

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
Журнал индексируется в Scopus*

Выпуск 2

2023

САРАТОВ

**Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 29448**
Стоимость подписки – от 1190,70 руб.

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи и массовых
коммуникаций
Свидетельство ПИ № ФС77-74153
от 29 октября 2018 г.

Журнал «Проблемы особо опасных
инфекций» является рецензируемым
изданием

Все рукописи проходят проверку
системой «Антиплагиат»

Журнал «Проблемы особо опасных
инфекций» индексируется в РИНЦ
и Scopus

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

Адрес издателя и редакции:
ФКУН Российский противочумный
институт «Микроб» Роспотребнадзора
410005, Саратов,
ул. Университетская, 46
E-mail: jour@microbe.ru
Сайт: <http://journal.microbe.ru>

Начальник
редакционно-издательского отдела
ФКУН Российский противочумный
институт «Микроб» Роспотребнадзора
Е.С. Герасимова
Тел. (845-2) 51-82-22
Факс (845-2) 51-52-12

Редактор *Е.Ю. Лашкова*
Технический редактор *Т.К. Меркулова*
Перевод на английский
А.П. Ножкиной, Т.Б. Караваевой

Проблемы особо опасных инфекций.
2023. Вып. 2. 178 с.

Подписано в печать 27.06.2023
Формат 60×84 1/8
Бумага мелованная
Печать офсетная
Усл. печ. л. 20,7
Заказ № 2736-23

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

© Федеральное казенное учреждение науки
«Российский научно-исследовательский
противочумный институт «Микроб»
Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека, 2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Акимкин В.Г., докт. мед. наук, академик РАН (Москва, Россия)
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, академик РАН
(Сергиев Посад, Россия)
Гинцбург А.Л., докт. мед. наук, академик РАН (Москва, Россия)
Дятлов И.А., докт. мед. наук, академик РАН (Оболensk, Россия)
Куличенко А.Н., докт. мед. наук, академик 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)
Титов Л.П., докт. мед. наук, профессор, член-корр. НАН Беларуси,
иностранн. член РАН (Минск, Беларусь)
Цогбадрах Нямдорж, канд. мед. наук (Улаанбаатар, Монголия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Альховский С.В., докт. биол. наук, член-корр. РАН (Москва, Россия)
Андаев Е.И., докт. мед. наук (Иркутск, Россия)
Бугоркова С.А., докт. мед. наук (Саратов, 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)
Малецкая О.В., докт. мед. наук, профессор (Ставрополь, Россия)
Микеров А.Н., докт. биол. наук (Саратов, Россия)
Пеньевская Н.А., докт. мед. наук, доцент (Омск, Россия)
Попов Н.В., 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)
Шемакин И.Г., докт. биол. наук, профессор (Оболensk, Россия)
Щербакова С.А., докт. биол. наук (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)
Цэрэнноров Дамдиндорж, канд. мед. наук (Улаанбаатар, Монголия)

Ответственный секретарь

Т.Б. Караваева
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

2023, 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.*, Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS

Editorial Council

Abdikarimov S.T., Doctor of Medical Science, Associate Professor (Bishkek, Kyrgyzstan)
Akimkin V.G., Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS (Moscow, Russia)
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, Member of the RAS (Sergiev Possad, Russia)
Gintsburg A.L., Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS (Moscow, Russia)
Dyatlov I.A., Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS (Obolensk, Russia)
Kulichenko A.N., Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS (Stavropol, Russia)

Lvov D.K., Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS (Moscow, Russia)
Maleev V.V., Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS (Moscow, Russia)
Motin V.L., Ph. D., Professor (Galveston, USA)
Onishchenko G.G., Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS (Moscow, Russia)
Rudakov N.V., Doctor of Medical Science, Professor (Omsk, Russia)
Sergiev V.P., Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS (Moscow, Russia)
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 Namdorj, Ph. D. (Ulaanbaatar, Mongolia)

Editorial Board

Alkhovsky S.V., Doctor of Biological Science, Corresponding Member of the RAS (Moscow, Russia)
Andaev E.I., Doctor of Medical Science (Irkutsk, Russia)
Bugorkova S.A., Doctor of Medical Science (Saratov, 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)
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)
Pen'evskaya N.A., Doctor of Medical Science, Associate Professor (Omsk, Russia)
Popov N.V., 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)
Shemyakin I.G., Doctor of Biological Science, Professor (Obolensk, Russia)
Shcherbakova S.A., Doctor of Biological Science (Saratov, Russia)
Toporkov V.P., Doctor of Medical Science, Professor (Saratov, Russia)
Tserennorov Damdindorj, Ph. D. (Ulaanbaatar, Mongolia)
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>

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обзоры

- Волынкина А.С., Ткаченко Н.О., Малецкая О.В., Скударева О.Н., Тищенко И.В., Жирова А.А., Лисицкая Я.В., Шапошникова Л.И., Ростовцева Д.В., Манин Е.А., Прислегина Д.А., Петровская В.В., Яценко Е.В., Куличенко А.Н. Крымская геморрагическая лихорадка: эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация в Российской Федерации в 2022 г., прогноз заболеваемости на 2023 г. 6
- Ерошенко Г.А., Батиева Е.Ф., Кутырев В.В. Палеогеномика возбудителя чумы и перспективы палеогеномных исследований на территории России 13
- Зюзина В.П., Якушева О.А., Алексеева Л.П., Евдокимова В.В., Симакова Д.И. Роль везикул в транспорте холерного токсина 29
- Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Блох А.И., Транквилевский Д.В., Савельев Д.А., Штрек С.В., Санников А.В. Обзор эпидемиологической ситуации по клещевым риккетсиозам в 2022 г. в Российской Федерации в сравнении с 2013–2021 гг., прогноз на 2023 г. 35
- Полещук Е.М., Сидоров Г.Н., Савкина Е.С. Эпизоотолого-эпидемиологическая характеристика бешенства в России в 2019–2021 гг. 49
- Пономаренко Д.Г., Хачатурова А.А., Ковалёв Д.А., Скударева О.Н., Лукашевич Д.Е., Жаринова И.В., Даурова А.В., Германова А.Н., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Костюченко М.В., Кузнецова И.В., Шапаков Н.А., Бобрышева О.В., Писаренко С.В., Манин Е.А., Малецкая О.В., Куличенко А.Н. Анализ заболеваемости бруцеллезом и молекулярно-генетическая характеристика популяции бруцелл на территории Российской Федерации 61
- Рудакова С.А., Теслова О.Е., Муталинова Н.Е., Пеньевская Н.А., Блох А.И., Рудаков Н.В., Савельев Д.А., Кузьменко Ю.Ф., Транквилевский Д.В. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2013–2022 гг. и прогноз на 2023 г. 75
- Рязанова А.Г., Скударева О.Н., Герасименко Д.К., Логвин Ф.В., Аксенова Л.Ю., Семенова О.В., Еременко Е.И., Головинская Т.М., Печковский Г.А., Куличенко А.Н. Анализ ситуации по сибирской язве в 2022 г. в мире, прогноз на 2023 г. в Российской Федерации 88
- Сергиев В.П., Кутырев В.В. Холера и гибель древнейшей Индской цивилизации 95

Оригинальные статьи

- Вольников В.Р., Дуракова О.С., Салихов Р.Р., Самохвалова Ю.И., Авдеева Н.Г., Клокова О.Д., Киреев М.Н., Волох О.А. Экспериментальное обоснование возможности использования среды на основе ферментативного гидролизата фибрина для получения компонентов холерной химической вакцины 101
- Воронкова О.В., Романенко В.Н., Симакова А.В., Есимова И.Е., Дьяков Д.А., Мотлохова Е.А., Чернышов Н.А., Ямалетдинова Д.М. Анализ множественной инфицированности иксодовых клещей *Dermacentor reticulatus* в сочетании природном очаге трансмиссивных инфекций в Томской области 106

Reviews

- Volynkina A.S., Tkachenko N.O., Maletskaya O.V., Skudareva O.N., Tishchenko I.V., Zhirova A.A., Lisitskaya Ya.V., Shaposhnikova L.I., Rostovtseva D.V., Manin E.A., Prislegina D.A., Petrovskaya V.V., Yatsmenko E.V., Kulichenko A.N. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Epidemiological and Epizootiological Situation in the Russian Federation in 2022, Incidence Forecast for 2023 6
- Eroshenko G.A., Batieva E.F., Kutyrev V.V. Paleogenomics of the Plague Agent and Prospects for Paleogenomic Studies in Russia 13
- Zyuzina V.P., Yakusheva O.A., Alekseeva L.P., Evdokimova V.V., Simakova D.I. The Role of Vesicles in Transporting of Cholera Toxin 29
- Pen'evskaya N.A., Rudakov N.V., Shpynov S.N., Blokh A.I., Trankvilevsky D.V., Savel'ev D.A., Shtrek S.V., Sannikov A.V. Review of Epidemiological Situation on Rickettsioses in the Russian Federation in 2022 as Compared with 2013–2021, Forecast for 2023 35
- Poleschchuk E.M., Sidorov G.N., Savkina E.S. Epizootiological and Epidemiological Characteristics of Rabies in Russia in 2019–2021 49
- Ponomarenko D.G., Khachaturova A.A., Kovalev D.A., Skudareva O.N., Lukashevich D.E., Zharinova I.V., Daurova A.V., Germanova A.N., Logvinenko O.V., Rakitina E.L., Kostyuchenko M.V., Kuznetsova I.V., Shapakov N.A., Bobrysheva O.V., Pisarenko S.V., Manin E.A., Maletskaya O.V., Kulichenko A.N. Analysis of Brucellosis Incidence and Molecular-Genetic Characteristics of Brucella Population in the Territory of the Russian Federation 61
- Rudakova S.A., Teslova O.E., Mutalino N.E., Pen'evskaya N.A., Blokh A.I., Rudakov N.V., Savel'ev D.A., Kuz'menko Yu.F., Trankvilevsky D.V. Review of the Epidemiological Situation on Ixodic Tick-Borne Borrelioses in the Russian Federation in 2013–2022 and Forecast for 2023 75
- Ryazanova A.G., Skudareva O.N., Gerasimenko D.K., Logvin F.V., Aksenova L.Yu., Semenova O.V., Eremenko E.I., Golovinskaya T.M., Pechkovsky G.A., Kulichenko A.N. Analysis of the Situation on Anthrax in the World in 2022, the Forecast for the Russian Federation for 2023 88
- Sergieva V.P., Kutyrev V.V. Cholera and the Death of the Ancient Indus Civilization 95

Original articles

- Vol'nikov V.R., Durakova O.S., Salikhov R.R., Samokhvalova Yu.I., Avdeeva N.G., Klokova O.D., Kireev M.N., Volokh O.A. Experimental Substantiation of Feasibility of Using Enzymatic Fibrin Hydrolyzate-Based Medium to Obtain Components of Chemical Cholera Vaccine 101
- Voronkova O.V., Romanenko V.N., Simakova A.V., Esimova I.E., D'yakov D.A., Motlokhova E.A., Chernyshov N.A., Yamaletdinova D.M. Analysis of Multiple Infection in Ixodic Ticks *Dermacentor reticulatus* in a Combined Natural Focus of Vector-Borne Infections in the Tomsk Region 106

Заднова С.П., Плеханов Н.А., Спирина А.Ю., Швиденко И.Г., Савельев В.Н. Выявление фагоиндуцируемых мобильных генетических элементов в штаммах <i>Vibrio cholerae</i> O1 биовара Эль Тор	112	Zadnova S.P., Plekhanov N.A., Spirina A.Yu., Shvidenko I.G., Savel'ev V.N. Detection of Phage-Induced Mobile Genetic Elements in Strains of <i>Vibrio cholerae</i> O1 Biovar El Tor	
Зубова А.А., Иванова А.В., Щербаклова С.А., Куклев Е.В., Топорков В.П., Бойко А.В. Современные подходы к оценке риска завоза инфекционных болезней на территорию Российской Федерации	120	Zubova A.A., Ivanova A.V., Shcherbakova S.A., Kuklev E.V., Toporkov V.P., Boiko A.V. Advanced Approaches to Assessment of Risk of Infectious Disease Importation onto the Territory of the Russian Federation	
Макашова М.А., Оглодин Е.Г., Шарапова Н.А., Самойлов А.Е., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Влияние <i>Yersinia pestis</i> на почвенных нематод <i>Panagrolaimus</i> sp. из Горно-Алтайского высокогорного очага чумы	127	Makashova M.A., Oglochin E.G., Sharapova N.A., Samoilov A.E., Eroshenko G.A., Kutyrev V.V. Effect of <i>Yersinia pestis</i> on the Soil Nematodes <i>Panagrolaimus</i> sp. from the Gorno-Altai High-Mountain Focus of Plague	
Масякин Д.Н., Алферов А.Е., Кикоть С.Г., Андрощук И.А., Кириллов В.Б., Кириллова С.Л., Ковальчук Е.А., Котов М.А., Лопота В.А., Рудой И.Г., Соловьев Н.Г., Сорока А.М., Труфанова В.В., Чепуренков Н.Я., Шемякин А.Н., Якимов М.Ю., Борисевич С.В. Обеззараживание поверхностей, загрязненных коронавирусом SARS-CoV-2, ультрафиолетовым излучением ртутной лампы низкого давления	134	Masyakin D.N., Alferov A.E., Kikot' S.G., Androshchuk I.A., Kirillov V.B., Kirillova S.L., Koval'chuk E.A., Kotov M.A., Lopota V.A., Rudoy I.G., Solov'ev N.G., Soroka A.M., Trufanova V.V., Chepurenkov N.Ya., Shemyakin A.N., Yakimov M.Yu., Borisevich S.V. Disinfection of Surfaces Contaminated with SARS-CoV-2 Coronavirus by UV Radiation of Low-Pressure Mercury-Vapour Lamp	
Наханов А.К., Абеуов Х.Б., Омарова З.Д., Ермекбай Т.Т., Бурашев Е.Д., Орынбаев М.Б. Первый случай ящура O/ME-SA/IND-2001 в Казахстане	140	Nakhanov A.K., Abeuov Kh.B., Omarova Z.D., Ermekbai T.T., Burashev E.D., Orynbayev M.B. The First Case of Foot-and-Mouth Disease Caused by O/ME-SA/IND-2001 Virus in Kazakhstan	
Попова А.Ю., Плоскирева А.А., Куликова Н.Г., Битюмина Л.А., Чемедеко А.Ф., Сафандеев В.В., Порошин М.А., Евдокимов Н.Д., Вострикова М.В., Виноградова А.И., Латипова Р.И., Бидевкина М.В., Богданова А.В., Синицкая Т.А., Кузьмин С.В., Горелов А.В. Патогенетические эффекты бактерий рода <i>Desulfovibrio</i> . Экспериментальное исследование. Часть первая. Обмен железа	146	Popova A.Yu., Ploskireva A.A., Kulikova N.G., Bityumina L.A., Chemedenko A.F., Safandeev V.V., Poroshin M.A., Evdokimov N.D., Vostrikova M.V., Vinogradova A.I., Latipova R.I., Bidevkina M.V., Bogdanova A.V., Sinitskaya T.A., Kuz'min S.V., Gorelov A.V. Pathogenetic Effects of Bacteria of the Genus <i>Desulfovibrio</i> . Experimental Study. Part One: Iron Metabolism	
Соболева Е.Г., Кузнецова Д.А., Кругликов В.Д., Пичурин Н.Л., Добровольский О.П., Сокиркина Е.Н., Тихонов С.Н., Пеньковская Н.А., Носков А.К. Тактические особенности функционирования СПЭБ Роспотребнадзора на территории Республики Крым в условиях, характерных для чрезвычайной ситуации сочетанного характера	153	Soboleva E.G., Kuznetsova D.A., Kruglikov V.D., Pichurina N.L., Dobrovol'sky O.P., Sokirina E.N., Tikhonov S.N., Pen'kovskaya N.A., Noskov A.K. Tactical Features of Operation of the Specialized Anti-Epidemic Team of the Rospotrebnadzor on the Territory of the Republic of Crimea under Conditions Characteristic of a Combined Emergency	
Тришина А.В., Березняк Е.А., Пичурин Н.Л., Егiazарян Л.А., Симонова И.Р., Добровольский О.П., Орехов И.В., Носков А.К. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Ростовской области	160	Trishina A.V., Bereznayak E.A., Pichurina N.L., Egiazaryan L.A., Simonova I.R., Dobrovol'sky O.P., Orekhov I.V., Noskov A.K. Current State of the Issue of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Rostov Region	
Яшина Л.Н., Сметанникова Н.А., Панов В.В. Совместная циркуляция коронавирусов среди грызунов и насекомоядных	167	Yashina L.N., Smetannikova N.A., Panov V.V. Co-Circulation of Coronaviruses among Rodents and Insectivores	
Краткие сообщения		Brief communications	
Казыбаева Ж.С., Нурматов З.Ш. Эпидемическая и эпизоотическая ситуация по бруцеллезу в Кыргызской Республике	173	Kazybaeva Zh.S., Nurmatov Z.Sh. Epidemic and Epizootic Situation on Brucellosis in the Kyrgyz Republic	
Памяти коллеги		Revering the Memory of the Colleague	
Памяти Татьяны Михайловны Тараненко	177	Of blessed memory of Tatiana M. Taranenko	
Правила для авторов	178	To authors	

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-6-12

УДК 616.98:578.833.29

А.С. Волынкина¹, Н.О. Ткаченко¹, О.В. Малецкая¹, О.Н. Скударева², И.В. Тищенко¹, А.А. Жирова¹,
Я.В. Лисицкая¹, Л.И. Шапошникова¹, Д.В. Ростовцева¹, Е.А. Манин¹, Д.А. Прислегина¹,
В.В. Петровская¹, Е.В. Яценко², А.Н. Куличенко¹

**Крымская геморрагическая лихорадка:
эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация в Российской Федерации в 2022 г.,
прогноз заболеваемости на 2023 г.**

¹ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт», Ставрополь, Российская Федерация;

²Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация

В обзоре представлен анализ эпидемиологической и эпизоотологической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке (КГЛ) в Российской Федерации в 2022 г. Зарегистрированный в 2022 г. уровень заболеваемости КГЛ (59 случаев) в 1,2 раза выше по сравнению с 2021 г., однако ниже среднесрочных значений. Уровень летальности составил 10,2 %, что превышает показатели многолетних наблюдений (в 2012–2021 гг. – 3,2 %). В результате эпизоотологического обследования стационарных пунктов наблюдения установлено, что численность имаго *Hyalomma marginatum* в 2022 г. в целом соответствовала среднесрочным показателям. Изоляты вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ), циркулировавшие в Российской Федерации в 2017–2022 гг., принадлежали к генетическим линиям «Европа-1» (V), «Европа-2» (VI) и «Европа-3» (VII). Соотношение геновариантов вируса ККГЛ в популяции на территории России в 2017–2022 гг. не изменялось. На основе анализа показателей природно-климатических факторов составлен прогноз по заболеваемости КГЛ в Российской Федерации на 2023 г.

Ключевые слова: Крымская геморрагическая лихорадка, эпидемическая ситуация, эпизоотологический мониторинг, заболеваемость, прогноз.

Корреспондирующий автор: Волынкина Анна Сергеевна, e-mail: volyn444@mail.ru.

Для цитирования: Волынкина А.С., Ткаченко Н.О., Малецкая О.В., Скударева О.Н., Тищенко И.В., Жирова А.А., Лисицкая Я.В., Шапошникова Л.И., Ростовцева Д.В., Манин Е.А., Прислегина Д.А., Петровская В.В., Яценко Е.В., Куличенко А.Н. Крымская геморрагическая лихорадка: эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация в Российской Федерации в 2022 г., прогноз заболеваемости на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:6–12. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-6-12

Поступила 28.03.2023. Отправлена на доработку 30.05.2023. Принята к публ. 05.06.2023.

A.S. Volynkina¹, N.O. Tkachenko¹, O.V. Maletskaya¹, O.N. Skudareva², I.V. Tishchenko¹,
A.A. Zhirova¹, Ya.V. Lisitskaya¹, L.I. Shaposhnikova¹, D.V. Rostovtseva¹, E.A. Manin¹,
D.A. Prislegina¹, V.V. Petrovskaya¹, E.V. Yatsmenko², A.N. Kulichenko¹

**Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Epidemiological and Epizootiological Situation
in the Russian Federation in 2022, Incidence Forecast for 2023**

¹Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Federation;

²Federal Service for Surveillance on Consumers' Rights Protection and Human Well-being, Moscow, Russian Federation

Abstract. The review presents an analysis of the epidemiological and epizootiological situation on Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in the Russian Federation in 2022. The incidence rate of CCHF registered in 2022 (59 cases) was 1.2 times higher as compared to 2021, however, below the long-term average annual values. The mortality rate was 10.2 %, which exceeds the indicators of long-term observations (in 2012–2021 – 3.2 %). Following epizootiological survey of stationary observation points, it was found that the number of *Hyalomma marginatum* imago in 2022, in general, corresponded to the average long-term indicators. CCHF virus isolates circulating in Russia in 2017–2022 belonged to the genetic lines “Europe-1” (V), “Europe-2” (VI), and “Europe-3” (VII). The ratio of CCHF virus genovariants in the population on the territory of the Russian Federation in 2017–2022 didn't change. Based on the analysis of natural-climatic factors, the forecast for the incidence of CCHF in the Russian Federation for 2023 has been made.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, epidemic situation, epidemiological monitoring, morbidity, forecast.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Anna S. Volynkina, e-mail: volyn444@mail.ru.

Citation: Volynkina A.S., Tkachenko N.O., Maletskaya O.V., Skudareva O.N., Tishchenko I.V., Zhirova A.A., Lisitskaya Ya.V., Shaposhnikova L.I., Rostovtseva D.V., Manin E.A., Prislegina D.A., Petrovskaya V.V., Yatsmenko E.V., Kulichenko A.N. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Epidemiological and Epizootiological Situation in the Russian Federation in 2022, Incidence Forecast for 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:6–12. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-6-12

Received 28.03.2023. Revised 30.05.2023. Accepted 05.06.2023.

Volynkina A.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5554-5882>
 Tkachenko N.O., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6196-2308>
 Maletskaya O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3003-4952>
 Tishchenko I.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8723-8489>
 Zhironova A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5498-2498>
 Lisitskaya Ya.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0025-1793>

Shaposhnikova L.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3207-6742>
 Rostovtseva D.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0979-433X>
 Manin E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8163-7844>
 Prilegina D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9522-129X>
 Petrovskaya V.V., ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5714-4998>
 Kulichenko A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) – особо опасная трансмиссивная вирусная инфекция, представляющая серьезную угрозу глобальному здравоохранению [1]. Возбудитель КГЛ – вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ, *Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonairovirus*, семейство *Nairoviridae*, род *Orthonairovirus*), относящийся к экологической группе арбовирусов, основным переносчиком которого являются клещи рода *Hyalomma*.

Для КГЛ характерна спорадическая заболеваемость с возникновением с различной периодичностью эпидемических вспышек. Случаи заболевания КГЛ с 1944 г. выявлены более чем в 30 странах Центральной, Западной, Восточной и Южной Африки, Центральной, Западной, Восточной и Южной Азии, Восточной и Южной Европы. В течение последних десятилетий наблюдается тенденция к росту уровня заболеваемости КГЛ в отдельных регионах (Иран, Турция) [2], также отмечается регистрация завозных случаев и аутохтонных случаев заболевания на новых, ранее не эндемичных территориях (Индия, Испания, 2016, 2021 гг.) [3, 4]. Летальность при КГЛ колеблется от 3,1 до 83,0 %, средний уровень летальности составляет 10,0 % (в странах Африки – 22,0 %, Азии – 33,5 %, Европы – 33,8 %). В отдельных странах при возникновении эпидемических вспышек летальность может достигать 64,0–83,0 % [2].

В 2022 г. (по данным ProMED-mail) заболеваемость КГЛ регистрировалась в Великобритании – 1 случай (завозной из Центральной Азии) [5], Республике Кот-д'Ивуар – 1 [6], Уганде – 2 [7], Испании – 2 (1 летальный) [8], Сенегале – 2 [9], ЮАР – 3 (1 летальный) [10], Пакистане – 4 (1 летальный), Мавритании – 6 (2 летальных) [11], Казахстане – 33

(4 летальных) [12], Грузии – 45 (3 летальных) [13], Турции – 27 (1 летальный) [14], Иране – 78 (9 летальных) [15], Афганистане – 250 (14 летальных) [16], Ираке – 299 (55 летальных) [17].

Постепенное расширение территории природных очагов КГЛ в различных регионах мира, в т.ч. на территории юга европейской части России, связанное с глобальными климатическими изменениями (повышением средней температуры воздуха, изменением гидрологического режима), интенсивными антропогенными преобразованиями ландшафтов, расширением ареала обитания основных переносчиков вируса ККГЛ – клещей рода *Hyalomma* [18, 19], обуславливает необходимость проведения непрерывного эпидемиологического мониторинга за инфекцией в эндемичных регионах, в т.ч. анализа структуры динамики заболеваемости, показателей численности и инфицированности переносчиков вируса, генетической характеристики вариантов возбудителя, циркулирующих в регионе, прогнозирования развития эпидемиологической ситуации.

Цель работы – эпидемиологический и эпизоотологический анализ ситуации по КГЛ в России в 2022 г. и прогноз заболеваемости на 2023 г.

Эпидемиологическая ситуация по КГЛ в России в 2022 г. КГЛ на протяжении многих лет остается одной из наиболее актуальных природно-очаговых инфекций для юга России. Эпидемические проявления КГЛ в субъектах Южного и Северо-Кавказского федеральных округов России (ЮФО и СКФО) ежегодно регистрируются с 1999 г. Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечен в 2005–2009 гг., в 2015–2016 гг., а также в 2019 г., в 2020 г. число случаев КГЛ снизилось, с 2021 г. отмечается рост числа заболеваний (рис. 1).

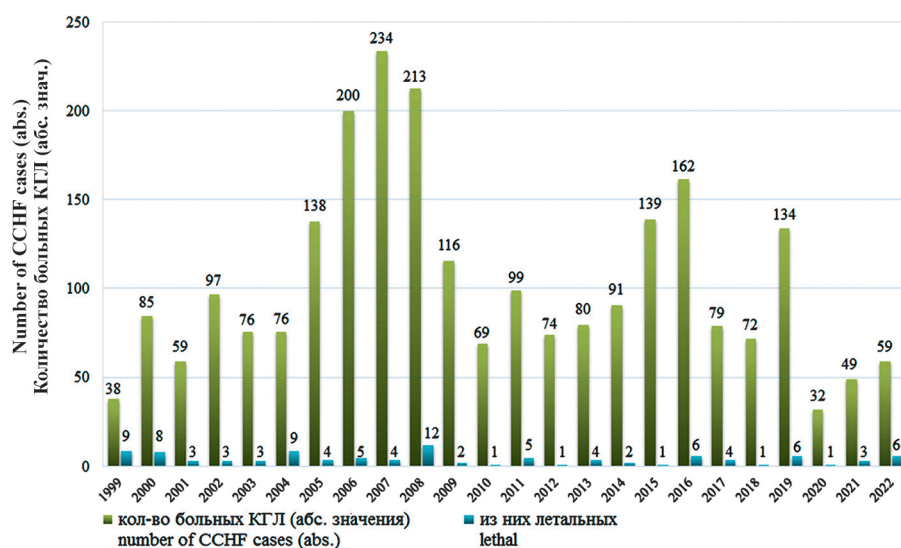


Рис. 1. Динамика заболеваемости КГЛ в Российской Федерации в 1999–2022 гг.

Fig. 1. Dynamics of CCHF incidence in the Russian Federation in 1999–2022

В 2022 г. в Российской Федерации выявлено 59 случаев КГЛ, что в 1,2 раза больше, чем в 2021 г. (49 случаев), однако на 35 % ниже среднееголетних значений (в 2012–2021 гг. – в среднем 90,7 случая в год). Шесть случаев заболевания в 2022 г. завершились летальным исходом и составили 10,17 % от общего количества больных (средний уровень летальности в 2012–2021 гг. – 3,2 %). Случаи заболевания КГЛ регистрировались в шести субъектах ЮФО и СКФО, преимущественно в Ростовской области (24 случая, 3 летальных) и Ставропольском крае (16 случаев, 2 летальных). Кроме того, 12 случаев КГЛ (1 летальный) выявлено в Республике Дагестан, 3 – в Республике Калмыкия, по 2 – в Волгоградской и Астраханской областях.

В большинстве субъектов Российской Федерации в 2022 г. отмечалось снижение числа заболеваний КГЛ по сравнению со среднееголетними значениями: в Волгоградской области – в 2,5 раза (в 2012–2021 гг. регистрировались в среднем 5 случая в год), Ростовской области – в 1,7 раза (41,4 случая/год), Республике Калмыкия – в 3,1 раза (9,2 случая/год), Ставропольском крае – в 1,8 раза (28,5 случая/год). Рост количества случаев КГЛ относительно среднееголетних значений отмечался в Республике Дагестан – в 4,1 раза (2,9 случая/год).

Наиболее высокие показатели заболеваемости на 100 тыс. населения в 2022 г. отмечены в Республике Калмыкия – 1,11, Ставропольском крае – 0,57 и Ростовской области – 0,57.

Территориальное распространение случаев КГЛ в Российской Федерации в 2022 г. представлено на рис. 2. Наибольшее количество больных (3–5 случаев) выявлено в Целинском и Пролетарском районах Ростовской области, г. Махачкале и Гумбетовском районе Республики Дагестан, Апанасенковском и Ипатовском районах Ставропольского края.

Наиболее высокие среднееголетние показатели заболеваемости КГЛ (за период с 2012 по 2022 г.)

отмечались в Яшалтинском районе Республики Калмыкия (2 случая/год), Котельниковском районе Волгоградской области (2,5 случая/год), Арзгирском (2 случая/год), Красногвардейском (2,6 случая/год), Нефтекумском (3,3 случая/год), Апанасенковском (3,7 случая/год), Ипатовском (4,5 случая/год) районах Ставропольского края, Пролетарском (3,1 случая/год), Зимовниковском (3,3 случая/год), Сальском (10,4 случая/год) районах Ростовской области (рис. 3).

Сезонность заболеваемости КГЛ в 2022 г. в целом соответствовала многолетним показателям. Первый случай заболевания выявлен в Республике Дагестан (с. Читль Гумбетовского района) в 3-й декаде марта. Заболеваемость нарастала в апреле и мае (5,1 и 20,3 % от всех больных соответственно), пик заболеваемости пришелся на июнь (54,2 %), спад – на июль и август (17,0 и 1,7 % соответственно). Последний случай заболевания отмечен в 3-й декаде августа в Ставропольском крае (с. Большая Джалга, Ипатовского района).

Случаи заболевания регистрировались у людей всех возрастных групп, чаще – среди лиц 40–49 и 50–59 лет – 25,4 и 27,12 % от всех случаев заболевания соответственно. В Республике Дагестан выявлено 2 случая заболевания КГЛ лиц в возрастной группе 15–19 лет.

В профессиональном составе больных КГЛ преобладали безработные (47,5 %) и люди пенсионного возраста (17,0 %), как правило, являющиеся владельцами индивидуального поголовья сельскохозяйственных животных. Также отмечались случаи заболевания КГЛ работников, занятых в сельском хозяйстве: механизаторов, разнорабочих сельхозпредприятий, чабанов.

Наиболее часто инфицирование людей происходило при реализации трансмиссивного механизма передачи вируса КГЛ (84,7 % случаев), при укусе клеща (62,7 %) и контакте с клещом (22,0 %) при

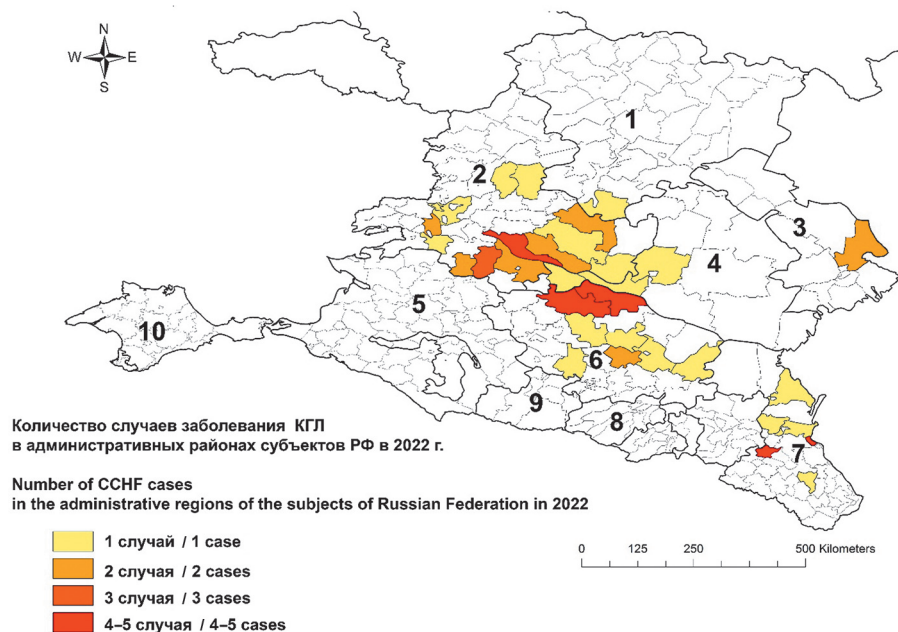


Рис. 2. Территориальное распределение случаев заболевания КГЛ в РФ в 2022 г.

Fig. 2. Territorial distribution of CCHF cases in the Russian Federation in 2022

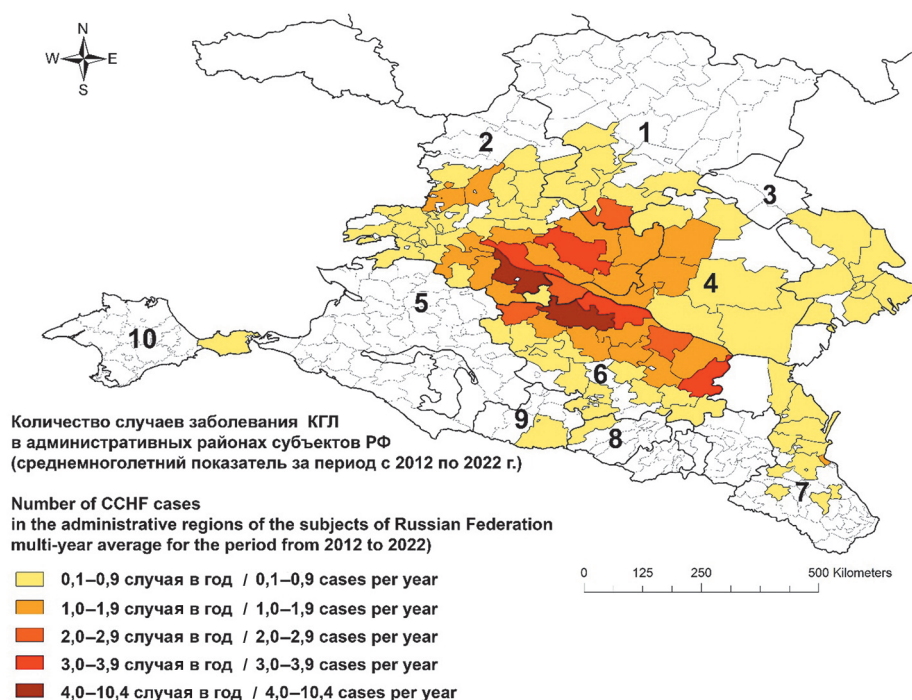


Рис. 3. Территориальное распределение случаев заболевания КГЛ в РФ в 2012–2021 гг.

Fig. 3. Territorial distribution of CCHF cases in the Russian Federation in 2012–2021

снятии их незащищенными руками, раздавливании, напользании. В большинстве случаев заражение произошло при уходе за сельскохозяйственными животными, при выполнении сельскохозяйственных работ и нахождении в природных биотопах. В Ростовской области отмечен один случай инфицирования при реализации контактного механизма передачи вируса (1,7 %) при уходе за больным КГЛ. В 13,6 % случаев путь заражения не установлен.

Анализ клинических проявлений КГЛ показал, что у 71,2 % больных наблюдалась клиническая форма без геморрагических проявлений. Преобладающей была среднетяжелая форма заболевания (74,6 % от всех случаев заболевания), также наблюдались случаи тяжелого течения болезни (16,9 % от всех случаев заболевания). В одном случае зарегистрирована микст-инфекция КГЛ в сочетании с COVID-19, заболевание закончилось выздоровлением.

Эпизоотологический мониторинг природного очага КГЛ. Погодно-климатические условия зимнего периода 2021/22 г. на территории ареала основного переносчика вируса КГЛ в РФ – иксодового клеща *H. marginatum* – были в пределах среднегодовое температурного оптимума для прохождения им зимней диапаузы. В точках долговременного наблюдения (восточные районы Ставропольского края) среднесуточная температура воздуха декабря составила плюс 3,1 °С, января – плюс 1,4 °С, февраля – плюс 4,9 °С. Средняя температура зимних месяцев в 2021/22 г. составила плюс 3,1 °С, что выше, чем зимой 2020/21 г. (минус 0,3 °С). Среднемесячная температура воздуха в марте в 2022 г. составила плюс 3,3 °С, в 2021 г. – плюс 5,2 °С, 2020 г. – плюс 10,6 °С.

Нарастание среднесуточных температур воздуха, необходимое для выхода из диапаузы и активизации имаго *H. marginatum*, началось в конце 3-й дека-

ды марта (не менее +8 °С на протяжении 3–5 дней). В апреле 2022 г. отмечено стремительное повышение температуры воздуха – среднемесячная температура составила +16,1 °С. Активизация половозрелых клещей *H. marginatum* произошла в конце 3-й декады марта – 1-й декаде апреля 2022 г. Во 2-й декаде апреля 2022 г. индекс встречаемости *H. marginatum* на крупном рогатом скоте (КРС) составил 90,0 %, индекс обилия – 5,6. Пик активности клещей этого вида пришелся на май 2022 г. (индекс встречаемости на сельскохозяйственных животных – 100 %, средний индекс обилия – 12,1), что в целом соответствует показателям многолетних наблюдений.

По результатам проведенного эпизоотологического обследования стационарных точек долговременного наблюдения (полупустынные ландшафты на востоке и севере Ставропольского края) в весенний период 2022 г. на КРС иксодовые клещи представлены следующими видами: *H. scupense*, *H. marginatum*, *Rhipicephalus turanicus*, *R. rossicus*, *R. bursa*, *Dermacentor marginatus*, *Boophilus annulatus*. Доминирующим видом в ранневесенний период (март) являлся однохозяинный паразит КРС – клещ *H. scupense* (до 90 % от всех собранных). Показатели численности остальных видов клещей соответствовали среднегодовым значениям.

Мониторинг инфицированности популяции переносчиков вируса КГЛ. На базе лабораторий противочумных учреждений и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в субъектах ЮФО, СКФО в 2022 г. методами ИФА и ПЦР на наличие антигена и РНК вируса КГЛ исследованы 4364 пробы от иксодовых клещей, выявлено 197 положительных (4,5 %), что соответствует среднегодовым значениям (в 2012–2021 гг. – 4,4 % положительных пулов иксодовых клещей).

Молекулярно-генетический мониторинг вируса ККГЛ в РФ. На базе Референс-центра по мониторингу за возбудителем КГЛ выполнено генетическое типирование 17 РНК-изолятов вируса ККГЛ, выявленных в образцах клинического материала от больных КГЛ (9 проб) и пулах иксодовых клещей (8 проб), собранных на территории Ставропольского края, Ростовской, Астраханской, Волгоградской областей, республик Дагестан и Калмыкия в 2022 г. Установлено, что на территории Российской Федерации в указанный период циркулировали штаммы вируса ККГЛ, относящиеся к генетической линии «Европа-1», генетическим вариантам VaVaVa (16 РНК-изолятов; 94,12 %), VaVbVa (1; 5,88 %).

В 2017–2021 гг. на территории Российской Федерации циркулировали варианты вируса ККГЛ, относящиеся к генетическим линиям «Европа-1» (94,3 %), «Европа-2» (0,5 %) и «Европа-3» (5,2 %). В пределах генотипа «Европа-1» выявлены генетические варианты VaVaVa (70,8 %), VbVbVb (16,5 %), VdVdVd (2,2 %), реассортантные варианты, содержащие последовательности S-, M- и L-сегментов генома, относящиеся к подгруппам Va и Vb (10,5 %). Генетический вариант VaVaVa генетической линии «Европа-1» наиболее широко распространен и в период с 2017 по 2021 г. выявлен на территории всех эндемичных по КГЛ субъектов РФ.

Штаммы вируса ККГЛ генетической линии «Европа-1» являются характерными для территории юга европейской части России и вызывают 99,0 % случаев заболевания КГЛ в регионе [20–23].

РНК-изолят генетической линии «Европа-2» выявлен в одном пуле клещей *H. marginatum*, собранных на территории Республики Крым в 2017 г. Штаммы данного генотипа встречаются на территории Турции, Греции, Болгарии [24–27], на территории России выявлены впервые.

РНК-изоляты генетической линии «Европа-3» выявлены в сыворотке крови больного КГЛ в Ставропольском крае в 2019 г. и 9 пулах иксодовых клещей *H. marginatum*, собранных на территории Ставропольского края в 2021–2022 гг.

Соотношение генетических вариантов вируса ККГЛ в РФ в 2017–2022 гг. существенно не изменилось.

Прогноз заболеваемости КГЛ на 2023 г. Климатические особенности 2022 г. были благоприятными для активной жизнедеятельности основных переносчиков вируса ККГЛ в РФ – клещей *H. marginatum*. Так, согласно докладу «Основные погодноклиматические особенности Северного полушария Земли» (Росгидромет) прошедший год был для России аномально теплым (аномалии среднегодовой температуры превышали норму на 2 °C и более). В СКФО среднегодовые температуры воздуха за 2022 г. вошли в первую пятерку самых высоких значений за 132 года наблюдений (1891–2022 гг.), ранг составил 5–6, в ЮФО – 7. Наиболее высокими значениями характеризовалась температура воздуха

2022 г. в феврале (что обеспечило сохранение жизнеспособности зимующих особей предшествующей генерации) и августе 2022 г. – благоприятный фактор для развития нимф и голодных имаго клещей.

Температурные значения воздуха весной 2022 г. в 1-й декаде марта превзошли нормы. В апреле на территории Волгоградской, Астраханской областей и СКФО регистрировались максимумы температуры, превышающие +30 °C. Осадков меньше нормы выпало в субъектах ЮФО (Астраханская область, Республика Калмыкия) и СКФО.

Положительное влияние на развитие преиминальных фаз оказывали погодные условия конца мая – июля. Так, в последние дни мая новые рекорды максимальной температуры воздуха были установлены в Ставропольском крае. Аномалии летней температуры (плюс 3–5 °C) в первой декаде июня зарегистрированы в ЮФО и СКФО. В Республике Дагестан столбики термометров поднимались к отметке +35 °C, и в некоторых пунктах были установлены новые суточные максимумы температуры (Махачкала, Дербент). Количество выпавших осадков в июле на территории юга России не превышало норму, а в ряде субъектов СКФО отмечался их дефицит, что также является благоприятным фактором для развития личинок и нимф.

Погодные условия осени обеспечивали сохранение жизнедеятельности нимф и имаго новой генерации клещей. В сентябре – октябре и 1-й декаде ноября в ЮФО отрицательных температурных аномалий не регистрировалось, температура воздуха в СКФО превышала норму на 2 °C и более. Некоторое похолодание отмечалось лишь в феврале 2023 г., но высокий снежный покров, создавая благоприятные микроклиматические условия для зимующих особей, обеспечивал сохранение их жизнеспособности.

Таким образом, в 2023 г. следует ожидать высокую численность клещей *H. marginatum* на территории юга России, в связи с чем рост заболеваемости КГЛ вероятен на территории всех субъектов ЮФО и СКФО, эндемичных по этой инфекции.

Таким образом, в 2022 г. в Российской Федерации отмечен рост заболеваемости КГЛ в 1,2 раза по сравнению с 2021 г., однако количество выявленных больных в большинстве субъектов (за исключением Республики Дагестан) не превышает среднемноголетних значений. Отмечено увеличение доли летальных случаев КГЛ в Российской Федерации в 2022 г. до 10,2 %, (уровень летальности в 2012–2021 гг. – 3,2 %), что, вероятно, связано с низким уровнем настороженности медицинских работников и жителей эндемичных регионов, поздним обращением за медицинской помощью и несвоевременной постановкой диагноза.

На стационарных точках долговременного наблюдения за природным очагом КГЛ в 2022 г. численность имаго *H. marginatum* в целом соответствовала среднемноголетним показателям.

Сохраняющиеся высокие показатели численности иксодовых клещей, в т.ч. *H. marginatum*, а также выявленный уровень инфицированности переносчиков вируса ККГЛ могут способствовать развитию неблагоприятной эпидемиологической обстановки на юге Российской Федерации с возможным ростом заболеваемости КГЛ в Российской Федерации в 2023 г., что требует повышенного внимания специалистов, а также проведения информационно-разъяснительной работы среди населения и медицинского персонала.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Bente D.A., Forrester N.L., Watts D.M., McAuley A.J., Whitehouse C.A., Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* 2013; 100(1):159–89. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.07.006.
2. Nasirian H. New aspects about Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) cases and associated fatality trends: A global systematic review and meta-analysis. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2020; 69:101429. DOI: 10.1016/j.cimid.2020.101429.
3. De Liberato C., Frontoso R., Magliano A., Montemaggiore A., Autorino G.L., Sala M., Bosworth A., Scicluna M.T. Monitoring for the possible introduction of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Italy based on tick sampling on migratory birds and serological survey of sheep flocks. *Prev. Vet. Med.* 2018; 149:47–52. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2017.10.014.
4. Spengler J.R., Bergeron É., Spiropoulou C.F. Crimean-Congo hemorrhagic fever and expansion from endemic regions. *Curr. Opin. Virol.* 2019; 34:70–8. DOI: 10.1016/j.coviro.2018.12.002.
5. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Europe (02): UK. [Электронный ресурс]. URL: <https://promedmail.org/promed-post?place=8702222,40>.
6. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Africa (05): Cote d'Ivoire (AB) cattle, 1st report, WOAH. [Электронный ресурс]. URL: <https://promedmail.org/promed-post?place=8706306,52>.
7. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Africa (08): Uganda. [Электронный ресурс]. URL: <https://promedmail.org/promed-post?place=8707082,68849>.
8. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Europe (05): Spain. [Электронный ресурс]. URL: <https://promedmail.org/promed-post?place=8704955,43>.
9. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Africa (03): Senegal. [Электронный ресурс]. URL: <https://promedmail.org/promed-post?place=8705401,48>.
10. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Africa (07): S. Africa. [Электронный ресурс]. URL: <https://promedmail.org/promed-post?place=8706547,179>.
11. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Africa (02): Mauritania (HG, TR) livestock, human, OIE. [Электронный ресурс]. URL: <https://promedmail.org/promed-post?place=8701626,51>.
12. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Asia (08): Afghanistan, Kazakhstan. [Электронный ресурс]. URL: <https://promedmail.org/promed-post?place=8704568,56>.
13. Еще три случая конго-крымской лихорадки зафиксированы на юге Грузии. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.newsgeorgia.ge/eshhe-tri-sluchaja-kongo-krymskoj-lihoradki-zafiksirovany-na-yuge-gruzii>.
14. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Europe (03): Kazakhstan (QO, TK) Turkey. [Электронный ресурс]. URL: <https://promedmail.org/promed-post?place=8703392,87>.
15. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Asia (11): Iran. [Электронный ресурс]. URL: <https://promedmail.org/promed-post?place=8706762,128>.
16. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Asia (12): Afghanistan. [Электронный ресурс]. URL: <https://promedmail.org/promed-post?place=8707392,137>.
17. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Asia (10): Iraq, Afghanistan. [Электронный ресурс]. URL: <https://promedmail.org/promed-post?id=20220904.8705097>.
18. Малеева О.В., Таран Т.В., Прислегина Д.А., Платонов А.Е., Дубянский В.М., Волюнкина А.С., Василенко Н.Ф.,

Тохов Ю.Н., Цапко Н.В. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2019; 4:79–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-79-84.

19. Pley C., Evans M., Lowe R., Montgomery H., Yacoub S. Digital and technological innovation in vector-borne disease surveillance to predict, detect, and control climate-driven outbreaks. *Lancet Planet. Health.* 2021; 5(10):e739–e745. DOI: 10.1016/S2542-5196(21)00141-8.

20. Volynkina A., Lisitskaya Y., Kolosov A., Shaposhnikova L., Pisarenko S., Dedkov V., Dolgova A., Platonov A., Kulichenko A. Molecular epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Russia. *PLoS One.* 2022; 17(5):e0266177. DOI: 10.1371/journal.pone.0266177.

21. Lukashev A.N., Deviatkin A.A. Phylodynamics of Crimean Congo hemorrhagic fever virus in South Russia. *Infect. Genet. Evol.* 2018; 59:23–7. DOI: 10.1016/j.meegid.2018.01.016.

