37.892	+	+	-
13.	пос. Саук-Дере	44.902	37.897	-	-	-
14.	пос. Сукко	44.797	37.425	-	-	-
15.	с. Юровка	45.116	37.250	-	-	-
16.	ст. Натухаевская	44.913	37.556	+	+	-
17.	с. Варваровка	44.843	37.379	-	-	-
18.	Горячий ключ	44.646	39.129	+	+	-
19.	Хадзыженск	44.436	39.513	+	+	-
20.	Апшеронск	44.462	39.692	+	+	-
21.	Майкоп	44.617	40.119	+	+	-

Таблица 2/Table 2

Средний уровень годовых осадков и значения температуры воздуха в январе–феврале 2017 г. в районе исследований

Average level of annual precipitations and air temperature values in January–February, 2017 in the study area

Метеостанция	Средний уровень годовых осадков (мм/год)	Температура воздуха в период 01.01–25.02.2017 г., °C		
		средняя	минимальная	максимальная
Горный	952	0,7	-18,3	16,5
Новороссийск	888	2,9	-14,6	14,9
Крымск	975	0,7	-18,3	16,3
Майкоп	772	-0,6	-24	17,3
Сочи	1703	9,6	8,7	10,7
Анапа	560	2	-15,6	12,8

большей части обследованной нами территории этот вид не может пережить зиму, поскольку температура в январе–феврале опускается до -14–15 °C и ниже (табл. 2), а яйца *Ae. aegypti* теряют жизнеспособность после четырехчасовой экспозиции при температуре -7 °C [15]. Сравнительно небольшое количество обследованных нами населенных пунктов не позволяет сделать окончательные выводы о состоянии популяций *Ae. aegypti* на юге Краснодарского края, для этого необходимы дополнительные исследования. Возможна также повторная инвазия вида, в частности из Грузии, где *Ae. aegypti* распространен очень широко, причем не только на побережье, но и в горах, включая Тбилиси [4].

Из 17 пунктов, обследованных впервые (табл. 1, пп. № 5–21), комары *Ae. albopictus* были обнаружены в девяти (53 %). На момент наших исследований западная граница распространения вида проходила по Новороссийску и его ближайшим окрестностям – пос. Борисовка и с. Озереевка. В сборах, проводившихся далее по побережью (пос. Абрау, Сукко, с. Варваровка), *Ae. albopictus* отсутствовал.

На северо-западе комары найдены в населенных пунктах, расположенных в речных долинах (ст. Раевская, Неберджаевская и Натухаевская), тогда как на равнине (г. Крымск, с. Юровка) и окружающей ее

предгорной местности (пос. Саук-Дере) *Ae. albopictus* не обнаружен. Нам не удалось найти этих комаров также в хут. Горный и пос. Верхнебаканский, хотя они расположены в горной местности.

Северная граница осталась неопределенной. Комары были отловлены в городах Горячий ключ, Хадыженск и Апшеронск, расположенных на северных склонах Кавказских гор, на высоте 150–500 м над уровнем моря. В Горячем ключе личинки и имаго комаров были найдены на кладбище, вблизи железнодорожного вокзала в контейнерах с запасами воды для полива частного огорода, на территории санатория «Горячий ключ» были собраны нападавшие самки, но места выплода комаров найти не удалось. Самой северной исследованной нами точкой была столица Республики Адыгея – г. Майкоп, где численность комаров была лишь в 2,5 раза ниже, чем в Сочи (13±4 комара за 5 мин при учете на себе).

Таким образом, вид оказался широко распространенным на юге Краснодарского края, но распределение его на обследованной территории носило неравномерный характер. Существенное влияние на процесс распространения оказывают как антропогенные, так и климатические факторы [6]. К последним, в частности, относятся летние температуры и годовое количество осадков, которые определяют выживаемость и скорость развития личинок, а также минимальные зимние температуры. Для *Ae. albopictus* следующие значения климатических факторов принято считать лимитирующими: 25–30 °C в летнее время, 500 мм осадков в год и средняя январская температура 0 °C.