22. Lukashev A.N., Klimentov A.S., Smirnova S.E., Dzagurova T.K., Drexler J.F., Gmyl A.P. Phylogeography of Crimean Congo hemorrhagic fever virus. *PLoS One.* 2016; 11(11):e0166744. DOI: 10.1371/journal.pone.0166744.

23. Куличенко А.Н., Малеева О.В., Василенко Н.Ф., Бейер А.П., Санникова И.В., Пасечников В.Д., Ковальчук И.В., Ермаков А.В., Бугаев Т.М., Смирнова С.Е., Карань Л.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. Крымская геморрагическая лихорадка в Евразии в XXI веке: эпидемиологические аспекты. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2012; 3:42–53.

24. Ahmeti S., Berisha L., Halili B., Ahmeti F., von Possel R., Thomé-Bolduan C., Michel A., Priesnitz S., Reisinger E.C., Günther S., Krüger A., Sherifi K., Jakupi X., Hemmer C.J., Emmerich P. Crimean-Congo hemorrhagic fever, Kosovo, 2013–2016. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25(2):321–4. DOI: 10.3201/eid2502.171999.

25. Papa A., Markatou F., Maltezou H.C., Papadopoulou E., Terzi E., Ventouri S., Pervanidou D., Tsiodras S., Maltezos E. Crimean-Congo haemorrhagic fever in a Greek worker returning from Bulgaria, June 2018. *Euro Surveill.* 2018; 23(35):1800432. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.35.1800432.

26. Papa A., Pappa S., Panayotova E., Papadopoulou E., Christova I. Molecular epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria – An update. *J. Med. Virol.* 2016; 88(5):769–73. DOI: 10.1002/jmv.24400.

27. Sherifi K., Cadar D., Muji S., Robaj A., Ahmeti S., Jakupi X., Emmerich P., Krüger A. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus clades V and VI (Europe 1 and 2) in ticks in Kosovo, 2012. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(9):e3168. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003168.

References

1. Bente D.A., Forrester N.L., Watts D.M., McAuley A.J., Whitehouse C.A., Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res.* 2013; 100(1):159–89. DOI: 10.1016/j.antiviral.2013.07.006.
2. Nasirian H. New aspects about Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) cases and associated fatality trends: A global systematic review and meta-analysis. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2020; 69:101429. DOI: 10.1016/j.cimid.2020.101429.
3. De Liberato C., Frontoso R., Magliano A., Montemaggiore A., Autorino G.L., Sala M., Bosworth A., Scicluna M.T. Monitoring for the possible introduction of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Italy based on tick sampling on migratory birds and serological survey of sheep flocks. *Prev. Vet. Med.* 2018; 149:47–52. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2017.10.014.
4. Spengler J.R., Bergeron É., Spiropoulou C.F. Crimean-Congo hemorrhagic fever and expansion from endemic regions. *Curr. Opin. Virol.* 2019; 34:70–8. DOI: 10.1016/j.coviro.2018.12.002.
5. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Europe (02): UK. [Internet]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post?place=8702222,40>.
6. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Africa (05): Cote d'Ivoire (AB) cattle, 1st report, WOAH. [Internet]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post?place=8706306,52>.
7. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Africa (08): Uganda. [Internet]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post?place=8707082,68849>.
8. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Europe (05): Spain. [Internet]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post?place=8704955,43>.
9. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Africa (03): Senegal. [Internet]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post?place=8705401,48>.
10. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Africa (07): S. Africa. [Internet]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post?place=8706547,179>.
11. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Africa (02): Mauritania (HG, TR) livestock, human, OIE. [Internet]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post?place=8701626,51>.

12. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Asia (08): Afghanistan, Kazakhstan. [Internet]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post?place=8704568,56>.
13. [Three more cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever recorded in southern Georgia]. [Internet]. Available from: <https://www.newsgeorgia.ge/eshhe-tri-sluchaja-kongo-krymskoj-lihoradki-zafiksirovany-na-juze-gruzii/>.
14. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Europe (03): Kazakhstan (QO, TK) Turkey. [Internet]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post?place=8703392,87>.
15. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Asia (11): Iran. [Internet]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post?place=8706762,128>.
16. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Asia (12): Afghanistan. [Internet]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post/?id=20220904,8705097>.
17. Crimean-Congo hemorrhagic fever – Asia (10): Iraq, Afghanistan. [Internet]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post/?id=20220904,8705097>.
18. Maletskaya O.V., Taran T.V., Prisleгина D.A., Platonov A.E., Dubynsky V.M., Volynkina A.S., Vasilenko N.F., Tokhov Yu.N., Tsapko N.V. Natural focal viral fevers in the South of the European Part of Russia. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; (4):79–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-79-84
19. Pley C., Evans M., Lowe R., Montgomery H., Yacoub S. Digital and technological innovation in vector-borne disease surveillance to predict, detect, and control climate-driven outbreaks. *Lancet Planet. Health*. 2021; 5(10):e739–e745. DOI: 10.1016/S2542-5196(21)00141-8.
20. Volynkina A., Lisitskaya Y., Kolosov A., Shaposhnikova L., Pisarenko S., Dedkov V., Dolgova A., Platonov A., Kulichenko A. Molecular epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Russia. *PLoS One*. 2022; 17(5):e0266177. DOI: 10.1371/journal.pone.0266177.
21. Lukashev A.N., Deviatkin A.A. Phylodynamics of Crimean Congo hemorrhagic fever virus in South Russia. *Infect. Genet. Evol.* 2018; 59:23–7. DOI: 10.1016/j.meegid.2018.01.016.
22. Lukashev A.N., Klimentov A.S., Smirnova S.E., Dzagurova T.K., Drexler J.F., Gmyl A.P. Phylogeography of Crimean Congo hemorrhagic fever virus. *PLoS One*. 2016; 11(11):e0166744. DOI: 10.1371/journal.pone.0166744.
23. Kulichenko A.N., Maletskaya O.V., Vasilenko N.F., Beyer A.P., Sannikova I.V., Pasechnikov V.D., Koval'chuk I.V., Ermakov A.V., Butaev T.M., Smirnova S.E., Karan' L.S., Maleev V.V., Platonov A.E. Crimean hemorrhagic fever in Eurasia in the 21st century: epidemiological aspects. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy [Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues]*. 2012; 3:42–53.
24. Ahmeti S., Berisha L., Halili B., Ahmeti F., von Possel R., Thomé-Bolduan C., Michel A., Priesnitz S., Reisinger E.C., Günther S., Krüger A., Sherifi K., Jakupi X., Hemmer C.J., Emmerich P. Crimean-Congo hemorrhagic fever, Kosovo, 2013–2016. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25(2):321–4. DOI: 10.3201/eid2502.171999.
25. Papa A., Markatou F., Maltezos H.C., Papadopoulou E., Terzi E., Ventouri S., Pervanidou D., Tsiodras S., Maltezos E. Crimean-Congo haemorrhagic fever in a Greek worker returning from Bulgaria, June 2018. *Euro Surveill.* 2018; 23(35):1800432. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.35.1800432.
26. Papa A., Pappa S., Panayotova E., Papadopoulou E., Christova I. Molecular epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria – An update. *J. Med. Virol.* 2016; 88(5):769–73. DOI: 10.1002/jmv.24400.
27. Sherifi K., Cadar D., Muji S., Robaj A., Ahmeti S., Jakupi X., Emmerich P., Krüger A. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus clades V and VI (Europe 1 and 2) in ticks in Kosovo, 2012. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(9):e3168. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003168.

Authors:

Volynkina A.S., Tkachenko N.O., Maletskaya O.V., Tishchenko I.V., Zhironova A.A., Lisitskaya Ya.V., Shaposhnikova L.I., Rostovtseva D.V., Manin E.A., Prisleгина D.A., Petrovskaya V.V., Kulichenko A.N. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Skudareva O.N., Yatsmenko E.V. Federal Service for Surveillance on Consumer's Rights Protection and Human Well-being. 18, Bld. 5 and 7, Vadkovsky Lane, Moscow, 127994, Russian Federation.

Об авторах:

Волынкина А.С., Ткаченко Н.О., Малецкая О.В., Тищенко И.В., Жирова А.А., Лисицкая Я.В., Шапошникова Л.И., Ростовцева Д.В., Манин Е.А., Прислегина Д.А., Петровская В.В., Куличенко А.Н. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Скударева О.Н., Яценко Е.В. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Российская Федерация, 127994, Москва, Вадковский пер., 18, стр. 5 и 7.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-13-28

УДК 616.98:579.842.23(470)

Г.А. Ерошенко¹, Е.Ф. Батиева², В.В. Кутырев¹**Палеогеномика возбудителя чумы и перспективы палеогеномных исследований на территории России**¹ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация;²ГБУК РО «Азовский историко-археологический и палеонтологический музей-заповедник имени А.А. Горбенко», Азов, Российская Федерация

В обзоре собрана информация по палеогеномным исследованиям возбудителя чумы *Yersinia pestis*, охватывающим доисторическую эпоху, периоды первой и второй пандемий чумы, эпидемий и вспышек чумы конца XIX – XX в. Обобщены данные по реконструкции древних геномов *Y. pestis* периода позднего неолита, бронзового и железного веков, эпидемии «Юстинианова чума» первой пандемии чумы, эпидемии «Черная смерть» и последующих эпидемий второй пандемии чумы XIV–XVIII вв., а также по реконструкции путей распространения волн чумы в Евразии и направлений эволюции возбудителя чумы с формированием трансмиссивного пути передачи инфекции с помощью артропод. Приводятся результаты собственных исследований геномов *Y. pestis* из ключевых мест формирования этиологических агентов первой и второй пандемий чумы в горах Тянь-Шаня, исторических вспышек в Северном и Северо-Западном Прикаспии и других регионах России и сопредельных государств в конце XIX – XX в. Обсуждаются перспективные для проведения отечественных палеогеномных исследований чумы области Кавказа, Крыма, Северного Прикаспия, Сибири, Тянь-Шаня на территории России и сопредельных государств.

Ключевые слова: чума, палеогеномика, геномы, реконструкция.

Корреспондирующий автор: Ерошенко Галина Александровна, e-mail: geroshenko@yandex.ru.

Для цитирования: Ерошенко Г.А., Батиева Е.Ф., Кутырев В.В. Палеогеномика возбудителя чумы и перспективы палеогеномных исследований на территории России. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:13–28. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-13-28

Поступила 22.05.2023. Принята к публ. 16.06.2023.

G.A. Eroshenko¹, E.F. Batieva², V.V. Kutyrev¹**Paleogenomics of the Plague Agent and Prospects for Paleogenomic Studies in Russia**¹Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation;²Azov Historical-Archaeological and Paleontological Museum-Reserve named after A.A. Gorbenko, Azov, Russian Federation

Abstract. The review contains information on paleogenomic studies of the plague pathogen, *Yersinia pestis*, covering the prehistoric epoch, the periods of the first and second plague pandemics, epidemics and outbreaks of plague of the late XIX–XX centuries. We have summarized the data on the reconstruction of ancient *Y. pestis* genomes of the Late Neolithic, Bronze and Iron Ages, the Justinian Plague epidemic of the first plague pandemic, the Black Death epidemic and the subsequent epidemics of the second plague pandemic of the XIV–XVIII centuries, as well as on tracing the pathways of plague propagation waves in Eurasia and the course of plague agent evolution with the formation of a vector-borne transmission route with the help of arthropods. We present the results of our own research of *Y. pestis* genomes from the key sites of formation of etiological agents of the first and second plague pandemics in the Tien Shan Mountains, historical outbreaks in the Northern and North-Western Caspian sea region and other regions of Russia and adjoining countries in the late XIX–XX centuries. The paper discusses the areas of the Caucasus, Crimea, Northern Caspian, Siberia, and Tien Shan in the territory of Russia and neighboring states that are promising for national paleogenomic studies of plague.

Key words: plague, paleogenomics, genomes, reconstruction.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Galina A. Eroshenko, e-mail: geroshenko@yandex.ru.

Citation: Eroshenko G.A., Batieva E.F., Kutyrev V.V. Paleogenomics of the Plague Agent and Prospects for Paleogenomic Studies in Russia. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:13–28. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-13-28

Received 22.05.2023. Accepted 16.06.2023.

Eroshenko G.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5403-989X>

Batieva E.F., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5703-117X>

Kutyrev V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

С совершенствованием молекулярно-генетических технологий и методов секвенирования большое развитие получила наука палеогенетика. Палеогенетика (палеогеномика) – раздел эволюционной генетики, исследующий древнюю ДНК из археологических, палеонтологических и музейных образцов. Это молодая область науки, возникающая

на границе молекулярной биологии, археологии и биоинформатики. Термин «палеогенетика» ввели в 1963 г. биолог Эмиль Цукеркандль и химик Лайнус Полинг. В рамках этой дисциплины возникло новое направление науки – палеомикробиология, исследующая древнюю ДНК микроорганизмов в целях понимания их эволюции, а также анализа историче-

ских вспышек заболеваний и роли патогенов в истории человечества. Методы исследования древней и современной ДНК микроорганизмов продолжают развиваться быстрыми темпами, что в ближайшем будущем приведет к увеличению геномной базы данных. Это позволит сформулировать более точные модели эволюционных изменений, построенные на основе интегративного включения древних и современных микробиологических данных [1]. Бурный рост палеомикробиологии в последнее десятилетие внес значительный вклад в наше понимание истории и эволюции болезней.

Наиболее часто для получения древней ДНК бактерий используют костные останки, зубы, шерсть, мумифицированные ткани. Сложность выделения древней бактериальной ДНК связана с ее низким содержанием, химической модификацией и деградацией. Кроме того, возможна контаминация исследуемых археологических образцов современной ДНК. Сохранность бактериальной ДНК определяется условиями ее хранения на протяжении многих лет. Оптимальным является сохранение при низкой температуре, низкой влажности и минимальном загрязнении современной ДНК, т.е. в условиях географических регионов с холодным и сухим климатом, в высокогорных регионах. Изучение древних патогенов необходимо для выяснения направлений их прошлой и современной эволюции, оценки опасности появления в будущем новых высокопатогенных вариантов.

Наиболее широко изученным древним патогеном является возбудитель чумы – *Yersinia pestis*, что объясняется тем беспрецедентным следом, который оставила чума в истории человечества, а также высоким содержанием и хорошей сохранностью ДНК возбудителя в археологических образцах. Бактерия *Y. pestis*, как уже показано палеомикробиологами, заражает людей с доисторических времен [2–4]. Она явилась этиологическим агентом трех разрушительных пандемий, поразивших население Европы и других континентов в современную эру. Первая пандемия чумы началась с чумы Юстиниана (541–543 гг. н.э.) и унесла, по данным историков, около 100 млн человеческих жизней, включая половину населения Европы, хотя в настоящее время ее масштабы оспариваются некоторыми исследователями [5]. Первая пандемия продолжалась с перерывами до 750 г. н.э. и оказала существенное влияние на распад Восточной Римской империи, Сасанидской империи и на портовые города по всему Средиземноморью [6].

Вторая пандемия чумы началась с эпидемии, получившей название «черная смерть» (1348–1354 н.э.), и унесла от 30 до 50 % населения Европы. Последующие вспышки продолжались и далее, в XIV–XVIII вв. Первый древний бактериальный геном, опубликованный в 2011 г., был геномом *Y. pestis* из жертв «черной смерти» [7]. Третья пандемия чумы зародилась в 1855 г. в провинции Юньнань. Оттуда через Гонконг чума была разнесена торговыми кораблями по всему миру и спровоцировала се-

рию эпидемий и вспышек, продолжавшихся вплоть до середины XX в. Проведенные исследования показали, что эволюция вида *Y. pestis* была очень сложной и, вероятно, вызвана не только взаимодействиями хозяина и патогена, но и массовыми миграциями и торговыми связями людей.

Доисторическая чума. S. Rasmussen *et al.* впервые сообщили о присутствии ДНК *Y. pestis* в геномах людей из Азии и Европы возрастом от 2800 до 5000 лет [2]. Ее секвенирование показало, что эти штаммы были базальными по отношению ко всем известным штаммам *Y. pestis*. Оказалось, что чума была эндемичной в человеческой популяции Евразии по крайней мере за 3000 лет до первых исторических сведений о ней. Сделан вывод, что предок современных штаммов существовал уже в 4-м тысячелетии до н.э. и был широко распространен по всей Евразии [4]. Древняя ДНК возбудителя чумы обнаружена в доисторических останках людей, живших в Скандинавии, Прибалтике, Западной, Центральной и Восточной Европе, Южной России, Сибири, Якутии и на Урале в эпоху позднего неолита и бронзового века (5000–3700 лет назад). Реконструкция ДНК *Y. pestis* из зубов доисторических индивидуумов обнаружила наличие различных ветвей эволюции возбудителя по всей Евразии в эпоху неолита. В настоящее время известны три разные линии *Y. pestis*, датируемые 5300 гг. до н.в. (нашего времени), включающие самый древний из известных геномов RV2039 из Латвии, геном Gok2 из Швеции и собственно линию LNBA (от англ. Late Neolithic / Bronze Age), наиболее ранние геномы RK1001 и RISE509 которой происходят с Северного Кавказа и Алтайских гор (рис. 1). Отличительными особенностями этих штаммов было отсутствие гена *ymt*, необходимого для трансмиссии с помощью блох, наличие функционального гена *ureD*, продукт которого токсичен для блох, и функциональность *rcaA* – отрицательного регулятора образования биопленки (чумной блок) в блохах. Эти штаммы не были адаптированы к эффективной трансмиссии с помощью блох [8]. Ген *ymt* расположен на плазмиде pFga и необходим, в соответствии с современными представлениями, для трансмиссивного пути передачи с помощью блох и развития бубонной формы болезни. Древние LNBA-штаммы вызывали легочную или септическую чуму, но не были приспособлены к переносу блохами, хотя они все-таки могли переноситься ими с помощью менее эффективного механизма трансмиссии на ранней фазе [9]. Кроме того, недавнее исследование показало, что важность гена *ymt* для выживания в кишечнике блох зависит от происхождения кровяной пищи [10]. Однако LNBA-штаммы, по-видимому, не обеспечивали эффективной трансмиссии чумы, поскольку не могли длительно сохраняться и образовывать чумной блок в блохах.

У этих древних штаммов часть генов, таких как ген *pla* активатора плазминогена (отсутствие I259T мутации) и флагеллярный ген *flhD*, а также гены *ureD*

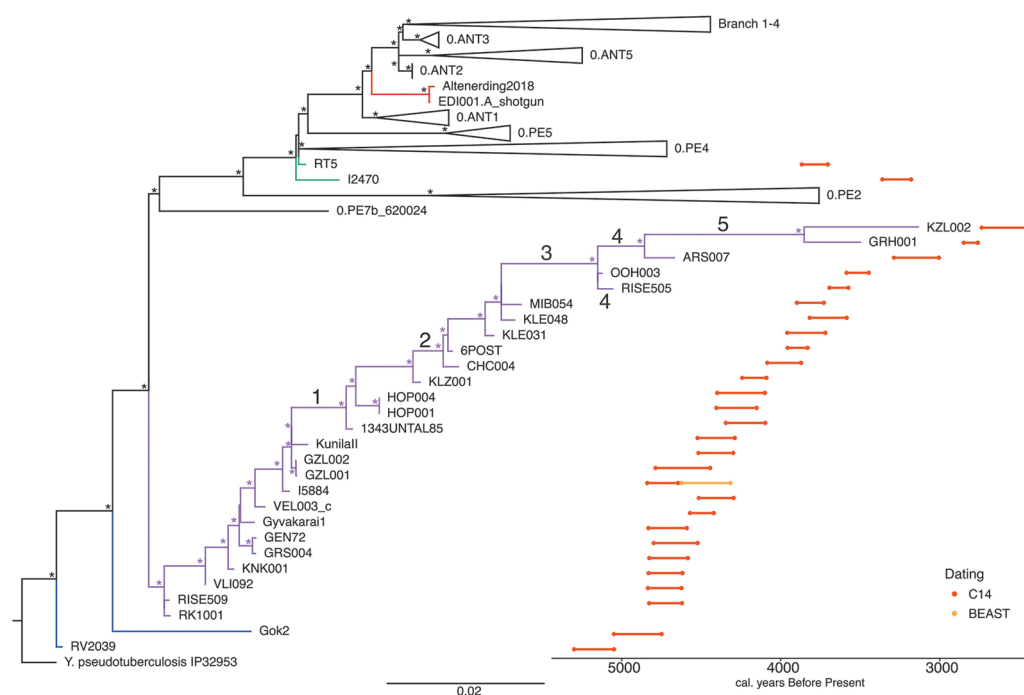


Рис. 1. Филогения и радиоуглеродные диапазоны дат исторических и современных геномов *Y. pestis*. Дерево ML, по данным анализа SNPs *Y. pestis* (n=7506), построено с помощью FigTree v1.4.4. Цветом отмечены исчезающие древние ветви: синим – геномы пре-LNBA, фиолетовым – геномы LNBA, зеленым – геномы LBA, красным – геномы первой пандемии чумы. Нанесенный интервал дат справа соответствует радиоуглеродным 2σ диапазонам дат (C14; темно-оранжевый) или 95 % HPD (highest posterior density) интервалам дат (светло-оранжевый), полученным с помощью BEAST для геномов периода LNBA (Late Neolithic / Bronze Age) [8]

Fig. 1. Phylogeny and radiocarbon date ranges of historical and contemporary *Y. pestis* genomes. ML tree based on SNPs in *Y. pestis* (n=7,506) was designed in FigTree v1.4.4 software. The branches that appear to be extinct today are marked with color: blue indicates the pre-LNBA lineages, violet – the LNBA genomes, green – the LBA lineage, and red the genomes from the first plague pandemic. The plotted date interval on the right corresponds to radiocarbon 2σ date ranges (C14; dark orange) or 95 % HPD (highest posterior density) date intervals (light orange) inferred by BEAST for the genomes from the LNBA period (Late Neolithic / Bronze Age) [8]

Места изоляции штаммов древних линий / Sites of isolation of ancient lineage strains: pre-LNBA – RV2039 (Latvia) and GOK2 (Sweden); LNBA – RK1001 (Russia), RISE509 (Russia), VLI (Czech Republic), KNK001 (Russia), GRS004 (Germany), GEN72 (Croatia), Gyvakarai1 (Lithuania), VEL003_c (Czech Republic), I5884 (Ukraine), GLZ001 and GLZ002 (Russia), Kuninall (Estonia), 1343 UNTAL85 (Germany), HOP004 and HOP001 (Czech Republic), KLZ001 (Russia), CHC (Poland), 6POST (Germany), KLE048 and KLE031 (Germany), MIB054 (Czech Republic), RISE505 (Russia), OOH003 (Germany), ARS007 (Mongolia), GRH001 (Russia), KZL002 (Kazakhstan); LBA – I2470 (Spain), RT5 (Russia); first pandemic – EDI001 A shotgun_ (Germany), Altenerding2018 (Germany) [8]

и *pde2* и регион DFR4 находились в интактном состоянии, в отличие от современных штаммов, у которых эти гены редуцированы [3]. Предполагается, что доисторические штаммы были менее вирулентными по сравнению с современными, поэтому гибель наступала только при достижении высоких концентраций возбудителя в органах жертвы. Обилие *Y. pestis*, обнаруженной в экстрактах аДНК (а – от англ. ancient), свидетельствует о высокой бактериальной нагрузке в кровотоке больного в момент смерти. Это объясняет возможность обнаружения ДНК возбудителя в костных останках 5000-летней давности методом shotgun даже без предварительного обогащения археологического материала. Представители древней LNBA-ветви были рассеяны по территории всей Евразии, что свидетельствует об интенсивных и регулярных контактах между группами людей в эту доисторическую эпоху. Необходимо отметить, что модель эволюции линии LNBA отличается от таковой более поздних и современных штаммов *Y. pestis*. Филогения LNBA монофилетична, характеризуется низким уровнем генетической диверсификации (“clockwise” evolution – эволюция по часовой стрелке, отсутствие параллельной диверсификации), многочисленными эволюционными тупиками, а так-

же полным исчезновением, о чем можно судить по ее отсутствию в современных природных резервуарах (рис. 1). По-видимому, линия LNBA имела единое происхождение и ограниченный резервуар в природе [8, 11]. Эти данные предполагают наличие существенных различий в экологии и трансмиссии штаммов *Y. pestis* в эпоху LNBA по сравнению с более поздними доисторическими и современными штаммами.

Штаммы LNBA не показывают корреляции между генетическими и географическими расстояниями. Интересно, что два самых ранних генома LNBA из Центральной Сибири (RISE509) и Северного Кавказа (RK1001) совпадают хронологически (примерно от 4836 до 4622 лет до н.в.) и имеют одинаковое филогенетическое положение. С учетом того, что они выделены на расстоянии 4600 км друг от друга, кажется, что линия LNBA демонстрировала быстрое и широкое распространение, предположительно, сначала благодаря появлению запряженных волами повозок, а затем приручению лошадей и верблюдов. Период времени около 5000 лет назад характеризуется возрастанием мобильности людей в Евразии, экспансией скотоводческих групп как на восток, так и на запад от евразийских степей. Евразийская

степь служила коридором, связывающим географически удаленные человеческие популяции, особенно в сочетании с развитием скотоводства в этот период; обеспечивала увеличенный контакт или пересечение мест обитания диких животных (грызуны), людей и их домашнего скота. Домашний скот также может поражаться чумой [12].

Между 5000 и 6000 гг. до н.в. многие неолитические сообщества по всей Западной Евразии пришли в упадок из-за комбинации факторов, которые все еще широко дискутируются. Поскольку проведенные исследования показали, что множественные и независимые линии *Y. pestis* во время неолитического упадка получили распространение по всей Евразии, то эти данные согласуются с существованием доисторической пандемии, которая внесла свой вклад в упадок населения Европы в неолите [4].

Недавно реконструирован древний геном *Y. pestis* RV2039 (5300–5050 гг. до н.в.) из захоронения в Латвии охотников-собирателей, которые населяли обширные пространства от Балтийского моря до Понтийско-Каспийских степей. Эти штаммы эволюционировали вскоре после отделения *Y. pestis* от *Y. pseudotuberculosis* (7000 лет назад). Они были, вероятно, менее трансмиссивны и менее вирулентны, чем более поздние штаммы возбудителя чумы. Этот геном оказался базальным по отношению к геномам LNBA-линии и так же не содержал гена *ymt*. По мнению авторов, полученные данные не поддерживают сценарий о доисторической пандемии чумы, связанной с упадком в неолите. Географическое и временное распределение доисторических случаев выделения *Y. pestis*, описанных до настоящего времени, больше соответствует единичным зоонозным событиям [13]. Недавно реконструированы геномы линии LNBA из археологических образцов, полученных на территории России (Кавказ, озеро Байкал, Алтай), Германии, Польши, Хорватии, Эстонии, Литвы, а также Чехии, Украины, Восточного Казахстана и Монголии [8, 14]. Наиболее молодой геном KZL002 линии LNBA из Казахстана датируется 2736–2457 гг. до н.в., что относит его к железному веку. Это означает, что эта линия сохранялась, по крайней мере, в течение 2500 лет. Несмотря на ее длительное су-

ществование, современные потомки линии LNBA отсутствуют, что предполагает ее полное исчезновение после железного века. Для штаммов LNBA выявлены существенные генетические потери, в том числе несколько делеций размером более 500 п.н., касающихся в основном мембранных и жгутиковых белков.

За линией LNBA на филогенетическом дереве *Y. pestis* расположены две линии сохранившихся к настоящему времени неосновных подвидов 0.PE7 (тибетский подвид) и 0.PE2 (кавказский подвид) (рис. 1). Интересно, что активатор плазминогена Pla, ключевой фактор вирулентности, ответственный за фульминантную легочную инфекцию, специфичную для *Y. pestis*, содержался в линиях Gok2, LNBA, как и в 0.PE2 и 0.PE7 в своем исходном виде (I259), который ассоциируется со сниженной бактериальной диссеминацией в млекопитающих [15]. Это говорит о том, что эти штаммы могли иметь ограничения в передаче с помощью блох и сниженную инвазивность внутри хозяина.

Большой интерес проявляют зарубежные исследователи к изучению древних геномов *Y. pestis*, полученных на территории России и республик бывшего Советского Союза (таблица). На основе биоинформатического анализа двух древних LNBA-геномов *Y. pestis*, секвенированных с хорошим покрытием генома: RISE505 (культура Андронов, 1686 г. до н.э., покрытие генома 8,7X) и RISE509 (культура Афанасьево, 2746 г. до н.э., 29,7X), – возраст последнего общего предка – MRCA (от англ. most recent common ancestor) – всех известных штаммов *Y. pestis* составил 5783 года [2] (рис. 1 и 2).

Самые древние следы чумы в Северо-Восточной Азии были выявлены у индивидуумов возрастом 4400 лет из Прибайкалья, Аносово-1 (9395 специфичных для *Y. pestis* секвенационных прочтений; 3,66 % покрытия генома по штамму CO92), и возрастом 3800 лет из Якутии, Каменка-2 (4176 специфичных секвенационных прочтений; 1,65 % покрытия генома) [16]. Присутствие *Y. pestis* в менее населенном районе Якутии и тесно связанном регионе Прибайкалья свидетельствует о том, что бактерия могла оказать влияние на сокращение численности

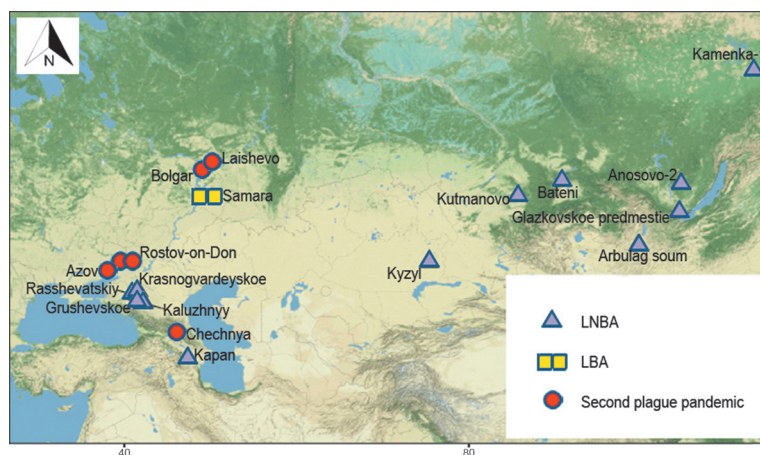


Рис. 2. Места выделения древних геномов *Y. pestis* филогенетических линий LNBA (Late Neolithic / Bronze Age), LBA (Late Bronze Age) и второй пандемии чумы (Second plague pandemic) в России и сопредельных странах

Fig. 2. Sites of isolation of ancient *Y. pestis* genomes of the LNBA (Late Neolithic / Bronze Age), LBA (Late Bronze Age) and Second plague pandemic phylogenetic lineages from Russia and neighboring countries

Древние геномы *Y. pestis* из археобразцов, полученных на территории России и сопредельных государствAncient genomes of *Y. pestis* from archaeological samples obtained in Russia and neighboring states

Штаммы Strain	Страна, регион Country, region	Годы Years	Филогения Phylogeny	Ссылка Reference
RISE386	Russia, Bulanovo	2280–2047 BC*	LNBA	Rasmussen et al., 2015
RISE397	Armenia, Kapan	1048–885 BC		
RISE505	Russia, Kytmanovo, Altai	1746–1626 BC		
RISE509	Russia, Afanasievo Gora, Altai	2887–2677 BC		
RISE511	Russia, Afanasievo Gora, Altai	2909–2679 BC		
RK1001	Russia, North Caucasus, Rasshevatskiy	4836–4622 BP**	LNBA	Andrades Valtueña et al., 2017
GLZ002	Russia, Baikal	4518–4300 BP	LNBA	Yu et al., 2020
GLZ001	Russia, Baikal	4788–4445 BP		
Kamenka-2	Russia, Yakutia	3800 BP	LNBA	Kılınç et al., 2021
Anosovo	Russia, Cis-Baikal	4400 BP		
KZL	Kazakhstan, Kyzyl	2736–2457 BP	LNBA	Andrades Valtueña et al., 2022
ARS	Mongolia, Arbulag soum	3500–2700 BP		
RT5	Russia, Samara	3868–3704 BP	LBA	Spyrou et al., 2018
RT6				
DA101	Kyrgyzstan, Tyan Shan	180 AD***	Before first plague pandemic	Damgaard et al., 2018
BSK001	Kyrgyzstan, Kara-Jigach, Issyk-Kul	Early XIV century	Before second plague pandemic	Spyrou et al., 2022
BSK003				
2370	Russia, Bolgar City	1382–1400 BP	Second plague pandemic	Spyrou et al., 2016
CHE1 Maist	Russia, Chechnya	1720+ BP	Second plague pandemic	Guellil et al., 2020
LAI009	Russia, Middle Volga, Laishevo	1300–1400 BP	Second plague pandemic	Spyrou et al., 2019
Rostov2039	Russia, Rostov-on-Don	1762–1773 AD	Second plague pandemic	Morozova et al., 2020
Rostov2033				
Azov38	Russia, Azov	XV–XVII century		

Note: *BC – Before Christ; **BP – Before Present; ***AD – Anno Domini.

и уровня генетического разнообразия населения в обоих регионах около 4400 лет назад. Присутствие древней ДНК *Y. pestis* было выявлено у двух человек из раннего бронзового века – GLZ001 и GLZ002 (Глазковское предместье, Байкал), датированных в среднем 4556 и 4430 гг. до н.в. Секвенирование GLZ001 и GLZ002 с 7,2х- и 12,8х-покрытием сгруппировало их с ранее описанной LNBA-линией [14].

М.А. Spyrou *et al.* провели реконструкцию двух древних геномов *Y. pestis* – RT5 и RT6, полученных на территории современной Самарской области России и датированных поздним периодом бронзового века (~3800 лет назад) [17]. Эти штаммы четко отличались от линии LNBA и уже были полностью способны к трансмиссии с помощью блох, что доказывает появление бубонной чумы более чем на 1000 лет ранее, чем предполагалось. Авторы идентифицировали линию LBA (Late Bronze Age – поздний бронзовый век), которая существовала одновременно с LNBA-штаммами, но уже была совместима с трансмиссией с помощью блох. В сравнении с опубликованными LNBA-изолятами, LBA-штаммы RT5 и RT6 образуют отдельную ветвь филогении *Y. pestis* и происходят от политомии, которая дала начало трем различным линиям, две из которых сохранились до сегодняшних дней (рис. 1). Приобретение гена *ymt* и инактивация генов *ureD*, *rcsA*, *flhD*, *pde2*, *pde3*, *flhD*

внесли решающий вклад в трансмиссивность *Y. pestis* блохами [18, 19]. Предок, который дал начало RT5 и RT6, появился около 4000 лет назад и имел все жизненные генетические характеристики, необходимые для трансмиссии с помощью блох животным и человеку и способности вызывать бубонную чуму. Реконструирован геном I2470 из Испании, который является базальным к геному RT5 из Самары [8]. По-видимому, разделение этих древних адаптированных к блохам штаммов произошло между 3957 и 3723 гг. до н.в., что подтверждает их одновременное сосуществование с линией LNBA.

Таким образом, в эпоху бронзы совместно циркулировали две линии *Y. pestis*: LNBA и LBA – с различными свойствами с точки зрения их передачи и потенциала вызывать болезнь. Более того, в эпоху бронзового века, по-видимому, установилось несколько линий *Y. pestis*, некоторые из которых существуют и сейчас. Анализ ранее опубликованного генома железного века штамма RISE397 с территории современной Армении показал, что он близок RT5 и RT6. Филогенетический анализ на основе Bayesian skyline model (Байесовская модель горизонта) показал, что 0.PE2 (кавказский подвид) и 0.PE7 (тибетский подвид) являются предковыми по отношению к RT5, RT6 и RISE397 и произошли в бронзовом веке, примерно между 4474 и 5237 гг. до н.в. [17].

По-видимому, эти линии могли циркулировать одновременно со штаммами LNBA и, значит, признак адаптации к блохам мог возникнуть у *Y. pestis* более чем 5000 лет назад. Центральный степной регион играл значительную роль как миграционный коридор на протяжении всего бронзового века и способствовал распространению связанных с человеком патогенов, таких как *Y. pestis*, по всей Евразии.

Геномы *Y. pestis* первой пандемии чумы. Изучение древней ДНК из скелетных останков с раннесредневекового кладбища в Баварии (Германия) установило присутствие в них *Y. pestis* и ее принадлежность к основной ветви 0 на филогенетическом дереве между узлами NO2 и NO5 [20]. Проведенная реконструкция двух геномов (A-120 и A-76) с кладбища местечка Ашхайм (Бавария, Германия) приблизительно 504 и 533 гг. н.э. периода первой пандемии показала, что они составляют отдельную ветвь античного биовара, обозначенную как 0.ANT4 и расположенную между филогенетическими ветвями 0.ANT1 и 0.ANT2, штаммы которых встречаются в настоящее время в Китае [21]. Из этого сделано предположение, что штаммы, вызвавшие Юстинианову чуму (541–543 гг. н.э.), могли быть занесены из Китая. С 17,9х-покрытием был реконструирован другой геном из скелета VI в., полученного из захоронения в Альтенердинге в Южной Германии, недалеко от Мюнхена. Геном принадлежал к той же ветви 0.ANT4 [22].

В 2017 г. среди современных штаммов из Тянь-Шаньского высокогорного очага (Кыргызстан, Казахстан) была идентифицирована сохранившаяся в настоящее время и ранее неизвестная ветвь античного биовара 0.ANT5, которая оказалась близка штаммам Юстиниановой чумы (рис. 1) [23]. Предположено, что местом происхождения штаммов, вызвавших первую пандемию чумы, являются горы Тянь-Шаня. Эта гипотеза получила подтверждение при реконструкции 137 геномов древних людей из евразийских степей, которая выявила присутствие *Y. pestis* у гунна из Тянь-Шаньских гор, относимого к 180 г. н.э. Этот геном DA101 филогенетически предшествует реконструированным геномам Юстиниановой чумы из Ашхайма и Альтенердинга в Германии. Геном содержит ген *ymt*, который, как сообщалось, еще отсутствует у более ранних штаммов из бронзового века. У него также утрачены функции продуктов генов *pde2*, *pde3*, *rcaA* и *ureD*, что необходимо для реализации пути трансмиссии с помощью заблокированных блох. Это, наряду с наличием функционального гена активатора плазминогена, доказывает способность штамма DA101 вызывать бубонную форму чумы и переноситься с помощью блох [24]. Эти факты свидетельствуют в пользу того, что предки штаммов Юстиниановой чумы ведут свое происхождение из Тянь-Шаньских гор.

Геномы второй пандемии чумы. Наиболее известна вторая пандемия чумы, которая началась с эпидемии «черной смерти» в 1346–1353 гг. и бушева-

ла в Европе и за ее пределами между XIV и XVIII вв. Демографические, экономические и политические последствия пандемии чумы были драматичными и они хорошо задокументированы. Исторически первые вспышки второй пандемии произошли в 1346 г. на Нижней Волге и в Причерноморье. В течение следующих семи лет бактерия рассеялась по всей Европе, унеся миллионы человеческих жизней. Геномы, реконструированные из Южной Франции, Барселоны, Лондона и Осло, оказались идентичны, что подтверждает быстрый разнос одного штамма по всей Европе во время «черной смерти».

Происхождение этой средневековой эпидемии является предметом постоянных исследований. Анализ исторических, генетических и экологических данных показал, что появление четырех современных филогенетических линий античного биовара 1.ANT – 4.ANT высоковирулентных штаммов *Y. pestis*, отходящих от базовой линии 0.ANT в узле NO7 (Big Ban) на дереве эволюции возбудителя произошло более чем за столетие до начала «черной смерти» (рис. 3) [7, 25]. Предполагалось, что эта первоначальная диверсификация была опосредована людьми и связана с территориальными экспансиями Монгольской империи через Евразию в начале XIII в. Однако проведенная недавно реконструкция двух геномов *Y. pestis* BSK001/003 из кладбищ Кара-Джигач и Бурана в окрестностях озера Иссык-Куль в Северном Тянь-Шане в Кыргызской Республике показала, что эти штаммы, датируемые первой половиной XIV в., являются предшественниками штаммов «черной смерти» и что этот регион Центральной Азии может быть источником второй пандемии чумы [26]. Удивительно, но еще в конце XIX в., в отсутствие каких-либо генетических данных, русские археологи пришли к выводу, что будущая «черная смерть», опустошительной волной прокатившаяся практически по всей Евразии, зародилась около 1338–1339 гг. в районе озера Иссык-Куль, где в эти два года в Кара-Джигач прошла эпидемия чумы [27]. Расположение поселения Кара-Джигач вблизи трансасиатских торговых путей указывает на роль торговли в распространении *Y. pestis*. Двигаясь по караванным путям на запад, чума к середине 40-х гг. XIV в. достигла Поволжья и опустошила сердце Золотой Орды, затем перекинулась через Крым на Византию, Южную Грецию и Сицилию, далее в Южную Францию, Италию и Северную Испанию, после чего началось ее смертоносное шествие по Европе. На рубеже 40–50-х гг. XIV в. чума появилась в Скандинавии и Северной Германии, затем повальный мор начался в Ливонии, а оттуда ей осталось сделать один шаг до Русской земли [28].

Реконструкция древнего генома *Y. pestis* жертв чумы периода «черной смерти» в Лондоне, 1348–1350 гг., показала, что он очень близко расположен к ключевому узлу NO7 филогенетического дерева, от которого отошли все современные вирулентные штаммы *Y. pestis*. Этот штамм относится к антично-

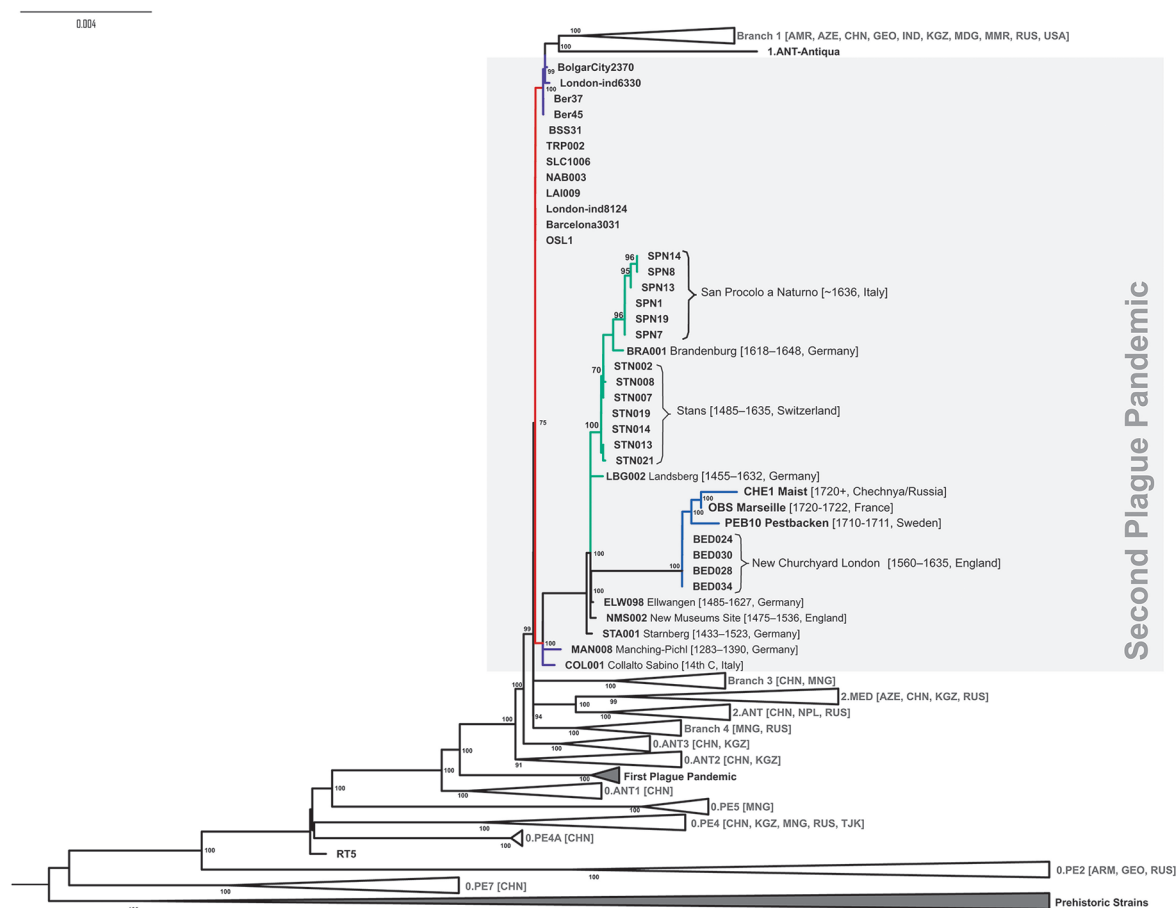

 Рис. 3. Филогенетическое дерево Maximum-likelihood *Y. pestis* периода второй пандемии чумы [33]

 Fig. 3. Maximum-likelihood phylogenetic tree of *Y. pestis* strains dated back to the Second Plague Pandemic [33]

му, но не к средневековому биовару, и, следовательно, вторая пандемия чумы не была вызвана средневековым биоваром, как считалось ранее. Сравнение с современными геномами не выявило никаких уникальных изменений в реконструированном геноме, что указывает на то, что высокая смертность во время «черной смерти» не была обусловлена бактериальным фенотипом/генотипом, но могла быть связана с такими факторами, как окружающая среда, динамика переносчиков и восприимчивость хозяина [7].

Филогенетический анализ реконструированных геномов из Барселоны (1300–1420 гг.), Лондона (1348–1400 гг.), Эльвангена (Германия, 1485–1627 гг.) и, наконец, из Болгара (столица средневековой Волжской Булгарии) в Поволжье (1362–1400 гг.) свидетельствуют о том, что штаммы второй пандемии чумы предшествовали филогенетической линии I античного биовара *Y. pestis* и что они распространились после «черной смерти» из Европы в Азию, дав начало как линии 1.IN из провинции Юньнань в Китае (1.IN3), так и штаммам 1.ORI, связанным с третьей пандемией чумы [29].

Для объяснения длительного существования чумы в Европе во время второй пандемии было предложено два возможных сценария. По первому чума периодически выплескивалась из одного или более

резервуаров, расположенных в Западной Европе, откуда она позже была завезена в Китай и дала начало третьей пандемии чумы [7, 21, 29]. По второму сценарию чума повторно заносилась в Западную Европу из Восточной Европы / Центральной Азии [30, 31].

Реконструкция пяти геномов из последних вспышек второй пандемии чумы – в Марселе в 1722 г. – показала, что их штаммы ведут свое начало непосредственно от штаммов «черной смерти» XIV в. Эти данные свидетельствуют о существовании исторического очага чумы, в котором возбудитель сохранялся без значимых изменений генома по крайней мере в течение трех столетий [32]. Поскольку Марсель является большим портом на Средиземном море, чума могла быть завезена туда из разных географических регионов. В 2020 г. был реконструирован геном CHE1 Maist 1720 г. (Чечня, Россия), который вошел в тот же филогенетический кластер, что и штаммы из вспышки в Марселе. Это дало повод авторам предположить возможность существования не европейского резервуара чумы, подпитывавшего Западную Европу несколькими волнами. С учетом социально-экономических, экологических и климатических факторов авторы указали на необходимость применения не евроцентрического подхода к дискуссии по второй пандемии чумы в Европе [33].

Анализ генетического разнообразия *Y. pestis* у жертв чумы в разные моменты второй пандемии с XIV по XVIII в. показал генетическую преемственность между штаммами в течение почти пяти столетий в Западной и Центральной Европе [29, 32]. Используя метод ПЦР SNP-типирования материала из Южной и Северо-Восточной Германии L. Seifert *et al.* определили идентичные профили SNP в штаммах чумы, циркулировавших в Европе между «черной смертью» и XVII в., что подразумевает единый источник происхождения популяции для европейских эпидемий того периода времени [25]. Исследователи предположили, что штамм *Y. pestis*, ответственный за «черную смерть», однажды появился в каком-то резервуаре в Европе, на Кавказе или в Западной Азии, а затем эволюционировал локально в течение нескольких столетий. Однако до сих пор не было выявлено ни одного исторического источника для европейской чумы. В продолжение этого M.A. Spyrou *et al.*, используя новые данные полногеномного секвенирования из 20 археологических памятников, определили, что все геномы, связанные с последовавшими после «черной смерти» вспышками в Европе, произошли от одного предкового штамма, который присутствовал в южной, центральной, западной и северной частях Европы во время этой эпидемии [34]. По мнению авторов, это подтвердило однократный вход *Y. pestis* во время «черной смерти». После этого произошло формирование двух родственных линий. Первая линия отвечает за возможное распространение бактерии на восток после «черной смерти». Эта линия содержит штаммы с конца XIV в. (Берген-оп-Зом, Лондон и Болгар), а также сохранившиеся штаммы из Африки (1.ANT) и, что наиболее важно, мировой набор изолятов, связанных с третьей пандемией (1.ORI, XIX–XX вв.). Вторая линия после «черной смерти» характеризуется глубоким геномным разнообразием, выявленным в Европе, которое, по-видимому, было ограничено второй пандемией, поскольку на сегодняшний день для этой линии не выявлено современных потомков. Она представлена историческими геномами, выделенными с XIV по XVIII в. в Германии (MAN, STA, ELW, LBG и BRA), Швейцарии (STN), Англии (NMS, BED) и Франции (OBS) (рис. 3), что свидетельствует о том, что она сохранялась в Европе или ее окрестностях и вызывала чуму в широком географическом диапазоне. Это предполагает наличие исторического Европейского очага чумы, вовлеченного во вспышки чумы после «черной смерти», который в настоящее время исчез.

В противоположность этому некоторые исследователи оспаривают однократный завоз чумы в период «черной смерти». Ими обнаружено, что образцы после «черной смерти» (с XV по XVIII в.) образуют довольно компактный кластер, в то время как образцы «черной смерти» (с XIII по XIV в.) не группируются вместе, что указывает на более высокое генетическое разнообразие. В совокупности это может свидетельствовать либо о нескольких независимых

интродукциях чумы, либо о существовании различных резервуаров чумы в Восточной Европе в эпоху Средневековья и раннего Нового времени. Такие сценарии могут быть дополнительно подкреплены наблюдениями за климатическими колебаниями в Европе, создающими возможности для повторной интродукции *Y. pestis* в Европу из различных животных резервуаров [30, 31].

После «черной смерти» чума продолжала поражать Европу еще в течение четырех столетий вплоть до начала XIX в. Причины внезапного исчезновения чумы в Европе неизвестны. Природные очаги чумы сегодня присутствуют почти во всем мире, но отсутствуют в Европе [35].

Чума в Восточной Европе и России. Восточная Европа – один из ключевых регионов для изучения распространения чумы. Находясь на стыке Европы и Азии, Восточная Европа является вероятными воротами для проникновения чумы в Европу, и реконструкция древних геномов может дать чрезвычайно важную информацию о циркуляции и возможных экологических нишах *Y. pestis* в этом регионе. В настоящее время источник происхождения и путь, по которому бактерия следовала во время своего проникновения в Европу во время второй пандемии, остаются гипотетическими, поскольку геномные данные о ранних вспышках в Западной России до сих пор малочисленны.

Анализ исторического генома из г. Болгар в Поволжье в России (1362–1400 гг.) позволил подтвердить связь между второй и третьей пандемиями чумы, которую предполагали ранее. В соответствии с этой моделью *Y. pestis* распространилась из Европы в Азию после «черной смерти», дав начало линии 1.ORI – этиологическому агенту третьей пандемии чумы. Тот факт, что штамм из г. Болгар расположен на дендрограмме на одну позицию выше штамма, циркулировавшего в Лондоне во время второй половины XIV в., является твердым доказательством движения чумы в восточном направлении после «черной смерти» [29].

Первые сведения по чуме на Руси относятся к периоду между двумя первыми пандемиями. Летописец Нестор сообщил, что в 1090 г. в Киеве от «черного мора» за две недели погибло 7 тыс. человек [36]. В 1229–1230 гг. в Смоленске от чумы погибло до 32 тыс. человек. В XIV в. в России было несколько волн появления чумы. Чума проникла в Россию с северо-запада между 1351 и 1353 гг. через Балтийское море. В 1352 г. болезнь объявилась в Пскове, затем в Новгороде. Весной 1353 г. чума поразила Москву, затем до 1355 г. опустошала Нижний Новгород, Ростов, Суздаль, Рязань, Смоленск [28]. Филогенетическая реконструкция раннего изолята LAI009 из Лаишево из Среднего Поволжья (1300–1400 гг.) установила, что он является предковым по отношению к изолятам «черной смерти» из Центральной, Западной и Северной Европы [34]. Геном LAI009 имеет только 1 SNP, отличающий его от NO7 политомии, давшей

начало линиям 1–4. Из этого следует, что LA1009 является наиболее древней предковой формой штамма, который вошел в Европу во время исходной волны второй пандемии.

В 1364–1365 гг. чума вновь пришла в Россию, охватив Нижний Новгород, Поволжье, Переяславль-Залесский, а в следующем году начала опустошать Москву, Кострому, Ярославль, Рязань, Владимир, Суздаль, Дмитров, Можайск, Волок Ламский, Ростов, Тверь, Торжок, Псков. В 1374 г. болезнь поразила Золотую Орду и Русь. Последняя эпидемия XIV в. (1387–1391 гг.) в основном затронула запад и северо-запад Руси. В 1424 г. бубонная и легочная чума вновь проявилась в Новгороде, Пскове, Карелии, а также в «Литве и Немцах». В 1601–1603 гг. большая вспышка произошла в Москве. От чумы вновь пострадали Псков, Новгород, Ржев и Смоленск. Эпидемии следовали одна за другой [36]. В 1620 г. чума затронула Псков, Новгород, Смоленск. В 1654–1655 гг. большая эпидемия в Москве унесла жизни около 300 тыс. человек. Чумой были охвачены Кострома, Тверь, Коломна, Торжок, Звенигород, Кашин, Переславль-Рязанский, Переславль-Залесский, Суздаль, Тула, Калуга, Углич. По мнению М.В. Супотницкого, в этот период проявлял активность реликтовый Северо-Западный природный очаг чумы, который представляет собой восточную оконечность цепочки очагов чумы, тянувшихся от побережья Северной Франции (пролив Ла-Манш), через территории Голландии, Дании, германских государств, балтийское побережье Швеции и Польши, Прибалтику и по Карелии до южного побережья Белого моря [37]. Активизация очага зафиксирована в русских летописях XIII в. и приходится на начало малого ледникового периода. Последняя эпидемия чумы в Пскове пришлась на 1711 г., в Новгородской области – на 1606 г.

В XV–XVII вв. чума проявляла себя и на южных рубежах России. В 1769 г. она занесена в Россию из Турции во время Русско-турецкой войны. Зародившись в Молдавии, чума проникла в центр России, послужив причиной эпидемии в Москве в 1770–1772 гг. [38]. Чума вызвала в империи настоящий политический кризис; апогеем его стал знаменитый чумной бунт в Москве в сентябре 1771 г. По задокументированным данным, от болезни скончались 56907 жителей Москвы. По указу Екатерины II в 1771 г. в пригородах Москвы выделены места для устройства специальных погостов, где хоронили умерших от чумы. Это Мазилевское, Дегуниновское, Кожуховское, Холерное, Дорогомиловское, Филевское, Армянское, Миусское, Пятницкое, Даниловское, Калитниковское, Преображенское, Рогожское и Ваганьковское кладбища. На месте некоторых из них впоследствии были возведены жилые районы, но Армянское, Миусское, Пятницкое, Даниловское, Калитниковское, Преображенское, Рогожское и Ваганьковское кладбища функционируют до сих пор (<https://argumenti.ru/history/2020/09/689159>).

Причины чумы XV–XVII вв. на юге России не очень хорошо известны, поскольку выдвигаются гипотезы как внешних (т.е. европейских, через Украину или Крым, или азиатских, вероятно, персидских), так и внутренних (некоторые остаточные природные) резервуаров [39]. Сборка трех геномов *Y. pestis* с юга России: Rostov2033, Rostov2039 (1762–1773 гг.) и Azov38 (XV–XVII вв.) – показала, что они филогенетически близки к ранее найденным штаммам из Западной и Юго-Восточной Европы. Анализ полиморфизмов в этих геномах и их филогенетических отношений с другими древними и современными штаммами *Y. pestis* указывает на несколько независимых заносов чумы в Восточную Европу или их существование в разных резервуарах. Наиболее вероятным источником эпидемии чумы XVIII в. в Южной России было возвращение русских солдат после Русско-турецкой войны 1768–1774 гг. В то же время филогенетическое положение двух южнорусских геномов *Y. pestis* – Rostov2033 и Rostov2039 – подтверждает связь южнорусской чумы XVIII в. с западноевропейскими эпидемиями [39].

В целом полученные данные демонстрируют важность добавления информации по историческим восточноевропейским штаммам для построения более полной картины разнообразия *Y. pestis* в Европе. Дальнейшая выборка из различных регионов Восточной Европы и Западной Азии углубит знания об источниках чумы и путях ее передачи в Европе. Для выяснения направлений движения чумы в период второй пандемии, а также доисторических путей переноса инфекции по торговым путям важным регионом для исследования является полуостров Крым. Известно, что через Крым в Европу пришла эпидемия «черной смерти» в 1346 г. Во время осады крепости Кафа (Феодосия) татарский хан Джанибек впервые применил бактериологическое оружие. Тела умерших от чумы с помощью катапульт забрасывались в осажденный город. В Крыму в этот период, по признанию путешественника, «вымерли бесчисленные племена татар и сарацинов от неожиданной и необъяснимой болезни... огромные пространства земли опустели, наиболее населенные города почти обезлюдели. В Кафе из тысячи умерших в живых оставалось не более 10 человек» (цит. по [40]). Оставшиеся в живых вынуждены были обратиться в бегство. Однако спасшиеся продолжали сеять чуму среди жителей тех мест, где останавливались торговые суда. Так чума попала в Константинополь, Египет и Сицилию [40, 41]. Исходя из приведенных источников, можно сделать определенные выводы о происхождении крымской чумы. Согласно им, последняя пришла на полуостров через Волго-Донские степи около 1346 г., то есть через 15 лет после первых вспышек данной болезни, произошедших в районе среднеазиатского озера Иссык-Куль. Реконструкция древних геномов из чумных захоронений в Крыму периода 1346 г. и сравнение с геномами этого периода из чумных захоронений Кара-Джигач на Иссык-Куле

необходимы для аргументированного подтверждения заноса средневековой чумы с Тянь-Шаньских гор в Европу и для выяснения причин такой высокой скорости развития пандемии чумы.

Чума неоднократно заносилась на юг России солдатами, воевавшими на полях русско-турецких войн. Однако геномы второй пандемии чумы и других исторических периодов из Крыма отсутствуют. Недавно в Крыму около г. Армянска нашли большое армейское кладбище XVIII в., где захоронено около 860 погибших. В Центральном музее Тавриды, куда передали найденные предметы, пришли к выводу, что там похоронены солдаты армии князя Долгорукова периода Крымского похода 1771 г., скончавшиеся от болезней, а не павшие в сражении. В это время север Турции был поражен чумой, и она добралась и до Крыма.

В дальнейшей истории России на первую половину XIX в. пришелся ряд эпидемий, включая чуму 1812 г. в Одессе и Феодосии, чуму во время Русско-турецкой войны 1828–1830 гг., одесскую чуму 1837 г., чуму на российско-турецкой границе в 1838–1843 гг., несколько раз затронувших Грузию и Армению. К середине XIX в. эпидемии чумы в России, как и по всему миру, прекратились. О чуме забыли на несколько десятилетий, до событий на станции Ветлянка в 1878–1879 гг. в Астраханской губернии.

Чума на Кавказе. Согласно историческим хроникам, вспышки и эпидемии чумы происходили на Кавказе на протяжении всего нового времени и в доисторические времена. Реконструирован геном RK1001 с Северного Кавказа периода позднего неолита / бронзового века, возраст которого составляет около 5000 лет. Он принадлежит к древней ветви LNBA, которая является базовой для всех современных штаммов *Y. pestis* [3]. Реконструирован геном RISE397, относящийся к линии LBA, с территории современной Армении периода бронзового века [2]. Также был реконструирован геном штамма DA147, датированного VI–IX вв. из Северной Осетии [24]. Определен последний геном второй пандемии чумы и первый не европейский образец в линии после «черной смерти», датированный 1720+, из Северной Осетии [33].

Одно из наиболее ранних упоминаний о чуме в исторических армянских хрониках относится к 363 г., в котором от чумы умер недавно основанный город Аршакаван. В 374 г. чума опустошила селения на юго-западном склоне г. Арарат. В период первой пандемии чума Юстиниана проникла в Армению и на протяжении полувека опустошала страну. В 791 г. чума появляется на тридцать лет в Эрзуруме с тысячами заболевших. Первое упоминание о чуме в Азербайджане относится к 901 г., а следующая вспышка, о которой дошли сведения, произошла в 1013 г. «Черная смерть» не затронула Закавказья, но в XV в., в 1431 и 1469 гг., две эпидемии прошли в Армении. Начиная со второй половины XVI в. чум-

ные вспышки регулярно отмечаются как в Армении, так и в Азербайджане. Крупная эпидемия произошла в Азербайджане (г. Шемаха) в XVIII в. В 1717–1716 гг. погибло 70 тыс. человек. С 1770 г. чума часто регистрируется в Грузии. В 1771 и 1781 гг. вспышки произошли в Тифлисе. В конце XVIII в. болезнь широко распространилась по Закавказью, появилась в Гандже, затем прошла в Тифлис [36]. Последние чумные эпидемии произошли на Кавказе в первой половине XIX в. В 1828 г. чума охватила Карс, Эрзурум и появилась в русских владениях в Закавказье. Среди заболевших чумой преобладали военнослужащие, вернувшиеся с театра военных действий в Северной Персии (Карс, Ардаган, Эрзурум), поэтому эти случаи заболевания считают заносными [37]. В 1835–1836 гг. отдельные случаи чумы регистрировались в станице Баталпашинская (ныне город Черкесск – Прикаспийский Северо-Западный очаг чумы) и в Дагестане, в области Гимры (Восточно-Кавказский природный очаг чумы). Последние три большие эпидемии чумы на Кавказе произошли в 1838–1843 гг. Последняя из них унесла жизни 36 тыс. человек. В дальнейшем до конца XIX столетия чума на Кавказе стала редким явлением.

Имеются ограниченные сведения об истории чумы **на Северном Кавказе**. По данным арабских надписей на камнях, в начале XV в. чума была в ауле Кабачи и широко распространена в Дагестане в 1684–1689 гг. Имеются свидетельства о чуме в 1096–1097, 1098 гг. Сохранились также сведения о чуме в XVII столетии в пределах Терской области. Из карачаевского фольклора ясно, что именно от чумы погибли селения Джамагат, Джазлык, Джалай-Кол, Джурт, Индиш и др. Вымерли целые роды. Вниз на несколько километров от Джамагата в ущелье р. Амагат находится пещера с огромным количеством скелетов. Заболевшие люди во время мора приходили сюда умирать. Сохранилось предание о существовании здесь аула «Эмина Кырылгъан» – «уничтоженный чумой». Строились скальные катакомбы для умирающих, как правило, на солнечных склонах гор в труднодоступных местах [36].

Одним из наиболее перспективных регионов сбора образцов для реконструкции древних геномов возбудителя чумы на Кавказе является территория Кисловодской котловины, расположенной в центральной части Северного Кавказа, а также центральной части Главного Кавказского хребта (горные районы Кабардино-Балкарской и Карачаево-Черкесской республик). В различных районах Центрального и Северного Кавказа проводятся интенсивные археологические исследования. На территории Кисловодской котловины наблюдается самая высокая в мире плотность археологических памятников – в основном укрепленных и неукрепленных поселений эпохи раннего Средневековья и кобанской культуры позднего бронзового – раннего железного века, а также многочисленных курганных групп.

Считается, что населявшие эти территории ала-ны покинули их в связи с массовыми эпидемиями (предположительно чумы). Сохранившиеся здесь многочисленные могильники, в том числе и на современной территории Центрально-Кавказского высокогорного природного очага чумы, косвенно подтверждают факт массовой гибели людей («города мертвых»). Предпринятые в 1972 г. первые попытки выяснить причины гибели населения, выполненные сотрудниками Ставропольского противочумного института [36], подтвердили наличие антигена Ф-1 в трубчатых костях, взятых из могильников возраста 165 лет и 1200–1400 лет. Все это представляет несомненный интерес для изучения геномов штаммов чумного микроба, циркулировавших на Центральном Кавказе в последние 1,5–2,0 тыс. лет (и ранее). Предполагается также, что чума была занесена в Кисловодскую котловину в период первой пандемии в Европе в 541–543 гг. (чума Юстиниана). В последующем здесь могли иметь место вспышки, совпадающие по времени со второй пандемией чумы. При исследовании проб материала из могильников Центрального Кавказа можно получить качественно новую информацию о древних геномах чумного микроба, открывающих новый взгляд на закономерности пространственно-временного распространения и эволюции возбудителя чумы начиная с эпохи позднего неолита / бронзового века и заканчивая последними вспышками чумы на Кавказе в XIX в.

Чума в России, странах Прикаспия и Кавказа в конце XIX – начале XX в. В середине и до конца XIX в. чума в Европе, России, на Кавказе и в Прикаспии не регистрировалась. Неудивительно, что Ветлянская чума, которая произошла в 1878–1879 гг. в Астраханской губернии после длительного отсутствия чумы в России, грянула неожиданно (444 заболевших, 363 умерших) [42]. В последующие двадцать лет чума в России отсутствовала. Однако в июне 1899 г. совершенно неожиданно вспыхнула эпидемия чумы в селении Колобовка, в следующем году – вблизи от нее во Владимировке. Два этих события стали началом почти непрерывных и ежегодных вспышек чумы в Астраханской губернии и соседней с ней Уральской области. За период 1899–1916 гг. среди населения на территории сел Правобережья Волги в Астраханской губернии зарегистрировано 1758 случаев заболевания чумой, 1582 из них закончились смертью [37].

Вспышка в 1878–1879 гг. на станции Ветлянка Астраханской губернии могла быть вызвана заносом чумы через порты Южного Прикаспия из Персии (Иран) морским путем, поскольку именно там в 1871–1877 гг. после длительного отсутствия произошли вспышки чумы. В других регионах Прикаспия и соседних странах чума отсутствовала. Известно, что именно через порт Астрахань на территорию Российской империи из мусульманских стран часто заносилась «зараза», от которой страдало население железнодорожной станции Ветлянка.

Другой вспышке чумы, 1899 г., в Астраханской губернии так же предшествовала вспышка в Персии, которая произошла там так же после 20-летнего перерыва. Вспышки чумы в Персии имели место в 1871–1877, 1899 гг., затем в 1906–1924 гг. [43]. Откуда чума пришла в Персию, неизвестно, поскольку с середины XIX в. чума в этой стране отсутствовала. Стоит лишь упомянуть, что в начале XIX в. вновь резко активизировалась чума в Индии. Бубонная и легочная чума появились в 1815 г. в горной провинции Куче и на юго-востоке провинции Гузerat (штат Гуджарат). В 1850 г. легочная чума вновь вспыхнула на южных склонах Гималаев (в Гурвале и Камауне). Сначала власти посчитали ее заносной, но потом все же пришли к выводу, что она была эндемичной для этого региона [37]. С учетом того, что Иран и Индию связывают торговые пути, нельзя исключить, что чума пришла в Иран в конце XIX в. из Индии.

В 1910 г., после того как разразилась очередная эпидемия чумы в Одессе, правительство обратило внимание и на чуму в астраханских степях. По мнению русского эпидемиолога Д.К. Заболотного, множественные вспышки в Астраханской области могли быть вызваны как заносом из Персии, так и местными факторами.

Остается неясным, какой филогенетической линией *Y. pestis* была вызвана эта волна чумы в России в конце XIX – начале XX в. Считается, что вторая пандемия чумы закончилась к концу XVIII в. Данными палеогеномики доказано, что она была вызвана штаммами античного биовара, лежащими в основании линии 1.ANT античного биовара. Нами на основе изучения большого числа штаммов периода с 1912 по 1950 г. было показано, что вспышки в Прикаспийской низменности в первой половине XX в. были вызваны средневековым биоваром, его филогенетическими ветвями 2.MED1 и 2.MED4 [44, 45]. Штаммы 2.MED4 филогенетически предшествуют более поздним штаммам 2.MED1 средневекового биовара, и во второй половине XX в. они уже не выделялись. В то же время штаммы 2.MED1 получили в XX в. беспрецедентное распространение в очагах Прикаспия, Кавказа и Центральной Азии. Из региона Северного Прикаспия последняя ветвь средневекового биовара – 2.MED1 начала распространяться вокруг Каспийского моря на юг до Кавказа, на восток до Восточного Прикаспия и на северо-восток до Северного Приаралья на фоне благоприятных климатических условий начала XX в. В это время погода была холодная, влажная, уровень Каспия был высоким, что оказывало благоприятное влияние на очаги Прикаспия и Кавказа. Штаммы средневекового биовара вызвали многочисленные вспышки чумы в Северо-Западном и Северном Прикаспии, а также вспышки и случаи чумы в Центральной и Восточной Азии в XX – начале XXI в.

Где и когда возник средневековый биовар основного подвида, остается неизвестным. Вспышки чумы, которые происходили в России, сопредельных

странах, Иране в начале XIX в., могли быть вызваны остатками античных штаммов второй пандемии или вновь возникшими штаммами средневекового биовара. На филогенетическом дереве средневековый биовар принадлежит к одной из наиболее молодых ветвей эволюции *Y. pestis* 2.MED, которая произошла от линии 2.ANT античного биовара. В Центрально-Кавказском высокогорном очаге чумы в России сохранилась наиболее ранняя ветвь средневекового биовара 2.MED0, геном которой еще содержит признаки античного биовара. По-видимому, вспышки в Ветлянке и Колобовке были вызваны одной из филогенетических ветвей (2.MED4 или 2.MED1) средневекового биовара. Для установления происхождения волн распространения средневекового биовара, поразившего Прикаспий, Кавказ и Центральную Азию в XX в., необходимо исследование костных образцов из чумных захоронений в селениях Ветлянка, Колобовка, Владимировка и других мест Астраханской области. Перспективным местом исследования являются чумные кладбища в этом регионе последних лет XIX в. и первых лет XX в. в тех селениях, где происходили большие вспышки чумы, например: в станице Сарайчик (ныне в Волгоградской области), 1903–1905 гг. (216 заболевших и умерших); Бекетай, Астраханская область, 1905–1906 гг. (659 заболевших, 621 умерший) и др.

Исследование закономерностей распространения средневекового биовара и его эволюции важно, поскольку штаммы средневекового биовара в XX в. образовали многочисленные очаги чумы в Восточной Европе и Центральной Азии в различных ландшафтах степей, пустынь, предгорий и высокогорий, в том числе в условиях с высокоаридным климатом, где до сих пор не встречались другие популяции возбудителя чумы. Часть этих природных очагов проявляют эпизоотическую активность и сохраняют свой эпидемический потенциал и в настоящее время. Это очаги Северного Приаралья и Прибалхашья. Средневековый биовар распространен в 33 из 45 природных очагов чумы России и стран СНГ на разных видах носителей и переносчиков: песчанках, сусликах, сурках, полевках и других видах грызунов. Сравнение современных и исторических геномов средневекового биовара необходимо для выяснения молекулярных механизмов образования этих высокопатогенных штаммов с широкими адаптационными способностями. Формирование средневекового биовара и его распространение на обширных пространствах Восточной Европы и Центральной Азии произошло быстро, а скорость распространения даже превышала таковую восточного биовара, вызвавшего третью пандемию чумы. Исследование чумных кладбищ конца XIX – начала XX в. в Астраханской области перспективно с точки зрения реконструкции геномов, поскольку возраст захоронений с исторической точки зрения небольшой и ДНК возбудителя чумы может содержаться там в детектируемой концентрации.

Перспективными местами палеомикробиологических исследований являются также чумные кладбища в районах Центральной Азии, где произошли известные вспышки чумы. В 1898 г. в глухом кишлаке на южном склоне близ Анзобского перевала произошла вспышка чумы (249 заболевших, 238 умерших). Этиологический агент этой вспышки неизвестен. Позже было установлено, что кишлак расположен на территории Гиссарского высокогорного очага чумы. Эпизоотическая активность в этом очаге выявлена с 1970 г. Все выделенные из природы в этом очаге штаммы относились к гиссарскому подвиду, который авирулентен для людей и не мог вызывать такую вспышку чумы. Возможно, чумные заболевания были и до анзобской вспышки в соседней Бухаре, куда с товарами болезнь могла быть занесена через Афганистан из Бомбея [37]. Не исключено, что чума распространялась и в других кишлаках Самаркандского уезда. Возможен также иной вариант происхождения вспышки чумы: на территории Гиссарского очага есть эндемичный участок с циркуляцией *Y. pestis* основного подвида, периодическое расширение территории которого под действием климатических изменений может приводить к контакту возбудителя с людьми. Реконструкция исторических геномов *Y. pestis* может дать ответ на эту давнюю загадку анзобской вспышки в Гиссаре.

Перспективными для палеомикробиологических исследований являются также очаговые территории Кыргызской Республики. В 1928 г. в урочище Баш-Каинда в Нарынском кантоне произошла вспышка чумы (56 заболевших, 55 умерших). Проведенное полногеномное секвенирование имевшегося в нашем распоряжении штамма из этой вспышки позволило установить его принадлежность к филогенетической линии 0.ANT3 античного биовара. Линия 0.ANT3 дивергировала от ствола эволюции позже линии 0.ANT4 чумы Юстиниана, но раньше филогенетического узла NO7, от которого дивергировала линия 1.ANT, давшая начало штамму второй пандемии чумы. Актуальным является исследование археологических памятников Чуйской долины, поскольку реконструированные геномы периода 1300–1400 гг. указали на то, что естественный резервуар возбудителя второй пандемии чумы находился или в Чуйской долине, или в более широком регионе, включающем окрестности Тянь-Шаня. Недавно проведенная реконструкция двух геномов *Y. pestis* BSK001/003 из кладбищ Кара-Джигач и Бурана в окрестностях озера Иссык-Куль в Северном Тянь-Шане в Кыргызской Республике показала, что эти штаммы, датируемые первой половиной XIV в., являются предшественниками штаммов «черной смерти» и что этот регион Центральной Азии может быть источником второй пандемии чумы [26]. Кыргызстан, благодаря своему расположению в самом сердце Центральной Азии, всегда имел чрезвычайно важное значение на Великом шелковом пути. Северная ветвь Шелкового пути проходила по берегам озера Иссык-Куль, да-

лее через Боомское ущелье и Чуйскую долину вела на территорию Казахстана и уходила в Узбекистан. Южная ветвь пролегла сквозь перевал Иркештам, вдоль реки Кызыл-Суу вела к Алау и городу Ош, затем через территорию современного Душанбе следовала к узбекским городам Самарканд и Термез. Эти маршруты оставались неизменными в течение многих веков и проходили через крупные города и крепости (<https://triptokirgyzstan.com/silk-road>). Исследование археологических образцов из этих регионов Кыргызской Республики чрезвычайно важно для выявления пространственных и временных закономерностей и направлений распространения первой и второй пандемий чумы на пространствах Евразии, основ эволюционных преобразований древних и современных штаммов *Y. pestis*. Также новую информацию о доисторических представителях чумного микроба эпохи позднего неолита / бронзового века можно получить при реконструкции геномов из могильников Сибири. Низкие температуры долговременного сохранения образцов способствуют хорошей сохранности ДНК возбудителя. Нами выполнено полногеномное секвенирование и филогенетический анализ штамма *Y. pestis*, выделенного в Забайкальском крае в 1912 г. на границе с Китаем, где в 1910–1911 гг. в Маньчжурии прошла последняя эпидемия чумы XX в. Предположительно этот штамм относится к этиологическим агентам этой эпидемии чумы или очень близок к ним. Это один из наиболее старых сохранившихся штаммов линии 2.ANT3 античного биовара. Необходима реконструкция геномов *Y. pestis* из жертв Маньчжурской эпидемии для выяснения причин эпидемиологических особенностей этой большой эпидемии легочной чумы, унесшей около 60 тыс. человеческих жизней.

Подводя итоги, следует подчеркнуть, что появление новых патогенов, приобретение новых свойств уже известными патогенами заставляет возвращаться к истокам образования высокопатогенных бактерий, которые оказались на самом деле не такими древними, как считалось ранее. Развитие высокоразрешающих генетических технологий позволило установить, что возбудитель чумы – молодой патоген, возраст которого не превышает нескольких тысяч лет, в то время как раньше считалось, что чумной микроб появился в глубокой древности (несколько десятков миллионов лет назад) и эволюционировал одновременно с грызунами и блохами-переносчиками. Возбудитель чумы прошел непростой, но быстрый путь преобразования в высокопатогенную бактерию, оставившую беспрецедентный след в истории человечества. Реконструкция этих преобразований позволит нам понять, чего ожидать в будущем от этой бактерии, все еще не закончившей свой процесс эволюции. Дальнейшее развитие методов получения древней ДНК и ее биоинформатического анализа будет сопровождаться увеличением геномной базы данных патогенных бактерий, а также углублением нашего понимания истории болезней и эволюции патогенов.

Важно, чтобы российские исследователи не остались в стороне от быстрого развития палеогеномики, этой захватывающей, многообещающей и мультидисциплинарной области науки, успехи которой внесут неоценимый вклад в понимание коэволюции возбудителей инфекционных болезней и человека и, в конечном итоге, послужат главной задаче – укреплению охраны здоровья населения и эффективной санитарной охране территории России.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Bos K.I., Kühnert D., Herbig A., Esquivel-Gomez L.R., Andrades Valtueña A., Barquera R., Giffin K., Kumar Lankapalli A., Nelson E.A., Sabin S., Spyrou M.A., Krause J. Paleomicrobiology: diagnosis and evolution of ancient pathogens. *Annu. Rev. Microbiol.* 2019; 73:639–66. DOI: 10.1146/annurev-micro-090817-062436.
2. Rasmussen S., Allentoft M.E., Nielsen K., Orlando L., Sikora M., Sjögren K.-G., Pedersen A.G., Schubert S., Van Dam A., Kapel C.M., Nielsen H.B., Brunak S., Avetisyan P., Epimakhov A., Khalyapin M.V., Gnuni A., Kriiska A., Lasak I., Metspalu M., Moiseyev V., Gromov A., Pokutta D., Saag L., Varul L., Yepiskoposyan L., Sicheritz-Pontén T., Foley R.A., Lahr M.M., Nielsen R., Kristiansen K., Willerslev E. Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago. *Cell*. 2015; 163(3):571–82. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.009.
3. Andrades Valtueña A., Mittnik A., Key F.M., Haak W., Allmāe R., Belinskij A., Daubaras M., Feldman M., Jankauskas R., Janković I., Massy K., Novak M., Pfrengle S., Reinhold S., Slaus M., Spyrou M.A., Szécsényi-Nagy A., Törv M., Hansen S., Bos K.I., Stockhammer P.W., Herbig A., Krause J. The Stone Age plague and its persistence in Eurasia. *Curr. Biol.* 2017; 27(23):3683–3691.e8. DOI: 10.1016/j.cub.2017.10.025.
4. Rascovan N., Sjögren K.-G., Kristiansen K., Nielsen R., Willerslev E., Desnues C., Rasmussen S. Emergence and spread of basal lineages of *Yersinia pestis* during the Neolithic decline. *Cell*. 2019; 176(1–2):295–305.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2018.11.0054.
5. Mordechai L., Eisenberg M., Newfield T.P., Izdebski A., Kay J.E., Poinar H. The Justinianic Plague: An inconsequential pandemic? *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2019; 116(51):25546–54. DOI: 10.1073/pnas.1903797116.
6. Stenseth N.C., Atshabar B.B., Begon M., Belmain S.R., Bertherat E., Carniel E., Gage K.L., Leirs H., Rahalison L. Plague: past, present, and future. *PLoS Med.* 2008; 5(1):e3. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050003.
7. Bos K.I., Schuenemann V.J., Golding G.B., Burbano H.A., Waglechner N., Coombes B.K., McPhee J.B., DeWitte S.N., Meyer M., Schmedes S., Wood J., Earn D.J., Herring D.A., Bauer P., Poinar H.N., Krause J. A draft genome of *Yersinia pestis* from victims of the Black Death. *Nature*. 2011; 478(7370):506–10. DOI: 10.1038/nature10549.
8. Andrades Valtueña A., Neumann G.U., Spyrou M.A., Musralina L., Aron F., Beisenov A., Belinskij A.B., Bos K.I., Buzhilova A., Conrad M., Djansugurova L.B., Dobeš M., Ernée M., Fernández-Eraso J., Fröhlich B., Furmanek M., Hałuszko A., Hansen S., Harney E., Hiss A.N., Hübner A., Key F.M., Khussainova E., Kitov E., Kitova A.O., Knipper C., Kühnert D., Lalueza-Fox C., Littleton J., Massy K., Mittnik A., Mujika-Alustiza J.A., Olalde I., Papac L., Penske S., Peška J., Pinhasi R., Reich D., Reinhold S., Stahl R., Stäuble H., Tukhbatova R.I., Vasilyev S., Veselovskaya E., Warinner C., Stockhammer P.W., Haak W., Krause J., Herbig A. Stone Age *Yersinia pestis* genomes shed light on the early evolution, diversity, and ecology of plague. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2022; 119(17):e2116722119. DOI: 10.1073/pnas.2116722119.
9. Eisen R.J., Bearden S.W., Wilder A.P., Monteneri J.A., Antolin M.F., Gage K.L. Early-phase transmission of *Yersinia pestis* by unblocked fleas as a mechanism explaining rapidly spreading plague epizootics. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2006; 103(42):15380–5. DOI: 10.1073/pnas.0606831103.
10. Bland D.M., Miarinjara A., Bosio C.F., Calarco J., Hinnebusch B.J. Acquisition of *Yersinia* murine toxin enabled *Yersinia pestis* to expand the range of mammalian hosts that sustain flea-borne plague. *PLoS Pathog.* 2021; 17(10):e1009995. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009995.

11. Slavin P., Sebbane F. Emergence and spread of ancestral *Yersinia pestis* in Late-Neolithic and Bronze-Age Eurasia, ca. 5,000 to 2,500 y B.P. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2022; 119(21):e2204044119.
12. Dai R., Wei B., Xiong H., Yang X., Peng Y., He J., Jin J., Wang Y., Zha X., Zhang Q., Liang Y., Zhang Q., Xu J., Wang Z., Li W. Human plague associated with Tibetan sheep originates in marmots. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(8):e0006635. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006635.
13. Susat J., Lübke H., Immel A., Brinker U., Macăne A., Meadows J., Steer B., Tholey A., Zagorska I., Gerhards G., Schmölcke U., Kalniņš M., Franke A., Petersone-Gordina E., Tefman B., Törv M., Schreiber S., Andree C., Bērziņš V., Nebel A., Krause-Kyora B. A 5,000-year-old hunter-gatherer already plagued by *Yersinia pestis*. *Cell Rep.* 2021; 35(13):109278. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109278.
14. Yu H., Spyrou M.A., Karapetian M., Shnaider S., Radzevičiūtė R., Nägele K., Neumann G.U., Penske S., Zech J., Lucas M., LeRoux P., Roberts P., Pavlenok G., Buzhilova A., Posth C., Jeong C., Krause J. Paleolithic to Bronze Age Siberians reveal connections with first Americans and across Eurasia. *Cell*. 2020; 181(6):1232–1245.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.037.
15. Zimbler D.L., Schroeder J.A., Eddy J.L., Latham W.W. Early emergence of *Yersinia pestis* as a severe respiratory pathogen. *Nat. Commun.* 2015; 6:7487. DOI: 10.1038/ncomms8487.
16. Kılınc G.M., Kashuba N., Koptekin D., Bergfeldt N., Dönertaş H.M., Rodríguez-Varela R., Shergin D., Ivanov G., Kichigin D., Pestereva K., Volkov D., Mandryka P., Kharinskii A., Tishkin A., Ineshin E., Kovychev E., Stepanov A., Dalén L., Günther T., Kirdök E., Jakobsson M., Somel M., Krzewińska M., Storå J., Götherström A. Human population dynamics and *Yersinia pestis* in ancient northeast Asia. *Sci. Adv.* 2021; 7(2):eabc4587. DOI: 10.1126/sciadv.abc4587.
17. Spyrou M.A., Tikhbatova R.I., Wang C.-C., Valtueña A.A., Lankapalli A.K., Kondrashin V.V., Tsybin V.A., Khokhlov A., Kühnert D., Herbig A., Bos K.J., Krause J. Analysis of 3800-year-old *Yersinia pestis* genomes suggests Bronze Age origin for bubonic plague. *Nat. Commun.* 2018; 9(1):2234. DOI: 10.1038/s41467-018-04550-9.
18. Chouikha I., Hinnebusch B.J. Silencing urease: a key evolutionary step that facilitated the adaptation of *Yersinia pestis* to the flea-borne transmission route. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2014; 111(52):18709–14. DOI: 10.1073/pnas.1413209111.
19. 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.2014.04.003.20.
20. Harbeck M., Seifert L., Hänsch S., Wagner D.M., Birdsell D., Parise K.L., Wiechmann I., Grupe G., Thomas A., Keim P., Zöller L., Bramanti B., Riehm J.M., Scholz H.C. *Yersinia pestis* DNA from skeletal remains from the 6th century AD reveals insights into Justinianic Plague. *PLoS Pathog.* 2013; 9(5):e1003349. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003349.
21. 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(4):319–26. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70323-2.
22. 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.
23. 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., Kuttyrev 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.
24. Damgaard P.B., Marchi N., Rasmussen S., Peyrot M., Renaud G., Korneliussen T., Moreno-Mayar J.V., Pedersen M.W., Goldberg A., Usmanova E., Baimukhanov N., Loman V., Hedeager L., Pedersen A.G., Nielsen K., Afanasiev G., Akmatov K., Aldashev A., Alpaslan A., Baimbetov G., Bazaliskii V.I., Beisenov A., Boldbaatar B., Boldgiv B., Dorzhu C., Ellingvag S., Erdenebaatar D., Dajani R., Dmitriev E., Evdokimov V., Frei K.M., Gromov A., Goryachev A., Hakonarson H., Hegay T., Khachatryan Z., Khaskhanov R., Kitov E., Kolbina A., Kubatbek T., Kukushkin A., Kukushkin I., Lau N., Margaryan A., Merkyte I., Mertz I.V., Mertz V.K., Mijiddorj E., Moiseyev V., Mukhtarova G., Nurmukhanbetov B., Orobekova Z., Panyushkina I., Pieta K., Smrčka V., Shevnina I., Logvin A., Sjögren K.G., Stolicová T., Taravella A.M., Tashbaeva K., Tkachev A., Tulegenov T., Voyakin D., Yepiskoposyan L., Undrakhbold S., Varfolomeev V., Weber A., Wilson Sayres M.A., Krادين N., Allentoft M.E., Orlando R., Nielsen R., Sikora M., Heyer E., Kristiansen K., Willerslev E. 137 ancient human genomes from across the Eurasian steppes. *Nature*. 2018; 557(7705):369–74. DOI: 10.1038/s41586-018-0094-2.
25. Seifert L., Wiechmann I., Harbeck M., Thomas A., Grupe G., Projahn M., Scholz H.C., Riehm J.M. Genotyping *Yersinia pestis* in historical plague: evidence for long-term persistence of *Y. pestis* in Europe from the 14th to the 17th century. *PLoS One*. 2016; 11(1):e0145194. DOI: 10.1371/journal.pone.0145194.
26. Spyrou M.A., Musralina L., Gnecci Ruscone G.A., Kocher A., Borbone P.G., Khartanovich V.I., Buzhilova A., Djansugurova L., Bos K.I., Kühnert D., Haak W., Slavin P., Krause J. The source of the Black Death in fourteenth-century central Eurasia. *Nature*. 2022; 606(7915):718–24. DOI: 10.1038/s41586-022-04800-3.
27. Хвольсон Д. Несторианские надписи из Семиречья. В кн.: Записки Восточного отделения Императорского Русского Археологического общества. Т. I. 1886. СПб.: Тип. Имп. Академии Наук; 1887. С. 217–21.
28. Пенской В.В., Липич В.В., Реутов Н.Н., Артюх А.В. «Бысть мор зол...»: «Черная смерть» XIV века на Руси. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2021; 29(4):1017–24. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-29-4-1017-1024.
29. Spyrou M.A., Tikhbatova R.I., Feldman M., Drath J., Kacki S., Beltrán de Heredia J., Arnold S., Sitdikov A.G., Castex D., Wahl J., Gazimzyanov I.R., Nurgaliev D.K., Herbig A., Bos K.I., Krause J. Historical *Y. pestis* genomes reveal the European Black Death as the source of ancient and modern plague pandemics. *Cell Host Microbe*. 2016; 19(6):874–81. DOI: 10.1016/j.chom.2016.05.012.
30. Schmid B.V., Büntgen U., Easterday W.R., Ginzler C., Walløe L., Bramanti B., Stenseth N.C. Climate-driven introduction of the Black Death and successive plague reintroductions into Europe. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2015; 112(10):3020–5. DOI: 10.1073/pnas.1412887112.35.
31. Namouchi A., Guellil M., Kersten O., Hänsch S., Ottoni C., Schmid B.V., Pacciani E., Quaglia L., Vermunt M., Egil L. Bauer E.L., Derrick M., Jensend A.O., Kacki S., Cohn S.K. Jr., Stenseth N.C., Bramanti B. Integrative approach using *Yersinia pestis* genomes to revisit the historical landscape of plague during the Medieval Period. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2018; 115(50):E11790–E11797. DOI: 10.1073/pnas.1812865115.
32. Bos K.I., Herbig A., Sahl J., Waglechner N., Fourment M., Forrest S.A., Klunk J., Schuenemann V.J., Poinar D., Kuch M., Golding G.B., Dutour O., Keim P., Wagner D.M., Holmes E.C., Krause J., Poinar H.N. Eighteenth century *Yersinia pestis* genomes reveal the long-term persistence of an historical plague focus. *Elife*. 2016; 5:e12994. DOI: 10.7554/eLife.12994.
33. Guellil M., Kersten O., Namouchi A., Luciani S., Marota I., Arcini C.A., Iregren E., Lindemann R.A., Warfvinge G., Bakanidze L., Bitadze L., Rubini M., Zaio P., Zaio M., Neri D., Stenseth N.C., Bramanti B. A genomic and historical synthesis of plague in 18th century Eurasia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2020; 117(45):28328–35. DOI: 10.1073/pnas.2009677117.
34. Spyrou M.A., Keller M., Tikhbatova R.I., Scheib C.L., Nelson E.A., Andrades Valtueña A., Neumann G.U., Walker D., Alterauge A., Carty N., Cessford C., Fetz H., Gourvenec M., Hartle R., Henderson M., von Heyking K., Inskip S.A., Kacki S., Key F.M., Knox E.L., Later C., Maheshwari-Aplin P., Peters J., Robb J.E., Schreiber J., Ki-visild T., Castex D., Lösch S., Harbeck M., Herbig A., Bos K.I., Krause J. Phylogeography of the second plague pandemic revealed through analysis of historical *Yersinia pestis* genomes. *Nat. Commun.* 2019; 10(1):4470. DOI: 10.1038/s41467-019-12154-0.
35. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Атлас природных очагов чумы России и зарубежных государств. Калининград: РА Полиграфич; 2022. 348 с.
36. Ефременко В.И., Таран И.Ф., Антоненко А.Д. Черная смерть и ее укротители: (Очерки истории чумы на Кавказе). Ставрополь; 2000.
37. Супотницкий М.В., Супотницкая Н.С. Очерки истории чумы: в 2 кн. М.: Вузовская книга; 2006. 1119 с.
38. Палеев Ф.Н., Оноприенко Г.А., Молочков А.В. Эпидемия чумы XVIII века и развитие здравоохранения в Москве. *Альманах клинической медицины*. 2015; 37:6–9.
39. Morozova I., Kasianov A., Bruskin S., Neukamm J., Molak M., Batieva E., Pudlo A., Rühli F.J., Schuenemann V.J. New ancient Eastern European *Yersinia pestis* genomes illuminate the dispersal of plague in Europe. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2020; 375(1812):20190569. DOI: 10.1098/rstb.2019.0569.
40. Хайдаров Т.Ф. Латинские и арабские источники об эпидемии чумы в Крыму в 1346–1347 гг. *Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Исторические науки»*. 2016; 2(4):128–32.
41. Wheelis M. Biological warfare at the 1346 siege of Caffa. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8(9):971–5. DOI: 10.3201/eid0809.010536.
42. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Кадастр эпидемиологических и эпизоотических проявлений чумы на территории Российской Федерации и стран ближнего зарубежья (с 1876 по 2016 год). Саратов: ООО «Амирит»; 2016. 248 с.

43. Hashemi Shahraki A., Carniel E., Mostafavi E. Plague in Iran: its history and current status. *Epidemiol. Health.* 2016; 38:e2016033. DOI: 10.4178/epih.e2016033.

44. Eroshenko G.A., Popov N.V., Al'khova Z.V., Kukleva L.M., Balykova A.N., Chervyakova N.S., Naryshkina E.A., Kuttyrev V.V. Evolution and circulation of *Yersinia pestis* in the Northern Caspian and Northern Aral Sea regions in the 20th-21st centuries. *PLoS One.* 2021; 16(2):e0244615. DOI: 10.1371/journal.pone.0244615.

45. Balykova A.N., Kukleva L.M., Naryshkina E.A., Eroshenko G.A., Kuttyrev V.V. Five draft genome sequences of historical *Yersinia pestis* strains of phylogroups 2.MED4 and 2.MED1 of the medieval biovar. *Microbiol. Resour. Announc.* 2022; 1(5):e0004422. DOI: 10.1128/mra.00044-22.

References

1. Bos K.I., Kühnert D., Herbig A., Esquivel-Gomez L.R., Andrades Valtueña A., Barquera R., Giffin K., Kumar Lankapalli A., Nelson E.A., Sabin S., Spyrou M.A., Krause J. Paleomicrobiology: diagnosis and evolution of ancient pathogens. *Annu. Rev. Microbiol.* 2019; 73:639–66. DOI: 10.1146/annurev-micro-090817-062436.

2. Rasmussen S., Allentoft M.E., Nielsen K., Orlando L., Sikora M., Sjögren K.-G., Pedersen A.G., Schubert S., Van Dam A., Kapel C.M., Nielsen H.B., Brunak S., Avetisyan P., Epimakhov A., Khalyapin M.V., Gnuni A., Kriiska A., Lasak I., Metspalu M., Moiseyev V., Gromov A., Pokutta D., Saag L., Varul L., Yepiskoposyan L., Sicheritz-Pontén T., Foley R.A., Lahr M.M., Nielsen R., Kristiansen K., Willerslev E. Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago. *Cell.* 2015; 163(3):571–82. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.009.

3. Andrades Valtueña A., Mittnik A., Key F.M., Haak W., Allmæ R., Belinskij A., Daubaras M., Feldman M., Jankauskas R., Janković I., Massy K., Novak M., Pfrengle S., Reinhold S., Slaus M., Spyrou M.A., Szécsényi-Nagy A., Törv M., Hansen S., Bos K.I., Stockhammer P.W., Herbig A., Krause J. The Stone Age plague and its persistence in Eurasia. *Curr. Biol.* 2017; 27(23):3683–3691.e8. DOI: 10.1016/j.cub.2017.10.025.

4. Rascovan N., Sjögren K.-G., Kristiansen K., Nielsen R., Willerslev E., Desnues C., Rasmussen S. Emergence and spread of basal lineages of *Yersinia pestis* during the Neolithic decline. *Cell.* 2019; 176(1-2):295–305.e10. DOI: 10.1016/j.cell.2018.11.0054.

5. Mordechai L., Eisenberg M., Newfield T.P., Izdebski A., Kay J.E., Poinar H. The Justinianic Plague: An inconsequential pandemic? *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2019; 116(51):25546–54. DOI: 10.1073/pnas.1903797116.

6. Stenseth N.C., Atshabar B.B., Begon M., Belmain S.R., Bertherat E., Carniel E., Gage K.L., Leirs H., Rahalison L. Plague: past, present, and future. *PLoS Med.* 2008; 5(1):e3. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050003.

7. Bos K.I., Schuenemann V.J., Golding G.B., Burbano H.A., Waglechner N., Coombes B.K., McPhee J.B., DeWitte S.N., Meyer M., Schmedes S., Wood J., Earn D.J., Herring D.A., Bauer P., Poinar H.N., Krause J. A draft genome of *Yersinia pestis* from victims of the Black Death. *Nature.* 2011; 478(7370):506–10. DOI: 10.1038/nature10549.

8. Andrades Valtueña A., Neumann G.U., Spyrou M.A., Musralina L., Aron F., Beisenov A., Belinskij A.B., Bos K.I., Buzhilova A., Conrad M., Djansugurova L.B., Dobeš M., Ernée M., Fernández-Eraso J., Frohlich B., Furmanek M., Hafuszko A., Hansen S., Harney E., Hiss A.N., Hübner A., Key F.M., Khussainova E., Kitov E., Kitova A.O., Knipper C., Kühnert D., Lalueza-Fox C., Littleton J., Massy K., Mittnik A., Mujika-Alustiza J.A., Olalde I., Papac L., Pense S., Peška J., Pinhasi R., Reich D., Reinhold S., Stahl R., Stäuble H., Tukhbatova R.I., Vasilyev S., Veselovskaya E., Warinner C., Stockhammer P.W., Haak W., Krause J., Herbig A. Stone Age *Yersinia pestis* genomes shed light on the early evolution, diversity, and ecology of plague. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2022; 119(17):e2116722119. DOI: 10.1073/pnas.2116722119.