Сравнение климатических данных, полученных с шести метеостанций, показало, что, за исключением Сочи, августовские дневные температуры имеют близкие значения, а годовая норма осадков находится выше указанной границы (табл. 3). Напротив, относительная влажность варьирует существенно и позволяет выделить следующие группы населенных пунктов по мере убывания этого фактора: I – Сочи и Туапсе, II – Анапа с расположенными поблизости селами Юровкой и Варваровкой,

Таблица 3/Table 3

Оценка достоверности отличий температуры и относительной влажности воздуха, зарегистрированных в августе 2017 г. в районе проведения исследований

Evaluation of statistical significance of differences as regards temperature and relative atmosphere humidity, registered in August 2017 in the study area

Метеостанция	Температура						Относительная влажность					
	Температура, °C, (X±SD)	Уровень достоверности различий значений температуры					Относительная влажность, % (X±SD)	Уровень достоверности отличий относительной влажности				
		Новороссийск	Крымск	Майкоп	Сочи	Анапа		Новороссийск	Крымск	Майкоп	Сочи	Анапа
Горный	29,9±4,3	0,815	0,065	0,253	0,079	0,815	44,1±16,5	0,147	0,028	0,009	0,000	0,019
Новороссийск	30,4±3,75		0,253	0,408	0,079	0,815	42,9±18,2		0,04	0,147	0,000	0,253
Крымск	31,1±4,2			0,816	0,001	0,079	36,5±13,1			0,921	0,000	0,004
Майкоп	30,8±4,6				0,001	0,253	37,3±15,5				0,000	0,004
Сочи	28,6±3,2					0,253	65,8±12,2					0,004
Анапа	29,7±4,3						52,0±19,9					

пос. Сукко, ст. Натухаевской; III группа объединяет Новороссийск с окрестностями (пос. Владимировка и Верхнебаканский, с. Озереевка, ст. Раевская, хут. Горный) и пункты, отнесенные к метеостанции Горный (города Апшеронск, Горячий ключ, Хадыжинск), IV – Майкоп и Крымск с окрестностями (ст. Неберджаевская и пос. Саук-Дере). Поскольку три последние группы включают пункты как заселенные, так и незаселенные комарами, можно предположить, что в летний период природные условия на юге Краснодарского края не являются лимитирующими. Отсутствие *Ae. albopictus* в ряде населенных пунктов скорее обусловлено недостаточным количеством обследованных точек, а также способом распространения комаров. Специальные исследования, проведенные в США, Румынии и Аргентине, показали, что в этих странах продвижение комаров на новые территории происходит вдоль автомобильных трасс при перевозке старых покрышек, внутри которых отложенные самками *Ae. albopictus* яйца могут сохраняться длительное время [14]. Другой способ распространения выявлен на юге Германии, где появление комаров отмечается только в летний период в результате случайного завоза взрослых самок автомобильным и железнодорожным транспортом из Швейцарии [17].

Остается неясным вопрос, являются ли обнаруженные нами популяции стабильными, то есть воспроизводимыми из года в год, или это летние популяции, возникающие в результате случайного завоза особей и погибающие зимой. Как указывалось, границей распространения *Ae. albopictus* принято считать январскую изотерму 0 °C [6]. Все обследованные нами пункты лежат южнее этой изотермы, однако зимой 2017 г. везде, кроме Сочи, температура в отдельные дни опускалась ниже -14 °C (табл. 2). В лабораторных экспериментах показано, что яйца *Ae. albopictus* полностью теряют жизнеспособность даже после кратковременного (менее часа) охлаждения до -15 °C [15]. Эти данные, казалось бы, свидетельствуют о невозможности существования воспроизводимых популяций *Ae. albopictus* на территориях, расположенных вне зоны субтропического климата Черноморского побережья Кавказа, однако в Новороссийске вид регистрируют два года подряд. Высокая численность *Ae. albopictus* в Майкопе также позволяет предположить, что популяция существует здесь уже несколько лет. В связи с этим представляется существенным вопрос о механизмах и способах зимовки комаров на юге Краснодарского края, решение которого требует проведения специальных исследований.

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

Список литературы

1. Забашта М.В. Расширение ареала *Aedes (Stegomyia) albopictus* Skuse, 1895 на Черноморском побережье России. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2016;

3:10–11.

2. Федорова М.В., Рябова Т.Е., Шапошников Л.И., Лопатина Ю.В., Себенцова А.Н., Юничева Ю.В. Инвазивные виды комаров на территории г. Сочи: места развития преимагинальных стадий и методы учета численности. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2017; 4:9–15.