9. Eisen R.J., Bearden S.W., Wilder A.P., Monteneri J.A., Antolin M.F., Gage K.L. Early-phase transmission of *Yersinia pestis* by unblocked fleas as a mechanism explaining rapidly spreading plague epizootics. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2006; 103(42):15380–5. DOI: 10.1073/pnas.0606831103.

10. Bland D.M., Miranjara A., Bosio C.F., Calarco J., Hinnebusch B.J. Acquisition of yersinia murine toxin enabled *Yersinia pestis* to expand the range of mammalian hosts that sustain flea-borne plague. *PLoS Pathog.* 2021; 17(10):e1009995. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009995.

11. Slavin P., Sebbane F. Emergence and spread of ancestral *Yersinia pestis* in Late-Neolithic and Bronze-Age Eurasia, ca. 5,000 to 2,500 y B.P. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2022; 119(21):e2204044119.

12. Dai R., Wei B., Xiong H., Yang X., Peng Y., He J., Jin J., Wang Y., Zha X., Zhang Z., Liang Y., Zhang Q., Xu J., Wang Z., Li W. Human plague associated with Tibetan sheep originates in marmots. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(8):e0006635. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006635.

13. Susat J., Lübke H., Immel A., Brinker U., Macãne A., Meadows J., Steer B., Tholey A., Zagorska I., Gerhards G., Schmölcke U., Kalniņš M., Franke A., PETERSONE-GORDINA E., Teßman B., Törv M., Schreiber S., Andree C., Bērziņš V., Nebel A., Krause-Kyora B. A 5,000-year-old hunter-gatherer already plagued by *Yersinia pestis*. *Cell Rep.* 2021; 35(13):109278. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109278.

14. Yu H., Spyrou M.A., Karapetian M., Shnaider S., Radzevičiūtė R., Nägele K., Neumann G.U., Penske S., Zech J., Lucas M., LeRoux P., Roberts P., Pavlenok G., Buzhilova A., Posth C., Jeong C., Krause J. Paleolithic to Bronze Age Siberians reveal connections with first Americans and across Eurasia. *Cell.* 2020; 181(6):1232–1245.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.037.

15. Zimble D.L., Schroeder J.A., Eddy J.L., Latham W.W. Early emergence of *Yersinia pestis* as a severe respiratory pathogen. *Nat. Commun.* 2015; 6:7487. DOI: 10.1038/ncomms8487.

16. Kılınc G.M., Kashuba N., Koptekin D., Bergfeldt N., Dönertaş H.M., Rodríguez-Varela R., Shergin D., Ivanov G., Kichigin D., Pestereva K., Volkov D., Mandryka P., Kharinskii A., Tishkin A., Ineshin E., Kovychev E., Stepanov A., Dalén L., Günther T., Kirdök E., Jakobsson M., Somel M., Krzewińska M., Storå J., Götherström A. Human population dynamics and *Yersinia pestis* in ancient northeast Asia. *Sci. Adv.* 2021; 7(2):eabc4587. DOI: 10.1126/sciadv.abc4587.

17. Spyrou M.A., Tukhbatova R.I., Wang C.-C., Valtueña A.A., Lankapalli A.K., Kondrashin V.V., Tsybin V.A., Khokhlov A., Kühnert D., Herbig A., Bos K.I., Krause J. Analysis of 3800-year-old *Yersinia pestis* genomes suggests Bronze Age origin for bubonic plague. *Nat. Commun.* 2018; 9(1):2234. DOI: 10.1038/s41467-018-04550-9.

18. Chouikha I., Hinnebusch B.J. Silencing urease: a key evolutionary step that facilitated the adaptation of *Yersinia pestis* to the flea-borne transmission route. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2014; 111(52):18709–14. DOI: 10.1073/pnas.1413209111.

19. 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.2014.04.003.20.

20. Harbeck M., Seifert L., Hänsch S., Wagner D.M., Birdsell D., Parise K.L., Wiechmann I., Grupe G., Thomas A., Keim P., Zöllner L., Bramanti B., Riehm J.M., Scholz H.C. *Yersinia pestis* DNA from skeletal remains from the 6(th) century AD reveals insights into Justinianic Plague. *PLoS Pathog.* 2013; 9(5):e1003349. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003349.

21. 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(4):319–26. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70323-2.

22. 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.

23. 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., Kuttyrev 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.

24. Damgaard P.B., Marchi N., Rasmussen S., Peyrot M., Renaud G., Korneliussen T., Moreno-Mayar J.V., Pedersen M.W., Goldberg A., Usmanova E., Baimukhanov N., Loman V., Hedeager L., Pedersen A.G., Nielsen K., Afanasiev G., Akmatov K., Aldashev A., Alpaslan A., Baimbetov G., Bazaliiskii V.I., Beisenov A., Boldbaatar B., Boldgiv B., Dorzhu C., Ellingvag S., Erdenebaatar D., Dajani R., Dmitriev E., Evdokimov V., Frei K.M., Gromov A., Goryachev A., Hakonarson H., Hegay T., Khachatryan Z., Khaskhanov R., Kitov E., Kolbina A., Kubatbek T., Kukushkin A., Kukushkin I., Lau N., Margaryan A., Merkyte I., Mertz I.V., Mertz V.K., Mijiddorj E., Moiseyev V., Mukhtarova G., Nurmukhanbetov B., Orozbekova Z., Panyushkina I., Pieta K., Smrčka V., Shevina I., Logvin A., Sjögren K.G., Štolcová T., Taravella A.M., Tashbaeva K., Tkachev A., Tulegenov T., Voyakin D., Yepiskoposyan L., Undrakhbold S., Varfolomeev V., Weber A., Wilson Sayres M.A., Krادين N., Allentoft M.E., Orlando L., Nielsen R., Sikora M., Heyer E., Kristiansen K., Willerslev E. 137 ancient human genomes from across the Eurasian steppes. *Nature.* 2018; 557(7705):369–74. DOI: 10.1038/s41586-018-0094-2.

25. Seifert L., Wiechmann I., Harbeck M., Thomas A., Grupe G., Projahn M., Scholz H.C., Riehm J.M. Genotyping *Yersinia pestis* in historical plague: evidence for long-term persistence of *Y. pestis* in Europe from the 14th to the 17th century. *PLoS One.* 2016; 11(1):e0145194. DOI: 10.1371/journal.pone.0145194.

26. Spyrou M.A., Musralina L., Gnecci Ruscone G.A., Kocher A., Borbone P.G., Khartanovich V.I., Buzhilova A., Djansugurova L.,

- Bos K.I., Kühnert D., Haak W., Slavin P., Krause J. The source of the Black Death in fourteenth-century central Eurasia. *Nature*. 2022; 606(7915):718–24. DOI: 10.1038/s41586-022-04800-3.
27. Khvol'son D. Nestorian inscriptions from Semirechye. In: [Notes of the Eastern Branch of the Imperial Russian Archaeological Society]. Vol. I. 1886. St. Petersburg: Publishing House of the Imperial Academy of Sciences; 1887. P. 217–21.
28. Penskoj V.V., Lipich V.V., Reutov N.N., Artyukh A.V. "Be the pestilence...": "Black Death" of the XIV century in Rus. *Problemy Sotsial'noy Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny [Problems of Social Hygiene, Public Health and the History of Medicine]*. 2021; 29(4):1017–24. DOI: 10.32687/0869-866X-2020-29-4-1017-1024.
29. Spyrou M.A., Tukhbatova R.I., Feldman M., Drath J., Kacki S., Beltrán de Heredia J., Arnold S., Sitdikov A.G., Castex D., Wahl J., Gazimzyanov I.R., Nurgaliev D.K., Herbig A., Bos K.I., Krause J. Historical *Y. pestis* genomes reveal the European Black Death as the source of ancient and modern plague pandemics. *Cell Host Microbe*. 2016; 19(6):874–81. DOI: 10.1016/j.chom.2016.05.012.
30. Schmid B.V., Büntgen U., Easterday W.R., Ginzler C., Walløe L., Bramanti B., Stenseth N.C. Climate-driven introduction of the Black Death and successive plague reintroductions into Europe. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2015; 112(10):3020–5. DOI: 10.1073/pnas.1412887112 35.
31. Namouchi A., Guellil M., Kersten O., Hänsch S., Ottoni C., Schmid B.V., Pacciani E., Quaglia L., Vermunt M., Egil L., Bauer E.L., Derrick M., Jensend A.Ø., Kacki S., Cohn S.K. Jr, Stenseth N.C., Bramanti B. Integrative approach using *Yersinia pestis* genomes to revisit the historical landscape of plague during the Medieval Period. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2018; 115(50):E11790–E11797. DOI: 10.1073/pnas.1812865115.
32. Bos K.I., Herbig A., Sahl J., Waglechner N., Fourment M., Forrest S.A., Klunk J., Schuenemann V.J., Poinar D., Kuch M., Golding G.B., Dutour O., Keim P., Wagner D.M., Holmes E.C., Krause J., Poinar H.N. Eighteenth century *Yersinia pestis* genomes reveal the long-term persistence of an historical plague focus. *Elife*. 2016; 5:e12994. DOI: 10.7554/eLife.12994.
33. Guellil M., Kersten O., Namouchi A., Luciani S., Marota I., Arcini C.A., Iregren E., Lindemann R.A., Warfvinge G., Bakanidze L., Bitadze L., Rubini M., Zaio P., Zaio M., Neri D., Stenseth N.C., Bramanti B. A genomic and historical synthesis of plague in 18th century Eurasia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2020; 117(45):28328–35. DOI: 10.1073/pnas.2009677117.
34. Spyrou M.A., Keller M., Tukhbatova R.I., Scheib C.L., Nelson E.A., Andrades Valtueña A., Neumann G.U., Walker D., Alterauge A., Carty N., Cessford C., Fetz H., Gourvenec M., Hartle R., Henderson M., von Heyking K., Inskip S.A., Kacki S., Key F.M., Knox E.L., Later C., Maheshwari-Aplin P., Peters J., Robb J.E., Schreiber J., Ki-visild T., Castex D., Lösch S., Harbeck M., Herbig A., Bos K.I., Krause J. Phylogeography of the second plague pandemic revealed through analysis of historical *Yersinia pestis* genomes. *Nat. Commun.* 2019; 10(1):4470. DOI: 10.1038/s41467-019-12154-0.
35. Popova A.Yu., Kuttyrev V.V., editors. [Atlas of Natural Foci of Plague in Russia and Foreign Countries]. Kaliningrad: "Poligrafych", 2022. 348 p.
36. Efremenko V.I., Taran I.F., Antonenko A.D. [Black Death and Its Tamers: (Essays on the history of plague in the Caucasus)]. Stavropol; 2000.
37. Supotnitsky M.V., Supotnitskaya N.S. [Essays on the History of Plague: in 2 books]. M.: "University book"; 2006. 1119 p.
38. Paleev F.N., Onoprienko G.A., Molochkov A.V. [Plague epidemic of the 18th century and the development of health care in Moscow]. *Al'manakh Klinicheskoy Meditsiny [Almanac of Clinical Medicine]*. 2015; (37):6–9.
39. Morozova I., Kasianov A., Bruskin S., Neukamm J., Molak M., Batiyeva E., Pudlo A., Rühli F.J., Schuenemann V.J. New ancient Eastern European *Yersinia pestis* genomes illuminate the dispersal of plague in Europe. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2020; 375(1812):20190569. DOI: 10.1098/rstb.2019.0569.
40. Khaidarov T.F. [Latin and Arabic sources on the plague epidemic in the Crimea in 1346–1347]. *Scientific notes of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky. Historical Sciences Series*. 2016; 2(4):128–32.
41. Wheelis M. Biological warfare at the 1346 siege of Caffa. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8(9):971–5. DOI: 10.3201/eid0809.010536.
42. Popova A.Yu., Kuttyrev V.V., editors. [Cadastre of Epidemiological and Epizootic Manifestations of Plague in the Territory of the Russian Federation and Former Soviet Union (1876–2016)]. Saratov: "Amir" LLC; 2016. 248 p.
43. Hashemi Shahraki A., Carniel E., Mostafavi E. Plague in Iran: its history and current status. *Epidemiol. Health*. 2016; 38:e2016033. DOI: 10.4178/epih.e2016033.
44. Eroshenko G.A., Popov N.V., Al'khova Z.V., Kukleva L.M., Balykova A.N., Chervyakova N.S., Naryshkina E.A., Kuttyrev V.V. Evolution and circulation of *Yersinia pestis* in the Northern Caspian and Northern Aral Sea regions in the 20th–21st centuries. *PLoS One*. 2021; 16(2):e0244615. DOI: 10.1371/journal.pone.0244615.
45. Balykova A.N., Kukleva L.M., Naryshkina E.A., Eroshenko G.A., Kuttyrev V.V. Five draft genome sequences of historical *Yersinia pestis* strains of phylogroups 2.MED4 and 2.MED1 of the medieval biovar. *Microbiol. Resour. Announc.* 2022; 1(5):e0004422. DOI: 10.1128/mra.00044-22.

Authors:

Eroshenko G.A., Kuttyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Batiyeva E.F. Azov Historical-Archaeological and Paleontological Museum-Reserve named after A.A. Gorbenko. 38/40, Moskovskaya St., Azov, Rostov region, 346780, Russian Federation. E-mail: azovmuzey-reserve@mail.ru.

Об авторах:

Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Батиева Е.Ф. Азовский историко-археологический и палеонтологический музей-заповедник имени А.А. Горбенко. Российская Федерация, 346780, Азов, Ростовская область, ул. Московская, 38/40. E-mail: azovmuzey-reserve@mail.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-29-34

УДК 616.932

В.П. Зюзина, О.А. Якушева, Л.П. Алексеева, В.В. Евдокимова, Д.И. Симакова

Роль везикул в транспорте холерного токсина

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

В обзоре освещены пути секреции основного фактора вирулентности холерного вибриона – холерного токсина – как через двухступенчатую Sec-зависимую систему секреции 2-го типа, так и с помощью везикул наружной мембраны *Vibrio cholerae*. Обсуждаются пути транспорта токсина в организм хозяина в зависимости от его формы. Хорошо изученный свободный холерный токсин секретируется внеклеточно и передается GM1-зависимым путем через богатые холестерином липидные рафты. Передача холерного токсина, связанного с везикулами, имеет преимущества по сравнению со свободным, так как вещества, находящиеся внутри везикул наружной мембраны, защищены от внешних протеаз и антител хозяина мембраной, формирующей везикулу. Везикулярный транспорт холерного токсина в клетку-мишень происходит по клатрин-зависимому и кавеолин-зависимому путям, а также посредством зависящего от липидных рафтов эндоцитоза, при этом конкретный путь определяется строением везикул. Клатрин-зависимый эндоцитоз описан для штаммов *V. cholerae*, культивируемых при низкой осмолярности среды, везикулы наружной мембраны которых содержали внутри субъединицу А холерного токсина. Эндоцитоз, зависящий от липидных рафтов, характерен для везикул, у которых холерный токсин расположен на поверхности. Кроме того, описан эндоцитоз везикул наружной мембраны *V. cholerae* с помощью структур, известных как кавеолы.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, холерный токсин, секреция холерного токсина, транспорт холерного токсина, везикулы наружной мембраны.

Корреспондирующий автор: Евдокимова Вероника Вячеславовна, e-mail: nika_evd@mail.ru; nika_evd@yandex.ru.

Для цитирования: Зюзина В.П., Якушева О.А., Алексеева Л.П., Евдокимова В.В., Симакова Д.И. Роль везикул в транспорте холерного токсина. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:29–34. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-29-34

Поступила 02.09.2022. Отправлена на доработку 05.10.2022. Принята к публ. 02.12.2022.

V.P. Zyuzina, O.A. Yakusheva, L.P. Alekseeva, V.V. Evdokimova, D.I. Simakova

The Role of Vesicles in Transporting of Cholera Toxin

Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. The review reports on the secretion pathways of the main virulence factor of *Vibrio cholerae*, cholera toxin, both through the two-stage Sec-dependent type 2 secretion system and with the help of vesicles of the outer membrane of *V. cholerae*. The ways of toxin transfer into the host organism, depending on its form, are discussed. The well-studied free soluble cholera toxin is secreted extracellularly and transmitted in a GM1-dependent manner through cholesterol-rich lipid rafts. The transfer of cholera toxin associated with vesicles has advantages over free toxin, because substances inside the outer membrane vesicles are protected from external proteases and host antibodies by the membrane that forms the vesicle. Vesicular transporting of cholera toxin into the target cell occurs via clathrin-dependent, caveolin-dependent and lipid raft-dependent endocytosis. The specific transport route is determined by the structure of the vesicles. Clathrin-dependent endocytosis is described for *V. cholerae* strains cultivated at low osmolarity of the medium, whose outer membrane vesicles contain the cholera toxin subunit A inside. Lipid raft-dependent endocytosis is characteristic of vesicles in which cholera toxin is located on the surface. In addition, endocytosis of *V. cholerae* outer membrane vesicles through structures known as caveolae is presented.

Key words: *Vibrio cholerae*, cholera toxin, secretion of cholera toxin, transfer of cholera toxin, outer membrane vesicles.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Veronika V. Evdokimova, e-mail: nika_evd@mail.ru; nika_evd@yandex.ru.

Citation: Zyuzina V.P., Yakusheva O.A., Alekseeva L.P., Evdokimova V.V., Simakova D.I. The Role of Vesicles in Transporting of Cholera Toxin. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:29–34. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-29-34

Received 02.09.2022. Revised 05.10.2022. Accepted 02.12.2022.

Zyuzina V.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3100-0049>

Yakusheva O.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8159-7547>

Alekseeva L.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9866-3579>

Evdokimova V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5522-9097>

Simakova D.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5598-5271>

Холерный вибрион вызывает опасное заболевание человека. Заражение обычно происходит после приема пищи или воды, загрязненной *Vibrio cholerae*. В организме человека патоген, пройдя

желудок, колонизирует тонкую кишку. Заселившие тонкий кишечник холерные вибрионы продуцируют холерный токсин, который вызывает сильную диарею [1].

Холерный токсин (ХТ), основной фактор патогенности возбудителя холеры, представляет собой классический пример АВ-токсина. Исследования структуры, биологической активности холерного токсина, а также механизмов его интернализации и внутриклеточного превращения ведутся с 80-х гг. прошлого столетия. Однако, несмотря на достигнутые успехи, некоторые аспекты взаимодействия «токсин – клетка – мишень» до сих пор остаются до конца не выясненными. Способы секреции ХТ и его передачи в клетку хозяина играют важную роль в этом процессе [2].

В последние годы резко возрос интерес исследователей к такому явлению, как везикулы холерных вибрионов. Образование везикул наружной мембраны (ВНМ) у *V. cholerae* является нормальным физиологическим проявлением их жизнедеятельности и не связано с деградацией. Везикулы представляют собой отпочковывающиеся во внешнюю среду сферические частицы диаметром 50–250 нм, состоящие из участков наружной мембраны с захватом части периплазматического пространства. Они доставляют различные макромолекулы к клеткам-мишеням. Везикулярный транспорт имеет большие преимущества по сравнению с обычным, так как вещества, находящиеся внутри ВНМ (бактериальные ферменты и токсины), защищены от внешних протеаз чужеродного происхождения и антител хозяина мембраной, формирующей везикулу. ВНМ вносят свой вклад в патогенез, так как переносят продуцируемые бактериями факторы вирулентности, которые обеспечивают прикрепление, повреждение клеток-хозяев, устойчивость к противомикробным препаратам, модуляцию иммунного ответа и повышенную вирулентность [3, 4].

В недавних исследованиях E.S. Rasti *et al.* [5, 6] показали, что биологически активный ХТ, помимо свободной формы, секретируемой с помощью системы секреции 2-го типа (T2SS), может либо ассоциироваться с поверхностью везикул наружной мембраны, либо находиться внутри везикул и секретироваться в везикуло-ассоциированной форме.

Цель работы – обзор имеющихся в современной литературе сведений о процессе транспорта ХТ в клетку-мишень, его механизмах и о роли везикул наружной мембраны возбудителя холеры в этом процессе.

Структурная организация холерного токсина. Симптомы вызванного возбудителем холеры заболевания обусловлены продуцируемым им ХТ, одним из основных факторов вирулентности *V. cholerae* [7, 8].

Холерный токсин – представитель обширной группы АВ5-токсинов [9]. Это олигомерный белок, относящийся к ядам биологического происхождения II группы патогенности, состоящий из двух субъединиц – А и В, которые по отдельности вне клетки не обладают специфической активностью в концентрациях, сравнимых с интактным токсином [10].

Субъединица А ХТ состоит из двух полипептидных цепей А1 и А2, связанных между собой дисульфидной связью. Первоначально синтезируется как единый полипептид, но активность проявляет после посттрансляционной модификации под действием протеазы, которая образует два фрагмента – А1 и А2. Полипептид А1 ХТ отвечает за активность аденозиндифосфатрибозилтрансферазы – фермента, который присоединяет АДФ-рибозу к G-белкам. Полипептид А2 – альфа-спиральная цепь, которая своим С-концом входит в центральную пору кольца субъединицы В [5, 10].

Субъединица В ХТ – пентамер, мономеры которого собраны в кольцо. Структура В-субъединицы тесно связана со структурой рецепторов-мишеней, с которыми взаимодействует токсин. Субъединицы типа В обеспечивают связь холерного токсина с его специфичным рецептором – моносиалоганглиозидом GM1 (GM1), расположенным в липидных рафтах на наружной мембране клеток тонкого кишечника [11, 12]. Каждая субъединица В имеет пять сайтов связывания и может одновременно связывать пять ганглиозидов GM1, что приводит к одному из самых сильных среди известных углеводно-белковых взаимодействий [12]. На клеточной мембране GM1 служит «посадочной площадкой» для прикрепления нижней поверхности пентамера В. Помимо взаимодействия с рецептором клетки-мишени субъединица В экранирует ферментативную субъединицу, исключая случайное взаимодействие с субстратом как собственной клетки, так и за пределами клетки-мишени. В-субъединичный комплекс нетоксичен [2].

Заболевание холерой вызывают токсигенные штаммы серогрупп О1 или О139. На основании биологических свойств представителей О1-серогруппы разделяют на биотипы: классический и El Tor, – которые различаются по типу продуцируемого токсина. Субъединицы А классического токсина, токсинов El Tor и О139 идентичны по аминокислотной последовательности, в то время как субъединицы В имеют специфические для биотипов аминокислотные замены в положениях 18 и 47: Tyr-18 и Ile-47, типичные для биотипа El Tor и О139, а His-18 и Thr-47 – для классического биотипа. Однако в последнее время в клинических изолятах *V. cholerae* по всему миру наблюдаются изменения в строении В-субъединицы ХТ. Современные штаммы О1 El Tor продуцируют ХТ классического биотипа. Варибельность В-субъединицы зависит от фага СТХф, в котором находится генетическая информация о ХТ. В настоящее время известен ряд фагов, кодирующих 12 разных генотипов CtxB [13].

Транспорт токсина холерного вибриона. В организм человека *V. cholerae* проникает через пищеварительный тракт. При заражении хозяина холерный вибрион попадает в неблагоприятные условия: кислотный стресс в желудке, изменение концентрации желчных солей, бикарбонатов, снижение уровня кислорода. Поэтому развитие инфек-

ционного процесса требует координированной экспрессии известных факторов вирулентности, среди которых важнейшие: токсин-корегулируемые пили, участвующие в процессе адгезии вибриона к эпителию тонкого кишечника, и холерный токсин. После адгезии возбудитель утрачивает подвижность и усиленно размножается, образуя колонии в виде бляшек на поверхности энтероцитов, не проникая при этом внутрь них, и продуцирует холерный токсин внутри бактериальной клетки [14].

Токсин секретируется из клетки холерного вибриона через двухступенчатую Sec-зависимую систему секреции 2-го типа. Эта система секреции широко представлена среди грамотрицательных бактерий, в связи с чем ее называют общим секреторным путем (GSP – general secretory pathway). Секреторный механизм *V. cholerae* кодируется опероном *eps* (от англ. extracellular protein secretion). Белки, секретируемые по 2-му пути, проходят через внутреннюю и наружную мембраны отдельными этапами при участии Sec-белков. Изначально на первом этапе субъединицы А и В ХТ, независимо друг от друга, синтезируются в цитоплазме, затем в форме мономеров они транслоцируются через цитоплазматическую мембрану и лишь перед секрецией происходит объединение молекулы в токсин внутри периплазмы [10]. В периплазматическом пространстве мономеры с помощью дисульфид-оксидоредуктазы собираются в токсиновый комплекс, молекула приобретает окончательную структуру АВ5 и транспортируется через наружную мембрану. Все белки, секретируемые с помощью системы секреции 2-го типа, имеют сигнальный пептид на N-конце, оперон секреции *eps* его распознает и перемещает ХТ из периплазмы во внеклеточную среду через внешнюю мембрану бактерии на втором этапе [15]. Белок секретин EpsD у холерных вибрионов принимает участие в формировании пор во внешней мембране. Белок EpsE играет роль АТФ-азы, снабжая энергией пилеподобную структуру и пору для их работы. Для предотвращения протеолитической деградации он формирует стабильный комплекс с белками EpsL и EpsM. Трипептидный комплекс Eps-белков вовлечен в открывание/закрывание секретируемой поры. Белок EpsG совместно с белками EpsH, EpsI, EpsJ, сокращаясь или вытягиваясь, выталкивает молекулу холерного токсина наружу [16].

После выхода из бактериальной клетки через 1–3 минуты холерный токсин с помощью кольца субъединицы В связывается с рецептором GM1, расположенным преимущественно в богатых гликофинголипидами микродоменах плазматической мембраны (липидных рафтах), которые, в свою очередь, играют важную роль в процессах клатрин-независимого эндоцитоза. Обычным средством для проникновения в клетку может быть кластеризация ганглиозидов GM1 с последующей интернализацией, коррелирующей с количеством ганглиозидов GM1, связанных с пентамерной субъединицей В: с уменьшением

количества GM1-связанных сайтов от пяти до одного или двух ухудшается интернализация пентамеров. Замедление интернализации ХТ наблюдается также при истощении холестерина в липидных рафтах [17]. Затем комплекс ХТ-GM1 подвергается эндоцитозу, попадает в транспортную сеть аппарата Гольджи и переносится по ретроградному пути, минуя аппарат Гольджи, в эндоплазматический ретикулум (ЭР) [18].

Там протеиндисульфид-изомераза (шаперон ЭР) разрезает дисульфидную связь между полипептидами А1 и А2, отделяет полипептидную цепь А1 от остального токсина, в результате чего она спонтанно разворачивается, становится ферментативно активной и перенаправляется далее обратно в цитозоль, в то время как цепь А2 остается связанной внутри интактного В5-кольца [19].

Перенос полипептидной цепи А1 через поры транслокона ЭР осуществляется от N- к С-концу с помощью шаперона Hsp90. При этом в процессе восстановления структуры полипептидной цепи А1 с помощью Hsp90 ее N-концевой домен сворачивается и больше не помещается в пору транслокона, что исключает ее обратное скольжение в ЭР, обеспечивая тем самым однонаправленное движение полипептидной цепи А1 из ЭР в цитозоль [20]. Однонаправленный транспорт в цитозоль из поры транслокона продолжается последующим связыванием шаперона Hsp70 с внутренним сегментом полипептидной цепи А1 и связыванием шаперона Hsp90 с ее С-концевой областью [21]. Связанный с полипептидной цепью А1 Hsp90 поддерживает ее в свернутой конформации, активной для АДФ-рибозилирования ее мишени – G-белка [20]. Эта связь полипептидной цепи А1 с шапероном позволяет токсину избегать протеасомной деградации.

Полипептидная цепь А1 связывается с белком-партнером фактором АДФ-рибозилирования 6 (Arf6), который стимулирует ее каталитическую активность, расщепляет никотинамидадениндинуклеотид, переносит образовавшуюся АДФ-рибозу на G-белок для активации регуляторной субъединицы эндогенной аденилатциклазы Gsa, которая находится на внутренней стороне мембраны эпителиоцита, при этом аденилатциклаза остается в активированном состоянии – она способна связывать ГТФ, но не может его гидролизовать [22, 23]. На плазматической мембране хозяина активированная аденилатциклаза начинает непрерывно синтезировать циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) – внутриклеточный стимулятор кишечной секреции. Его концентрация в клетке может вырасти более чем в 100 раз. Повышение концентрации цАМФ внутри клеток индуцирует протеинкиназу А, которая фосфорилирует и активирует канал хлорид-иона, перекачивающий ионы хлора и других анионов из клеток кишечного эпителия в просвет кишечника [22, 23], что приводит к клиническим проявлениям в виде жидкого стула и тяжелого обезвоживания организма. Нарушение водного баланса вызывает потерю жидкости до 2 лит-

ров в час. Стул больного становится похожим на «рисовый отвар» из-за энтероцитов, отделяющихся от стенки кишечника.

В последнее время появились работы, свидетельствующие о роли везикул в доставке ХТ в организм хозяина, колонизации кишечника, патогенезе холеры, а также иммуногенезе и создании вакцин. На сегодняшний день помимо секреции через двухступенчатую Sec-зависимую систему 2-го типа [17] продемонстрировано явление включения ХТ в везикулы. Полностью сформированный токсин может поступать в периплазму и далее захватываться везикулами. При этом токсин может быть локализован в полости везикулы или ассоциирован с ее внутренней или наружной поверхностью, причем, по сведениям некоторых авторов, большая часть ХТ, продуцируемого возбудителем холеры, секретируется в форме, связанной с ВНМ, а не в виде растворимого белка, как считалось ранее [24]. Этот способ доставки токсина к клеткам-мишеням не является конкурентным, так как реализуется иными механизмами взаимодействия с рецепторами организма хозяина. Однако он еще не исследован в должной степени. Работы в данной области активно ведутся.

Формирование везикул у *V. cholerae*. Процесс образования везикул у возбудителя холеры не пассивный, а функционирует как контролируемый механизм секреции компонентов клетки или оболочки и регулируется малой РНК, получившей название *VrrA* (*Vibrio regulatory RNA of OmpA*). Малая РНК *VrrA* у *V. cholerae* активируется в условиях, вызывающих мембранный стресс. Действие этой регуляторной мРНК направлено на подавление производства белка наружной мембраны *OmpA*, необходимого для поддержания связи между наружной мембраной бактерий и пептидогликаном, что приводит к повышению продукции везикул у холерного вибриона [4]. Помимо малой РНК *VrrA* формирование везикул регулируется транспортной системой *VacJ/Vrb*. На ранней стадии инфекции происходит подавление транспортера фосфолипидов *VacJ/Vrb*, приводящее к стимуляции образования везикул. Гипервезикуляция позволяет быстро изменить состав бактериальной мембраны, накапливая в ней модифицированный глицином липополисахарид (ЛПС), и уменьшить количество поринов *OmpT* [25]. Такая адаптация повышает устойчивость бактерий к антимикробным пептидам и желчи, что способствует колонизации кишечника хозяина.

Роль везикул наружной мембраны в транспорте холерного токсина. В настоящее время помимо систем секреции типа 1–6 предлагается рассматривать ВНМ грамотрицательных бактерий как дополнительную систему секреции, которую называют системой секреции нулевого типа [26]. Преимущества такой системы секреции разнообразны и направлены на максимальную колонизацию экологической ниши, будь то организм хозяина либо условия микробного сообщества или окружающей среды. Эта система выделения позволяет снизить реакцию ор-

ганизма хозяина на биологически активные молекулы *V. cholerae*, обеспечивая ей преимущества выживания *in vitro*. Например, свободная форма токсина в организме стимулирует образование таких цитокинов, как интерлейкин-8 (IL-8), фактор некроза опухоли (TNF) и др. В то же время ВНМ, содержащие токсины, индуцируют продукцию микроРНК *miR-146a*, которая подавляет реакции врожденного иммунного ответа и предотвращает развитие воспаления в слизистой оболочке кишечника [27].

Дифференцированная упаковка токсинов в ВНМ зависит от стадии роста бактерий и может изменяться в ответ на условия окружающей среды [28]. Например, у классического штамма *V. cholerae* O1 Inaba 569B в статических условиях культивирования токсин в ВНМ высвобождается в форме *CtxAB5*, в то же время в условиях низкой осмолярности среды у этого же штамма только субъединица *CtxA* упаковывается в ВНМ [6].

В настоящее время имеется множество доказательств того, что ВНМ могут проникать в клетки-хозяева и высвобождать свой груз, влияя на физиологию клеток, при этом специфические механизмы, лежащие в основе того, как ВНМ связываются с клетками-хозяевами и поглощаются ими, до сих пор полностью не изучены. Клетки-мишени обладают способностью захватывать молекулы из внеклеточной среды и включать их внутрь через процесс, называемый эндоцитозом. В свою очередь ВНМ имеют специфические сайты узнавания эндоцитарных путей и способны использовать их для транспортирования своих грузов.

Для грамотрицательных бактерий описано пять эндоцитарных путей, с помощью которых ВНМ могут транспортироваться в нефагоцитарные клетки: макропиноцитоз, клатрин-зависимый и кавеолин-зависимый эндоцитоз, эндоцитоз, зависимый от липидных рафтов, и прямое слияние мембран [29]. Конкретный путь эндоцитоза ВНМ варьирует для разных бактерий и зависит от размера ВНМ. Кроме того, для выбора пути проникновения ВНМ в клетки хозяина решающее значение имеют ЛПС и структурная область О-антигена. Везикулы наружной мембраны, лишенные О-антигена, транспортируются клатрин-зависимым эндоцитозом, тогда как поглощение ВНМ с интактным О-антигеном зависит от липидного рафта [30]. Транспорт везикул в клетку-мишень происходит по определенному пути, который определяется их строением. Существует, однако, неоднозначное мнение в отношении исследований, анализирующих проникновения ВНМ из бактерий одного и того же вида. Это может быть обусловлено отличиями в методах выделения ВНМ, методах мечения или визуализации, количественной оценки, а также особенностями используемых штаммов, типов клеток-хозяев и клеточных линий [29]. По литературным данным, для транспорта холерного токсина в клетку-мишень холерные вибрионы используют клатрин-зависимый и кавеолин-зависимый эндоцитоз, а также эндоцитоз, зависимый от липидных рафтов.

Клатрин-зависимый эндоцитоз запускается после связывания ВНМ с рецепторами на плазматической мембране клетки. ВНМ и рецептор задействуют адапторные белки и клатрин плазматической мембраны, что приводит к инвагинации плазматической мембраны, которая образует ямку, покрытую клатрином. Ямка, содержащая ВНМ, формируется в покрытый клатрином пузырек, который отделяется от плазматической мембраны с помощью мембраносвязывающих и расщепляющих белков, таких как динамин, переходит в цитоплазму, где сливается с эндосомой [29, 31, 32].

Такой путь транспорта описан для ВНМ, доставляющих субъединицу А холерного токсина у штаммов *V. cholerae* O1 Classical Inaba 569B и *V. cholerae* O1 El Tor C6706 и N16961, культивируемых при низкой осмолярности среды. В таких стрессовых условиях у этих штаммов на всех этапах роста показан избирательный экспорт субъединицы А внутрь просвета везикул, что позволяет биологически активному ферменту в концентрированной и защищенной форме достигать отдаленных целей. В этом процессе задействованные механизмы еще полностью не детализированы, упаковка в везикулы, по-видимому, происходит в виде избирательного механизма устранения токсического материала из клетки в стрессовых условиях. Расположенная внутри просвета везикулы субъединица А не обнаруживается традиционными иммуноферментными методами. Ассоциация с везикулами наружной мембраны является важным механизмом доставки активной А-субъединицы, не требующим ни В-субъединиц, ни рецепторов GM1 [5, 6, 33].

Более того, холерный токсин, связанный с ВНМ, у клеток штамма *V. cholerae* 569B, выращенных в условиях низкой осмолярности, не существует в форме АВ5, поскольку везикулы инкапсулируют А-субъединицу, но не субъединицу В, т.е. внутри везикул находится субъединица А [6].

Оказавшись внутри клетки-мишени, везикулы должны продвигаться по эндолизосомальному пути и, в конечном итоге, разрушаться в лизосомах. В противоположность этому интернализованная субъединица А проявляет свою каталитическую активность. Вопрос о том, какие механизмы внутри клетки-мишени задействованы для предотвращения деградации и проявления каталитической активности субъединицы А, в настоящее время остается не выясненным.

Эндоцитоз ВНМ *V. cholerae* может идти и другим путем – посредством структур, известных как кавеолы. Кавеолы – это стабильные впячивания мембраны клетки в форме буквы Ω, диаметром от 50 до 100 нм, обогащенные холестерином и сфинголипидами, в состав которых входят белки кавеолины и кавины. ВНМ связываются с белком кавеолином, формируется кавеола, которая при участии белка динамина и актиновых микрофиламентов клетки-мишени отделяется от плазмолемы. Отделившаяся кавеола направляется к внутренним органеллам клетки, в частности в ЭР. Этот путь передачи был обнаружен

F.G. Zingl *et al.* [4] у клинически значимого штамма *V. cholerae* O1 биотипа El Tor SP27. Изучаемый штамм биотипа El Tor, в отличие от штаммов классического биотипа, секретировал только от 10 до 15 % ХТ, связанного с ВНМ, при этом поглощение содержащих ХТ везикул кавеолин-зависимым эндоцитозом происходило при участии белков-поринов наружной мембраны *V. cholerae* OmpU и OmpT.

В поглощении ВНМ *V. cholerae*, содержащих ХТ, может быть задействован и эндоцитоз, зависимый от липидных рафтов, представляющих собой особые участки (микродомены) плазматической мембраны, обогащенные гликофинголипидами и холестерином. Так, в работе D. Chatterjee и K. Chaudhuri [24] показано, что холерный токсин у штамма *V. cholerae* O1 Classical Ogawa O395 плотно прикреплен к поверхности везикул, является биологически активным, о чем свидетельствует способность несущих ХТ везикул вызывать типично морфологические изменения в клетках СНО. После выделения из бактериальной клетки через систему секреции T2SS ХТ связывается с ЛПС везикулы во время блеббинга. При этом О-антиген везикулы играет дополнительную, ранее не признанную роль во время взаимодействия бактерии с хозяином, которая заключается в том, чтобы направлять везикулы по рафт-зависимому эндоцитозу, ускоряя поглощение и доставку факторов вирулентности [34]. Токсичные везикулы *V. cholerae* O395, проникнув в клетки через липидные рафты, связываются с рецептором GM1 внутри него. Кавеолин собирается в эти места. Везикулы, связанные с рафтом, интернализуются и удерживаются, а токсин транспортируется к аппарату Гольджи и в ЭР, как и в случае с растворимым токсином. Необходимо отметить, что свободный и связанный с ВНМ холерный токсин по-разному активируют цАМФ. Свободный ХТ интенсивно, но кратковременно повышает уровень клеточного цАМФ. В то же время ХТ, связанный с ВНМ, вызывает умеренное, но устойчивое повышение его уровня [4].

Таким образом, накопленные к настоящему моменту сведения о транспорте ХТ дают основание констатировать, что основной фактор вирулентности холерного вибриона – холерный токсин – секретируется бактериальной клеткой как через Sec-зависимую систему секреции 2-го типа, так и в ассоциации с везикулами наружной мембраны, и выделяется по нулевому типу секреции. Передача ХТ в энтероциты идет в основном по GM1-зависимому пути через богатые холестерином липидные рафты. Этот путь характерен для свободного токсина и для везикул, несущих на своей поверхности ХТ. Помимо эндоцитоза, зависимого от липидных рафтов, содержащие холерный токсин ВНМ передаются клатриновым или кавеолиновым путями. Внутри клетки-мишени свободный ХТ и ХТ, связанный с везикулами, используют путь ассоциированной деградации эндоплазматического ретикулума для своего продвижения из эндоплазматического ретикулума в цитозоль. Остается открытым вопрос сохранения, продвижения и взаимодей-

ствия с G-белком субъединицы A, находящейся внутри везикул, эндоцитированных клатрин-зависимым путем. Существует пробел в понимании высвобождения токсина из везикул, доставленных в энтероциты кавеолин-зависимым эндоцитозом.

Анализ данных, содержащихся в литературных источниках, свидетельствует о сложности взаимодействия токсина с клетками-мишенями. Дальнейшее исследование этой проблемы поможет получить новые сведения и позволит расширить границы наших знаний о патогенезе холеры.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

References / Список литературы

1. Cho J.Y., Liu R., Macbeth J.C., Hsiao A. The interface of *Vibrio cholerae* and the gut microbiome. *Gut Microbes*. 2021; 13(1):1937015. DOI: 10.1080/19490976.2021.1937015.
2. Sanchez J., Holmgren J. Cholera toxin – a foe and a friend. *Indian J. Med. Res.* 2011; 133(2):153–63.
3. Rueter C., Bielaszewska M. Secretion and delivery of intestinal pathogenic *Escherichia coli* virulence factors via outer membrane vesicles. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10:91. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00091.
4. Zingl F.G., Thapa H.B., Scharf M., Kohl P., Müller A.M., Schild S. Outer membrane vesicles of *Vibrio cholerae* protect and deliver active cholera toxin to host cells via porin-dependent uptake. *mBio*. 2021; 12(3):e0053421. DOI: 10.1128/mBio.00534-21.
5. Rasti E.S., Schappert M.L., Brown A.C. Association of *Vibrio cholerae* 569B outer membrane vesicles with host cells occurs in GM1-independent manner. *Cell. Microbiol.* 2018; 20(6):e12828. DOI: 10.1111/cmi.12828.
6. Rasti E.S., Brown A.C. Cholera toxin encapsulated within several *Vibrio cholerae* 01 serotype Inaba outer membrane vesicles lacks a functional B-subunit. *Toxins (Basel)*. 2019; 11(4):207. DOI: 10.3390/toxins11040207.
7. Davis B.M., Waldor M.K. Filamentous phages linked to virulence of *Vibrio cholerae*. *Curr. Opin. Microbiol.* 2003; 6(1):35–42. DOI: 10.1016/s1369-5274(02)00005-x.
8. Hsiao A., Zhu J. Pathogenicity and virulence regulation of *Vibrio cholerae* at the interface of host-gut microbiome interactions. *Virulence*. 2020; 11(1):1582–99. DOI: 10.1080/21505594.2020.1845039.
9. Biernbaum E.N., Kudva I.T. AB₅ enterotoxin-mediated pathogenesis: Perspectives gleaned from Shiga toxins. *Toxins (Basel)*. 2022; 14(1):62. DOI: 10.3390/toxins14010062.
10. Baldauf K.J., Royal J.M., Hamorsky K.T., Matoba N. Cholera toxin B: one subunit with many pharmaceutical applications. *Toxins (Basel)*. 2015; 7(3):974–96. DOI: 10.3390/toxins7030974.
11. Heim J.B., Hodnik V., Heggelund J.E., Anderluch G., Krengel U. Crystal structures of cholera toxin in complex with fucosylated receptors point to importance of secondary binding site. *Sci. Rep.* 2019; 9(1):12243. DOI: 10.1038/s41598-019-48579-2.
12. Heggelund J.E., Barzowski D., Bjørnstad V.A., Hodnik V., Anderluch G., Krengel U. High-resolution crystal structures elucidate the molecular basis of cholera blood group dependence. *PLoS Pathog.* 2016; 12(4):e1005567. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005567.
13. Ramamurthy T., Mutreja A., Weill F.X., Das B., Ghosh A., Nair G.B. Revisiting the global epidemiology of cholera in conjunction with the genomics of *Vibrio cholerae*. *Front. Public Health*. 2019; 7:203. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00203.
14. Pennetzdorfer N., Höfler T., Wölflingseder M., Tutz S., Schild S., Reidl J. σ^E controlled regulation of porin OmpU in *Vibrio cholerae*. *Mol. Microbiol.* 2021; 115(6):1244–61. DOI: 10.1111/mmi.14669.
15. Douzi B., Filloux A., Voulhoux R. On the path to uncover the bacterial type II secretion system. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2012; 367(1592):1059–72. DOI: 10.1098/rstb.2011.0204.
16. Guerrero-Mandujano A., Hernández-Cortez C., Ibarra J.A., Castro-Escarpulli G. The outer membrane vesicles: Secretion system type zero. *Traffic*. 2017; 18(7):425–32. DOI: 10.1111/tra.12488.
17. Chinnappen D.J.-F., Chinnappen H., Saslowsky D., Lencer W.I. Rafting with cholera toxin: endocytosis and trafficking from plasma membrane to ER. *FEMS Microbiol. Lett.* 2007; 266(2):129–37. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2006.00545.x.
18. Feng Y., Jadhav A.P., Rodighiero C., Fujinaga Y., Kirchhausen T., Lencer W.I. Retrograde transport of cholera toxin from the plasma membrane to the endoplasmic reticulum requires the trans-Golgi network but not the Golgi apparatus in Exo2-treated cells. *EMBO Rep.* 2004; 5(6):596–601. DOI: 10.1038/sj.embor.7400152.
19. Tsai B., Rodighiero C., Lencer W.I., Rapoport T.A. Protein disulfide isomerase acts as a redox-dependent chaperone to unfold cholera toxin. *Cell*. 2001; 104(6):937–48. DOI: 10.1016/s0092-8674(01)00289-6.
20. Burrell H., Taylor M., Banerjee T., Tatlian S.A., Teter K. Co- and post-translocation roles for Hsp90 in cholera intoxication. *J. Biol. Chem.* 2014; 289(48):33644–54. DOI: 10.1074/jbc.M114.609800.
21. Kellner A., Taylor M., Banerjee T., Britt C.B.T., Teter K. A binding motif for Hsp90 in the A chains of ADP-ribosylating toxins that move from the endoplasmic reticulum to the cytosol. *Cell. Microbiol.* 2019; 21(10):e13074. DOI: 10.1111/cmi.13074.
22. Sala A.D., Prono G., Hirsch E., Ghigo A. Role of protein kinase A-mediated phosphorylation in CFTR channel activity regulation. *Front. Physiol.* 2021; 12:690247. DOI: 10.3389/fphys.2021.690247.
23. Chin S., Hung M., Bear C.E. Current insights into the role of PKA phosphorylation in CFTR channel activity and the pharmacological rescue of cystic fibrosis disease-causing mutants. *Cell. Mol. Life Sci.* 2017; 74(1):57–66. DOI: 10.1007/s00018-016-2388-6.
24. Chatterjee D., Chaudhuri K. Association of cholera toxin with *Vibrio cholerae* outer membrane vesicles which are internalized by human intestinal epithelial cells. *FEBS Lett.* 2011; 585(9):1357–62. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.04.017.
25. Furuyama N., Sircili M.P. Outer membrane vesicles (OMVs) produced by gram-negative bacteria: structure, functions, biogenesis, and vaccine application. *Biomed Res. Int.* 2021; 2021:1490732. DOI: 10.1155/2021/1490732.
26. Caruana J.C., Walper S.A. Bacterial membrane vesicles as mediators of microbe – microbe and microbe – host community interactions. *Front. Microbiol.* 2020; 11:432. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00432.
27. Bitar A., Aung K.M., Wai S.N., Hammarström M.-L. *Vibrio cholerae* derived outer membrane vesicles modulate the inflammatory response of human intestinal epithelial cells by inducing microRNA-146a. *Sci. Rep.* 2019; 9(1):7212. DOI: 10.1038/s41598-019-43691-9.
28. Mozaheb N., Mingeot-Leclercq M.-P. Membrane vesicle production as a bacterial defense against stress. *Front. Microbiol.* 2020; 11:600221. DOI: 10.3389/fmicb.2020.600221.
29. O'Donoghue E.J., Krachler A.M. Mechanisms of outer membrane vesicle entry into host cells. *Cell. Microbiol.* 2016; 18(11):1508–17. DOI: 10.1111/cmi.12655.
30. Cai W., Kesavan D.K., Wan J., Abdelaziz M.H., Su Z., Xu H. Bacterial outer membrane vesicles, a potential vaccine candidate in interactions with host cells based. *Diagn. Pathol.* 2018; 13(1):95. DOI: 10.1186/s13000-018-0768-y.
31. Rewatkar P.V., Parton R.G., Parekh H.S., Parat M.-O. Are caveolae a cellular entry route for non-viral therapeutic delivery systems? *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2015; 91:92–108. DOI: 10.1016/j.addr.2015.01.003.
32. El-Sayed A., Harashima H. Endocytosis of gene delivery vectors: from clathrin-dependent to lipid raft-mediated endocytosis. *Mol. Ther.* 2013; 21(6):1118–30. DOI: 10.1038/mt.2013.54.
33. Jan A.T. Outer membrane vesicles (OMVs) of Gram-negative bacteria: a perspective update. *Front. Microbiol.* 2017; 8:1053. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01053.
34. O'Donoghue E.J., Sirisaengtaksin N., Browning D.F., Bielska E., Hadis M., Fernandez-Trillo F., Alderwick L., Jabbari S., Krachler A.M. Lipopolysaccharide structure impacts the entry kinetics of bacterial outer membrane vesicles into host cells. *PLoS Pathog.* 2017; 13(11):e1006760. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006760.