3. Юничева Ю.В., Рябова Т.Е., Маркович Н.Я., Безжоннова О.В., Ганушкина Л.А., Семенов В.Б., Тархов Г.А., Василенко Л.Е., Гузеева Т.М., Шеверева Т.В., Сергиев В.П. Первые данные о наличии размножающейся популяции комаров *Aedes aegypti* L. в районе Большого Сочи и отдельных городах Абхазии. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2008; 3:140–43.

4. Akiner M.M., Demirci B., Babuadze G., Robert V., Schaffner F. Spread of the invasive mosquitoes *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the Black Sea region increases risk of Chikungunya, Dengue, and Zika outbreaks in Europe. *PLOS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(4):e0004664. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004664.

5. Bargielowski I.E., Lounibos L.P., Shin D., Smartt C.T., Carrasquilla M.C., Henry A., Navarro J.C., Paupy C., Dennett J.A. Widespread evidence for interspecific mating between *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in nature. *Infect. Genet. Evol.* 2015; 36:456–61. DOI: 10.1016/j.meegid.2015.08.016.

6. Cunze S., Kochmann J., Koch L.K., Klimpel S. *Aedes albopictus* and Its Environmental Limits in Europe. *PLoS One*. 2016; 11(9):e0162116. DOI: 10.1371/journal.pone.0162116.

7. Epidemiological update: Chikungunya – France – 2017. European Centre for Disease Prevention and Control. 1 Sep 2017. [Электронный ресурс]. URL: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-chikungunya-france-2017> (дата обращения 17.01.2018).

8. Ganushkina L.A., Patraman I.V., Rezza G., Migliorini L., Litvinov S.K., Sergiev V.P. Detection of *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, and *Aedes koreicus* in the Area of Sochi, Russia. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2016; 16(1):58–60. DOI: 10.1089/vbz.2014.1761.

9. Kaplan L., Kendell D., Robertson D., Livdahl T., Khatchikian C. *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Bermuda: extinction, invasion, and extinction. *Biological Invasions*. 2010; 12(9):3277–88.

10. Kraemer M.U., Sinka M.E., Duda K.A., Mylne A.Q., Shearer F.M., Barker C.M., Moore C.G., Carvalho R.G., Coelho G.E., Van Bortel W., Hendrickx G., Schaffner F., Elyazar I.R., Teng H.J., Brady O.J., Messina J.P., Pigott D.M., Scott T.W., Smith D.L., Wint G.R., Golding N., Hay S.I. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife*. 2015; 30:4:e08347. DOI: 10.7554/eLife.08347.

11. Lacroix R., Delatte H., Hue T., Reiter P. Dispersal and survival of male and female *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) on Réunion Island. *J. Med. Entomol.* 2009; 46(5):1117–24.

12. Musso D., Nilles E.J., Cao-Lormeau V.M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(10):O595–6. DOI: 10.1111/1469-0691.12707.

13. Paupy C., Delatte H., Bagny L., Corbel V., Fontenille D. *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: from the darkness to the light. *Microbes Infect.* 2009; 11(14–15):1177–85. DOI: 10.1016/j.micinf.2009.05.005.

14. Prioteasa L.F., Dinu S., Fălcuță E., Ceianu C.S. Established Population of the Invasive Mosquito Species *Aedes albopictus* in Romania, 2012–14. *J. Am. Mosq. Control. Assoc.* 2015; 31(2):177–81. DOI: 10.2987/14-6462R.

15. Thomas S.M., Obermayr U., Fischer D., Kreyling J., Beierkuhnlein C. Low-temperature threshold for egg survival of a post-diapause and non-diapause European aedine strain, *Aedes albopictus* (Diptera, Culicidae). *Parasit. Vectors*. 2012; 5:100. DOI: 10.1186/1756-3305-5-100.

16. Tomasello D., Schlagenhauf P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007–2012. *Travel Med. Infect. Dis.* 2013; 11(5):274–84. DOI: 10.1016/j.tmaid.2013.07.006.

17. Werner D., Kampen H. *Aedes albopictus* breeding in southern Germany, 2014. *Parasitol. Res.* 2015; 114(3):831–4. DOI: 10.1007/s00436-014-4244-7.

References

1. Zabashta M.V. [Expansion of areal of *Aedes (Stegomyia) albopictus* Skuse, 1895 along the Black Sea Coast of the Russian Federation]. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnyye Bolezni*. 2016; 3:10–11.

2. Federova M.V., Ryabova T.E., Shaposhnikova L.I., Lopatina Yu.V., Sebensoba A.N., Yunicheva Yu.V. [Invasive mosquito species habitat in the territory of Sochi city: sites of pre-imago phase development and methods for the abundance rate evaluation]. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnyye Bolezni*. 2017; 4:9–15.