Authors:

Zyuzina V.P., Yakusheva O.A., Alekseeva L.P., Evdokimova V.V., Simakova D.I. Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute. 117/40, M. Gor'kogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: plague@aanet.ru.

Об авторах:

Зюзина В.П., Якушева О.А., Алексеева Л.П., Евдокимова В.В., Симакова Д.И. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40. E-mail: plague@aanet.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-35-48

УДК 579.88:614.4(470)

Н.А. Пеньевская^{1,2}, Н.В. Рудаков^{1,2}, С.Н. Шпынов^{1,2}, А.И. Блох^{1,2}, Д.В. Транквилевский³,
Д.А. Савельев^{1,2}, С.В. Штрек^{1,2}, А.В. Санников¹

**Обзор эпидемиологической ситуации по клещевым риккетсиозам в 2022 г.
в Российской Федерации в сравнении с 2013–2021 гг., прогноз на 2023 г.**

¹ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций», Омск, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Российская Федерация;

³ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии», Москва, Российская Федерация

Цель обзора – охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию по клещевым риккетсиозам (КР) в Российской Федерации в 2022 г. в сравнении с «ковидными» 2020–2021 гг. и допандемическим периодом 2013–2019 гг., дать прогноз на 2023 г. На протяжении 2013–2022 гг. в динамике заболеваемости риккетсиозами группы клещевой пятнистой лихорадки (за исключением астраханской пятнистой лихорадки – АПЛ) отмечена закономерность, характерная и для большинства других природно-очаговых инфекций (ПОИ): резкое снижение показателей регистрируемой заболеваемости в 2020–2021 гг. с последующим их увеличением в 2022 г. и приближением к показателям допандемического уровня или превышением его в некоторых регионах. Отсутствие решающего влияния частоты контактов населения с переносчиками на снижение заболеваемости в период 2020–2021 гг. и рост в 2022 г. подтверждает регистрационный характер изменений. При условии должного внимания к проблеме эффективного выявления и регистрации случаев ПОИ, в большинстве эндемичных регионов в 2023 г. следует ожидать сохранения заболеваемости клещевыми риккетсиозами в пределах среднесезонных значений. Ослабление внимания к проблеме ПОИ может привести к снижению регистрируемой заболеваемости сибирским клещевым тифом в Красноярском и Забайкальском краях, республиках Тыва и Хакасия, Новосибирской и Амурской областях; снижению заболеваемости АПЛ в Астраханской области. Основная проблема выявления и регистрации заболеваемости КР, объективной оценки и прогнозирования эпидемической ситуации по этой группе инфекций обусловлена отсутствием отечественных сертифицированных диагностических тест-наборов для их лабораторной верификации. Необходимо тесное взаимодействие эпидемиологов и специалистов клинического профиля для установления и регистрации случаев КР на основании клинико-эпидемиологических данных.

Ключевые слова: клещевые риккетсиозы, сибирский клещевой тиф, астраханская пятнистая лихорадка, заболеваемость, прогноз.

Корреспондирующий автор: Пеньевская Наталья Александровна, e-mail: mail@oniipi.org.

Для цитирования: Пеньевская Н.А., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Блох А.И., Транквилевский Д.В., Савельев Д.А., Штрек С.В., Санников А.В. Обзор эпидемиологической ситуации по клещевым риккетсиозам в 2022 г. в Российской Федерации в сравнении с 2013–2021 гг., прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:35–48. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-35-48

Поступила 13.03.2023. Отправлена на доработку 15.03.2023. Принята к публ. 02.05.2023.

N.A. Pen'evskaya^{1,2}, N.V. Rudakov^{1,2}, S.N. Shpynov^{1,2}, A.I. Blokh^{1,2}, D.V. Trankvilevsky³,
D.A. Savel'ev^{1,2}, S.V. Shtrek^{1,2}, A.V. Sannikov¹

**Review of Epidemiological Situation on Rickettsioses in the Russian Federation in 2022
as Compared with 2013–2021, Forecast for 2023**

¹Omsk Research Institute of Natural-Focal Infections, Omsk, Russian Federation;

²Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation;

³Federal Center of Hygiene and Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of the review was to characterize the epidemiological situation on tick-borne rickettsioses (TR) in the Russian Federation in 2022 in comparison with the pandemic years of 2020–2021 and the pre-pandemic period of 2013–2019, to give the forecast for 2023. During 2013–2022, a pattern was observed in the incidence of rickettsiosis of the tick-borne spotted fever group (with the exception of Astrakhan spotted fever – ASF), that is also characteristic of most other natural focal infections (NFIs): a sharp decrease in registered incidence rates in 2020–2021 with the subsequent increase in 2022 almost up to pre-pandemic levels or even exceedance in some regions. The absence of a defining influence of the frequency of contacts of the population with vectors on the decrease in the incidence in the period of 2020–2021 and the rise in the value in 2022 confirms the registration-related nature of the changes. Given due attention to the problem of effective detection and reporting of NFIs, we expect the incidence of tick-borne rickettsioses to remain within the confidence intervals of long-term average values in most endemic regions in 2023. Relaxed vigilance to the problem of NFIs may lead to a decline in the reported incidence of Siberian tick-borne typhus in the Krasnoyarsk and Zabaikalsky Territories, Republics of Tuva and Khakassia, Novosibirsk and Amur Regions; reduction in the incidence of ASF in Astrakhan Region. The main issue in detecting and registration of the tick-borne rickettsiosis incidence, objective assessment and forecasting of the epidemic situation as regards this group of infections is conditioned by the lack of domestic certified diagnostic test kits for laboratory verification of rickettsioses. Close cooperation between epidemiologists and clinicians is required to establish and register cases of TR based on clinical and epidemiological data.

Key words: tick-borne rickettsioses, Siberian tick-borne typhus, Astrakhan spotted fever, morbidity, forecast.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Natalia A. Pen'evskaya, e-mail: mail@oniipi.org.

Citation: Pen'evskaya N.A., Rudakov N.V., Shpynov S.N., Blokh A.I., Trankvilevsky D.V., Savel'ev D.A., Shtrek S.V., Sannikov A.V. Review of Epidemiological Situation on Rickettsioses in the Russian Federation in 2022 as Compared with 2013–2021, Forecast for 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:35–48. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-35-48

Received 13.03.2023. **Revised** 15.03.2023. **Accepted** 02.05.2023.

Pen'evskaya N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7220-4366>
Rudakov N.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9566-9214>
Shpynov S.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4550-3459>
Blokh A.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0756-2271>

Trankvilevsky D.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4896-9369>
Savel'ev D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0920-0100>
Shtrek S.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4509-1212>
Sannikov A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3377-5374>

Клещевые риккетсиозы (КР) – группа облигатно-трансмиссивных природно-очаговых инфекций, вызываемых риккетсиями группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) [1]. В МКБ-10 (mkb-10.com) клещевым пятнистым лихорадкам соответствует группа заболеваний с кодом А77, включающая четыре пятнистые лихорадки с установленными возбудителями: *Rickettsia rickettsia* (А 77.0), *Rickettsia conorii* (А 77.1), *Rickettsia sibirica* (А 77.2), *Rickettsia australis* (А 77.3) – и пятнистые лихорадки, вызываемые другими видами риккетсий: А 77.8 – другие пятнистые лихорадки, А 77.9 – пятнистая лихорадка неуточненная. В 2022 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о вступлении в силу Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11). В нашей стране, согласно распоряжению Правительства РФ от 15.10.2021 № 2900-р, переход на МКБ-11 будет завершён к концу 2024 г. В МКБ-11 (mkb11.online или <https://icd.who.int/>), как и в МКБ-10, в подклассе «Риккетсиозы» выделена группа пятнистых лихорадок, но под другим кодовым обозначением (1 С31), и такие же шесть подгрупп (1 С31.0, 1 С31.1, 1 С31.2, 1 С31.3, 1 С31У и 1 С31.Z соответственно). Кроме того, в МКБ-10 выделена подгруппа «Другие риккетсиозы» (А 79), а в МКБ-11 – «Другие уточнённые риккетсиозы» (1 С3У) и «Риккетсиозы неуточнённые» (1 С3Z).

В форме № 2 государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» предусмотрена регистрация двух нозологических форм риккетсиозов группы КПЛ: «сибирский клещевой тиф» (СКТ), вызываемый *R. sibirica* subsp. *sibirica*, и «астраханская пятнистая лихорадка» (АПЛ) с этиологическим агентом *R. conorii* subsp. *caspia*.

В течение 2012–2021 гг. СКТ в РФ ежегодно регистрировали в субъектах Уральского, Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (УФО, СФО и ДФО соответственно). В УФО – это Тюменская область; в СФО – республики Алтай, Тыва и Хакасия (исключение – 2020 г., когда не зафиксировали ни одного случая СКТ), Алтайский и Красноярский края, Иркутская, Кемеровская, Новосибирская области; в ДФО – Республика Бурятия, Забайкальский, Приморский и Хабаровский края; Амурская область и Еврейская автономная область (АО). В Курганской области (УФО) СКТ регистрировали до 2012 г. ежегодно от 1 (в 2003 г.) до 29 (в 2012 г.) случаев в год, с 2013 по 2021 г. регистрация СКТ была прекращена. В Омской области (СФО) единичные случаи СКТ зарегистрированы в 2014–2017 и 2019 гг.

По среднемноголетним показателям заболеваемости СКТ регионы значительно различаются между собой, что позволило выделить среди них субъекты очень высокой и высокой степени эпидемической опасности (Республика Алтай, Алтайский край, Республика Тыва), выше средней эпидемической опасности (Республика Хакасия, Хабаровский край, Еврейская АО), средней эпидемической опасности (Приморский, Красноярский, Забайкальский края, Иркутская, Новосибирская и Амурская области, Республика Бурятия) и низкой степени эпидемической опасности (Тюменская, Кемеровская, Курганская и Омская области) [2].

Астраханскую пятнистую лихорадку на протяжении последних десяти лет фиксировали только на территории Южного федерального округа (ЮФО): ежегодно – в Астраханской области; с 2013 до 2019 г. включительно – в Республике Калмыкия; в отдельные годы единичные завозные случаи – в г. Москве (2017–2019 гг.), Республике Дагестан (2019 и 2020 гг.), Белгородской области (2015 г.), г. Санкт-Петербурге (2013 г.).

На территории Крыма еще в 1936–1938 гг. были обнаружены очаги марсельской (средиземноморской) лихорадки [3], вызываемой *R. conorii* subsp. *conorii*, однако эта нозология отсутствует в форме № 2 государственной статистической отчетности. Поэтому с момента вхождения Республики Крым и г. Севастополя в состав РФ (2014 г.) случаи КР на этих территориях регистрируют в разделе «Риккетсиозы» формы № 2. Как следует из информации, поступившей из Межрегионального управления Роспотребнадзора по Республике Крым и г. Севастополю в Референс-центр по мониторингу за риккетсиозами ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, в указанном регионе в настоящее время в качестве риккетсиозов учитывают заболевания с диагнозами «марсельская лихорадка» и «клещевой риккетсиоз неуточнённый». Диагнозы основаны на клинико-эпидемиологических данных, поскольку молекулярно-биологическая верификация этиологических агентов в материале от больных недоступна. Вместе с тем, согласно данным литературы, заражённость иксодовых клещей *R. conorii* (по результатам ПЦР) на территории Крыма варьирует от 21 до 50 % [4]. Кроме ДНК *R. conorii* subsp. *conorii*, в иксодовых клещах, собранных на Крымском полуострове, выявлена также ДНК *R. massiliae*, *R. sibirica* subsp. *mongolotimonae*, *R. slovaca*, *R. aeschlimannii*, *R. monacensis*, *R. helvetica*, *R. raoultii* [5, 6].

Эпидемическая значимость клещевых риккетсиозов и их место среди других клещевых трансмиссивных инфекций (КТИ) в РФ остаются недооцененными в связи с сохраняющимися трудностями лабораторной верификации и значительным геновидовым многообразием риккетсий группы КПЛ, циркулирующих в природных очагах Сибири и Дальнего Востока [7, 8]. В подавляющем большинстве случаев диагноз устанавливают на основании клинической картины и эпидемиологических данных. Тем не менее, несмотря на то, что количество субъектов РФ, эндемичных по КР, почти в 3 раза меньше числа субъектов, эндемичных по клещевому энцефалиту (КЭ), ежегодное число случаев КР лишь незначительно уступает, а в некоторые годы (например, 2018–2020 гг.) превосходит количество случаев КЭ [2].

Анализ динамики регистрируемой заболеваемости клещевыми трансмиссивными и другими природно-очаговыми инфекциями (ПОИ) в РФ в период напряженной и нестабильной эпидемической ситуации по COVID-19 (2020–2021 гг.) в сравнении с допандемическим периодом (2012–2019 гг.) выявил значительное (в ряде регионов – многократное) снижение регистрируемой заболеваемости по всем природно-очаговым инфекциям в 2020–2021 гг. Результаты сравнительного изучения динамики показателей заболеваемости и показателей, характеризующих активность природных очагов КТИ (обращаемость населения по поводу присасывания клещей, зоолого-энтомологические данные, уровень зараженности переносчиков), позволили заключить, что резкое снижение заболеваемости ПОИ в 2020–2021 гг. во многом обусловлено перераспределением объемов оказания стационарной и амбулаторной медицинской помощи в пользу больных COVID-19 и снижением эффективности выявления других заболеваний, в том числе инфекционных [2]. Регистрационное искажение истинной картины эпидемического проявления активности природных очагов КТИ в 2020–2021 гг. могло предопределить неточности прогнозирования по динамическим рядам заболеваемости, включающим данные годы.

Цель обзора – охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию по клещевым риккетсиозам в Российской Федерации в 2022 г. в сравнении с 2020–2021 гг. и допандемическим периодом 2013–2019 гг., дать прогноз на 2023 г.

Материалы для исследования: данные об абсолютном количестве случаев заболеваний из формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за период 2013–2022 гг.; информация, получаемая Референс-центром ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора по мониторингу за риккетсиозами.

Общие и специальные (по возрасту, месту жительства) показатели заболеваемости [9] и обращаемости населения с «укусами клещами» вычисляли

на 100 тыс. ($^{0/0000}$) среднегодового населения соответствующей группы, используя сведения о численности мужского и женского населения по возрасту и месту жительства из Единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС). По возрасту население анализировали по группам – дети до 17 лет включительно и взрослые старше 17 лет; по месту жительства – жители сельских поселений и городов.

Поскольку с ноября 2018 г. были изменены границы и состав Сибирского и Дальневосточного федеральных округов (Указ Президента РФ от 3 ноября 2018 г. № 632), для наиболее объективной оценки динамики обобщенных по округам показателей на протяжении 2013–2022 гг. заболеваемость и обращаемость населения по поводу нападения клещей в 2013–2018 гг. были пересчитаны на состав СФО и ДФО, соответствующий 2019–2022 гг.

Для вычисления доверительных интервалов (95 % ДИ) использовали следующий подход: при числе событий (заболеваний, смертей), не превышающем 100, вычисление нижней и верхней доверительных границ производилось напрямую из распределения Пуассона, тогда как в остальных случаях пользовались методом Вальда [10].

Для оценки тенденции изменения заболеваемости применяли простую линейную регрессию и рассчитывали линейный темп прироста, значимость изменения проверяли с помощью F-критерия. Для сравнения специальных показателей заболеваемости применяли Z-критерий.

Оценку связи между динамикой изменений обращаемости населения по поводу «укусов клещами» и динамикой изменений уровней заболеваемости населения СКТ в соответствующих регионах проводили с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r).

Во всех случаях проверки статистических гипотез критический уровень статистической значимости (p) принимался равным 0,05.

Для прогнозирования использовали авторскую программу Tick-cast [2], использующую в качестве возможной регрессию с гармоническим компонентом, моделирующим периодические колебания заболеваемости [11].

Заболеваемость природно-очаговыми инфекциями в 2022 г. в сравнении с допандемическим периодом 2010–2019 гг. и «ковидными» 2020–2021 гг.

Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют, что в течение «ковидных» 2020–2021 гг., характеризующихся напряженной и нестабильной эпидемической ситуацией по новой коронавирусной инфекции, регистрируемая заболеваемость по большинству ПОИ снизилась в 2–3 раза, а по туляремии – в 6,8 раза, по лихорадке Ку – в 4,8 раза относительно среднескользящих показателей допандемического периода 2010–2019 гг. В 2022 г. (период относительной стабилизации эпидемической ситуации по COVID-19 и снижения нагрузки на систему здраво-

охранения) заболеваемость ПОИ, за исключением только лептоспироза, приблизилась к допандемическому уровню, увеличившись почти на столько, во сколько снизилась в «ковидный» период (табл. 1).

Эпидемиологическая ситуация по клещевым риккетсиозам группы КПЛ в 2022 г. в сравнении с допандемическим периодом 2013–2019 гг. и 2020–2021 гг. Согласно данным официальной статистики, в 2013–2022 гг. всего зарегистрировано 14113 случаев СКТ, из них в 2022 г. – 1411. Наибольший вклад в заболеваемость СКТ в 2022 г. внесли СФО и ДФО (66,7 и 32,6 % соответственно), вклад УФО был минимален – 0,7 %. В «доковидный» период 2013–2019 гг. регионы СФО обуславливали 77,4 %, ДФО – 22,4 %, а УФО – 0,2 % всех случаев СКТ. В «ковидный» период 2020–2021 гг. участие регионов было иным: СФО – 83,0 %, ДФО – 16,7 %, УФО – 0,3 % от общего количества заболевших СКТ.

Среди субъектов СФО в 2022 г. наибольшие показатели заболеваемости СКТ на 100 тыс. населения зарегистрированы в Республике Алтай (66,35 $\frac{0}{0000}$) и Алтайском крае (20,28 $\frac{0}{0000}$). В остальных субъектах СФО заболеваемость СКТ составила: в Республике Тыва – 14,13 $\frac{0}{0000}$, Новосибирской области – 6,44 $\frac{0}{0000}$, Республике Хакасия – 3,79 $\frac{0}{0000}$, Иркутской области – 2,55 $\frac{0}{0000}$, Красноярском крае – 0,81 $\frac{0}{0000}$, Кемеровской области – 0,19 $\frac{0}{0000}$. В Омской области последний случай регистрации СКТ имел место в 2019 г. В Томской области за весь многолетний период наблюдения СКТ не зафиксирован ни разу.

В ДФО по показателям заболеваемости СКТ на 100 тыс. населения в 2022 г. лидируют: Еврейская АО (22,75 $\frac{0}{0000}$), Хабаровский (16,01 $\frac{0}{0000}$) и Приморский (10,52 $\frac{0}{0000}$) края. В Республике Бурятия инцидентность СКТ составила 1,32 $\frac{0}{0000}$, в Амурской области – 0,65 $\frac{0}{0000}$, в Забайкальском крае – 0,19 $\frac{0}{0000}$. В 2022 г. впервые в Республике Саха (Якутия) зарегистрирован один случай сибирского клещевого тифа.

В УФО в 2022 г., как и в предыдущие годы, СКТ зарегистрирован в Тюменской области (0,26 $\frac{0}{0000}$). В Курганской области после 9-летнего перерыва вновь зафиксированы случаи сибирского клещевого тифа (0,74 $\frac{0}{0000}$).

В целом по степени эпидемической опасности в отношении СКТ регионы сохранили позиции, определенные ранее [2].

В динамике заболеваемости СКТ на протяжении 2013–2022 гг. отмечается закономерность, характерная и для других природно-очаговых инфекций: резкое снижение показателей регистрируемой заболеваемости в 2020–2021 гг. с последующим их увеличением в 2022 г. и приближением к показателям допандемического уровня (рис. 1, А). В наибольшей степени эта особенность характерна для ДФО, как для взрослого населения, так и для возрастной группы от 0 до 17 лет (рис. 1, В).

В целом показатель заболеваемости СКТ на 100 тыс. населения по РФ в 2020–2021 гг. составил 61 % от СМП_{2013–2019}, а в 2022 г. – 92 % от СМП_{2013–2019}; по ДФО: в 2020–2021 гг. – 42 % от СМП_{2013–2019}.

Таблица 1 / Table 1

Влияние напряженной эпидемической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации (2020–2021 гг.) на регистрируемую заболеваемость основными природно-очаговыми инфекциями
The effect of tense epidemiological situation on COVID-19 in the Russian Federation (2020–2021) on registered morbidity of key natural-focal infections

Инфекционные заболевания Infectious diseases	Показатели заболеваемости на 100 тыс. населения Morbidity per 100 000 population			Кратность снижения заболеваемости в 2020–2021 гг. относительно 2010–2019 гг. Decrease in incidence in 2020–2021 vs 2010–2019	Кратность повышения заболеваемости в 2022 г. относительно 2020–2021 гг. Increase in incidence in 2022 vs 2020–2021
	СМП* в 2010–2019 гг. Long-term average value 2010–2019	СМП в 2020–2021 гг. Long-term average value 2020–2021	2022 г.		
Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом Hemorrhagic fever with renal syndrome	5,27	2,09	4,77	2,5	2,3
Иксодовые клещевые боррелиозы Ixodidae tick-borne borrelioses	4,99	2,76	4,98	1,8	1,8
Клещевой энцефалит Tick-borne encephalitis	1,62	0,68	1,34	2,4	2,0
Сибирский клещевой тиф Siberian tick-borne typhus	1,07	0,65	0,97	1,7	1,5
Лихорадка Ку Q fever	0,10	0,02	0,11	4,8	5,5
Туляремия Tularemia	0,14	0,02	0,08	6,8	4,0
Бруцеллез впервые выявленный First identified brucellosis	0,27	0,13	0,32	2,1	2,6
Лептоспироз Leptospirosis	0,15	0,06	0,06	2,5	1,0

Примечание: * среднелетний показатель.

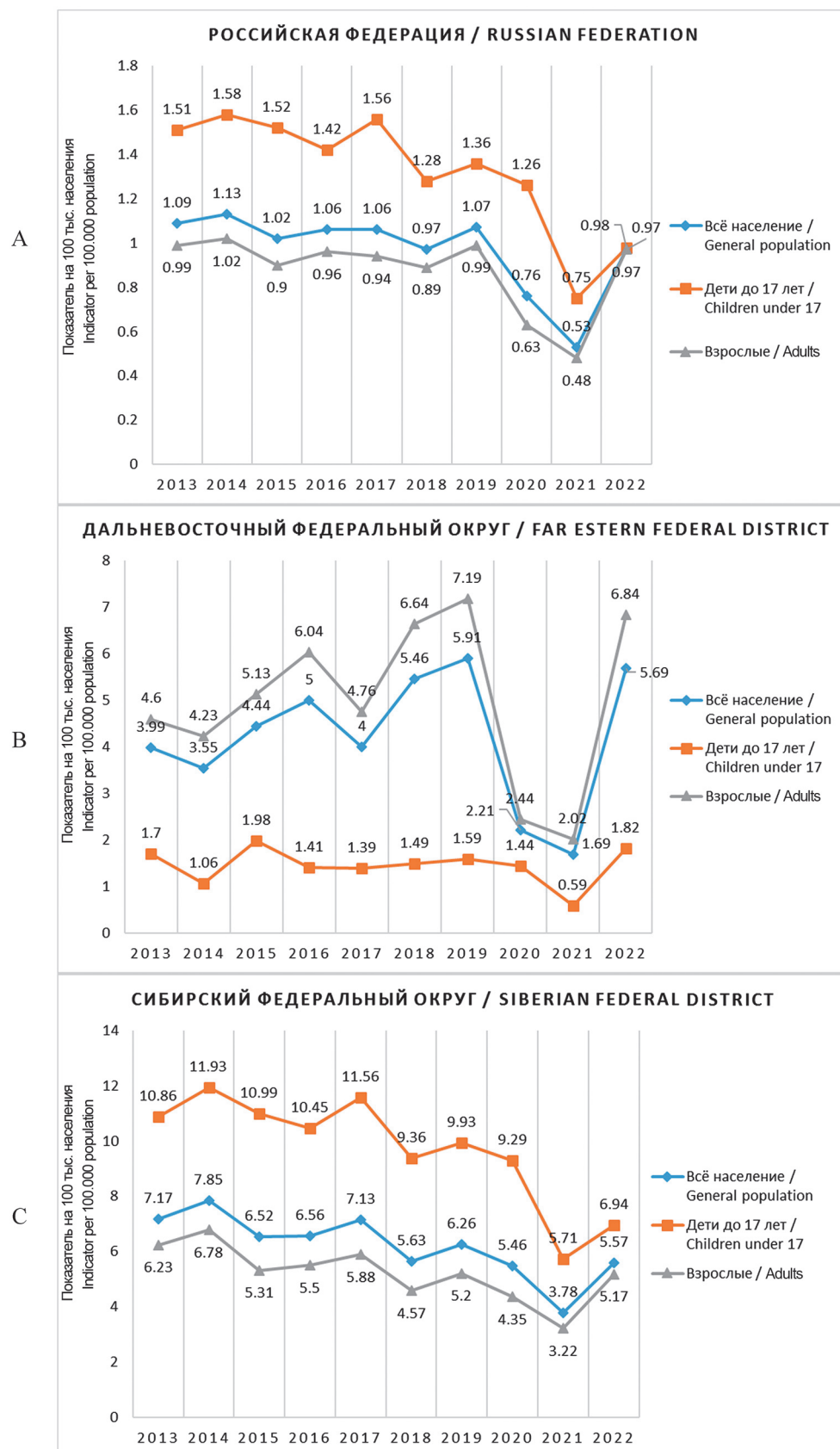


Рис. 1. Динамика заболеваемости сибирским клещевым тифом на территории Российской Федерации (А), Дальневосточного (В) и Сибирского (С) федеральных округов в 2013–2022 гг.

Fig. 1. Dynamics of Siberian tick-borne typhus incidence in the Russian Federation (A), Far Eastern (B) and Siberian (C) Federal Districts in 2013–2022

в 2022 г. – 125 % СМП_{2013–2019}; по СФО: в 2020–2021 гг. – 68 %, а в 2022 г. – 82 % от СМП_{2013–2019}. Показатели обращаемости населения в связи с присасыванием клещей в 2020–2021 и 2022 гг. относительно СМП_{2013–2019} изменялись в значительно меньшей

степени, чем показатели заболеваемости (рис. 2). В целом по РФ показатель обращаемости в 2020–2021 гг. составил 93 % от СМП_{2013–2019}, а в 2022 г. – 97 %; по ДФО в 2020–2021 гг. – 80 %, а в 2022 г. – 97 % от СМП_{2013–2019}; по СФО в 2020–2021 гг. – равен

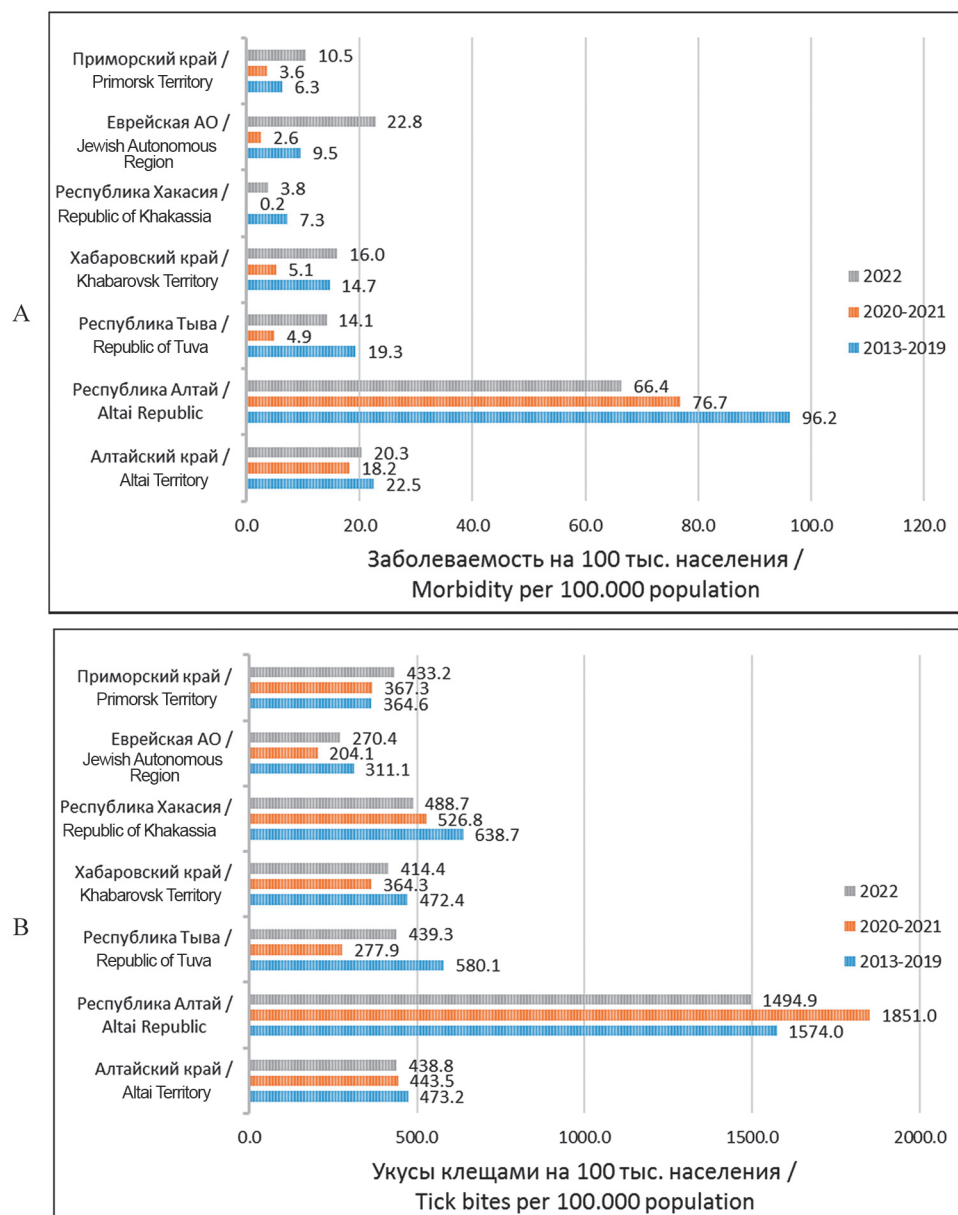


Рис. 2. Динамика заболеваемости сибирским клещевым тифом (А) и обращаемость населения в связи с «укусами клещами» (Б) в наиболее эпидемически значимых субъектах Российской Федерации в 2022 г. в сравнении с периодами 2013–2019 и 2020–2021 гг.

Fig. 2. Dynamics of Siberian tick-borne typhus incidence (A) and demand for medical help due to "tick bites" (B) in the most epidemically significant constituent entities of the Russian Federation in 2022 in comparison with the periods of 2013–2019 and 2020–2021

СМП_{2013–2019}, а в 2022 г. – 92 % от среднесноголетнего показателя «доковидного» периода 2013–2019 гг.

Повышение показателей заболеваемости СКТ в 2022 г. с приближением к допандемическому уровню характерно для большинства наиболее значимых эндемичных регионов (рис. 2) за исключением Республики Алтай, где СМП_{2013–2019} (96,18 ‰) превышает и СМП_{2020–2021} (76,73 ‰), и показатель 2022 г. (66,35 ‰). Важно отметить, что в данном регионе в 2022 г. отмечено статистически значимое ($p < 0,01$) снижение показателя обращаемости населения по поводу присасывания клещей (1494,9 ‰) как по сравнению с СМП «доковидного» периода 2013–2019 гг., так и по сравнению с периодом 2020–2021 гг.

В некоторых субъектах РФ показатели заболеваемости СКТ в 2022 г. даже превысили допандемический уровень: Приморский край (10,52 против 6,30 ‰), Еврейская АО (22,75 против 9,51 ‰) и Хабаровский край (16,01 против 14,68 ‰),

а также Иркутская (2,55 против 2,34 ‰) и Тюменская (0,26 против 0,22 ‰) области. Из них в двух регионах (Приморский край и Тюменская область) в 2022 г. обращаемость населения в связи с нападением клещей превышала среднесноголетние показатели 2013–2019 и 2020–2021 гг. В Еврейской АО, Хабаровском крае и Иркутской области частота контактов населения с клещами (по данным обращаемости населения) после снижения в «ковидный» период вновь увеличилась к 2022 г., хотя и не достигла СМП_{2013–2019}. Аналогичный характер динамики данного показателя отмечен в Алтайском крае, республиках Тыва и Хакасия, Амурской и Иркутской областях, Забайкальском крае. В Новосибирской области, несмотря на приближение показателя заболеваемости СКТ в 2022 г. к допандемическому уровню, обращаемость населения после контакта с клещами в 2022 г. ниже, чем во все предшествующие периоды.

В Кемеровской области заболеваемость СКТ в 2022 г. (0,19 ‰) была ниже, чем в «доковид-

ный» ($0,27 \text{ ‰}_{0000}$) и «ковидный» ($0,21 \text{ ‰}_{0000}$) периоды, тогда как обращаемость населения с «укусами клещами» в период 2013–2019 гг. и 2022 г. была одинаковой, а в 2020–2021 гг. составляла 114 % от СМП_{2013–2019}.

В Красноярском крае, напротив, последовательное снижение обращаемости населения после контакта с клещами с $571,3 \text{ ‰}_{0000}$ (СМП_{2013–2019}) до $428,8 \text{ ‰}_{0000}$ в 2022 г. сопровождалось нарастающим снижением заболеваемости СКТ с $1,99 \text{ ‰}_{0000}$ (СМП_{2013–2019}) до $0,81 \text{ ‰}_{0000}$ в 2022 г. Важно отметить, что на территории Красноярского края в течение последних пяти лет (2017–2022 гг.) зарегистрировано два случая СКТ с летальным исходом, несмотря на то, что этот регион характеризуется средней степенью эпидемической опасности по СКТ (СМП_{2013–2022} составляет $1,70 \text{ ‰}_{0000}$ с 95 % ДИ $1,55 \div 1,85$) и выраженным статистически значимым линейным трендом к снижению показателей заболеваемости населения ($T_{\text{сн}}=10,60 \text{ ‰}$; $R^2=80,52 \text{ ‰}$; $p=0,0004$). Верификация диагноза «сибирский клещевой тиф» была осуществлена с применением фрагментного секвенирования на базе Референс-центра по мониторингу за риккетсиозами ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. Ранее, в 1950-е гг., два случая СКТ со смертельным исходом были описаны также в Красноярском крае, с территории которого в 1936 г. началась регистрация этой инфекции в нашей стране. Учитывая данные факты, необходимо для верификации диагноза СКТ при исследовании материала от больных и образцов аутопсии погибших от клещевых инфекций шире использовать молекулярно-биологические методы наряду с традиционными микробиологическими методами. К сожалению, эффективность диагностики КР значительно сдерживает отсутствие отечественных тест-наборов для серологической диагностики клещевых риккетсиозов группы КПЛ.

В Курганской и Омской областях, характеризующихся низкой степенью эпидемической опасности по СКТ, обращаемость населения в 2020–2021 гг. не уступала таковой в 2013–2019 гг., а в 2022 г. выросла до $740,2$ и $331,1 \text{ ‰}_{0000}$ соответственно. Однако в Курганской области на протяжении периода 2013–2021 гг. случаев СКТ не регистрировали, но в 2022 г. регистрация СКТ возобновилась. В Омской области регистрация СКТ отсутствовала в 2020, 2021 и 2022 гг.

Тем не менее в большинстве наиболее эпидемически значимых по СКТ территорий в 2022 г. показатели заболеваемости этой нозоформой выросли по сравнению с периодом 2020–2021 гг., приблизившись, а в ряде регионов превысив, аналогичные показатели допандемического периода 2013–2019 гг.

Характер изменений показателей заболеваемости СКТ и обращаемости населения с «укусами клещами» в 2022 и 2020–2021 гг. относительно «доковидного» периода 2013–2019 гг. в разных регионах отличается не только по величине, а в некото-

рых случаях и по направленности, что подтверждает отсутствие решающего влияния на заболеваемость изменений частоты контактов населения с переносчиками в период ограничительных мероприятий в связи с COVID-19. Установлено отсутствие значимой корреляционной связи между изменениями обращаемости населения по поводу «укусов клещами» и изменениями заболеваемости СКТ как в фазу снижения заболеваемости в 2020–2021 гг. ($r=0,0052$; $p=0,9826$), так и в фазу восстановления заболеваемости в 2022 г. ($r=0,3587$; $p=0,1204$).

Рост в 2022 г. заболеваемости СКТ и другими ПОИ по сравнению с периодом 2020–2021 гг., вероятно, отражает возвращение работы медицинских организаций (МО) и учреждений Роспотребнадзора к относительно стабильному функционированию после «ковидных» лет, когда мобилизация этих структур была направлена на борьбу с новой коронавирусной инфекцией, что оказало значительное влияние на эффективность выявления, а следовательно, и регистрацию природно-очаговых инфекций и других заболеваний [2].

В то же время стратегия, проводимая Референс-центром по мониторингу за риккетсиозами с момента его создания (2018 г.), позволила с помощью ежегодных научных публикаций по указанной проблеме в журнале «Проблемы особо опасных инфекций» реализовать обратную связь с учреждениями Роспотребнадзора и повысить уровень их взаимодействия с МО в эндемичных по СКТ регионах. Регулярные выпуски информационных писем и аналитических материалов перед началом сезонной заболеваемости КР, консультативная работа, участие сотрудников Референс-центра в научных конференциях и совещаниях позволили актуализировать информацию и акцентировать внимание структур Роспотребнадзора на необходимости усиления эпидемиологического надзора за клещевыми риккетсиозами. Например, благодаря консультативной помощи Референс-центра по мониторингу за риккетсиозами, в Курганской области в 2022 г. после десятилетнего перерыва восстановлена регистрация СКТ в результате повышения эффективности взаимодействия МО и учреждений Роспотребнадзора.

Эпидемиологическая ситуация по астраханской пятнистой лихорадке выглядит иначе, чем по сибирскому клещевому тифу. Всего за 2013–2022 гг. зарегистрировано 2177 случаев, в том числе в 2022 г. – только 41. Основной вклад ($97,8 \text{ ‰}$) в заболеваемость АПЛ вносит Астраханская область – единственный регион, в котором АПЛ регистрируется ежегодно и где начиная с 2013 г. прослеживается выраженный линейный тренд к снижению заболеваемости этой нозологией с $38,0 \text{ ‰}_{0000}$ в 2013 г. до $4,1 \text{ ‰}_{0000}$ в 2022 г. ($T_{\text{сн}}=16,9 \text{ ‰}$; $R^2=78,4 \text{ ‰}$; $p=0,0007$). Возможно, в определенной мере это связано с уменьшением контакта населения с переносчиками в течение 2020–2022 гг.: обращаемость населения по поводу присасывания клещей в Астраханской области за

последние три года снизилась в 3,5 раза: с 365,4 ‰ в 2019 г. до 104,5 ‰ в 2022 г. (в 2020 г. этот показатель составлял 182,2 ‰, в 2021 г. – 195,4 ‰). В Республике Калмыкия с 2020 г. регистрация АПЛ не проводится, обращаемость населения с «укусами клещами» в 2020–2022 гг. снизилась в 2 раза по сравнению с допандемическим периодом.

В отличие от АПЛ, динамика показателей заболеваемости КР в Республике Крым и г. Севастополе характеризуется теми же особенностями, что и динамика заболеваемости СКТ: снижение в 2020–2021 гг. почти в 2 раза с последующим выраженным ростом в 2022 г., когда в г. Севастополе инцидентность КР превысила допандемический среднесезонный показатель 2013–2019 гг. в 2 раза.

Заболеваемость СКТ среди различных групп населения в Российской Федерации в 2013–2022 гг.

В большинстве регионов заболеваемость СКТ среди сельских жителей значительно (от 2 до 8 раз) превышает заболеваемость горожан (табл. 2). При этом в таких регионах обращаемость сельского населения по поводу присасывания клещей ниже, чем городского населения. Только в четырех субъектах (Омская, Курганская, Тюменская и Амурская области) показатели заболеваемости СКТ сельских и городских жителей не имели статистически значимых различий.

Интересно отметить, что показатели заболеваемости СКТ детского и взрослого населения и в СФО, и в ДФО различаются в несколько раз, однако в СФО заболеваемость детей выше, чем среди взрослых, а в ДФО, наоборот, заболеваемость детей значительно ниже, чем взрослых (рис. 1, В и С, табл. 2).

В ДФО на протяжении всего периода 2013–2022 гг. показатели заболеваемости взрослых ежегодно превышали аналогичные показатели среди детей в среднем в 4 раза. При этом в 2013–2019 гг. прослеживался очевидный тренд к росту инцидентности СКТ среди взрослых ($T_{пр.}=7,06\%$; $R^2=66,6\%$; $p=0,0252$), тогда как среди детского населения показатели в этот период оставались на относительно стабильном уровне. После почти трехкратного снижения в 2020–2021 гг. показатель заболеваемости взрослых в 2022 г. достиг 6,84 ‰ (95 % ДИ 6,19÷7,49), что выше СМП_{2013–2019} (5,50 ‰, 95 % ДИ 5,28÷5,72). Показатель заболеваемости СКТ среди детей в 2022 г. составил 1,82 ‰ (95 % ДИ 1,26÷2,55) против СМП_{2013–2019}, равного 1,52 ‰ (95 % ДИ 1,31÷1,73).

Для СФО (рис. 1, С), в отличие от ДФО (рис. 1, В), характерна наиболее высокая заболеваемость СКТ детского населения, ежегодно превышающая заболеваемость взрослых почти в 2 раза. В допандемический период 2013–2019 гг. в СФО намечалась тенденция к снижению заболеваемости СКТ ($T_{сн.}=3,5\%$; $R^2=50\%$), не достигшая, однако, уровня статистической значимости ($p=0,08$). В 2022 г., после заметного снижения в 2020–2021 гг., заболеваемость взрослых в СФО составила 5,17 ‰ (95 % ДИ 4,79÷5,56) против СМП_{2013–2019}, равного

5,64 ‰ (95 % ДИ 5,49÷5,80), а заболеваемость детей – 6,94 ‰ (95 % ДИ 6,11÷7,78) против 10,71 ‰ (95 % ДИ 10,31÷11,11) соответственно.

Превышение инцидентности СКТ среди детского населения в СФО обуславливает, в первую очередь, Республика Алтай, где частота заболеваний СКТ среди детей в 7 раз выше, чем среди взрослых (табл. 2). Еще в 4 субъектах СФО (Иркутская область, Красноярский край, республики Тыва и Хакасия) заболеваемость детей в 2 раза выше, чем взрослых. На других территориях СФО (Алтайский край, Кемеровская и Омская области) нет статистически значимых различий между показателями заболеваемости детского и взрослого населения. И только в Новосибирской области заболеваемость взрослых превосходит заболеваемость детей.

В ДФО на 4 из 6 эндемичных по СКТ территорий показатели заболеваемости взрослых превосходят таковые у детей в 3 раза и более (Амурская область, Еврейская АО, Приморский и Хабаровский край). В Забайкальском крае и Республике Бурятия инцидентность СКТ среди детей в 1,5–2 раза выше, чем среди взрослых.

На территории УФО отсутствуют статистически значимые различия в показателях заболеваемости детского и взрослого населения.

Более высокая заболеваемость СКТ детей, чем взрослых, в СФО и более высокая заболеваемость СКТ взрослых по сравнению с детьми в ДФО обусловлены особенностями хозяйственно-бытовой деятельности населения и удаленностью мест заражения от населенных пунктов в данных регионах. В степных и лесостепных районах СФО, где природные очаги находятся в непосредственной близости от населенных пунктов, дети заражаются и заболевают чаще, чем взрослые. В ДФО и на других территориях с переносчиками *Haemaphysalis concinna* и *Dermacentor silvarum*, тяготеющими к лесостепным и лесным зонам, удаленным от населенных пунктов, взрослые чаще контактируют с переносчиками.

Заболеваемость АПЛ в Астраханской области на протяжении 2013–2022 гг. среди сельского населения в 3 раза выше, чем среди городского, тогда как в Республике Калмыкия, наоборот, заболеваемость горожан в 3 раза выше, чем жителей сельских поселений. В Астраханской области не отмечено значимых различий между показателями заболеваемости АПЛ детей и взрослых. В Республике Калмыкия чаще болеют взрослые.

В Республике Крым частота заболеваний КР одинакова для сельских и городских жителей, а показатели заболеваемости взрослых выше, чем детей. В г. Севастополе также взрослые болеют чаще.

Выявленные различия в риске заражения возбудителями клещевых риккетсиозов среди групп населения различных возрастов и места жительства обусловлены не только особенностями хозяйственно-бытовой деятельности населения и удаленностью мест заражения от населенных пунктов, но также

Таблица 2 / Table 2

Среднемноголетняя заболеваемость КР на территории Российской Федерации в 2013–2022 гг. среди различных групп населения и прогноз на 2023 г., в показателях на 100 тыс. населения (с 95 % ДИ)
 Average long-term incidence of TR in the Russian Federation in 2013–2022 among various population groups and forecast for 2023, per 100 thousand population (with 95 % CI)

Регионы / Regions	Группы населения / Population groups						
	По месту проживания / By residency			По возрасту / By age			
	Жители сельских поселений / Rural	Городские жители / Urban	p*	Дети / Children	Взрослые / Adults	p*	Возрастная группа с наибольшим показателем заболеваемости / Age group with highest indicator
1	2	3	4	5	6	7	8
Сибирский клещевой тиф / Siberian tick-borne typhus							
РФ / Russian Federation	2,40 (2,35–2,45)	0,47 (0,46–0,49)	<0,0001	1,32 (1,28–1,36)	0,88 (0,86–0,89)	<0,0001	Дети / Children
СФО / Siberian Federal District	17,36 (16,98–17,75)	2,29 (2,21–2,38)	<0,0001	9,67 (9,36–9,99)	5,23 (5,11–5,36)	<0,0001	Дети / Children
Алтайский край / Altai Territory	35,67 (34,51–36,83)	10,55 (10,00–11,11)	<0,0001	20,71 (19,42–21,99)	21,67 (21,00–22,34)	0,1963	Нет различий / There are no differences
Иркутская область / Irkutsk Region	6,54 (5,84–7,24)	0,99 (0,85–1,13)	<0,0001	3,73 (3,23–4,24)	1,70 (1,51–1,89)	<0,0001	Нет различий / There are no differences
Кемеровская область / Kemerovo Region	0,55 (0,34–0,85)	0,20 (0,15–0,27)	<0,0001	0,23 (0,12–0,39)	0,26 (0,20–0,34)	0,6693	Нет различий / There are no differences
Красноярский край / Krasnoyarsk Territory	5,24 (4,68–5,80)	0,66 (0,55–0,76)	<0,0001	2,97 (2,54–3,40)	1,35 (1,20–1,50)	<0,0001	Дети / Children
Новосибирская область / Novosibirsk Region	19,52 (18,38–20,65)	2,87 (2,65–3,10)	<0,0001	5,70 (5,07–6,32)	6,56 (6,22–6,89)	0,0232	Взрослые / Adults
Омская область / Omsk Region	0,08 (0,02–0,19)	0,07 (0,03–0,13)	0,9232	0,02 (0,0006–0,14)	0,08 (0,05–0,14)	0,2047	Нет различий / There are no differences
Республика Алтай / Altai Republic	112,47 (107,18–117,77)	32,54 (28,09–36,98)	<0,0001	222,90 (211,49–234,30)	31,09 (28,28–33,90)	<0,0001	Дети / Children
Республика Тыва / Republic of Tuva	20,91 (18,58–23,25)	11,52 (9,93–13,11)	<0,0001	23,52 (20,76–26,28)	11,32 (9,86–12,78)	<0,0001	Дети / Children
Республика Хакасия / Republic of Khakassia	12,17 (10,48–13,85)	2,54 (2,05–3,11)	<0,0001	10,66 (8,85–12,46)	3,92 (3,31–4,52)	<0,0001	Дети / Children
ДФО / Far Eastern Federal District	5,45 (5,15–5,76)	3,72 (3,57–3,88)	<0,0001	1,45 (1,27–1,62)	4,99 (4,82–5,16)	<0,0001	Взрослые / Adults
Амурская область / Amur Region	1,43 (1,01–1,97)	1,15 (0,88–1,48)	0,3004	0,40 (0,16–0,82)	1,49 (1,20–1,82)	0,0003	Взрослые / Adults
Еврейская АО / Jewish Autonomous Region	11,70 (8,93–15,06)	8,38 (6,76–10,26)	0,0429	3,80 (2,08–6,37)	11,08 (9,24–12,92)	<0,0001	Взрослые / Adults

Окончание табл. 2 / Ending of table 2

1	2	3	4	5	6	7	8
Забайкальский край / Trans-Baikal Territory	1,93 (1,49–2,45)	0,67 (0,50–0,89)	<0,0001	1,54 (1,11–2,09)	0,92 (0,72–1,15)	0,0072	Дети / Children
Приморский край / Primorsk Territory	10,30 (9,35–11,26)	4,96 (4,60–5,32)	<0,0001	1,71 (1,32–2,19)	7,24 (6,82–7,67)	<0,0001	Взрослые / Adults
Республика Бурятия / Republic of Buryatia	2,31 (1,87–2,83)	1,57 (1,26–1,93)	0,0084	2,86 (2,25–3,60)	1,52 (1,24–1,80)	<0,0001	Дети / Children
Хабаровский край / Khabarovsk Territory	21,61 (19,75–23,48)	11,02 (10,40–11,65)	<0,0001	2,53 (1,97–3,21)	15,58 (14,82–16,33)	<0,0001	Взрослые / Adults
УФО / Ural Federal District	0,13 (0,09–0,19)	0,008 (0,003–0,02)	<0,0001	0,03 (0,02–0,06)	0,03 (0,02–0,04)	0,7980	Нет различий / There are no differences
Курганская область / Kurgan Region	0,06 (0,0075–0,22)	0,08 (0,02–0,20)	0,8089	0,06 (0,0014–0,31)	0,07 (0,02–0,17)	0,7956	Нет различий / There are no differences
Тюменская область / Tyumen Region	0,56 (0,37–0,81)	0,04 (0,01–0,10)	<0,0001	0,23 (0,10–0,46)	0,21 (0,13–0,31)	0,7967	Нет различий / There are no differences
Астраханская пятнистая лихорадка / Astrakhan spotted fever							
Астраханская область / Astrakhan Region	37,89 (35,82–39,97)	12,65 (11,80–13,50)	<0,0001	19,55 (17,71–21,39)	21,52 (20,49–22,54)	0,0743	Нет различий / There are no differences
Республика Калмыкия / Republic of Kalmykia	0,73 (0,37–1,31)	2,15 (1,42–3,13)	0,0016	0,61 (0,17–1,56)	1,62 (1,12–2,27)	0,0535	Взрослые / Adults
Риккетсиоз неуточненный (марсельская лихорадка) / Rickettsiosis, unspecified (Marseille fever)							
Республика Крым / Republic of Crimea	1,46 (1,20–1,72)	1,50 (1,25–1,76)	0,8177	0,80 (0,53–1,17)	1,65 (1,43–1,86)	0,0003	Взрослые / Adults
г. Севастополь / Sevastopol	0,00 (0,00–1,34)	1,69 (1,30–2,16)	0,0314	0,40 (0,08–1,16)	1,84 (1,41–2,37)	0,0042	Взрослые / Adults

Примечание: * p – уровень статистической значимости различий.