3. Yunicheva Yu.V., Ryabova T.E., Markovich N.Ya., Bezjzonova O.V., Ganushkina L.A., Semenov V.B., Tarkhov G.A., Vasailenko L.E., Guzeeva T.M., Shevereva T.V., Sergiev V.P. [Primary data on existence of multiplying mosquito populations, *Aedes aegypti* L. species, nearby Greater Sochi and separate towns

of Abkhazia]. *Meditinskaya Parazitologiya i Parazitarnyye bolezni*. 2008; 3:140–43.

4. Akiner M.M., Demirci B., Babuadze G., Robert V., Schaffner F. Spread of the invasive mosquitoes *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in the Black Sea region increases risk of Chikungunya, Dengue, and Zika outbreaks in Europe. *PLOS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(4):e0004664. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004664.

5. Bargielowski I.E., Lounibos L.P., Shin D., Smartt C.T., Carrasquilla M.C., Henry A., Navarro J.C., Paupy C., Dennett J.A. Widespread evidence for interspecific mating between *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in nature. *Infect. Genet. Evol.* 2015; 36:456–61. DOI: 10.1016/j.meegid.2015.08.016.

6. Cunze S., Kochmann J., Koch L.K., Klimpel S. *Aedes albopictus* and Its Environmental Limits in Europe. *PLoS One*. 2016; 11(9):e0162116. DOI: 10.1371/journal.pone.0162116.

7. Epidemiological update: Chikungunya – France – 2017. European Centre for Disease Prevention and Control. 1 Sep 2017 (cited 17 Jan 2018). Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-chikungunya-france-2017>.

8. Ganushkina L.A., Patraman I.V., Rezza G., Migliorini L., Litvinov S.K., Sergiev V.P. Detection of *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, and *Aedes koreicus* in the Area of Sochi, Russia. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2016; 16(1):58–60. DOI: 10.1089/vbz.2014.1761.

9. Kaplan L., Kendell D., Robertson D., Livdahl T., Khatchikian C. *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* in Bermuda: extinction, invasion, and extinction. *Biological Invasions*. 2010; 12(9):3277–88.

10. Kraemer M.U., Sinka M.E., Duda K.A., Mylne A.Q., Shearer F.M., Barker C.M., Moore C.G., Carvalho R.G., Coelho G.E., Van Bortel W., Hendrickx G., Schaffner F., Elyazar I.R., Teng H.J., Brady O.J., Messina J.P., Pigott D.M., Scott T.W., Smith D.L., Wint G.R., Golding N., Hay S.I. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife*. 2015; 30:4:e08347. DOI: 10.7554/eLife.08347.

11. Lacroix R., Delatte H., Hue T., Reiter P. Dispersal and survival of male and female *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) on Réunion Island. *J. Med. Entomol.* 2009; 46(5):1117–24.

12. Musso D., Nilles E.J., Cao-Lormeau V.M. Rapid spread of emerging Zika virus in the Pacific area. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(10):O595–6. DOI: 10.1111/1469-0691.12707.

13. Paupy C., Delatte H., Bagny L., Corbel V., Fontenille D. *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: from the darkness to the light. *Microbes Infect.* 2009; 11(14–15):1177–85. DOI: 10.1016/j.

micinf.2009.05.005.

14. Prioteasa L.F., Dinu S., Fălcuță E., Ceianu C.S. Established Population of the Invasive Mosquito Species *Aedes albopictus* in Romania, 2012–14. *J. Am. Mosq. Control. Assoc.* 2015; 31(2):177–81. DOI: 10.2987/14-6462R.

15. Thomas S.M., Obermayr U., Fischer D., Kreyling J., Beierkuhnlein C. Low-temperature threshold for egg survival of a post-diapause and non-diapause European aedine strain, *Aedes albopictus* (Diptera, Culicidae). *Parasit. Vectors*. 2012; 5:100. DOI: 10.1186/1756-3305-5-100.

16. Tomasello D., Schlagenhauf P. Chikungunya and dengue autochthonous cases in Europe, 2007–2012. *Travel Med. Infect. Dis.* 2013; 11(5):274–84. DOI: 10.1016/j.tmaid.2013.07.006.

17. Werner D., Kampen H. *Aedes albopictus* breeding in southern Germany, 2014. *Parasitol. Res.* 2015; 114(3):831–4. DOI: 10.1007/s00436-014-4244-7.