Note: * p – the level of statistical significance of differences.

разными типами природных очагов, отличающихся ландшафтными характеристиками, составом прокормителей и переносчиков, в разных регионах. В частности, основной резервуар и эпидемически значимые переносчики *R. sibirica* – клещи родов *Dermacentor* (*D. nuttalli*, *D. marginatus*, *D. silvarum*, в меньшей степени *D. reticulatus*) и *Haemaphysalis*, прежде всего *H. concinna*. При этом применительно к эндемичным территориям Сибири и Дальнего Востока число эпидемически значимых переносчиков в природных очагах колеблется от одного-двух (*D. nuttalli* – горные степи Алтая, лесостепи Минусинской и Канской котловин, Тувы, Пред- и Забайкалья; *D. marginatus* и *D. reticulatus* – равнинные степные и лесостепные ландшафты Западно-Сибирской низменности; *D. silvarum* и *H. concinna* – лесостепи Салаира, Кузнецкой котловины, юга Дальнего Востока) до четырех видов (*D. marginatus*, *H. concinna*, *D. silvarum*, *D. reticulatus* – северная лесостепь Алтайского края, Северный Алтай). Прокормители перечисленных видов клещей – мелкие млекопитающие, мышевидные грызуны. Заражение людей происходит во время нахождения в природном очаге.

Переносчики возбудителей АПЛ и марсельской лихорадки – клещи рода *Rhipicephalus* (*Rh. pumilio* и *Rh. sanguineus* соответственно). Основной эпидемиологически значимый фактор – пораженность собак клещами этих видов, чьи клещевые популяции могут быть длительно связаны с одним хозяином-прокормителем, образуя стойкие дворовые (синантропные) микроочаги. Имаго, а особенно, нимфы этих иксодид способны переползать на человека с собак, поверхности почвы или растений, присасываясь и передавая возбудителя.

Прогноз заболеваемости КР на эндемичных территориях Российской Федерации на 2023 г. Учитывая возможное влияние резкого снижения регистрируемой заболеваемости СКТ в 2020–2021 гг. на угол наклона линейного тренда в динамике анализируемого периода 2013–2022 гг., проведено сопоставление особенностей линейных тенденций, рассчитанных по динамическим рядам показателей заболеваемости 2013–2019 и 2013–2022 гг. Установлено, что благодаря значительному росту регистрируемой заболеваемости в 2022 г. характер линейного тренда 2013–2022 гг. мало отличается от такового для периода 2013–2019 гг. Только в двух регионах (Амурская область и Красноярский край) к 2022 г. сформировалась статистически значимая тенденция к снижению, наметившаяся в 2013–2019 гг. В остальных эндемичных по СКТ регионах к 2022 г. линейная направленность и степень соответствия характера колебаний заболеваемости линейной модели были аналогичны допандемическому периоду. В табл. 3 приведены результаты расчетов темпов прироста/снижения показателей заболеваемости с оценкой их статистической значимости для линейной модели за период 2013–2022 гг. и прогнозные значения на 2023 г. с доверительными интервалами,

вычисленными с учетом цикличности проявлений эпидемического процесса.

Статистически значимая линейная тенденция к снижению заболеваемости СКТ за анализируемый период выявлена для Красноярского края ($T_{сн}=10,60\%$; $R^2=80,5\%$; $p=0,0004$), Новосибирской области ($T_{сн}=6,79\%$; $R^2=56,23\%$; $p=0,0125$), Республики Тыва ($T_{сн}=13,14\%$; $R^2=70,38\%$; $p=0,0024$), Республики Хакасия ($T_{сн}=27,29\%$; $R^2=66,23\%$; $p=0,0042$), Амурской области ($T_{сн}=20,47\%$; $R^2=64,28\%$; $p=0,0053$) и Забайкальского края ($T_{сн}=28,10\%$; $R^2=75,52\%$; $p=0,0011$). Поэтому в названных регионах в 2023 г. можно ожидать дальнейшего снижения регистрируемой заболеваемости сибирским клещевым тифом.

Вместе с тем при условии должного внимания к проблеме эффективного выявления и регистрации заболеваний природно-очаговыми инфекциями даже на фоне такой чрезвычайной ситуации, как пандемия COVID-19, в большинстве эндемичных регионов в 2023 г. следует ожидать сохранения заболеваемости СКТ в пределах доверительных интервалов средне-многолетних значений.

Статистически значимой тенденции к увеличению заболеваемости СКТ ни в одном из регионов не выявлено, поэтому при сохранении существующих подходов к эпидемиологическому надзору за клещевыми риккетсиозами обострение эпидемиологической ситуации по этой группе инфекций в 2023 г. маловероятно.

По АПЛ в обоих эндемичных регионах на протяжении 2013–2022 гг. отмечено стремительное снижение регистрируемой заболеваемости: для Астраханской области $T_{сн.}=16,87\%$ ($R^2=78,35\%$; $p=0,0007$), для Республики Калмыкия $T_{сн.}=25,2\%$ ($R^2=69\%$; $p=0,0029$). В Республике Калмыкия регистрация АПЛ прекратилась в 2020 г. Проблемы лабораторной диагностики АПЛ и, возможно, отсутствие настороженности специалистов медицинских организаций в отношении данной нозоформы могут в 2023 г. привести к дальнейшему существенному сокращению регистрации АПЛ в Астраханской области.

Тенденции к изменению показателей заболеваемости КР в Республике Крым и г. Севастополе на протяжении анализируемого периода отсутствуют. При сохранении миграционных процессов на уровне предшествующих лет можно ожидать сохранения заболеваемости клещевыми риккетсиозами на территории Крыма в 2023 г. в пределах среднемноголетних значений.

Основная проблема выявления и регистрации заболеваемости клещевыми риккетсиозами и, соответственно, объективной оценки и прогнозирования эпидемической ситуации по этой группе инфекций заключается в отсутствии отечественных сертифицированных диагностических тест-наборов для их лабораторной верификации. Поэтому необходимо тесное взаимодействие эпидемиологов и

Таблица 3 / Table 3

Тенденции развития эпидемического процесса в эндемичных по КР субъектах Российской Федерации в 2013–2022 гг. и прогноз на 2023 г.
Trends in the epidemic process development in TR-endemic entities of the Russian Federation in 2013–2022 and forecast for 2023

Территории / Territories	Показатели заболеваемости в 2022 г. (95 % ДИ) Morbidity rates in 2022 (95 % CI)	Среднемноголетние показатели заболеваемости СКТ, в 2013–2022 гг., ‰ (95 % ДИ) Average long-term incidence of STT, ‰ (95 % CI)	Темп прироста/ снижения в 2013–2022 гг., % Rate of increment/ decrement in 2013–2022, %	Характеристика линии тренда $y=ax+b$ in 2013–2022 Characteristics of the trend line $y=ax+b$		Прогнозируемые показатели заболеваемости на 2023 г. Estimated morbidity rates for 2023
				коэффициент детерминации (R^2), % the coefficient of determination (R^2), %	p – уровень для коэффициента наклона линии тренда (a) p – level for coefficient slope of the trend line (a)	
1	2	3	4	5	6	7
Сибирский клещевой тиф / Siberian tick-borne typhus						
РФ / Russian Federation	0,97 (0,92–1,02)	0,97 (0,95–0,98)	–4,16	43,97	0,0366	0,74 (0,5–1,09)
СФО / Siberian Federal District	5,57 (5,22–5,93)	6,20 (6,08–6,32)	–4,95	65,24	0,0047	5,03 (3,97–6,38)
Алтайский край / Altai Territory	20,28 (18,43–22,13)	21,47 (20,88–22,07)	–3,18	38,55	0,0514	20,28 (17,55–23,44)
Иркутская область / Irkutsk Region	2,55 (1,94–3,28)	2,18 (1,99–2,36)	–5,28	30,25	0,0995	2,19 (1,15–4,17)
Кемеровская область / Kemerovo Region	0,19 (0,06–0,45)	0,25 (0,20–0,32)	–7,32	24,41	0,1466	0,14 (0,07–0,29)
Красноярский край / Krasnoyarsk Territory	0,81 (0,51–1,21)	1,70 (1,55–1,85)	–10,60	80,52	0,0004	0,62 (0,37–1,03)
Новосибирская область / Novosibirsk Region	6,44 (5,49–7,38)	6,38 (6,09–6,68)	–6,79	56,23	0,0125	5,36 (3,26–8,81)
Омская область / Omsk Region	0,00 (0,00–0,20)	0,07 (0,04–0,12)	–18,11	15,48	0,2607	0,07 (0,01–0,41)
Республика Алтай / Altai Republic	66,35 (55,62–77,07)	89,18 (85,21–93,15)	–0,98	1,30	0,7542	64,63 (42,42–98,48)
Республика Тыва / Republic of Tuva	14,13 (10,38–18,79)	15,82 (14,44–17,19)	–13,14	70,38	0,0024	5,74 (2,13–15,49)
Республика Хакасия / Republic of Khakassia	3,79 (2,31–5,85)	5,50 (4,87–6,13)	–27,29	66,23	0,0042	0,44 (0,06–3,36)
ДФО / Far Eastern Federal District	5,69 (5,17–6,20)	4,19 (4,05–4,33)	–0,68	0,37	0,8678	4,88 (2,16–11,06)
Амурская область / Amur Region	0,65 (0,21–1,51)	1,24 (1,01–1,51)	–20,47	64,28	0,0053	0,19 (0,02–1,49)
Еврейская АО / Jewish Autonomous Region	22,75 (15,85–31,64)	9,43 (7,93–10,92)	3,59	2,92	0,6372	9,98 (2,61–38,1)
Забайкальский край / Trans-Baikal Territory	0,19 (0,02–0,69)	1,07 (0,88–1,27)	–28,10	75,52	0,0011	0,19 (0,05–0,7)
Приморский край / Primorsky Territory	10,52 (9,05–11,99)	6,18 (5,83–6,53)	4,14	11,07	0,3476	9,46 (4,57–19,6)

Окончание табл. 3 / Ending of table 3

1	2	3	4	5	6	7
Республика Бурятия / Republic of Buryatia	1,32 (0,70–2,26)	1,87 (1,60–2,14)	–7,24	39,51	0,0516	1,2 (0,65–2,23)
Хабаровский край / Khabarovsk Territory	16,01 (13,84–18,19)	12,93 (12,32–13,54)	–0,48	0,12	0,9234	17,05 (7,27–39,99)
УФО / Ural Federal District	0,08 (0,04–0,15)	0,03 (0,02–0,04)	19,44	31,96	0,0891	0,21 (0,05–0,83)
Курганская область / Kurgan Region	0,74 (0,27–1,62)	0,07 (0,03–0,15)	27,27	54,55	0,1215	0,46 (0,08–2,64)
Тюменская область / Tyumen Region	0,26 (0,07–0,66)	0,21 (0,15–0,30)	12,08	12,76	0,311	1,02 (0,25–4,08)
Астраханская пятнистая лихорадка / Astrakhan spotted fever						
Астраханская область / Astrakhan Region	4,14 (2,97–5,62)	21,09 (20,19–21,98)	–16,87	78,35	0,0007	2,57 (0,94–7,04)
Республика Калмыкия / Republic of Kalmykia	0,00 (0,00–1,38)	1,38 (0,98–1,90)	–25,2	69,00	0,0029	0,31 (0,19–0,52)
Риккетсиоз неуточненный (марсельская лихорадка) / Rickettsiosis, unspecified (Marseille fever)						
Республика Крым / Republic of Crimea	1,27 (0,81–1,88)	1,48 (1,30–1,66)	2,98	2,03	0,7147	1,28 (0,00–2,86)
г. Севастополь / Sevastopol	3,64 (2,19–5,68)	1,57 (1,21–2,01)	12,76	21,97	0,2031	2,62 (0,60–4,64)

специалистов клинического профиля для установления и регистрации случаев КР на основании клинико-эпидемиологических данных.

В связи с отсутствием средств специфической профилактики клещевых риккетсиозов необходимо усиление работы по снижению риска контактов населения с переносчиками, а следовательно, риска заражения возбудителями КТИ. С этой целью организуют мероприятия по популяционной и индивидуальной противоклещевой защите в соответствии с требованиями СанПиН 3.3686-21.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Parola P., Paddock Ch.D., Socolovschi C., Labruna M.B., Mediannikov O., Kernif T., Abdad M.Y., Stenos J., Bitam I., Fournier P.-E., Raoult D. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013; 26(4):657–702. DOI: 10.1128/CMR.00032-13.
2. Рудаков Н.В., Пенъевская Н.А., Кумпан Л.В., Блох А.И., Шпынов С.Н., Транквиловский Д.В., Штрек С.В. Эпидемиологическая ситуация по риккетсиозам группы клещевой пятнистой лихорадки в РФ в 2012–2021 гг. и прогноз на 2022–2026 гг. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2022; 1:54–63. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-54-63.
3. Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М. Учение о риккетсиях и риккетсиозах. М.: Медицина; 1972. 496 с.
4. Горовенко М.В., Каримов И.З. Актуальные трансмиссивные природно-очаговые инфекции Крыма. *Инфекция и иммунитет.* 2016; 6(1):25–32.
5. Alieva E.E., Bondarenko E.I., Maliy K.D., Shvalov A.N., Verbenets E.A., Gafarova M.T. The role of *Rhipicephalus sanguineus* ticks parasitizing dogs in the spread of tick-borne rickettsiosis pathogens in the city of Sevastopol. *New Microbes New Infect.* 2020; 36:100704. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100704.
6. Гафарова М.Т., Бондаренко Е.И., Малый К.Д., Алиева Э.Э., Евстафьев И.Л., Товпинец Н.Н., Малая Н.К., Кубышкин А.В. Распространенность возбудителей трансмиссивных клещевых риккетсиозов на Крымском полуострове. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2022; 67(3):170–6. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-3-170-176.
7. Пенъевская Н.А., Рудаков Н.В., Абрамова Н.В., Рудакова С.А., Коломенский А.П. Клинико-эпидемиологический анализ результатов выявления антител к различным видам риккетсий у больных с подозрением на клещевую нейронинфекцию в северных районах Омской области. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2009; 91(8):48–53.
8. Рудаков Н.В., Штрек С.В., Блох А.И., Пенъевская Н.А., Щучинова Л.Д. Возможности серологической верификации сибирского клещевого тифа с использованием тест-системы для выявления антител к *Rickettsia conorii*. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019; 64(9):553–9. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-9-553-559.
9. Estève J., Benhamou E., Raymond L. Statistical methods in cancer research. Volume IV. Descriptive epidemiology. *IARC Sci. Publ.* 1994; (128):1–302.
10. Guidelines for Using Confidence Intervals for Public Health Assessment. Washington State Department of Health. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1500/ConfIntGuide.pdf> (дата обращения 01.12.2022).
11. Stoltwijk A.M., Straatman H., Zielhuis G.A. Studying seasonality by using sine and cosine functions in regression analysis. *J. Epidemiol. Community Health.* 1999; 53(4):235–8. DOI: 10.1136/jech.53.4.235.

References

1. Parola P., Paddock Ch.D., Socolovschi C., Labruna M.B., Mediannikov O., Kernif T., Abdad M.Y., Stenos J., Bitam I., Fournier P.-E., Raoult D. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin. Microbiol. Rev.* 2013; 26(4):657–702. DOI: 10.1128/CMR.00032-13.

2. Rudakov N.V., Pen'evskaya N.A., Kumpan L.V., Blokh A.I., Shpynov S.N., Trankvilevsky D.V., Shtrek S.V. [Epidemiological situation on tick-borne spotted fever group rickettsioses in the Russian Federation in 2012–2021, prognosis for 2022–2026]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2022; (1):54–63. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-54-63.
 3. Zdrodovsky P.F., Golinevich E.M. [The Doctrine of Rickettsias and Rickettsioses]. Moscow: "Medicine"; 1972. 496 p.
 4. Gorovenko M.V., Karimov I.Z. [Relevant vector-borne natural-focal infections of Crimea]. *Infektsiya i Immunitet* [Russian Journal of Infection and Immunity]. 2016; 6(1):25–32. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-1-25-32.
 5. Alieva E.E., Bondarenko E.I., Maliy K.D., Shvalov A.N., Verbenets E.A., Gafarova M.T. The role of *Rhipicephalus sanguineus* ticks parasitizing dogs in the spread of tick-borne rickettsiosis pathogens in the city of Sevastopol. *New Microbes New Infect.* 2020; 36:100704. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100704.
 6. Gafarova M.T., Bondarenko E.I., Maliy K.D., Alieva E.E., Evstaf'ev I.L., Tovpinets N.N., Malaya N.K., Kubyshkin A.V. [Prevalence of causative agents of transmissible tick-borne rickettsioses on the Crimean peninsula]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* [Russian Clinical Laboratory Diagnostics]. 2022; 67(3):170–6. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-3-170-176.
 7. Pen'evskaya N.A., Rudakov N.V., Abramova N.V., Rudakova S.A., Kolomensky A.P. [Clinical and epidemiological analysis of the results of detection of antibodies to various types of rickettsia in patients with suspected tick-borne neuroinfection in the northern districts of the Omsk Region]. *Sibirskiy Meditsinsky Zhurnal* [Irkutsk] [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]. 2009; 91(8):48–53.
 8. Rudakov N.V., Shtrek S.V., Blokh A.I., Pen'evskaya N.A., Shchuchinova L.D. [Possibility of serological verification of Siberian tick-borne typhus with the test system for identification of *Rickettsia conorii* antibodies]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* [Russian Clinical Laboratory Diagnostics]. 2019; 64(9):553–9. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-9-553-559.
 9. Estève J., Benhamou E., Raymond L. Statistical methods in cancer research. Volume IV. Descriptive epidemiology. *IARC Sci. Publ.* 1994; (128):1–302.
 10. Guidelines for Using Confidence Intervals for Public Health Assessment. Washington State Department of Health. (Cited 01 Dec 2022). [Internet]. Available from: <https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1500/ConfIntGuide.pdf>.
 11. Stolwijk A.M., Straatman H., Zielhuis G.A. Studying seasonality by using sine and cosine functions in regression analysis. *J. Epidemiol. Community Health.* 1999; 53(4):235–8. DOI: 10.1136/jech.53.4.235.
- Authors:**
 Pen'evskaya N.A., Rudakov N.V., Shpynov S.N., Blokh A.I., Savel'ev D.A., Shtrek S.V. Omsk Research Institute of Natural-Focal Infections; 7, Mira Avenue, Omsk, 644080, Russian Federation; e-mail: mail@oniipi.org. Omsk State Medical University; 12, Lenina St., Omsk, 644080, Russian Federation.
 Trankvilevsky D.V. Federal Center of Hygiene and Epidemiology. 19a, Varshavskoe Highway, Moscow, 117105, Russian Federation. E-mail: gsen@fcgie.ru.
 Sannikov A.V. Omsk Research Institute of Natural-Focal Infections. 7, Mira Avenue, Omsk, 644080, Russian Federation. E-mail: mail@oniipi.org.
- Об авторах:**
 Пен'евская Н.А., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Блох А.И., Савельев Д.А., Штрек С.В. Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций; Российская Федерация, 644080, Омск, проспект Мира, 7; e-mail: mail@oniipi.org. Омский государственный медицинский университет; Российская Федерация, 644080, Омск, ул. Ленина, 12.
 Транквиловский Д.В. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. Российская Федерация, 117105, Москва, Варшавское шоссе, 19а. E-mail: gsen@fcgie.ru.
 Санников А.В. Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций. Российская Федерация, 644080, Омск, проспект Мира, 7. E-mail: mail@oniipi.org.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-49-60

УДК 616.98:578.824.11

Е.М. Полещук¹, Г.Н. Сидоров^{1,2}, Е.С. Савкина¹**Эпизоотолого-эпидемиологическая характеристика бешенства в России в 2019–2021 гг.**¹ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций», Омск, Российская Федерация;²ФГБОУ ВО «Омский государственный педагогический университет», Омск, Российская Федерация

В обзоре представлен анализ эпизоотической и эпидемической ситуаций по бешенству в Российской Федерации в 2019–2021 гг. В этот период отмечено снижение активности эпизоотического процесса до уровня 1990-х гг., характеризующихся перепромыслом лисицы, енотовидной собаки и корсака. На 20 % сократилось число выявленных неблагополучных пунктов, а число зарегистрированных в них больных животных уменьшилось с 18 до 10. С 2018 г. в структуре заболеваний животных доля домашних стала преобладать над дикими, а в 2021 г. удельный вес выявленных случаев бешенства у диких животных был наименьшим (37,9 %) за 11 лет наблюдений (2011–2021 гг.). Ведущая роль в поддержании циркуляции возбудителя бешенства сохранялась за лисицей, определявшей в 2019–2021 гг. 34,8–29,9 % всех заболеваний животных. Енотовидная собака активно поддерживала циркуляцию вируса в европейской части России. С 2012 г. установлена тенденция снижения заболеваемости населения бешенством (Тсн. = –9,5 %), среднескользящий показатель составлял 5 случаев в год. Среди источников гидрофобии преобладали вовлекаемые в эпизоотический процесс собаки и кошки – около 50 % случаев гидрофобии. Неудовлетворительное выполнение правил содержания домашних животных привело к росту заражений людей бешенством от этих животных в 2020–2021 гг. В 2019–2021 гг. установлено участие рукокрылых в заражении людей лиссавирусной инфекцией, что акцентирует внимание на необходимости изучения роли рукокрылых в циркуляции лиссавирусов, в первую очередь на Дальнем Востоке. Риск заражения бешенством сохранялся почти во всех регионах страны. В XXI в. на территории России повсеместно распространены природные очаги инфекции.

Ключевые слова: Российская Федерация, бешенство, эпизоотическая и эпидемическая ситуации.

Корреспондирующий автор: Полещук Елена Михайловна, e-mail: e-poleshchuk@yandex.ru.

Для цитирования: Полещук Е.М., Сидоров Г.Н., Савкина Е.С. Эпизоотолого-эпидемиологическая характеристика бешенства в России в 2019–2021 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:49–60. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-49-60

Поступила 24.10.2022. Отправлена на доработку 10.03.2023. Принята к публ. 14.03.2023.

Е.М. Poleshchuk¹, G.N. Sidorov^{1,2}, E.S. Savkina¹**Epizootiological and Epidemiological Characteristics of Rabies in Russia in 2019–2021**¹Omsk Research Institute of Natural-Focal Infections, Omsk, Russian Federation;²Omsk State Pedagogical University, Omsk, Russian Federation;

Abstract. The review presents an analysis of the epizootic and epidemic situations on rabies in the Russian Federation in 2019–2021. During that period, there was a decrease in the activity of the epizootic process to the level of the 1990s characterized by overhunting of the fox, raccoon dog and corsac. The number of identified potentially hazardous areas declined by 20 %, and the number of sick animals registered in them decreased from 18 to 10. Since 2018, the share of domestic animals has prevailed over wild animals in the structure of animal incidence, and in 2021, the proportion of detected cases of rabies in wild animals was the smallest (37.9 %) over 11 years of observation (2011–2021). The leading role in maintaining the circulation of the rabies pathogen belonged to the fox, which accounted for 34.8–29.9 % of all animal cases in 2019–2021. The raccoon dog actively contributed to the circulation of the virus in the European part of Russia. Since 2012, a downward trend in the incidence of rabies among the population has been established (Tdw. = –9.5 %), the average long-term indicator was 5 cases per year. Dogs and cats that got involved into epizootic process predominated among the sources of hydrophobia – approximately 50 % of the cases. Poor compliance with the rules for keeping pets has led to an increase in human infection with rabies due to the animals in 2020–2021. In 2019–2021, the participation of bats in infecting humans with lyssavirus was established, which draws the attention to the need to study the role of bats in the circulation of lyssaviruses, primarily in the Far East. The risk of rabies infection persisted in almost all regions of the country. In the 21st century, natural foci of infection are ubiquitous in Russia.

Key words: Russian Federation, rabies, epizootic and epidemic situations.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Elena M. Poleshchuk, e-mail: e-poleshchuk@yandex.ru.

Citation: Poleshchuk E.M., Sidorov G.N., Savkina E.S. Epizootiological and Epidemiological Characteristics of Rabies in Russia in 2019–2021. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:49–60. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-49-60

Received 24.10.2022. Revised 10.03.2023. Accepted 14.03.2023.

Poleshchuk E.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8217-5159>

Sidorov G.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8344-7726>

Savkina E.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4434-1734>

Всемирной организацией здравоохранения поставлена задача глобальной ликвидации к 2030 г. гибели людей от бешенства, ассоциированного с собаками. В мире ежегодно регистрируют до 60 тыс. таких случаев, преимущественно в Азии и Африке (до 95 %) [1].

В России активность антропоургических собачьих очагов инфекции и природных очагов, связанных с волками, фиксировали на протяжении всего обозримого периода: с середины XVI до середины XX в. В этих очагах люди заражались бешенством от собак, волков, сельскохозяйственных животных. В литературных и архивных источниках нет сведений об их заражении от других диких животных (лисиц, корсаков, енотовидных собак, шакалов) [2].

К середине XX в. на территории России очаги бешенства городского типа, связанные с собаками, были ликвидированы практически повсеместно. Успешная организация противоэпидемической работы, включающая расширение сети пастеровских станций, обеспечивающих весь комплекс профилактики гидрофобии, ограничение эпизоотий среди собак, способствовали устойчивой тенденции снижения заболеваемости людей [3].

Если в 1902–1924 гг. в России от бешенства умирали 497–1917 человек в год, то к началу 1960-х гг. этот показатель сократился до 25–40 человек. В течение 1960-х гг. эта болезнь была искоренена во многих субъектах страны [2–4].

С середины XX в. произошла смена основного резервуара вируса. Антропоургические очаги «собачьего» и природные очаги «волчьего» бешенства сменились природными очагами «лисийего» бешенства. С этого периода и по настоящее время природные очаги, повсеместно поддерживаемые лисицей, имеют основное эпидемиологическое значение. Наряду с лисицей, в европейской части страны и на Дальнем Востоке в эпизоотический процесс активно вовлекается енотовидная собака. Распространяясь на восток из европейских районов страны, где вид был акклиматизирован в 1930-е гг., он становился активным сочленом эпизоотического процесса на юге Урала и Западной Сибири [5]. В степях и южных лесостепях, наряду с лисицей, эпизоотии поддерживаются корсаком, в зоне тундры – песцом. Волк по-прежнему остается крайне опасным источником инфекции для человека, но самостоятельно циркуляцию вируса не поддерживает. На возможность сохранения на Северном Кавказе очагов собачьего бешенства указывал анализ эпидемиологических данных [6, 7], а также выявленные здесь у собак и сельскохозяйственных животных вирусы «кавказской» филогенетической линии [8–10].

С активизацией природных очагов бешенства, связанных с перечисленными видами диких животных, в ряде субъектов, где гидрофобия была ликвидирована, заболевания начали регистрировать вновь. Источниками заражения человека с 1940-х гг. XX в. и в XXI в. в 95–100 % случаев были лисица,

енотовидная собака, волк и заражаемые ими собака и кошка [2, 7].

С 1980-х гг. и до конца прошлого столетия наибольшее число погибших от гидрофобии отмечено в 1975 г. – 23 человека, а в XXI в. – в 2001 г. – 22 человека. В 2012–2018 гг. ежегодно регистрировали от 2 до 6 погибших от гидрофобии, а средний показатель (4 случая в год) стал самым низким в России за 1886–2018 гг. [7, 11, 12].

Однако риск заражения бешенством актуален для территории всех субъектов страны. Ввиду антропогенной трансформации ландшафтов, миграционной активности населения, миграции диких хищников возможны повсеместный занос и укоренение возбудителя как в популяциях собак, так и в популяциях диких псовых, сопровождаемые периодической активизацией эпизоотий среди всех категорий животных.

Вспышку бешенства среди непривитых собак с высокой плотностью их населения отмечали в 1973 г. в г. Алдане (Якутия), где за короткий срок погибли 4 человека, 108 были госпитализированы. Изолированный активный очаг собачьего бешенства в г. Чите зарегистрирован в 1973–1980 гг., где после контактов с собаками и кошкой погибли 25 человек. Уничтожение собак в срочном порядке позволило ликвидировать эти очаги [2, 13, 14].

Трансграничный занос вируса и достаточная плотность населения диких псовых способствовали укоренению стойких очагов инфекции на юге Восточной Сибири и Дальнего Востока в XXI в. [7, 15–17]. Прогноз распространения бешенства в этом регионе, выполненный в 1980-х гг., в значительной мере оправдался, заболеваемость животных регистрировали в пределах ранее обозначенных территорий [18]. Периодическая активизация эпизоотий фиксируется в субъектах Западной Сибири [7].

На фоне расширения в XXI в. нозоареала вируса бешенства, в 2008–2019 гг. в России отмечалась тенденция снижения активности эпизоотического процесса и числа случаев гидрофобии. В 2020–2021 гг. эпидемическая ситуация по бешенству ухудшилась.

Цель – провести анализ эпизоотической и эпидемической ситуаций по бешенству в регионах Российской Федерации в 2019–2021 г. с учетом многолетней динамики.

Заболевания бешенством животных и людей в Российской Федерации за 2019–2021 гг. проанализированы в сравнении с многолетними данными статистической отчетности, полученными от Роспотребнадзора, управлений Роспотребнадзора в субъектах РФ, ФГБУ «Центр ветеринарии», использованы эпидемиологический и статистический методы исследования [19, 20]. Статистическая обработка и графическое оформление выполнены с помощью Microsoft Office 2013: Word, Excel и STATISTICA 6.0. Картографический анализ пространственного распределения зарегистрированных случаев бешенства животных выполнен в ПО «Яндекс.Карты» [21]. На

полученных теплокартах точки отражают числа заболевших животных в неблагополучных пунктах, ранжированные в пределах конкретного года с использованием цветового индикатора.

Эпизоотологическая характеристика. Тенденция снижения активности эпизоотического процесса бешенства, отмечаемая на территории России с 2008 г., сохранялась в 2019–2021 гг. ($T_{сн} = 7,8\%$). Ежегодно регистрировали не более 1600 больных животных, в среднем – 1350. Это в 2,3 раза меньше среднееголетнего показателя за 2001–2021 гг. – (3092 ± 285) случаев (рис. 1).

В 2019 г. зарегистрировали 1274 случая, число неблагополучных пунктов (НП) сократилось в 2 раза относительно 2018 г., составив 1181. В 2020 г. в 1452 НП погибли 1579 животных, показатель оставался в 2 раза меньше среднееголетнего, установленного в течение XXI в. Наименьшее число больных животных за 21-летний период отмечено в 2021 г. – 1199 в 1033 НП, что ниже среднееголетнего в 2,5 раза. Похожую и более благоприятную эпизоотическую обстановку по бешенству в России за 62 года наблюдений (1960–2021 гг.) отмечали только в годы перепромысла лисицы, корсака и енотовидной собаки (1990-е гг.), когда ежегодно регистрировали 840–1200 бешеных животных [7] (рис. 1).

В 2019–2021 гг. наибольшее число НП и заболевших животных, как и ранее, отмечали в Центральном и Приволжском федеральных округах (ФО) РФ. Доля заболевших животных, выявленных в Центральном ФО в указанные годы, составила $(40,3 \pm 1,4)$, $(38,5 \pm 1,2)$ и $(21,5 \pm 1,2)\%$ соответственно, в Приволжском – $(24,9 \pm 1,2)$, $(33,3 \pm 1,2)$ и $(31,6 \pm 1,3)\%$.

Доля заболевших животных в отдельных округах выросла, относительно прошлых лет. Для Сибирского ФО в 2019 г. этот показатель достиг $(12,5 \pm 0,9)\%$, в 2021 г. – $(15,1 \pm 1,0)\%$; для Уральского ФО в 2020 г. – $(10,5 \pm 0,8)\%$, в 2021 г. – $(16,1 \pm 1,1)\%$; для Южного ФО в 2021 г. – $(10,5 \pm 0,9)\%$. Для Дальневосточного ФО, где за последние 11 лет этот показатель не превышал 1 %, в 2019–2021 гг. он уве-

личился до 2,5–3,6 %. Для Уральского, Сибирского и Дальневосточного округов в 2021 г. эти показатели стали самыми высокими за последние 11 лет. Неблагополучие регионов обусловили активность природных очагов на юге Урала и Сибири и занос вируса в Амурскую область с территории Китая.

Для Центрального ФО, напротив, удельный вес зарегистрированных больных животных был наименьшим за последние 11 лет – $(21,5 \pm 1,2)\%$, что в 2,5 раза меньше максимального, установленного за этот период $(54,6 \pm 1,0\%$ в 2017 г.). Для остальных федеральных округов доля зарегистрированных заболевших животных в 2019–2021 гг. не превышала 3,5 %.

В 2021 г. число выявленных больных животных во всех субъектах Центрального ФО, в том числе и ранее длительно неблагополучных, не превышало 40 экз., свидетельствуя об улучшении эпизоотической ситуации в округе.

Как и ранее, в 2019–2020 гг. неблагополучие Российской Федерации по бешенству животных определяли Центральный и Приволжский ФО, на территориях которых, совместно с Северо-Кавказским и Южным ФО, регистрировали 75–80 % всех случаев бешенства животных. В 2021 г. этот показатель сократился до $(65 \pm 1,3)\%$, на фоне увеличения заболеваний животных в Сибири и на Дальнем Востоке.

Наибольшее число больных животных отметили: в 2019 г. – в Московской (107), Челябинской (75), Пензенской (58), Белгородской (52) областях; в 2020 г. – в Саратовской (163), Пензенской (114), Московской (95), Челябинской (68), Владимирской (60), Тамбовской (60), Тверской (57), Смоленской (54), Самарской (53), Тюменской (53) областях; в 2021 г. – в Саратовской (95), Пензенской (86), Тюменской (84), Челябинской (70), Волгоградской (60), Самарской (57), Нижегородской (54) областях, Республике Хакасия (70), Красноярском крае (55).

В начале XXI в. в общей структуре заболеваний животных бешенством в России доля диких

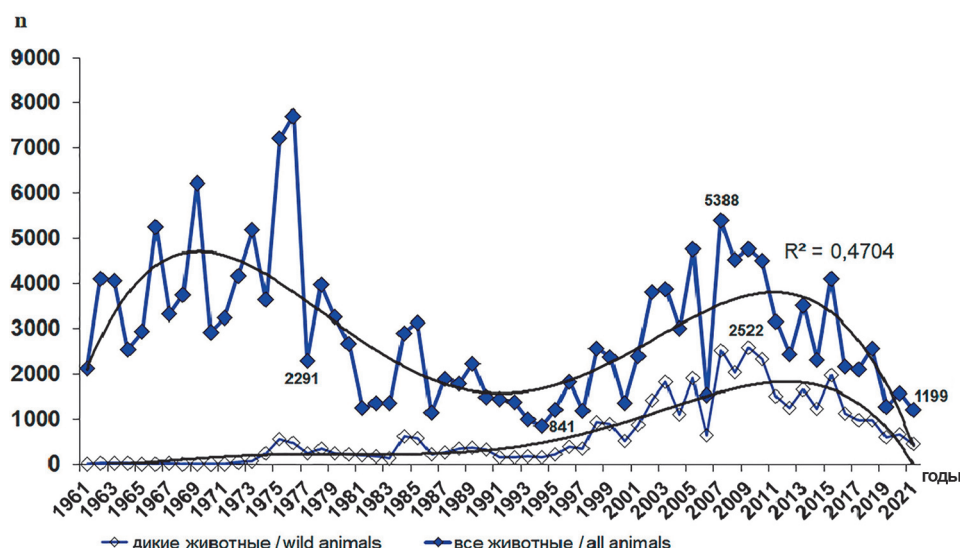


Рис. 1. Динамика заболеваний животных бешенством в России в 1961–2021 гг. (линии тренда – полином 5-го порядка)

Fig. 1. Dynamics of animal infection with rabies in Russia in 1961–2021 (trend curves – 5th order polynomial)

составляла около половины всех случаев и превышала удельный вес случаев бешенства, выявленных у собак и кошек. В 2001–2017 гг. дикие определяли (49,8±0,9) % всех заболеваний животных в стране, тогда как домашние – (36,0±0,9) % ($t=10,6$; $p<0,001$). С 2018 г. ситуация изменилась. В 2018, 2020, 2021 гг. заболевших диких животных отметили меньше, чем домашних, в 2019 г. эти показатели были равны. В 2021 г. установлена наименьшая доля заболевших диких животных (37,9±1,4 %) за последние 11 лет наблюдений (рис. 2).

Ведущая роль в циркуляции возбудителя бешенства сохраняется за лисицей. Этот вид в 2019–2021 гг. определял 34,8–29,9 % всех заболеваний животных (рис. 2). Удельный вес енотовидной собаки составлял 7,9–4,5 %. На остальные виды диких животных (корсак, песец, волк, барсук, шакал и др.) приходилось 3,2–4,2 %. Из домашних животных на собак приходилось 25–27 %, на кошек – 15–20 % всех выявленных случаев бешенства. Среди собак инфекция была установлена у 9–10 % безнадзорных животных, среди кошек – у 16–17 %. От всех зарегистрированных бешеных животных безнадзорные составили 5,4–5,9 % (рис. 2).

Природные очаги определяют неблагополучие России по бешенству уже на протяжении 80 лет. Дикие животные заражают домашних и сельскохозяйственных и вместе с ними представляют опасность для человека. На рис. 3 представлено распределение по территории России выявленных

в 2019–2021 гг. неблагополучных пунктов и число зарегистрированных в них больных животных. В 2019 г. установили 1181 НП, максимальное их число отметили в Московской области (104), в одном пункте выявляли до 12 больных животных. В 2020 г. установили 1452 НП, максимальное их число – в Пензенской области (106), в одном пункте регистрировали до 18 больных животных. В 2021 г. число НП и выявляемых в них больных животных сократилось. Зарегистрировали 1033 НП, максимальное их число зафиксировали в Пензенской (80) и Саратовской (79) областях, в одном НП – до 10 больных животных. Выполненные картограммы демонстрируют территории реального неблагополучия по бешенству животных (рис. 3).

В Центральном ФО в 2019 г. бешенство у животных регистрировали во всех субъектах, а в 2020–2021 гг. исключением была Костромская область. В 2021 г. в ФО выявили 258 больных животных. В Курской, Орловской, Тульской областях, г. Москве отметили только по 1–5 случаев, а максимальный показатель – в Смоленской области – 41 случай.

Улучшение эпизоотической ситуации в 2019 г. наблюдали в Белгородской, Брянской, Воронежской, Курской, Рязанской, Смоленской, Тамбовской, Ярославской, Тульской, Орловской, Липецкой областях; в 2020 г. – в Белгородской, Воронежской, Калужской, Костромской, Курской; а в 2021 г. – повсеместно, за исключением Воронежской области. Число случаев бешенства животных в 2021 г. относи-

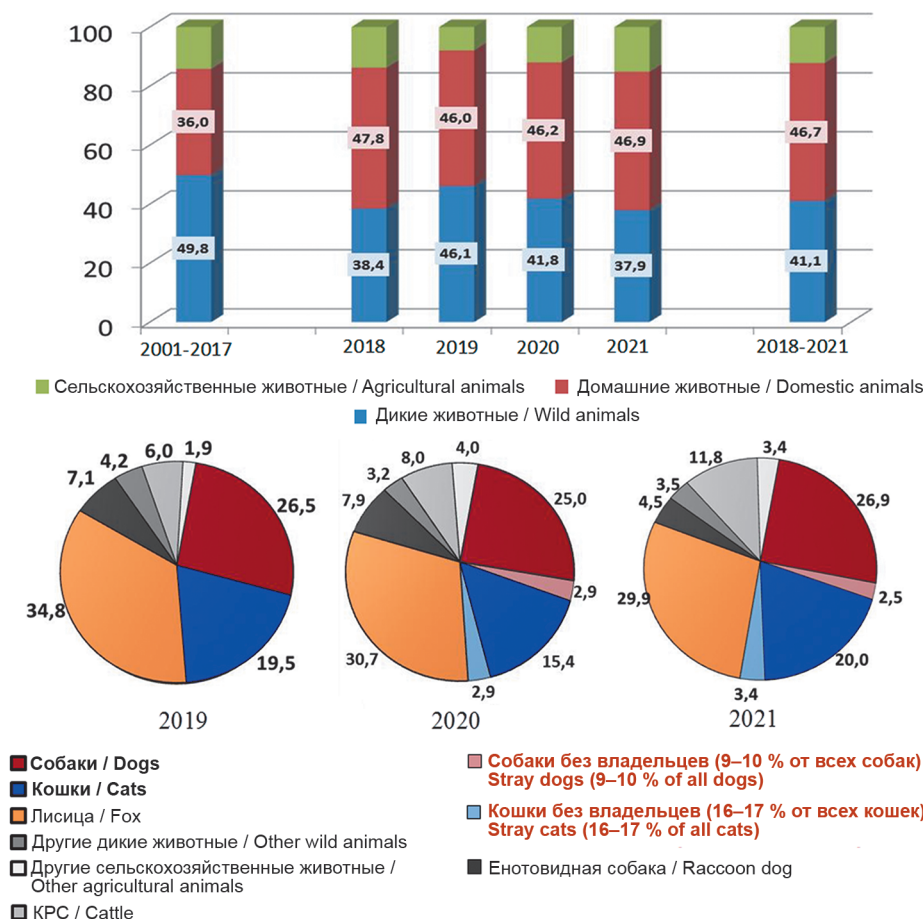


Рис. 2. Удельный вес разных групп и видов животных в общей структуре их заболеваний бешенством на территории Российской Федерации, %

Fig. 2. The proportion of different groups and species of animals in the overall structure of animal rabies incidence in the Russian Federation, %

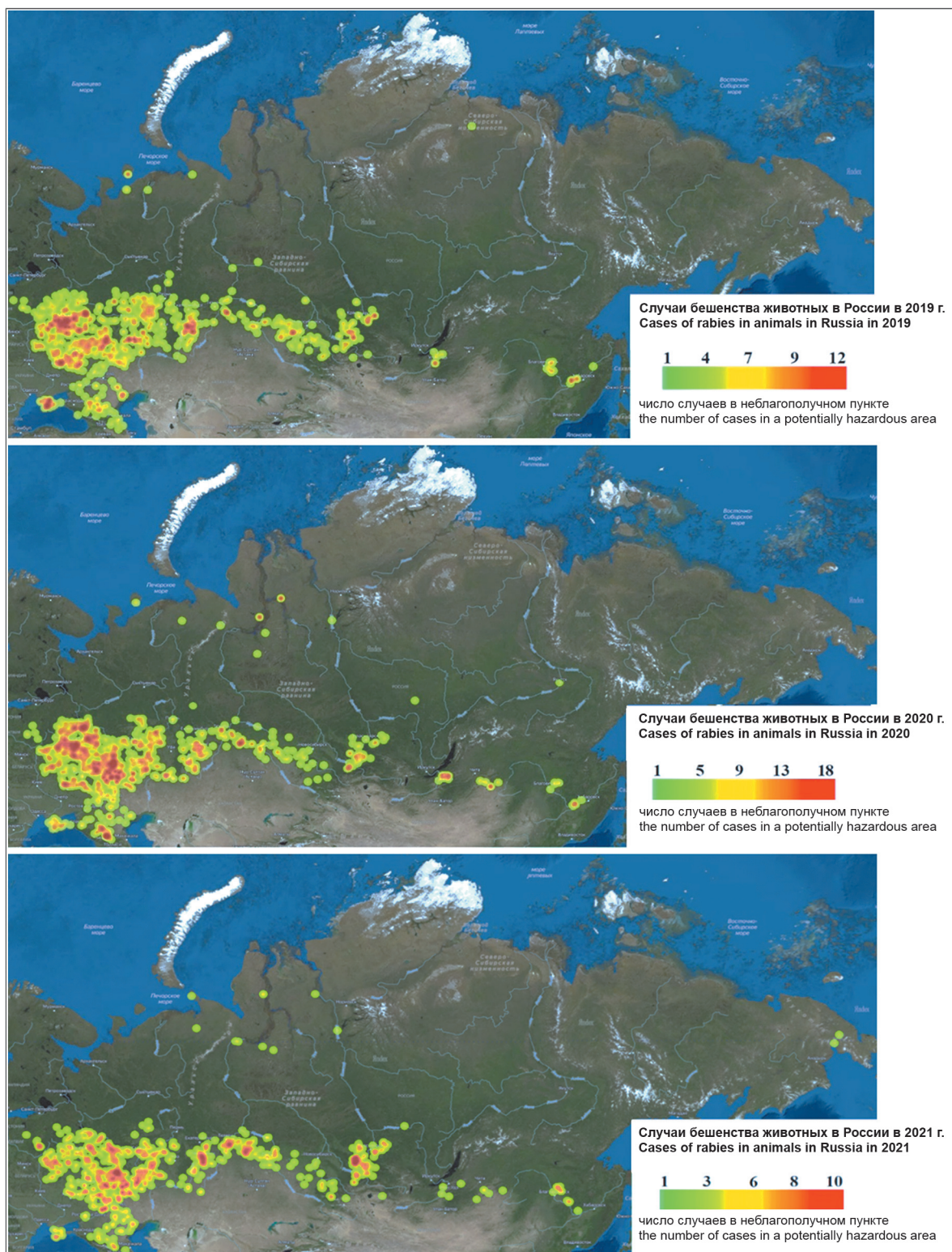


Рис. 3. Картографический анализ распространения бешенства в России в 2019–2021 гг.

Fig. 3. Cartographic analysis of the spread of rabies in Russia in 2019–2021

тельно 2019 и 2020 гг. в ряде субъектов (Белгородская, Курская, Московская, Орловская, Тульская области) сократилось в 4–9 раз. Относительно 2018 г. эта разница еще больше. Так, в 2021 г. в Тульской области выявили в 38, в Орловской – в 56, в Липецкой – в 15 раз меньше больных животных, чем в 2018 г.

В 2019–2020 гг. в этом федеральном округе доли диких и домашних животных в общей структуре заболевших животных практически равны (около 50 %). В 2021 г. заболевания собак и кошек составили $(53,9 \pm 3,1) \%$, диких животных – $(40,7 \pm 3,0) \%$. Практически повсеместно (кроме Калужской,

Смоленской и Тверской областей) бешенство у домашних животных регистрировали чаще, чем у диких, либо в равной степени. В 2019–2021 гг., как и ранее, наибольшую долю среди заболевших животных составили лисицы (23–33 %), енотовидные собаки (8–14 %), домашние собаки (25–28 %) и кошки (15–26 %). В 2019–2020 гг. в Тверской и Ярославской областях, а в 2021 г. в Тверской области бешеных енотовидных собак выявили больше, чем лисиц.

Улучшение эпизоотической ситуации способствовало уменьшению числа ежегодно регистрируемых в округе случаев гидрофобии у людей: в 2019 г. заболевания людей не регистрировали, зафиксированный 1 случай являлся завозным; в 2020 г. отмечены 2 случая (укус лисицы и собаки), в 2021 г. – 1 случай (укус собаки). С начала 2000-х гг. в округе регистрировали от 1 до 9 случаев гидрофобии в год.

В субъектах **Приволжского ФО** в 2019–2021 гг. эпизоотическая ситуация по бешенству варьировала, в 2021 г. на большинстве территорий улучшилась. Неблагополучие сохранялось в Республике Татарстан, Нижегородской, Пензенской, Самарской, Саратовской областях (25 и более заболевших животных). Относительно 2020 г. в Республике Татарстан, Пензенской и Саратовской областях показатели снизились, в Нижегородской области – увеличились.

В 2021 г. в округе установили 379 заболевших животных, из них домашних – $(63,1 \pm 2,4) \%$ ($35,6 \pm 2,4 \%$ у собак), диких – $(25,1 \pm 2,2) \%$. В 2020 г. бешенство домашних животных составило $(55,5 \pm 2,1) \%$, диких – $(30,0 \pm 2,0) \%$, в 2019 г. – $(55,2 \pm 2,7) \%$ и $(37,2 \pm 2,7) \%$ соответственно.

В 2019–2021 гг. на территории округа от гидрофобии погибли три человека после контактов с собакой, кошкой и неустановленным источником. При этом в одном из субъектов, где погиб человек, бешенство выявили только у одной лисицы. На территории региона активен природный очаг бешенства. Домашние животные активно вовлекаются в эпизоотический процесс. Необходимо уделить внимание качеству диагностики в регионе.

В **Южном и Северо-Кавказском ФО** в 2019–2021 гг. бешенство не регистрировали в Чеченской Республике. На Северном Кавказе выявляли 1–9 больных животных в год, кроме Ставропольского края, где относительное улучшение эпизоотической ситуации наблюдали только в 2021 г. В 2021 г. в округах установили 126 и 15 больных животных соответственно, рост показателей отмечен в Астраханской и Волгоградской областях.

Как и ранее, в 2021 г. больных домашних животных здесь фиксировали больше, чем диких (соответственно $56,3 \pm 4,4$ и $23,8 \pm 3,7 \%$, $t=5,5$; $p<0,001$ – в Южном ФО и 8 и 2 случая – в Северо-Кавказском ФО). В Южном ФО в 2019 г. отметили наибольшее число больных волков ($6,3 \pm 2,7 \%$).

На территории округов активны природные очаги инфекции. Активное вовлечение в эпизоотию домашних животных явилось причиной ухудшения в

регионе эпидемической ситуации и гибели от бешенства шести людей за последние два года. Это самые высокие показатели относительно других округов. В Северо-Кавказском ФО источником заражения явились лисица и собака, в Южном – в трех случаях собака, в одном – кошка. Ранее в Северо-Кавказском округе регистрировали гибель людей от бешенства преимущественно после укусов собак, что дало основание полагать наличие здесь самостоятельных антропоургических очагов инфекции, связанных с собаками. Нельзя исключить их отсутствие и в Южном ФО, где ранее людей заражали домашние и дикие животные.

В **Северо-Западном ФО** в 2019–2021 гг. бешенство у диких, домашних и сельскохозяйственных животных продолжали регистрировать в Псковской области и Ненецком автономном округе (АО), в 2021 г. – в Новгородской области (один случай). На остальных, периодически неблагополучных по бешенству территориях больных животных не выявляли. С 2013 г. свободна от инфекции Калининградская область, которая на протяжении длительного времени была неблагополучной и регулярно демонстрировала высокую и очень высокую плотность инфекции (число случаев бешенства у животных на 1000 кв. км). Справиться с инфекцией позволила международная программа оральной вакцинации диких хищников. В целом в Северо-Западном ФО в 2021 г. выявили 17 бешеных животных. Заболевания людей в регионе регистрируют крайне редко, в течение последних трех лет они не зафиксированы.

На юге **Уральского ФО** в 2019–2021 гг. бешенство животных регулярно регистрировали на всех административных территориях. В Ямало-Ненецком и Ханты-Мансийском АО бешенство периодически выявляли у лисиц, песцов, собак и северных оленей. В 2019–2020 гг. заболевшие дикие животные в округе составляли более 50,0 %, домашние – до 37,8 %. В 2021 г. показатели составили $(42,5 \pm 3,5) \%$ и $(33,2 \pm 3,3) \%$ соответственно.

В 2019–2021 гг. обстановка ухудшилась в Тюменской и Челябинской областях. Здесь удельный вес лисиц и енотовидных собак от всех заболевших животных составлял 72,7–51,2 % в Тюменской области и 46,7–35,7 % – в Челябинской. В 2019–2020 гг. в Челябинской области у собак и кошек бешенство стали выявлять так же часто, как и у диких животных, а в 2021 г. – в $(57,1 \pm 5,9) \%$ случаев против $(35,7 \pm 5,7) \%$ соответственно. Случаи гидрофобии не зарегистрированы.

В **Сибирском ФО** в 2021 г. отметили наибольшее число заболевших животных за последние три года – 181 случай. Ситуация осложнилась в Республике Хакасия, Красноярском крае и Омской области, где бешенство у животных регистрировали в 2–3 раза чаще, чем раньше. В Томской области за последние два года инфекция не установлена. В Республике Тыва нерегулярно выявляли больных животных, а в Республике Алтай – 1–7 случаев в год. На протя-

жении почти трех десятилетий оставалась благополучной Иркутская область и с 2016 г. – Кемеровская. В округе отмечены самые высокие показатели удельного веса заболевших диких животных – 59,1–72,3 %. Случаи гидрофобии за 2019–2021 гг. не зарегистрированы.

В Дальневосточном ФО в 2019 г. число случаев бешенства животных сократилось в 4,9 раза относительно 2018 г. В 2019–2021 гг. заболевания не регистрировали в Камчатском, Приморском краях, Магаданской, Сахалинской областях. Нерегулярно больных животных выявляли в Республике Саха (Якутия), Хабаровском крае, Чукотском АО. В Еврейской автономной области в 2021 г. их число сократилось до единичного случая. Улучшилась ситуация в Республике Бурятия, где бешенство диких животных впервые выявили в 2011 г., в 2017–2018 гг. отмечали высокую активность эпизоотического процесса, а в 2021 г. выявили всего трех заболевших животных.

Неблагополучным оставался Забайкальский край, где эпизоотии диких животных после 30-летнего перерыва начали фиксировать в 2014 г., а также Амурская область, где после единичных случаев в 1960–1970-х гг. бешенство у диких, домашних и сельскохозяйственных животных выявили в 2018 г. Молекулярно-генетические данные подтверждают связь вспышек в Амурской области с трансграничным заносом вируса из Китая, а в Забайкальский край и Республику Бурятия –

из Монголии [7, 15–17]. В 2019–2021 гг. заболевшие дикие животные составили 43,3–47,2 %, домашние – 19,4–24,5 %.

С начала XXI в. на территории округа выявляли случаи гибели людей от гидрофобии, причиной которых стали волки, лисы и домашние собаки. В 2019–2021 гг. установлена гибель человека после укуса лисы и три случая гибели людей после укусов летучих мышей: один случай – в Амурской области и два – в Приморском крае.

На территории России, несмотря на снижение активности эпизоотического процесса, в 2021 г. неблагоприятные по бешенству административные регионы страны составили 74,1 % от их общего числа. Не регистрировали бешенство животных лишь в 22 субъектах страны.

Эпидемиологическая характеристика. Случаи гидрофобии в Российской Федерации регистрировали ежегодно. В 1975–2011 гг. в среднем в России выявлен (13 ± 1) случай. С 2012 г. отмечалась тенденция снижения заболеваемости населения ($T_{сн.} = 9,5 \%$) (рис. 4). Если в 2001–2011 гг. в среднем отмечали до (14 ± 1) случаев гидрофобии в год, то в 2012–2018 гг. – 4 (от 2 до 6), а в 2019–2021 гг. – 6 (от 3 до 8). Число ежегодно выявляемых заболеваний людей за 2012–2021 гг. не превышало 10, было наименьшим в 2017 и 2018 гг. (по 2 случая), а среднее многолетний показатель составил (5 ± 1) случай. В 2012–2018 гг. зафиксировали 28 погибших от бешенства, в 2019–2021 гг. – 17.

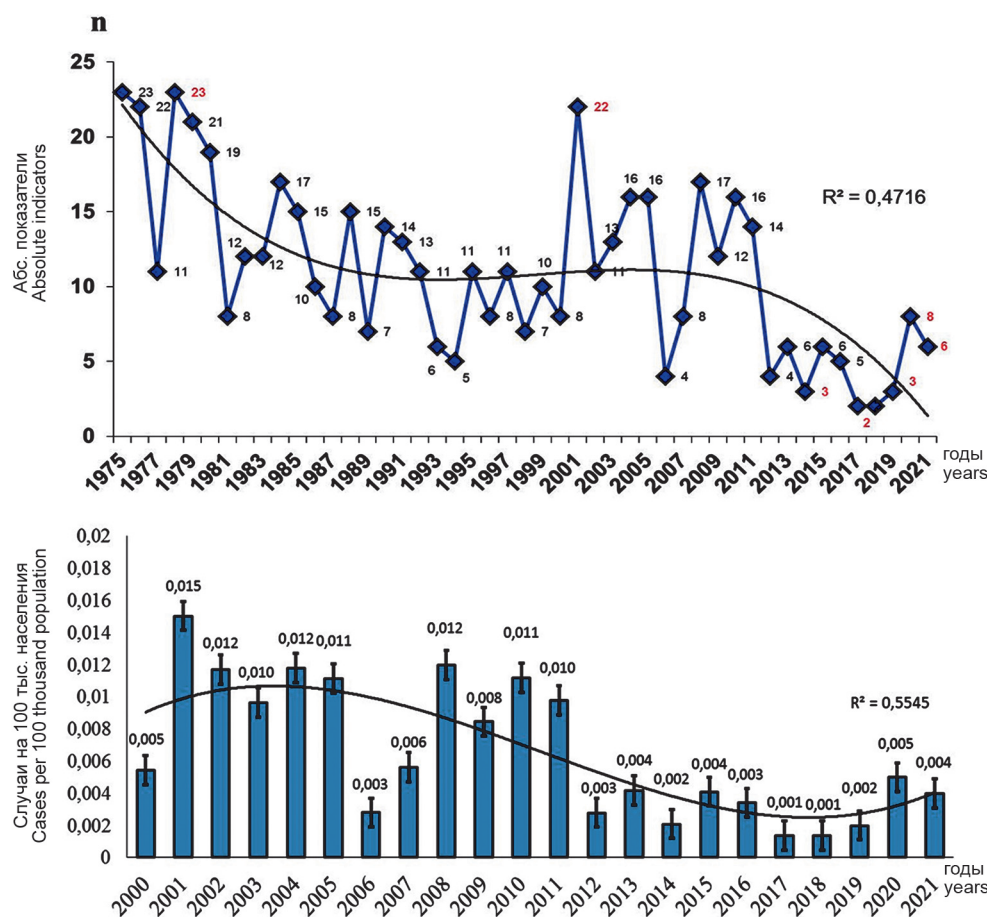


Рис. 4. Динамика заболеваний населения России гидрофобией (линии тренда – полином 3-го порядка), 2000–2021 гг.

Fig. 4. Dynamics of hydrophobia morbidity among the population of Russia (trend curves – 3rd order polynomial), 2000–2021

Многолетние наблюдения свидетельствуют, что основными источниками инфекции для человека на территории России в XXI в. были собаки и кошки, определявшие около 50 % случаев гибели людей. Около 30 % погибших заражались бешенством от лисиц и енотовидных собак (рис. 5). В 2019–2021 гг. собаки и кошки также доминировали в качестве источника гидрофобии. Погибали люди от бешенства и после укусов лисиц.

Нетипичной для Российской Федерации является гибель людей от лиссавирусной инфекции после укусов рукокрылых. За три года выявлено три таких случая, отмеченные на Дальнем Востоке: один – в Амурской области в 2019 г. и два – в Приморском крае в 2019 и 2021 гг. В Амурской области заражение произошло в г. Благовещенске при надевании рабочей рукавицы на даче. Оказавшееся в перчатке рукокрылое укусило мужчину за палец. В Приморском крае в ЗАТО Фокино летучая мышь в гараже укусила пенсионера в шею. Еще один случай зарегистрировали в сентябре 2021 г., снова в Приморском крае: летучая мышь напала на мужчину у реки в с. Заветное и укусила его в губу.

Для подтверждения лиссавирусной инфекции материал от людей, погибших после укусов летучих мышей в Дальневосточном регионе, был направлен

в функционирующий на базе Омского института природно-очаговых инфекций Референс-центр по мониторингу за бешенством. Инфекция подтверждена во всех трех случаях методами люминесцентной микроскопии и Real-time ПЦР, вирусы выделены в биопробе.

Ранее, в 2007 г., случай гибели человека от укуса летучей мыши был зафиксирован также на территории Приморского края и связан с лиссавирусом Иркут [22]. К настоящему времени, вместе с указанными выше случаями, для России стали известны уже пять фактов гибели людей от лиссавирусной инфекции после контактов с летучими мышами: четыре – на Дальнем Востоке и один – в 1985 г. в г. Белгороде [23].

В 2019 г. на фоне снижения числа заболевших животных в стране не регистрировали случаев гидрофобии, связанных с пятью эпидемически значимыми видами (собакой, кошкой, лисицей, енотовидной собакой, волком), которые на протяжении 135 лет (1886–2021 гг.) в разные периоды определяли до 95–100 % случаев гибели людей [2]. Из трех людей, погибших от лиссавирусной инфекции, два человека заразились после укусов летучих мышей (в Амурской области и Приморском крае), а еще один случай явился завозным в Московскую область

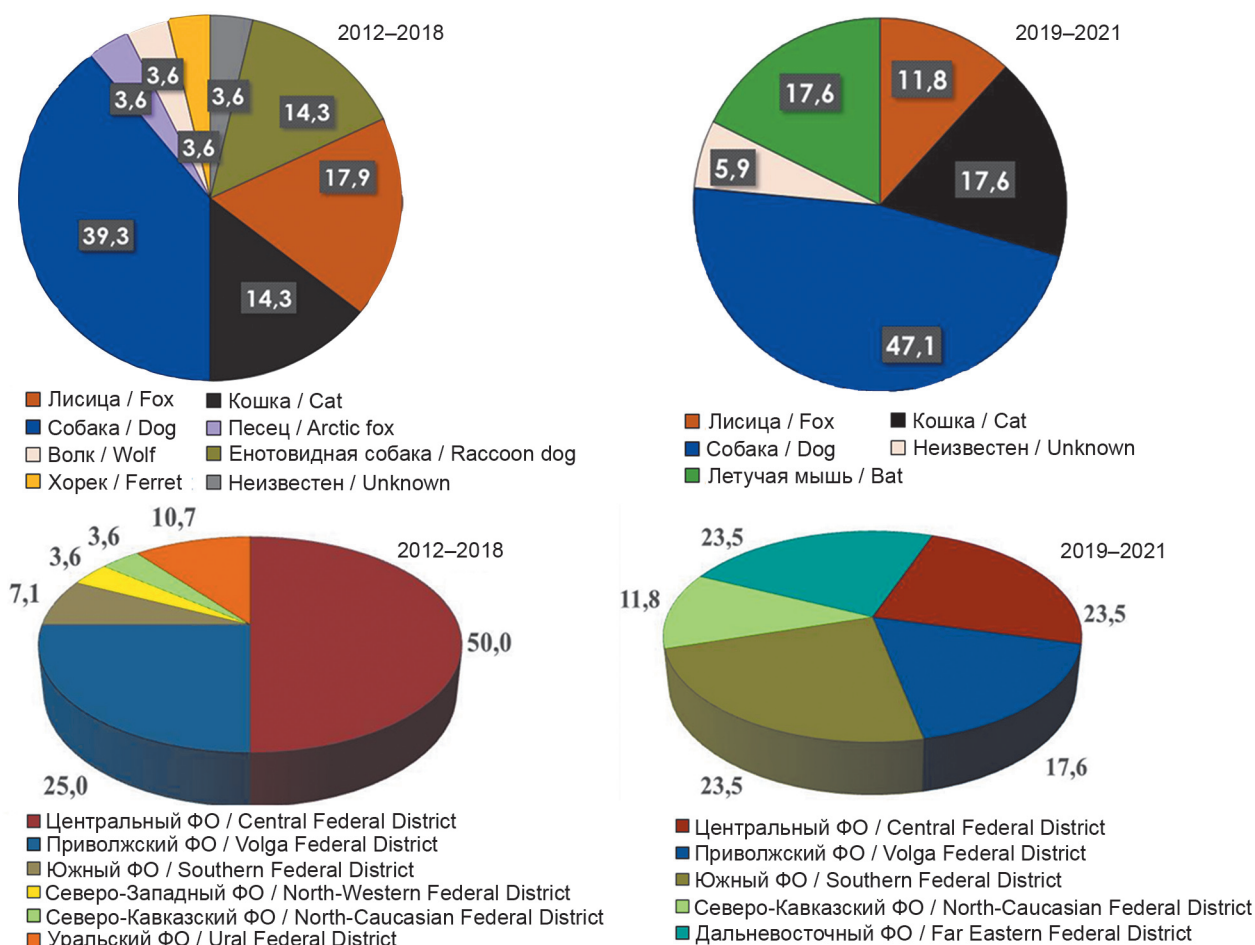


Рис. 5. Распределение случаев гидрофобии по федеральным округам Российской Федерации и источники заражения людей, %
Fig. 5. Distribution of cases of hydrophobia by federal districts of the Russian Federation and sources of human infection, %

из Таджикистана, где человек был укушен собакой. То есть случаев, связанных с типичными хозяевами инфекции, представителями семейства псовых, в 2019 г. не выявляли.

В 2020 г. эпидемическая ситуация ухудшилась, от бешенства погибли 8 человек: в Калужской области – 1 после укуса собаки, в Пензенской области – 2 после контакта с собакой и неизвестным животным, в Волгоградской области – 1 после укуса собаки, в Амурской области – 1 после укуса собаки, в Ярославской области – 1 после укуса лисицы, в Ставропольском крае – 1 после укуса собаки, в Республике Марий Эл – 1 после укуса кошки.

В 2021 г. зарегистрировали 6 погибших от гидрофобии: в Волгоградской области – 2 после укусов собаки и кошки, в Ростовской области – 1 после укуса кошки, в Ярославской области – 1 после укуса собаки, в Ставропольском крае – 1 после укуса лисицы, в Приморском крае – 1 после укуса летучей мыши.

Таким образом, в 2019–2021 гг. в Центральном ФО от бешенства погибли два человека в Ярославской области (источники инфекции: собака и лисица), один человек в Калужской области (источник: собака). В Приволжском ФО два человека погибли в Пензенской области (источники: собака и неизвестный), один человек в Республике Марий Эл (источник: кошка). На Юге России три человека погибли в Волгоградской области (источники: собаки, кошка), два человека в Ставропольском крае (источники: собака, лисица), один человек в Ростовской области (источник: кошка). На Дальнем Востоке два человека погибли в Амурской области (источники: лисица и летучая мышь) и два человека в Приморском крае (источники: летучие мыши) (рис. 5).

В 2019–2021 гг. по-прежнему основной причиной гибели людей от бешенства являлось обращение за медицинской помощью после получения травм от животных – 70,6 %. Из 17 погибших после укусов собак за медпомощью не обратились один взрослый (Амурская область), трое пенсионеров (Калужская, Пензенская области, Ставропольский край), два ребенка (Московская, Волгоградская области). После укусов кошек своевременно не обратились в травмпункт двое взрослых (Волгоградская область, Республика Марий Эл). Пострадавшие не обращались за медпомощью даже в случае неадекватного поведения, агрессивного нападения, скорой гибели животных, которые нанесли травмы.

Так, в Волгоградской области 9-летняя девочка погибла по беспечности взрослых. Обращение за медицинской помощью не последовало после нападения собаки на ребенка и его мать. Погибший на территории Московской области 17-летний юноша не имел повреждений, но ухаживал в Республике Таджикистан за собакой, которая вскоре исчезла. Аналогично поступил и пенсионер из Ставропольского края, на которого набросилась неизвестная собака, загрызшая домашнюю собаку и забежавшая в дом через открытую дверь. Нападение

безнадзорных собак на пенсионеров Калужской и Пензенской областей не было спровоцировано, но обращения за помощью не последовало.

В Республике Марий Эл и Волгоградской области без внимания было оставлено агрессивное нападение домашних кошек. В результате от гидрофобии погибли взрослая женщина и пенсионерка. В Ставропольском крае взрослый мужчина сунул руку в увиденную лисьей нору, получил укус, но за медпомощью не обратился. Пострадавшие не обратились за медицинской помощью во всех случаях после нападения рукокрылых. В случае с гибелью 14-летнего подростка из Пензенской области факт травмы от животного не установлен. Предположительно допускалась возможность контакта ребенка на даче с ежом.

Отказы от антирабического лечения зафиксированы от пенсионеров Ростовской и Волгоградской областей после травм, нанесенных собакой и кошкой, а также от взрослого из Ярославской области после нападения собаки.

В двух случаях медицинская помощь не была оказана должным образом: на территории Амурской области пострадавшей от нападения собаки, вскоре павшей, антирабические препараты не ввели, а пострадавшей от лисицы в Ярославской области не назначили антирабический иммуноглобулин. Вместе с тем с 2018 г. в Амурской области регулярно выявляют случаи заболевания животных. Ярославская область также является неблагополучной по бешенству животных.

За последние три года из числа пострадавших от наземных млекопитающих группу риска, как и ранее, составляли проживающие/пребывающие в сельской местности. Женщин погибло на два человека больше, чем мужчин ($n=17$). Заражению подвергались большей частью взрослые и пенсионеры. Погибли от бешенства три ребенка в возрасте до 17 лет. От рукокрылых пострадали трое мужчин: взрослый и пенсионер в черте города, взрослый в сельской местности.

После укусов летучих мышей наблюдалось отсутствие типичной клинической картины бешенства (гидрофобии, аэрофобии, фотофобии), позволяющей без труда констатировать лиссавирусную этиологию энцефалита. Таким пациентам был поставлен диагноз «энцефалит неясной этиологии». У всех пострадавших заболевание развивалось по типу менингоэнцефалита, осложненного гипертермическим синдромом (до 39–40, 39 и 37,2 °C), интоксикацией, судорожным синдромом, нарушением речи, сознания, с выраженной сердечно-сосудистой, дыхательной и церебральной недостаточностью. Во всех случаях зафиксирован отек мозга. В одном случае отметили отек легких и двустороннюю пневмонию, в другом – выраженные генерализованные миоклонии, опсиклонус, миоклоническую ретракцию век, бульбарный синдром, тетрапарез, тромбоз центральных вен сетчатки обоих глаз, кератоконъюнктивит.

Инкубационный период болезни составил 21 день при укусе за палец руки, 12 дней – при укусе в область шеи, 52 дня – при укусе в губу. Смерть наступила в первом случае на 15-й день от начала болезни, во втором и третьем – на 8-й.

Во всех случаях после укусов собак, кошек, лисиц наблюдалось затрудненное дыхание, нарушение глотания, психомоторное возбуждение, агрессия, слюнотечение, явления гидрофобии и аэрофобии. Травмы были нанесены в область верхних и нижних конечностей (голень, кисть, пальцы кисти, предплечье). Инкубационный период после укусов собак составлял 40–208 дней, клинический – 4–16; после укусов кошек – 30–120 и 3–14 дней соответственно; после укусов лисиц – 30–120 и 2–6 дней соответственно.

Таким образом, в 2019–2021 гг. в России отмечено улучшение эпизоотической ситуации по бешенству, в 2021 г. зарегистрировано наименьшее число случаев бешенства у животных за последние 11 лет, что соответствует показателям 1990-х гг., когда повсеместно фиксировали снижение активности эпизоотий, связанное с перепромыслом лисицы, енотовидной собаки и корсака. Сократилось число выявленных неблагополучных пунктов (на 20 %), а также число зарегистрированных в них больных животных (с 18 до 10). Ситуация улучшилась в регионах Центрального ФО страны, но несколько осложнилась в Южном ФО, на юге Сибирского и Дальневосточного ФО. Преобладание удельного веса домашних животных над дикими в общей структуре их заболеваний, отмечаемое с 2018 г., в 2021 г. составило 9 % ($t=4,4$, $p<0,001$). В 2021 г. доля диких животных ($37,9\pm 1,4$ %) в общей структуре заболеваний была наименьшей за последние 11 лет наблюдений. Ведущая роль в поддержании циркуляции возбудителя бешенства сохранялась за лисицей, определявшей в 2019–2021 гг. 34,8–29,9 % всех заболеваний животных. Енотовидная собака активно поддерживала циркуляцию вируса в европейской части России.

Картограммы распределения зарегистрированных случаев бешенства у животных в 2019–2021 гг. демонстрируют территории реального неблагополучия по бешенству в России, нуждающиеся в проведении целенаправленных профилактических мероприятий, в том числе оральной вакцинации диких животных. Периодическое выявление рабической инфекции на тех или иных благополучных территориях свидетельствует о наличии условий для циркуляции вируса и эпидемиологического риска по бешенству в регионе, даже при отсутствии выявления случаев заболеваний среди животных в конкретный временной интервал. Сохранение высокого риска заражения людей бешенством, практически на всей территории страны, требует своевременных профилактических мероприятий и возможности оказания антирабической помощи населению в достаточном объеме.

С 2012 г. в нашей стране отмечается выраженная тенденция снижения заболеваемости населения

бешенством ($T_{сн.} = -9,5$ %). Рост числа заболеваний людей в 2020–2021 гг. явился следствием неудовлетворительного выполнения правил содержания домашних животных, собаки и кошки определили 64,7 % случаев гибели людей.

Необращение за медицинской помощью после получения травм от животных, отказы от лечебно-профилактической иммунизации свидетельствуют о недостаточной разъяснительной работе, проводимой медицинским персоналом с пациентами, и санитарно-разъяснительной работе с населением. Нарушение порядка оказания медицинской помощи указывает на необходимость подготовки кадров и формирования достаточного объема средств лечения и профилактики.

Участие рукокрылых в циркуляции лиссавирусов на Дальнем Востоке требует изучения, а случаи нанесения ими травм населению необходимо регистрировать. Выявление лиссавирусов в образцах от людей с диагнозом «энцефалит неясной этиологии», когда в клинической картине заболевания отсутствовали типичные для бешенства гидрофобия, фотофобия и аэрофобия, указывает на обязательность исследования патологического материала на лиссавирусы в случае наступления гибели в течение 10–15 дней с момента заболевания.

В XXI в. на территории России повсеместно распространены природные очаги инфекции. Наличие на юге страны антропоургических собачьих очагов требует изучения и подтверждения. Тем не менее вовлекаемые в эпизоотический процесс собаки и кошки определяли около 50 % случаев гидрофобии. Профилактические мероприятия должны быть направлены на освобождение населенных пунктов от безнадзорных животных и оздоровление популяций диких псовых.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Zero by 30: the global strategic plan to end human deaths from dog-mediated rabies by 2030. – World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Organisation for Animal Health (OIE), 2018. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272756/9789241513838-eng.pdf> (дата обращения 24.08.2022).
2. Сидоров Г.Н., Полещук Е.М., Сидорова Д.Г. Изменение роли млекопитающих в заражении людей бешенством в России за исторически обозримый период в 16–21 веках. *Зоологический журнал*. 2019; 98(4):437–52. DOI: 10.1134/S0044513419040159.
3. Селимов М.А. Бешенство. М.: Медицина; 1978. 336 с.
4. Черкасский Б.Л. Эпидемиология и профилактика бешенства. М.: Медицина; 1985. 288 с.
5. Савкина Е.С., Полещук Е.М., Сидоров Г.Н. Бешенство и его распространители в Омской области в начале XXI века. *Актуальные вопросы ветеринарной биологии*. 2021; 3:3–8. DOI: 10.24412/2074-5036-2021-3-3-8.
6. Кузьмин И.В., Сидоров Г.Н., Ботвинкин А.Д., Рехов Е.И., Полещук Е.М. Бешенство на юге Западной Сибири в 1990–2000 гг.: вопросы и поиск решения. *Ветеринарная патология*. 2002; 1:92–100.

7. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н. Анализ особенностей эпизоотолого-эпидемической ситуации и риск заражения бешенством в Российской Федерации в начале XXI века. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 4:16–25. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-16-25.
8. Metlin A.E., Rybakov S., Gruzdev K., Neuvonen E., Huovilainen A. Genetic heterogeneity of Russian, Estonian and Finnish field rabies viruses. *Arch. Virol.* 2007; 152(9):1645–54. DOI: 10.1007/s00705-007-1001-6.
9. Чупин С.А., Чернышова Е.В., Метлин А.Е. Генетическая характеристика полевых изолятов вируса бешенства, выявленных на территории Российской Федерации в период 2008–2011 гг. *Вопросы вирусологии*. 2013; 58(4):44–9.
10. Deviatkin A.A., Lukashev A.N., Poleschchuk E.M., Dedkov V.G., Tkachev S.E., Sidorov G.N., Karganova G.G., Galkina I.V., Shchelkanov M.Y., Shipulin G.A. The phylodynamics of the rabies virus in the Russian Federation. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0171855. DOI: 10.1371/journal.pone.0171855.
11. Картавая С.А., Раичих С.Р., Симонова Е.Г. Бешенство в Российской Федерации: современная ситуация и эпидемиологические риски. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2016; 4:4–8.
12. Симонова Е.Г., Сабурова С.А., Левина К.Ю., Шабейкин А.А., Раичих С.Р., Ладный В.И. Современная ситуация и основные направления борьбы и профилактики бешенства в Российской Федерации. *Лечащий врач*. 2019; 6:74–6. DOI: 10.26295/OS.2019.72.95.016.
13. Титков Н.С., Буданаев А.А., Селимов М.А., Егереv В.Н., Почекунин Д.Е., Гостхоржевич Е.Я., Мальков Г.Б., Трубицина А.А. Выпыхка бешенства в Алданском районе Якутской АССР в результате заноса классического вируса бешенства. В кн.: Чумаков М.П., редактор. *Вопросы медицинской вирусологии: Тезисы конф.* (21–23 окт. 1975 г.). М.: 1975. С. 524–5.
14. Сидорова Д.Г., Сидоров Г.Н., Полещук Е.М., Колычев Н.М. Бешенство в Восточной Сибири в XX – начале XXI веков. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2007; S3(55):168–72.
15. Зарва И.Д., Ботвинкин А.Д., Горяев Д.В., Демчин П.М., Дмитриева Г.М., Зайкова Т.А., Луценко Г.В., Романова Т.Г., Русин М.В., Сорокина О.В., Сутурина Ю.Э., Шалгинова Е.Ю., Шматова Л.В. Анализ распространения бешенства в островных лесостепях Восточной Сибири на основе ГИС-технологий. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019; 4(2):48–57.
16. Ботвинкин А.Д., Зарва И.Д., Яковчич Н.В., Адельшин Р.В., Мельникова О.В., Андаев Е.И., Шульпин М.И., Чупин С.А., Метлин А.Е., Балахонов С.В., Ханхареv С.С., Лапа С.Э., Истомина Т.Ф., Короткова И.А., Шобоева Р.С., Калугин Д.В., Бахлина Н.В., Зверева О.А., Степина В.С., Аблов А.М., Коплик М.Е., Школьников Е.Н., Щепин С.Г. Эпидемиологический анализ вспышек бешенства в Забайкалье после трансграничного заноса инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2019; 9(3):15–24. DOI: 10.18565/epidem.2019.9.3.15-24.
17. Yakovchits N.V., Adelshin R.V., Zarva I.D., Chupin S.A., Melnikova O.V., Andaev E.I., Shulpin M.I., Metlin A.E., Botvinkina A.D. Fox rabies outbreaks in the Republic of Buryatia: Connections with neighbouring areas of Russia, Mongolia and China. *Transbound. Emerg. Dis.* 2021; 68(2):427–34. DOI: 10.1111/tbed.13692.
18. Ботвинкин А.Д., Сидоров Г.Н., Полещук Е.М., Зарва И.Д., Нашатырева Д.Н., Яковчич Н.В., Андаев Е.И., Балахонов С.В., Рудаков Н.В. Ретроспективная оценка реализации долгосрочного прогноза пространственного распространения бешенства в азиатской части России. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 2:13–21.
19. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней: в 2 т. М.: 2019. Т. 1. 880 с.
20. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданов С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. Новосибирск: Наука-Центр; 2011. 156 с.
21. Блог компании «Яндекс». Яндекс API. Визуализация данных. [Электронный ресурс]. URL: <https://habr.com/ru/company/yandex/blog/241361/> (дата обращения 07.09.2021).
22. Леонова Г.Н., Беликов С.И., Кондратов И.Г., Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Павленко Е.В., Крылова Н.В., Романова Е.В., Ченцова И.В., Новиков Д.В. Изоляция и изучение лиссавируса, вызвавшего летальную инфекцию у человека в Приморском крае. *Национальные приоритеты России*. 2009; 2:115–7.
23. Selimov M.A., Tatarov A.G., Botvinkina A.D., Klueva E.V., Kulikova L.G., Khismatullina N.A. Rabies-related Yuli virus; identification with a panel of monoclonal antibodies. *Acta Virol.* 1989; 33(6):542–6.
- (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Organisation for Animal Health (OIE), 2018. (Cited 24 Aug 2022). [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272756/9789241513838-eng.pdf>.
2. Sidorov G.N., Poleschchuk E.M., Sidorova D.G. [Changes in the role of mammals in infecting humans with rabies in Russia over a historically foreseeable period in the 16th–21st centuries]. *Zoologicheskyy Zhurnal [Zoological Journal]*. 2019; 98(4):437–52. DOI: 10.1134/S0044513419040159.
3. Selimov M.A. [Rabies]. Moscow: “Medicine”; 1978. 336 p.
4. Cherkassky B.L. [Epidemiology and Prevention of Rabies]. Moscow: “Medicine”; 1985. 288 p.
5. Savkina E.S., Poleschchuk E.M., Sidorov G.N. [Rabies and its vectors in the Omsk Region at the beginning of the XXI century]. *Aktual'nye Voprosy Veterinarnoy Biologii [Topical Issues of Veterinary Biology]*. 2021; (3):3–8. DOI: 10.24412/2074-5036-2021-3-3-8.
6. Kuz'min I.V., Sidorov G.N., Botvinkina A.D., Rekhov E.I., Poleschchuk E.M. [Rabies in the south of Western Siberia in 1990–2000: issues and solutions]. *Veterinarnaya Patologiya [Veterinary Pathology]*. 2002; (1):92–100.
7. Poleschchuk E.M., Sidorov G.N. [Comparative analysis of features of epizootological and epidemic situation and risk of rabies infection in the Russian Federation in early 21st century]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (4):16–25. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-16-25.
8. Metlin A.E., Rybakov S., Gruzdev K., Neuvonen E., Huovilainen A. Genetic heterogeneity of Russian, Estonian and Finnish field rabies viruses. *Arch. Virol.* 2007; 152(9):1645–54. DOI: 10.1007/s00705-007-1001-6.
9. Chupin S.A., Chernyshova E.V., Metlin A.E. [Genetic characteristics of field rabies virus isolates detected in the territory of the Russian Federation in 2008–2011]. *Voprosy Virusologii [Problems of Virology]*. 2013; 58(4):44–9.
10. Deviatkin A.A., Lukashev A.N., Poleschchuk E.M., Dedkov V.G., Tkachev S.E., Sidorov G.N., Karganova G.G., Galkina I.V., Shchelkanov M.Y., Shipulin G.A. The phylodynamics of the rabies virus in the Russian Federation. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0171855. DOI: 10.1371/journal.pone.0171855.
11. Kartavaya S.A., Raichich S.R., Simonova E.G. [Rabies in the Russian Federation: current situation and epidemiological risks]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy [Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues]*. 2016; (4):4–8.
12. Simonova E.G., Saburova S.A., Levina K.Yu., Shabeikin A.A., Raichich S.R., Ladny V.I. [The current situation and the main trends in the fight and prevention of rabies in the Russian Federation]. *Lechashchii Vrach [The Attending Physician]*. 2019; (6):74–6. DOI: 10.26295/OS.2019.72.95.016.
13. Titkov N.S., Budanaev A.A., Selimov M.A., Egerev V.N., Pochekunin D.E., Gostkhorzhevich E.Ya., Mal'kov G.B., Trubitsina A.A. [An outbreak of rabies in the Aldan region of the Yakut ASSR following the importation of the classic rabies virus]. In: Chumakov M.P., editor. [Issues of Medical Virology: Conference Proceedings (21–23 Oct. 1975)]. Moscow; 1975. P. 524–5.
14. Sidorova D.G., Sidorov G.N., Poleschchuk E.M., Kolychev N.M. [Rabies in Eastern Siberia in the 20th – early 21st centuries]. [Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2007; S3(55):168–72.
15. Zarva I.D., Botvinkina A.D., Goryaev D.V., Demchin P.M., Dmitrieva G.M., Zaikova T.A., Lutsenko G.V., Romanova T.G., Rusin M.V., Sorokina O.V., Sutura Yu.E., Shalginova E.Yu., Shmatova L.V. [Analysis of the spread of rabies in the island forest-steppes of Eastern Siberia based on GIS technologies]. *Fundamental'naya i Klinicheskaya Meditsina [Fundamental and Clinical Medicine]*. 2019; 4(2):48–57.
16. Botvinkina A.D., Zarva I.D., Yakovchits N.V., Adelshin R.V., Melnikova O.V., Andaev E.I., Shulpin M.I., Chupin S.A., Metlin A.E., Balakhonov S.V., Khankhareev S.S., Lapa S.E., Istomina T.F., Korotkova I.A., Shoboeva R.S., Kalugin D.V., Bakhlina N.V., Zvereva O.A., Stepina V.S., Ablov A.M., Koplik M.E., Shkolnikova E.N., Shchepin S.G. [Epidemiological analysis of rabies outbreaks in Trans-Baikal region after transboundary drift of the infection]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy [Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues]*. 2019; 9(3):15–24. DOI: 10.18565/epidem.2019.9.3.15-24.
17. Yakovchits N.V., Adelshin R.V., Zarva I.D., Chupin S.A., Melnikova O.V., Andaev E.I., Shulpin M.I., Metlin A.E., Botvinkina A.D. Fox rabies outbreaks in the Republic of Buryatia: Connections with neighbouring areas of Russia, Mongolia and China. *Transbound. Emerg. Dis.* 2021; 68(2):427–34. DOI: 10.1111/tbed.13692.
18. Botvinkina A.D., Sidorov G.N., Poleschchuk E.M., Zarva I.D., Nashatyreva D.N., Yakovchits N.V., Andaev E.I., Balakhonov S.V., Rudakov N.V. [Retrospective evaluation of implementation of long-term forecast on spatial spread of rabies in the Asian part of Russia]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (2):13–21. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-13-21.

References

1. Zero by 30: the global strategic plan to end human deaths from dog-mediated rabies by 2030. – World Health Organization

19. Briko N.I., Onishchenko G.G., Pokrovsky V.I. [Guidelines on Epidemiology of Infectious Diseases: in 2 volumes]. Moscow; 2019. Vol. 1. 880 p.
20. Savilov E.D., Astaf'ev V.A., Zhdanov S.N., Zarudnev E.A. [Epidemiological Analysis: Methods of Statistical Processing of the Data]. Novosibirsk: "Science Center"; 2011. 156 p.
21. [Yandex blog. Yandex API. Data visualization]. (Cited 07 Sep 2021). [Internet]. Available from: <https://habr.com/ru/company/yandex/blog/241361/>.
22. Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G., Somova L.M., Plekhova N.G., Pavlenko E.V., Krylova N.V., Romanova E.V., Chentsova I.V., Novikov D.V. [Isolation and study of the lyssavirus that caused a lethal infection in humans in Primorsky Krai]. *Natsional'nye Prioritety Rossii [Russia's National Priorities]*. 2009; (2):115–7.
23. Selimov M.A., Tatarov A.G., Botvinkin A.D., Klueva E.V., Kulikova L.G., Khismatullina N.A. Rabies-related Yuli virus: identification with a panel of monoclonal antibodies. *Acta Virol.* 1989; 33(6):542–6.

Authors:

Poleshchuk E.M., Savkina E.S. Omsk Research Institute of Natural-Focal Infections, 7, Mira Avenue, Omsk, 644080, Russian Federation. E-mail: mail@oniipi.org.

Sidorov G.N. Omsk Research Institute of Natural-Focal Infections; 7, Mira Avenue, Omsk, 644080, Russian Federation; e-mail: mail@oniipi.org. Omsk State Pedagogical University; 14, Tukhachevsky Embankment, Omsk, 644099, Russian Federation.

Об авторах:

Полещук Е.М., Савкина Е.С. Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций. Российская Федерация, 644080, Омск, проспект Мира, 7. E-mail: mail@oniipi.org.

Сидоров Г.Н. Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций; Российская Федерация, 644080, Омск, проспект Мира, 7; e-mail: mail@oniipi.org. Омский государственный педагогический университет; Российская Федерация, 644099, Омск, наб. Тухачевского, 14.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-61-74

УДК 616.98:579.841.93(470)

Д.Г. Пономаренко¹, А.А. Хачатурова¹, Д.А. Ковалёв¹, О.Н. Скударева², Д.Е. Лукашевич¹,
И.В. Жаринова¹, А.В. Даурова¹, А.Н. Германова¹, О.В. Логвиненко¹, Е.Л. Ракитина¹, М.В. Костюченко¹,
И.В. Кузнецова¹, Н.А. Шапакон¹, О.В. Бобрышева¹, С.В. Писаренко¹, Е.А. Манин¹, О.В. Малецкая¹,
А.Н. Куличенко¹

Анализ заболеваемости бруцеллезом и молекулярно-генетическая характеристика популяции бруцелл на территории Российской Федерации

¹ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт», Ставрополь, Российская Федерация;

²Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация

Представлены анализ заболеваемости бруцеллезом в России в 2013–2022 гг. и данные о генетическом разнообразии популяций *Brucella melitensis* и *Brucella abortus*, выделенных в России в 1939–2022 гг. В последние 10 лет эпидемиологическая ситуация в России характеризуется как неустойчивая на фоне стойкого неблагоприятия по бруцеллезу крупного (КРС) и мелкого (МРС) рогатого скота. В период 2013–2022 (9 мес.) гг. зарегистрировано 4298 неблагоприятных пунктов по бруцеллезу КРС (89164 больных животных) и 371 – по бруцеллезу МРС (13569). Наибольшее количество эпизоотических очагов бруцеллеза регистрировали в Северо-Кавказском и Южном федеральных округах. В 2013–2022 гг. в среднем ежегодно регистрировалось 327 случаев бруцеллеза среди людей, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения – 0,24. До 70–90 % случаев бруцеллеза выявлено на юге европейской части страны. Отмечается тренд на ухудшение ситуации по бруцеллезу в Приволжском (Пензенская и Самарская области) и Центральном (Смоленская, Воронежская и Тульская области) федеральных округах. Имеется связь интенсивности эпидемических проявлений бруцеллеза с уровнем антропоургической энзоотичности территорий. В 2022 г. зарегистрировано 467 случаев бруцеллеза (0,32 на 100 тыс. населения), что превышает на 42,8 % среднегодовые значения за 10 лет. В 2023 г. можно прогнозировать некоторую стабилизацию уровня заболеваемости на 20–25 % выше средних многолетних величин. Количество людей, заболевших бруцеллезом, может находиться в диапазоне 380–410 случаев (0,26–0,28 на 100 тыс. населения). Результаты генотипирования штаммов *B. melitensis* указали на увеличение за последние 20–25 лет доли изолятов с MLVA-профилем, характерный для штаммов из энзоотических по бруцеллезу стран Ближнего Востока и Северной Африки, что может свидетельствовать о завозе (заносе) с этих территорий в Россию инфекции с поголовьем овец, коз и/или биоматериалом от них.

Ключевые слова: бруцеллез, заболеваемость, эпизоотический процесс, эпидемические проявления, генетическое разнообразие штаммов *Brucella* spp.

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

Для цитирования: Пономаренко Д.Г., Хачатурова А.А., Ковалёв Д.А., Скударева О.Н., Лукашевич Д.Е., Жаринова И.В., Даурова А.В., Германова А.Н., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Костюченко М.В., Кузнецова И.В., Шапакон Н.А., Бобрышева О.В., Писаренко С.В., Манин Е.А., Малецкая О.В., Куличенко А.Н. Анализ заболеваемости бруцеллезом и молекулярно-генетическая характеристика популяции бруцелл на территории Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:61–74. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-61-74

Поступила 24.04.2023. Отправлена на доработку 31.05.2023. Принята к публ. 02.06.2023.

D.G. Ponomarenko¹, A.A. Khachaturova¹, D.A. Kovalev¹, O.N. Skudareva², D.E. Lukashevich¹,
I.V. Zharinova¹, A.V. Daurova¹, A.N. Germanova¹, O.V. Logvinenko¹, E.L. Rakitina¹,
M.V. Kostyuchenko¹, I.V. Kuznetsova¹, N.A. Shapakov¹, O.V. Bobrysheva¹, S.V. Pisarenko¹,
E.A. Manin¹, O.V. Maletskaia¹, A.N. Kulichenko¹

Analysis of Brucellosis Incidence and Molecular-Genetic Characteristics of *Brucella* Population in the Territory of the Russian Federation

¹Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Federation;

²Federal Service for Surveillance on Consumers' Rights Protection and Human Well-being, Moscow, Russian Federation

Abstract. An analysis of brucellosis incidence in Russia in 2013–2022 and the data on genetic diversity of *Brucella melitensis* and *Brucella abortus* populations isolated in Russia in 1939–2022 are provided in the review. Over the past decade, the epidemiological situation in Russia has been characterized as unstable against the background of persistent unfavorable conditions for brucellosis in cattle and small ruminants. During the period of 2013–2022 (9 months), 4298 epizootic foci as regards brucellosis in cattle (89164 sick animals) and 371 as regards brucellosis in small ruminants (13569) were registered. The largest number of epizootic brucellosis foci was recorded in the North-Caucasian and Southern Federal Districts. In 2013–2022, on average, 327 cases of brucellosis among people were registered annually, the incidence rate per 100 000 of the population was 0.24. Up to 70–90 % of brucellosis cases were detected in the south of the European part of the country. A trend towards deterioration of the situation on brucellosis in Volga (Penza and Samara Regions) and Central (Smolensk, Voronezh and Tula Regions) Federal Districts is observed. There is a connection between the intensity of epidemic manifestations of brucellosis and the level of anthropurgic enzooty of territories. In 2022, 467 cases of brucellosis were reported (0.32 per 100 000 of the population), which is 42.8 % higher than annual average values over 10 years. In 2023, a measure of stability of incidence rates, by 20–25 % above average long-term values, is to be expected. Incidence of brucellosis in humans will be within the range of 380–410 cases

(0.26–0.28 per 100 000 of the population). The results of genotyping of *B. melitensis* strains point to an increase in the proportion of isolates with an MLVA-profile characteristic of strains from enzootic as regards brucellosis countries of Middle East and North Africa over past 20–25 years, which can indicate importation (introduction) of the infection from these territories to Russia through small ruminants and/or biomaterial from them.

Key words: brucellosis, incidence, epizootic process, epidemic manifestations, genetic diversity of *Brucella* spp. strains.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

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

Citation: Ponomarenko D.G., Khachaturova A.A., Kovalev D.A., Skudareva O.N., Lukashevich D.E., Zharinova I.V., Daurova A.V., Germanova A.N., Logvinenko O.V., Rikitina E.L., Kostyuchenko M.V., Kuznetsova I.V., Shapakov N.A., Bobrysheva O.V., Pisarenko S.V., Manin E.A., Maletskaya O.V., Kulichenko A.N. Analysis of Brucellosis Incidence and Molecular-Genetic Characteristics of *Brucella* Population in the Territory of the Russian Federation. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:61–74. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-61-74

Received 24.04.2023. Revised 31.05.2023. Accepted 02.06.2023.