Authors:

Fedorova M.V. Central Research Institute of Epidemiology. 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russian Federation. E-mail: culicidae@mail.ru.

Shvets O.G., Medyanik I.M., Ostavnova A.D. Black Sea Plague Control Station. 90, Kunikova St., Novorossiysk, 353919, Russian Federation. E-mail: novppchs@rambler.ru

Yunicheva Yu.V., Ryabova T.E. Sochi Division of the Black Sea Plague Control Station. 19, Tonnelnaya St., Sochi, 354000, Russian Federation. E-mail: spcho@inbox.ru.

Об авторах:

Федорова М.В. Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. Российская Федерация, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. E-mail: culicidae@mail.ru.

Швец О.Г., Медяник И.М., Отставнова А.Д. Причерноморская противочумная станция. Российская Федерация, 353919, г. Новороссийск, ул. Куникова, 90. E-mail: novppchs@rambler.ru.

Юничева Ю.В., Рябова Т.Е. Сочинское противочумное отделение ФКУЗ «Причерноморская противочумная станция». Российская Федерация, 354000, г. Сочи, ул. Тоннельная, 19. E-mail: spcho@inbox.ru.

Поступила 15.02.18.

Принята к публ. 19.02.18.

К 80-ЛЕТИЮ СЕЙДИМА АУБАКИРОВИЧА АУБАКИРОВА

1 мая 2018 г. отметил свой 80-летний юбилей доктор медицинских наук, профессор Аубакиров Сейдим Аубакирович. Вся его трудовая деятельность связана с противочумной системой. В Казахском научном центре карантинных инфекций им. М.Айкимбаева (до 1992 г. Среднеазиатский научно-исследовательский противочумный институт) он проработал 51 год, из них 38 лет руководил ведущим эпидемиологическим отделом института, который оказывал консультативно-методическую помощь 18 противочумным станциям Казахстана, Кыргызстана, Узбекистана и Таджикистана, Министерству путей сообщения СССР, ПЧС III-го управления МЗ СССР и отделам особо опасных инфекций санитарно-эпидемиологической службы Средней Азии и Казахстана.

С.А.Аубакиров участвовал в противоэпидемических мероприятиях более чем в 30 очагах чумы, холеры, туляремии, бруцеллеза и других опасных инфекций в Средней Азии и Казахстане. Принимал личное участие в организации и проведении противоэпидемических мероприятий на территории Атырауской, Актюбинской, Мангистауской, Кызылординской, Южно-Казахстанской областей Казахстана, в Каракалпакской АССР, в Бухарской области Узбекистана, в Астраханской области и Молдавии. Как руководителю оперативного отдела института С.А.Аубакирову приходилось брать на себя ответственность за качественное проведение эпидемиологического обследования очага с целью выявления источника инфекции и установления механизма передачи инфекции, а также за организацию ограничительных мероприятий, вплоть до карантинных.



Научная деятельность Сейдима Аубакировича связана с изучением экологических основ природной очаговости и путей совершенствования эпидемиологического надзора в Среднеазиатском пустынном очаге чумы. В результате многолетнего изучения энзоотии чумы показаны закономерности проявлений эпизоотического процесса в Среднеазиатском пустынном очаге в пространстве и во времени, определены индикаторы энзоотичности,

рекомендованы эпизоотологическая и эпидемиологическая дифференциация автономных очагов, а также разработаны методологические основы совершенствования эпидемиологического надзора за чумой в Среднеазиатском пустынном очаге.

По результатам научных исследований С.А.Аубакирова опубликовано более 190 работ, в том числе пять монографий, два Атласа распространенности бактериальных и вирусных зоонозных инфекций в Казахстане, более 30 инструктивно-методических материалов и одно авторское свидетельство. Он представлял научную общественность Казахстана в Монголии, КНР, Германии и других странах.

За долголетний и безупречный труд С.А.Аубакиров награжден орденом «Знак Почета СССР», благодарственным письмом от Президента в связи с 10-летием независимости Республики Казахстан, имеет ряд ведомственных наград и благодарностей.

Коллектив Казахского НЦ карантинных и зоонозных инфекций им. М.Айкимбаева и редакционная коллегия журнала «Проблемы особо опасных инфекций» поздравляют Сейдима Аубакировича с Юбилеем и желают ему благополучия, крепкого здоровья и успехов.