Ponomarenko D.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0422-6755>
Khachaturova A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7459-7204>
Kovalev D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9366-5647>
Lukashevich D.E., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7405-101X>
Zharinova I.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9614-234X>
Daurova A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0009-5192-7937>
Germanova A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5036-9517>
Logvinenko O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1054-8937>
Rikitina E.L., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6073-6544>

Kostyuchenko M.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6068-6655>
Kuznetsova I.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9513-0761>
Shapakov N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9152-4026>
Bobrysheva O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6338-4476>
Pisarenko S.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6458-6790>
Manin E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8163-7844>
Maletskaya O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3003-4952>
Kulichenko A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

На территории России первые случаи бруцеллеза у людей были выявлены Е.И. Марциновским в Москве в 1911 г. В период 1922–1930 гг. советскими исследователями под руководством П.Ф. Здродовского была доказана эпидемиологическая связь инфекции у людей с бруцеллезом у мелкого (МРС) и крупного рогатого скота (КРС), а также энзоотичность по бруцеллезу южных и юго-восточных территорий СССР. Проведение в СССР коллективизации, сопровождавшейся объединением индивидуальных крестьянских хозяйств в коллективные (колхозы и совхозы) и массовым перемещением и группировкой частного поголовья в общие стада, создало благоприятные условия для тотального перезаражения животных (особенно овец и коз) и широкого распространения эпизоотических очагов по территории Советского Союза с наибольшей заболеваемостью в районах с хорошо развитым овцеводством (в основном в южных регионах, средней полосе европейской части и Закавказье). Крупномасштабные перемещения населения и животных, связанные с эвакуацией и реэвакуацией во время Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.), также способствовали ухудшению (укоренению) ситуации по бруцеллезу в стране, особенно в европейской части СССР. В послевоенные годы и последующие два десятилетия на долю Советского Союза приходилось до 40 % от мировой заболеваемости людей бруцеллезом. К концу 1960-х гг. в СССР наметилась тенденция к стабилизации ситуации и снижению заболеваемости бруцеллезом, что было связано с массовой ликвидацией и ротацией больного поголовья, внедрением эффективных вакцин и схем иммунизации. В результате проводимых мероприятий с 1950 г. за 20 лет заболеваемость людей бруцеллезом снизилась в 100 раз, с показателя 6,0–7,0 на 100 тыс. населения (до 7 тыс. случаев) до менее

чем 0,5 в 1970 г., в последующие годы показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составлял в среднем 0,2–0,7. К началу 1980-х гг. отмечалась активизация эпизоотического процесса (особенно ситуация ухудшилась в 1983–1987 гг.), участился занос инфекции в ранее оздоровленные хозяйства, все чаще регистрировались эпизоотические очаги инфекции в индивидуальном секторе животноводства, доля которых постепенно увеличивалась. Дальнейшее усугубление ситуации по бруцеллезу отмечалось в связи с начавшимися в конце 80-х и начале 90-х гг. процессами изменения социально-экономической конъюнктуры в сельском хозяйстве, формированием большого количества личных и фермерских животноводческих хозяйств, ослаблением ветеринарного надзора. Нередко регистрировались групповые вспышки бруцеллеза, связанные с эпизоотическими очагами в индивидуальном секторе животноводства [1, 2].

В последние два десятилетия в Российской Федерации бруцеллез остается достаточно широко распространенной инфекцией в регионах с интенсивным разведением скота, особенно на юге европейской части, и одной из частых причин значительного экономического ущерба в животноводстве. Отмечается нестабильная эпидемиологическая обстановка при стойкой энзоотичности по бруцеллезу среди крупного и мелкого рогатого скота [3].

Для типирования эпизоотических очагов и организации противоэпидемических мероприятий чрезвычайно важно установление вида возбудителя бруцеллеза. При этом для расследования вспышек бруцеллеза необходима оперативная идентификация изолятов до уровня штамма, выявление источника, путей передачи и установление факта завоза/заноса инфекции с энзоотичных территорий. Повышению эффективности микробиологического мониторинга циркулирующих штаммов бруцелл способствует ис-

пользование комплекса молекулярно-генетических методов и геоинформационных систем.

Цель работы – провести анализ и краткосрочное прогнозирование заболеваемости бруцеллезом в Российской Федерации и представить молекулярно-генетическую характеристику популяции бруцелл видов *Brucella melitensis* и *Brucella abortus*, изолированных на территории России.

Анализ заболеваемости сельскохозяйственных животных и людей бруцеллезом в Российской Федерации проведен на основе данных управлений Роспотребнадзора в субъектах России, Департамента ветеринарии Минсельхоза России и Россельхознадзора. Вместе с тем на основании сведений Федерального центра гигиены и эпидемиологии проведен анализ объемов вакцинации и ревакцинации людей против бруцеллеза [3].

В Российской Федерации возникновение эпидемических очагов бруцеллеза связано с энзоотичностью территорий с интенсивным разведением скота. За последние 10 лет в России в среднем ежегодно регистрировалось 430 неблагополучных пунктов (н.п.) по бруцеллезу КРС и 37 – по бруцеллезу МРС. Более 90 % эпизоотических вспышек бруцеллеза регистрируется в личных подсобных и крестьянско-фермерских хозяйствах, где поголовье животных зачастую официально не зарегистрировано и не учтено государственной ветеринарной службой, соответственно не обследуется в плановом порядке на бруцеллез и не вакцинируется против бруцеллеза, в том числе ввиду отсутствия официально регламентированных схем иммунизации КРС и МРС индивидуального сектора. Кроме того, необходимо отметить, что в последние годы участились случаи регистрации эпизоотий бруцеллеза КРС среди поголовья крупных агропромышленных холдингов. Например, в Пензенской (2021–2022 гг.), Смоленской (2022–2023 гг.) областях, Ставропольском крае (2022 г.).

По данным Россельхознадзора, степень риска распространения эпизоотических очагов на территории России оценивается как высокая [9]. Вместе с тем динамика развития эпизоотологической ситуации в последние годы указывает на наметившийся тренд на снижение, относительно среднесрочных значений, количества ежегодно выявляемых н.п. по бруцеллезу КРС и МРС (рис. 1).

За последние 10 лет (в период с 2013 по 2022 г. [I–III кварталы]) в России было подтверждено 4298 н.п. по бруцеллезу КРС (89164 головы [гол.] больного скота) и 371 н.п. по бруцеллезу МРС (13569 гол. МРС).

За 9 месяцев 2022 г. зарегистрировано 227 н.п. (201 – КРС, 26 – МРС) по бруцеллезу домашнего скота, что сопоставимо с аналогичным периодом 2021 г. (234 н.п.). Наибольшее число случаев бруцеллеза среди КРС регистрировали в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) – 112 н.п., 2356 гол. (55,7 % – от общероссийских значений). Эпизоотические очаги бруцеллеза КРС в

СКФО регистрировались в Кабардино-Балкарской Республике – 33 н.п., 237 гол., Республике Дагестан – 23 н.п., 1371 гол., Ставропольском крае – 19 н.п., 387 гол., Чеченской Республике – 15 н.п., 166 гол., Республике Северная Осетия – Алания – 14 н.п., 126 гол., Карачаево-Черкесской Республике – 8 н.п., 69 гол.

За три квартала 2022 г. больной бруцеллезом КРС также был выявлен в субъектах Южного федерального округа (ЮФО) – 46 н.п., 1032 гол. (22,9 % – от общероссийских значений). Эпизоотические очаги регистрировали на территориях Астраханской области – 12 н.п., 887 гол., Республики Калмыкия – 11 н.п., 39 гол., Волгоградской области – 8 н.п., 211 гол., Ростовской области – 7 н.п., 325 гол., Краснодарского края – 6 н.п., 91 гол. и Республики Адыгея – 2 н.п., 3 гол.

Кроме того, эпизоотические очаги бруцеллеза КРС регистрировали в Приволжском федеральном округе (ПФО) – 14 н.п. (6,9 %), 666 гол.: в Саратовской (6 н.п., 306 гол.), Самарской (4 н.п., 213 гол.), Оренбургской (2 н.п., 127 гол.) и Пензенской (2 н.п., 20 гол.) областях; Сибирском федеральном округе (СФО) – 14 н.п. (6,9 %), 229 гол.: в Республике Тыва (12 н.п., 205 гол.), Алтайском крае (1 н.п., 16 гол.) и Омской области (1 н.п., 8 гол.); Центральном федеральном округе (ЦФО) – 9 н.п. (4,5 %), 2609 гол.: в Тамбовской (7 н.п., 21 гол.) и Смоленской (2 н.п., 2588 гол.) областях; Дальневосточном федеральном округе (ДФО) – 5 н.п. (2,5 %), 33 гол.: в Амурской области (2 н.п., 28 гол.), Хабаровском (1 н.п., 1 гол.) и Приморском (1 н.п., 1 гол.) краях, Республике Саха (Якутия) (1 н.п., 2 гол.) и Уральском федеральном округе (УФО) – 2 н.п. (1 %), 6 гол. (в Свердловской области) [9].

Эпизоотические очаги бруцеллеза овец и коз регистрировали на территории ЮФО – 7 н.п. (26,9 % – от общероссийских значений), 248 гол.: в Республике Калмыкия (5 н.п., 35 гол.), Краснодарском крае (1 н.п., 197 гол.), Республике Адыгея (1 н.п., 6 гол.) и Ростовской области (10 гол.). Также больной бруцеллезом МРС регистрировали в СКФО – 7 н.п. (26,9 %), 154 гол.: в Республике Дагестан (5 н.п., 144 гол.) и Ставропольском крае (2 н.п., 10 гол.). Эпизоотические очаги бруцеллеза МРС в 2022 г. (за 9 мес.) были также выявлены в ПФО – 4 н.п., 205 гол.: в Самарской (2 н.п., 144 гол.) и Пензенской (1 н.п., 1 гол.) областях, Республике Башкортостан (1 н.п., 60 гол.); СФО – 3 н.п., 119 гол.: в Кемеровской области (2 н.п., 11 гол.), Республике Хакасия (1 н.п., 98 гол.) и Алтайском крае (10 гол.); ЦФО – 2 н.п., 7 гол.: в Московской (1 н.п., 3 гол.), Ивановской (1 н.п., 2 гол.), Калужской (2 гол.) и Рязанской (1 гол.) областях; УФО (в Свердловской области – 2 н.п., 2 гол.) и ДФО (в Приморском крае – 1 н.п., 1 гол.).

За последние 10 лет направленность динамики значений очаговой инцидентности бруцеллеза свидетельствует о сохранении тренда по наибольшей

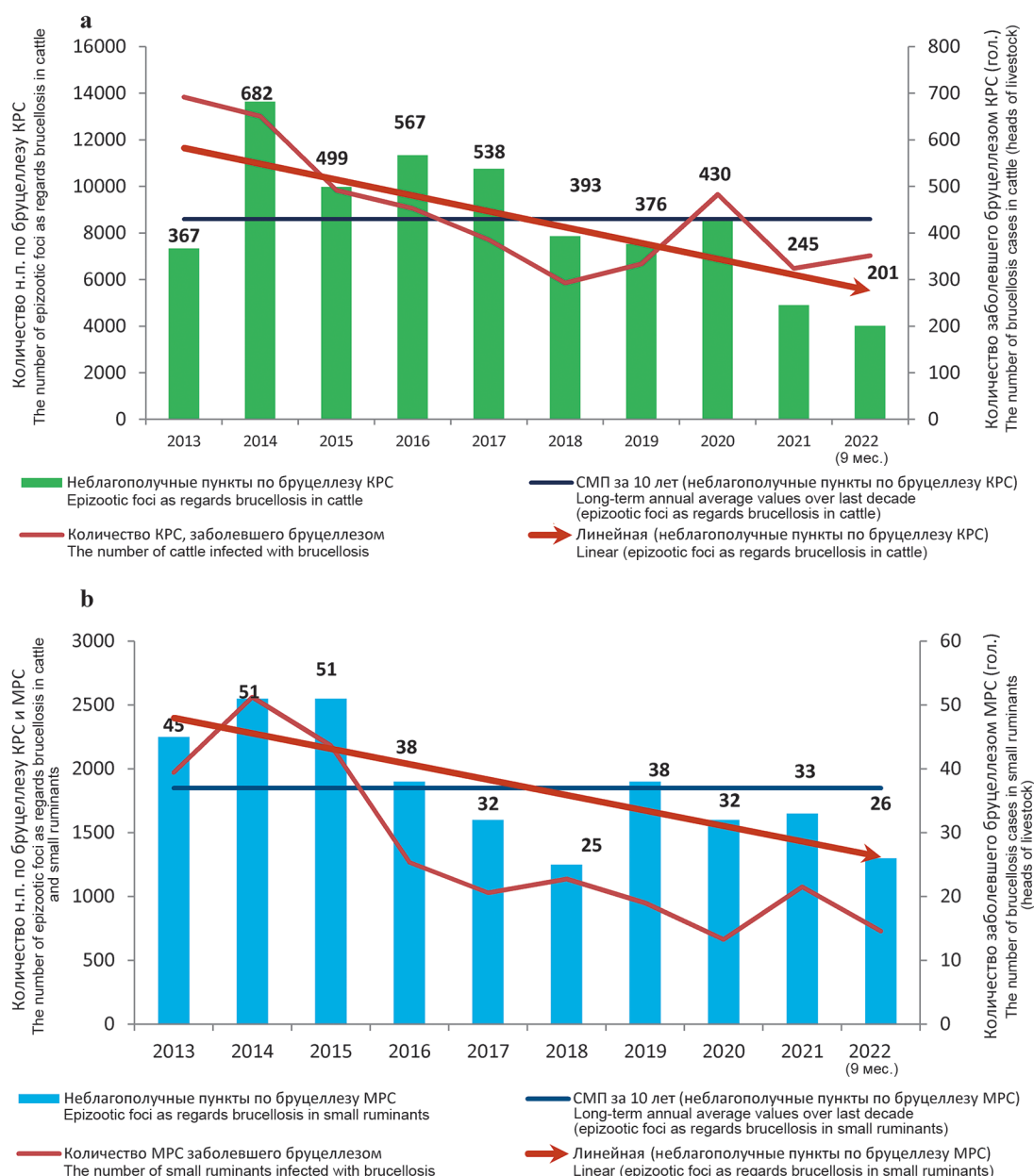


Рис. 1. Количество заболевших бруцеллезом животных и неблагополучных пунктов (н.п.) по бруцеллезу КРС (а) и МРС (б) в Российской Федерации в 2013–2022 (9 мес.) гг.

Fig. 1. The number of animals infected with brucellosis and epizootic foci as regards brucellosis in cattle (a) and small ruminants (b) in the Russian Federation in 2013–2022 (9 months)

вовлеченности в эпизоотический процесс поголовья КРС из личных подсобных, крестьянско-фермерских (в т.ч. ИП, кооперативы) хозяйств [9].

Эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу в Российской Федерации за 2013–2022 гг. характеризуется как неустойчивая. В последние 10 лет было зарегистрировано 3273 случая впервые выявленного бруцеллеза среди людей. Ежегодно в среднем выявлялось 327 случаев, в том числе 23 – среди детей до 17 лет. Среднемноголетний интенсивный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 0,22, среди детей до 17 лет – 0,08 (рис. 2) [2, 3].

В 2022 г. зарегистрировано 467 (0,32 на 100 тыс. населения) случаев бруцеллеза, что превышает среднегодовые значения за последние 10 лет на 42,8 %.

В СКФО за последние 10 лет было установлено 2218 случаев заболевания людей бруцеллезом. Среднее многолетнее количество случаев бруцеллезной инфекции среди людей составляет 222 (2,27 на 100 тыс. населения). В 2022 г. в СКФО зарегистрировано 316 случаев заболевания людей бруцеллезом (3,18 на 100 тыс. населения), что выше на 42,3 % относительно средних многолетних значений за период 2013–2022 гг. [3]. Среди детей до 17 лет установлено 27 случаев (1,02 на 100 тыс. населения).

Как и в предыдущие годы, наибольшее количество заболевших бруцеллезом регистрировали в Республике Дагестан, где было установлено 1476 случаев (в среднем 147 случаев [сл.] в год, 4,84 на 100 тыс. населения). На протяжении уже длитель-

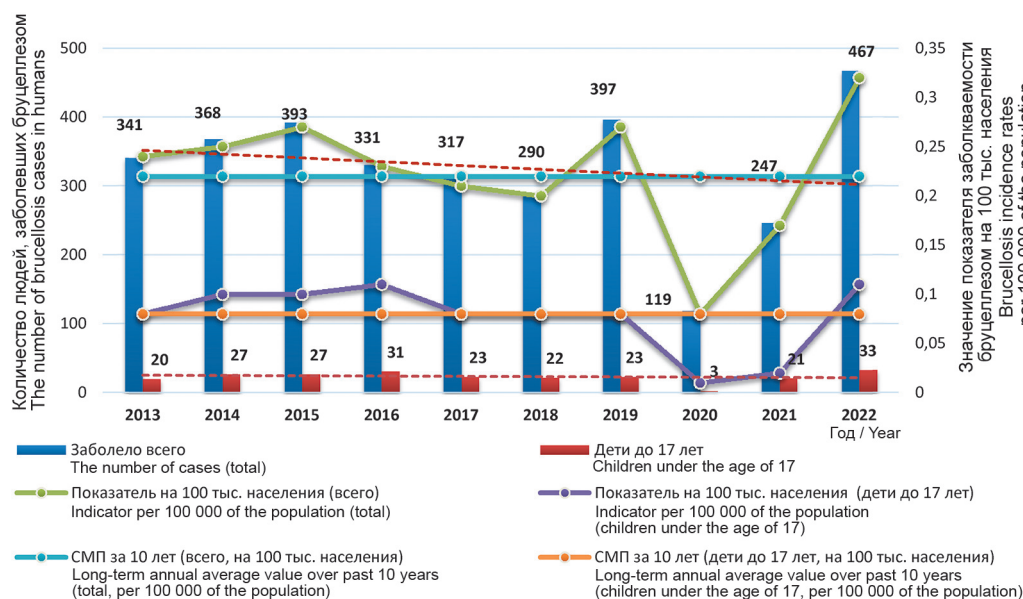


Рис. 2. Количество зарегистрированных случаев бруцеллеза среди людей в Российской Федерации в 2013–2022 гг.

Fig. 2. Number of reported cases of brucellosis among humans in the Russian Federation in 2013–2022

ного времени в республике отмечается тревожная тенденция по сохранению относительно высокой заболеваемости бруцеллезом среди детей до 17 лет. В среднем ежегодно регистрировали 14 случаев (1,54 на 100 тыс. населения) бруцеллеза среди несовершеннолетних. Сохранение такой тенденции во многом обусловлено устоявшимися порядками привлечения детей к обслуживанию, родовспоможению и подворному убою сельскохозяйственных животных [3].

За 2022 г. в республике выявили 229 случаев бруцеллеза у людей (7,28 на 100 тыс. населения). В сравнении со средними многолетними данными можно отметить увеличение на 54,7 % в 2022 г. заболеваемости людей бруцеллезом (148 сл., 4,9 на 100 тыс. населения). Среди детей до 17 лет было установлено 20 случаев заболевания бруцеллезом (2,27). Анализ ситуации по бруцеллезу в Республике Дагестан указывает на сохранение напряженной эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по бруцеллезу с тенденцией к увеличению заболеваемости людей и животных. Также обращает на себя внимание сохранение на территории республики относительно высокой заболеваемости бруцеллезом среди несовершеннолетних [2, 3].

Как и в предыдущие годы, в Дагестане можно отметить два периода года, в которые регистрируется наибольшее количество случаев бруцеллеза: весенне-летний (40–47 % от всего количества случаев) и осенне-зимний (35–40 %). Заболевания людей бруцеллезом в летний период, а также в сентябре могут быть связаны с участием людей в окотной кампании, массовых ветеринарных обработках перед летним сезоном, а также повышенной послеродовой лактацией у животных (заражение бруцеллезом после употребления молока и молочных продуктов, содержащих высокие концентрации возбудителя). Инфицирование и заболевание людей в осенне-зимний период может быть связано с их участием в работах по убою скота и переработке про-

дукции [2, 3]. В структуре заболевших бруцеллезом в среднем 6–10 % составляет профессиональный контингент. В 55–70 % случаев источником бруцеллезной инфекции для людей был больной бруцеллезом КРС, 40–43 % – МРС. Контактный механизм передачи инфекции (прямой и/или бытовой путь инфицирования) установлен в 60 % случаев, алиментарный – в 30 %. К основным факторам передачи инфекции можно отнести естественные выделения больных животных (60–65 %) и продукты животноводства (молоко, молочные продукты, мясо, мясные продукты), инфицированные бруцеллами (20–25 %). Случаи бруцеллеза в Дагестане регистрировали преимущественно в районах, локализованных в зоне развитого скотоводства, в т.ч. пастбищного, где расположен горно-луговой пояс.

В 2022 г. случаи заболевания регистрировались в течение всего года, преимущественно в период с июня по декабрь – 79,5 % (182) случаев, наибольшее количество в июне – 19,6 % (45 сл.), в марте – мае было выявлено 15,7 % (218 сл.). Доля городских жителей среди заболевших бруцеллезом составила 15,3 % (35 человек), сельского – 84,7 % (195). В структуре заболевших индивидуальные владельцы составили 68 % (158 человек), профессиональный контингент – 9,2 % (21). Основным источником инфекции был КРС – 68,1 %, реже МРС – 31,9 %. В 154 случаях установлен контактный механизм передачи инфекции, в 56 – алиментарный. По результатам эпидемиологического расследования к основному фактору передачи возбудителя можно отнести естественные выделения больного скота (67,2 %), реже (24,2 %) – продукты животноводства. Бруцеллез регистрировался в 125 населенных пунктах Республики Дагестан, наибольшее количество заболевших установлено на территории административных районов, граничащих между собой: Левашинского (21 сл.), Буйнакского (15), Акушинского (13), Хунзахского (10), – и в г. Махачкале (24).

Территория Ставропольского края относится к одной из наиболее неблагополучных по бруцеллезу в России. За период 2013–2022 гг. было установлено 646 случаев впервые выявленного бруцеллеза (в среднем 60–65 сл. в год, 2,34 на 100 тыс. населения).

Случаи заболевания людей бруцеллезом выявлялись в течение всего года с наибольшим количеством зарегистрированных случаев (35–40 %) в период с июля по август. В структуре заболевших 10–12 % составляли лица, относящиеся к контингенту профессионального риска, до 15 % – владельцы скота. Наиболее часто (75–80 % от числа установленных факторов) заражение людей в крае происходило в результате употребления мясомолочной продукции, полученной от больного бруцеллезом скота. Чаще всего бруцеллез у людей регистрировался в районах восточной части Ставропольского края, граничащих с республиками Калмыкия, Дагестан, Северная Осетия – Алания, Кабардино-Балкарской Республикой.

В 2022 г. в Ставропольском крае выявлено 63 случая бруцеллеза (2,26 на 100 тыс. населения), что сравнимо со среднемноголетними значениями (60–65 сл., 2,31 на 100 тыс. населения). Заболевания людей регистрировались преимущественно в летне-осенний период – с июля по октябрь (74,6 %). В 20,6 % случаев бруцеллез в крае регистрировали среди профессионально связанного контингента, 19 % – среди городских жителей. Согласно данным эпидемиологических исследований, основным источником бруцеллезной инфекции для людей (более 80 %) являлся КРС. В 65 % случаев установлен пищевой путь передачи возбудителя, реже – контактный (14,3 %). Основные факторы передачи инфекции в Ставропольском крае в 2022 г. – продукты животноводства (65 %), естественные выведения и абортированные плоды от больных животных (12,7%). Кроме того, в сентябре 2022 г. зарегистрирована вспышка в Петровском районе на молочно-товарной ферме ООО «Хлебороб», где было выявлено 7 случаев заболевания людей бруцеллезом, все заболевшие – работники фермы (доярка и скотники), которые имели тесный контакт с больными животными и биоматериалом от них. Бруцеллез регистрировался в 33 населенных пунктах края, наибольшее количество заболевших установлено в г. Ставрополе – 10 случаев, а также Левокумском (11), Нефтекумском (9) и Петровском (9) районах.

Вместе с тем за последние 10 лет бруцеллез у людей в субъектах СКФО регистрировался в Чеченской Республике (34 сл., 0,04 на 100 тыс. населения), Карачаево-Черкесской Республике (26 сл., 0,19), Республике Северная Осетия – Алания (18 сл., 0,28), Кабардино-Балкарской Республике (14 сл., 0,18), Республике Ингушетия (4 сл., 0,8). В 2022 г. бруцеллез среди людей выявлен в Карачаево-Черкесской Республике (17 сл., 3,65), Республике Северная Осетия – Алания (3 сл., 0,43), Чеченской (3 сл., 0,20) и Кабардино-Балкарской (1 сл., 0,12) республиках.

Таким образом, на территории СКФО продолжает сохраняться неблагополучная обстановка по бруцеллезу, связанная с длительной энзоотичностью территории, постоянным выявлением (рецидивами) антропоургических очагов бруцеллеза КРС и МРС (ежегодно до 60–70 % эпизоотий в России регистрируются на территории СКФО). Вместе с тем можно отметить тренд на ухудшение ситуации по бруцеллезу в Республике Дагестан.

К неблагополучным по бруцеллезу можно отнести ряд субъектов ЮФО, однако в последние годы стоит отметить наметившуюся тенденцию к снижению заболеваемости людей бруцеллезом в округе. За период 2013–2022 гг. было установлено 425 случаев бруцеллезной инфекции (13 % от общего количества заболевших бруцеллезом в России за последние 10 лет), в том числе 17 случаев среди детей до 17 лет (0,11 на 100 тыс. населения) [3]. В субъектах округа выявлялось 40–45 случаев в год (0,27–0,26 на 100 тыс. населения). В 2022 г. в округе зарегистрировано 45 случаев (0,27), что сравнимо со среднемноголетними данными.

В период 2013–2022 гг. в Республике Калмыкия было выявлено 256 случаев (61,09 % от числа случаев бруцеллеза в ЮФО). В среднем ежегодно в республике подтверждалось 26 случаев, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 9,1 (наибольшее значение в РФ). В Калмыкии можно отметить наличие выраженной весенне-летней сезонности бруцеллеза, что можно связать с участием заболевших в окотных кампаниях (сакман) в овцеводстве и абортами у МРС, инфицированного бруцеллами. На это также указывает то, что в 80–83 % случаев заболевания людей (из числа установленных) источниками возбудителя бруцеллеза были овцы и козы, преобладание (70–74 %) контактного механизма передачи инфекции (контакт с естественными выделениями больных бруцеллезом животных). В 2022 г. в республике выявлено 18 случаев бруцеллеза (6,69 на 100 тыс. населения), что на 30,8 % ниже среднемноголетних данных. Вместе с тем выявлены случаи заболевания бруцеллезом среди несовершеннолетних (4 случая). Больных бруцеллезом в республике преимущественно регистрировали в период с марта по август, с наибольшим количеством случаев (61,1 %) в марте – мае. Среди заболевших 16,7 % случаев составляет профессиональный контингент.

Кроме того, за последние 10 лет случаи заболевания людей бруцеллезом в субъектах ЮФО были установлены в Волгоградской (94 сл., 0,60 на 100 тыс. населения), Ростовской (33 сл., 0,10), Астраханской (31 сл., 0,20) областях, Республике Крым (5 сл., 0,21), Краснодарском крае (4 сл., 0,02) и Республике Адыгея (2 сл., 0,02). В 2022 г. среди населения субъектов ЮФО бруцеллез регистрировали на территориях Волгоградской (5 сл., 0,60), Ростовской (4 сл., 0,10), Астраханской (2 сл., 0,20) областей, Краснодарского края (1 сл., 0,02), республик Крым (4 сл., 0,21) и Адыгея (1 сл., 0,02).

Таким образом, на территории ЮФО сохраняется неблагоприятная ситуация по бруцеллезу, обусловленная энзоотичностью субъектов округа. Однако в последние годы можно отметить тенденцию к уменьшению числа случаев заболевания людей бруцеллезом. Наибольший вклад в заболеваемость бруцеллезом в округе вносит Республика Калмыкия, где основные эпидемиологические риски связаны с эпизоотиями бруцеллеза среди овец и коз, участием людей в охотно-расплодных кампаниях в овцеводческих хозяйствах.

В последние годы в СФО можно отметить улучшение эпизоотолого-эпидемиологической обстановки по бруцеллезу. За последние 10 лет было выявлено 213 случаев (в среднем 0,11 на 100 тыс. населения) [3]. В 2022 г. в округе установлено 13 случаев (0,08) бруцеллеза среди людей, из которых в Омской (0,05) и Новосибирской (0,04) областях – по 1 случаю, Алтайском крае – 5 (0,22) и Республике Тыве – 6 (1,82).

Среди жителей ЦФО за период 2013–2023 гг. было установлено 138 случаев бруцеллеза (показатель на 100 тыс. населения составил в среднем 0,03), из которых в Москве – 37 случаев (0,03), в Воронежской области – 28 (0,12), Липецкой – 12 (0,10), Московской – 11 (0,01), Владимирской – 7 (0,05), Тульской – 11 (0,04), Тамбовской – 7 (0,06), Калужской – 6 (0,06) и Смоленской – 13 случаев (0,04), по два случая в Орловской (0,02) и Рязанской (0,02) областях и по одному – в Тверской (0,01) и Ярославской (0,01) областях.

В 2022 г. в ЦФО зарегистрировано 24 случая бруцеллеза, показатель на 100 тыс. населения составил 0,06, что выше среднегодовых многолетних значений за 2013–2022 гг. на 41,7 % (14 сл., 0,03). Заболевших выявляли в г. Москве (5 сл., 0,04), Тульской (5 сл., 0,34) Воронежской (2 сл., 0,09), Калужской (2 сл., 0,2) и Тамбовской (1 сл., 0,1) областях. Кроме того, в 2022 г. можно отметить ухудшение ситуации по бруцеллезу в Смоленской области, где была выявлена вспышка бруцеллеза на крупном животноводческом предприятии по выращиванию КРС в д. Зарево Хиславичского района. В эпизоотическом очаге заболели бруцеллезом 9 человек (сотрудники предприятия) и более 3 тыс. голов скота.

На территории ПФО сохраняется напряженная ситуация по бруцеллезу. В 2013–2022 гг. было установлено 185 случаев (в среднем 18 сл. в год) бруцеллеза среди людей, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 0,06, в том числе в Пензенской области – 104 случая (0,79), Самарской – 31 (0,09), Саратовской – 12 (0,05), Оренбургской – 10 (0,05), Чувашской Республике – 4 (0,03), Республике Татарстан – 11 (0,03), Республике Мордовия – 3 (0,4), Нижегородской области – 3 (0,01), Республике Башкортостан – 3 (0,007), Ульяновской области – 3 (0,02) и 1 случай в Удмуртской Республике (0,007).

В 2022 г. в округе выявлено 62 случая (0,21 на 100 тыс. населения), что более чем в три раза выше среднемноголетних значений (2013–2022 гг.).

Достаточно напряженная эпизоото-эпидемическая ситуация складывается в Пензенской области, где до 2017 г. периодически регистрировались завозные случаи бруцеллеза среди сельскохозяйственных животных, в основном КРС, и спорадическая заболеваемость среди людей. С 2017 г. эпизоотическая ситуация стала существенно ухудшаться: было учтено 25 эпизоотических очагов на 20 административных территориях области. В данных очагах заболели 53 человека (в основном лица, ухаживающие за скотом, и ветеринарные работники) и 2 человека заразились во время туристических поездок в Турцию. Согласно эпидрасследованиям, больной бруцеллезом скот был нелегально завезен в область из неблагоприятных по бруцеллезу территорий Республики Калмыкия, Астраханской, Волгоградской, Саратовской областей и ряда субъектов Северного Кавказа. В 2022 г. в области установлено 46 случаев (показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 3,59), из которых 38 заболевших (все сотрудники предприятия) – в эпизоотическом очаге бруцеллеза КРС на крупном производственно-молочном комплексе в Наровчатском районе. Вторая групповая вспышка бруцеллеза в области была зарегистрирована на молочно-товарном комплексе в Лунинском районе, с. Болотниково. Заболели бруцеллезом 6 человек (профконтингент: ветеринарные врачи, обслуживающий персонал), выявлено более 600 серопозитивных на бруцеллез голов КРС.

Вместе с тем в округе в 2022 г. бруцеллез у людей выявляли в Самарской области (6 сл., 0,19 на 100 тыс. населения), республиках Татарстан (2 сл., 0,05) и Башкортостан (2 сл., 0,05). В Чувашской Республике (0,16) и Ульяновской области (0,16) зарегистрировано по два случая и по одному – в Оренбургской (0,05) и Саратовской (0,04) областях.

Таким образом, в последние годы на территории ПФО отмечается ухудшение эпидемической ситуации по бруцеллезу, связанное с возникновением эпизоотий бруцеллеза среди КРС. Наблюдалось ухудшение обстановки по бруцеллезу в Пензенской области (за 2013–2022 гг. – 104 сл.), где регистрировали групповые вспышки бруцеллеза.

За последние 10 лет спорадические случаи бруцеллеза регистрировали в других федеральных округах:

– ДФО (всего 82 сл., 0,13 на 100 тыс. населения; в 2022 г. – 1 сл., 0,01): в Забайкальском крае (49 сл., 0,45; 1 сл., 0,09), Еврейской автономной области (15 сл., 0,88), Амурской области (4 сл., 0,04), Приморском крае (4 сл., 0,02), Республике Саха (Якутия) (3 сл., 0,03), Хабаровском крае (2 сл., 0,02), Чукотском автономном округе (АО) (2 сл., 0,4), Республике Бурятия (1 сл., 0,01);

– УФО (всего 32 сл., 0,02 на 100 тыс. населения; в 2022 г. – 3 сл., 0,02): в Челябинской области (22 сл.,

0,06; 2 сл., 0,03), Ханты-Мансийском АО (7 сл., 0,04; 1 сл., 0,06), Ямало-Ненецком АО (2 сл., 0,04), Свердловской области (1 сл., 0,002);

– СЗФО (всего 24 сл., 0,01 на 100 тыс. населения; в 2022 г. – 3 сл., 0,02): в г. Санкт-Петербурге (15 сл., 0,03; 3 сл., 0,06), Ленинградской области (6 сл., 0,03) и по одному случаю в Архангельской (0,01), Вологодской (0,01) областях и Республике Коми (0,01).

Вакцинация рассматривается как эффективная мера индивидуальной защиты людей от бруцеллеза. В плановом порядке иммунизируется (вакцинация/ревакцинация) контингент профессионального риска инфицирования возбудителями бруцеллеза: сотрудники лабораторий, работающие с живыми культурами бруцелл, работники мясоперерабатывающих предприятий, аттестованных (лицензированных) для убоя больного бруцеллезом скота. Также по эпидемическим показаниям вакцинируются сотрудники животноводческих хозяйств, в которых возникла эпизоотия бруцеллеза мелкого рогатого скота или другого вида животных, вызванная наиболее патогенным для человека видом бруцелл – *Brucella melitensis*.

В период с 2012 по 2022 г. иммунизировано (вакцинация и ревакцинация) против бруцеллеза 41618 человек (в среднем 3500–3800 человек в год). Наибольшее количество людей было привито в субъектах СФО (в среднем 23–33 % от общего числа иммунизированных против бруцеллеза), ПФО (19–24 %), СКФО (15–24 %), ЮФО (14,5–25 %). В среднем ежегодно наибольшее количество людей прививалось против бруцеллеза в республиках Калмыкия, Дагестан, Тыва, а также в Волгоградской, Оренбургской и Омской областях.

В 2022 г. в Российской Федерации вакцинация населения организована в 23 субъектах, всего привито 3242 человека, в том числе 1965 повторно (ревакцинация). План вакцинации выполнен полностью, ревакцинации – на 86,5 %.

Полное выполнение плана по вакцинации (V) и ревакцинации (RV) в отмечено Воронежской и Рязанской областях, республиках Ингушетия и Хакасия, а также Краснодарском и Алтайском краях. Неполное выполнение плана отмечено в Республике Дагестан (вакцинировано от плана – 1,4 %), Ставропольском крае (V – 51,1 %, RV – 28,8 %), Липецкой (RV – 70 %), Московской (V – 80 %), Самарской (V – 88,0 %, RV – 85,7 %), Новосибирской (V – 96 %, RV – 96 %) областях и Республике Калмыкия (V – 96,7 %, RV – 97,1). Была запланирована, но не проводилась иммунизация в 3 субъектах РФ (во Владимирской области, Чеченской, Чувашской республиках), ревакцинация – в Республике Дагестан. При отсутствии плана иммунизация по эпидпоказаниям дополнительно проводилась в Ивановской, Тамбовской, Ростовской и Пензенской областях. Наиболее некорректное планирование прививок отмечается в Приморском крае (400 %), Волгоградской (178 %) и Омской (137,38 %) областях.

В 2023 г. в России планируется привить против бруцеллеза 3019 человек, в том числе 1984 ревакцинировать. В соответствии с планом наибольшее количество людей подлежит иммунизации в субъектах СФО (1022 человека, 33,8 % от общего количества подлежащих иммунизации в России в 2023 г.): в Республике Тыва – 395 человек, Омской области – 314, Новосибирской области – 249; СКФО (737 человек, 24,4 %): в Республике Дагестан (300), Чеченской Республике (200), Республике Ингушетия (128), Ставропольском крае (109); ЮФО (567 человек, 18,8 %): в Республике Калмыкия (383), Волгоградской области (120); ПФО (430 человек, 14,2 %): в Оренбургской (306) и Самарской (71) областях.

В соответствии с современной систематикой род *Brucella* состоит из 12 самостоятельных видов, различающихся по генетическим, биохимическим, антигенным и вирулентным свойствам: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. neotomae*, *B. ovis*, *B. canis*, *B. ceti*, *B. pinnipedialis*, *B. microti*, *B. inopinata*, *B. papionis* и *B. vulpis*.

На территории Российской Федерации основные эпидемиологические риски связаны с антропоургическими эпизоотическими очагами бруцеллеза МРС и КРС, где циркулируют штаммы бруцелл двух видов: *B. melitensis* и *B. abortus*.

Для оценки молекулярно-генетических особенностей популяции штаммов бруцелл на территории Российской Федерации были изучены MLVA-16-генотипы и полногеномные последовательности ДНК 412 культур *Brucella* spp., выделенных в 1939–2022 гг. из биоматериала от людей, животных и других объектов исследования.

Генетическое типирование штаммов *Brucella* spp. из коллекции ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора проводили методом MLVA по схеме, предложенной Le Fleche *et al.* [4, 5], по 16 VNTR-локусам *Brucella* spp. Для проведения более масштабного филогенетического анализа в группу сравнения были включены около 7500 штаммов бруцелл, генотипы которых представлены в международной базе данных MLVA-генотипов MLVA bank for Microbes Genotyping [6]. Формирование репрезентативной выборки штаммов и первичная обработка данных генотипирования проведены с помощью программы «Интерактивный атлас для молекулярно-биологического профилирования *Brucella* spp. территорий России и зарубежья» (ATLAS *Brucella* spp.). Статистическая обработка данных проводилась в среде языка R с использованием пакета tidyverse [7, 8]. В качестве уровня статистической значимости различий принято значение $p < 0,05$. Биоинформатический анализ и построение дендрограмм с использованием разных алгоритмов (UPGMA, Ward, Neighbor и др.) проведены с использованием плагина MLVA-plugin пакета программ BioNumerics® software. Для визуализации дендрограмм применяли PHILOVIZ 2.0 software (<http://www.phyloviz.net/>).

При высоком уровне гомологии ДНК у различных видов бруцелл имеет место полиморфизм областей с переменным числом tandemных повторов (VNTR) с высокой частотой. MLVA-генотипы подразделяются на клады и субклады. Штаммы *B. melitensis*, принадлежащие к Средиземноморскому восточному, Средиземноморскому западному, Азиатскому (Тайскому), Американскому, Австралийскому кластерам, встречаются повсеместно, из которых наиболее распространены в мире Средиземноморский восточный, Средиземноморский западный и Американский субкластеры. Штаммы *B. abortus* разделяются на три обширных кластера: *abortus* A, *abortus* B и *abortus* C [10–12].

В странах Европы, Восточной, Юго-Восточной Азии и в России преобладают штаммы *B. melitensis*, относящиеся к Средиземноморскому восточному кластеру, тогда как представители Американского кластера не встречаются вовсе [11–13].

По результатам VNTR-генотипирования нами определено, что штаммы *B. melitensis*, выделенные от населения и животных из энзоотических по бруцеллезу регионов России (более 80 % выборки – изоляты бруцелл из субъектов СКФО и ЮФО), входят в Средиземноморский восточный кластер, в котором наибольшее генетическое сходство отмечается с изолятами из стран Центральной и Юго-Восточной Азии (преимущественно Казахстана, Монголии, Китая), граничащих с юго-восточной частью России (Сибирь и Дальневосточные регионы). Российские изоляты *B. melitensis* отличаются от штаммов, представляющих Американский и Средиземноморский западный кластеры [10, 13].

Наибольшее генетическое родство всех штаммов *B. melitensis*, выделенных от сельскохозяйственных животных и населения юга европейской части России, отмечается со штаммами из Казахстана (2013 г.) и изолятами разных годов из Китая за счет одинакового количества VNTR в локусах Bruce 6, Bruce 8, Bruce 11, Bruce 12, Bruce 42, Bruce 45, Bruce 55. Включение в сравнительный анализ MLVA-профилей переменных локусов Bruce 4, Bruce 7, Bruce 9, Bruce 16, Bruce 19, Bruce 30 показало наличие в структуре российской популяции 1–4 аллелей. Преобладающим MLVA-профилем среди *B. melitensis* (25 % изолятов) отмечен 1,5,3,12,2,2,3,2,5,39,9,5,5,3,6,6. Эту группу составили штаммы, выделенные в 2012–2022 гг. в Республике Калмыкия и Ставропольском крае (рис. 3).

В последние годы на юге европейской части России, в частности на Северном Кавказе, все чаще стали выделяться бруцеллы с MLVA-профилем (1,5,3,12,2,2,3,2,5,42,9,5,5,3,6,5), характерным для штаммов с территорий государств Иранского нагорья, Аравийского полуострова и Алжира, тогда как 30–50 лет назад на территории России (Советского Союза), в частности на Северном Кавказе, преобладал так называемый «азиатский» профиль, характерный для стран Центральной Азии (на постсоветском про-

странстве – Казахстана, Таджикистана, Узбекистана), Китая, Монголии и западной части Индии.

Так, ретроспективный анализ клинических изолятов, выделенных в разные годы на территории России, показал изменение «генетического пейзажа» с появлением MLVA-профилей, характерных для штаммов из стран Ближнего Востока и Алжира. Доказательством этого служит тот факт, что штаммы, выделенные в СКФО и ЮФО в 2012–2022 гг., оказались наиболее генетически близкими к штаммам, выделенным от людей в Турции в 2003 г. и от населения Свердловской области и Хабаровского края в 2019 г., и имеют общее происхождение с изолятами, характерными для территорий Иранского нагорья (в основном Иран) и Аравийского полуострова. Штаммы бруцелл, выделенные до 1997 г., имеют наибольшее сходство с культурами, выделенными в Казахстане, Турции и Китае в 2002, 2005, 2008 и 2013 гг.

Изоляты *B. abortus*, выделенные на территории России, входят в кластер *abortus* C, образованный штаммами азиатского и европейского происхождения. Наиболее распространенные на юге европейской части России MLVA-16-генотипы отличаются от клинических изолятов *B. abortus*, выделенных на территориях приграничных юго-восточной части России государств (Южная Корея, Монголия, Казахстан и Китай). Наиболее близкими профилями к азиатским штаммам обладают культуры, изолированные на территории Восточной Сибири, имеющие отличие по 1–2 VNTR-локусам. Изоляты, выделенные от людей и животных на территориях СКФО, кластеризуются со штаммами европейского происхождения, но также имеют отличия по 1–4 VNTR-локусам.

Для российской популяции *B. abortus* характерна циркуляция MLVA-профиля (4,5,4,12,2,2,3,3,6,43,8,4,5,3,4,5) Центральной Азии, в частности около 90 % штаммов имеют идентичный профиль со штаммами, выделенными в Казахстане, Монголии и Китае. Порядка 10 % изолятов имеют общие генотипы со штаммами из Европы (Великобритания, Португалия), Африки (Египет, Сомали, ЮАР, Эфиопия, Мавритания) и Америки (Куба, Бразилия, Коста-Рика) (рис. 4).

К «азиатским» штаммам наиболее близки изоляты бруцелл с территорий Восточной Сибири: Иркутской области (1945, 1948, 1984 гг.), Новосибирска (1982 г.), Бурятской АССР (1974 г.), Хабаровского края (1958 н.), г. Кызыла (1958 г.), – но имеющие общие отличия по 1–2 VNTR-локусам. Кроме того, выделяются ветви, формирующиеся штаммами с территорий юга европейской части России и Центрального федерального округа, имеющие общие отличия до 7 VNTR-локусов.

Индекс аллельного полиморфизма (индекс Хантера – Гастона, HGDI), применяемый для количественной оценки вариабельности генетических локусов бруцелл, позволил разделить локусы

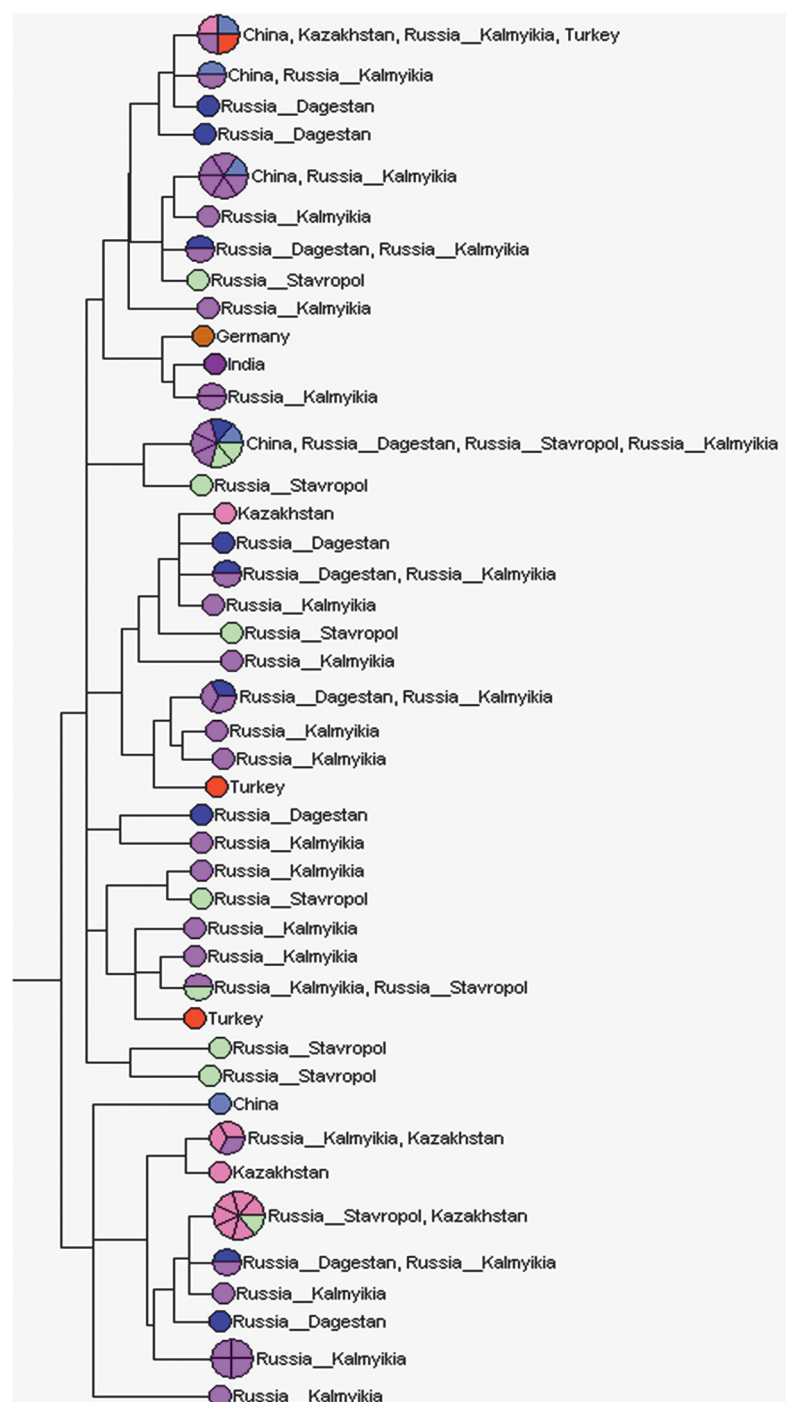


Рис. 3. Дендрограмма MLVA-16-генотипов штаммов *B. melitensis*, ассоциированных с территорией их выделения

Fig. 3. Dendrogram of MLVA-16 genotypes of *B. melitensis* strains, linked to the territory of their isolation

на группы с низкой (менее 0,3), средней (от 0,3 до 0,6) и высокой вариабельностью по величине индекса. В результате определено, что высокой вариабельностью ($HGDI \geq 0,65$) в представленной выборке штаммов ЮФО и СКФО обладали локусы Bruce 4, Bruce 7, Bruce 9, Bruce 16, Bruce 19, Bruce 30.

В ходе исследования определена разрешающая (дискриминационная) способность каждого локуса. Так, HGDI для локусов, показавших наибольшую вариабельность, составил для штаммов *B. melitensis*: Bruce 19 (0,887), Bruce 16 (0,796), Bruce 30 (0,865); *B. abortus* – Bruce 4 (0,702), Bruce 7 (0,669), Bruce 9 (0,840), Bruce 16 (0,788), Bruce 30 (0,888).

На основании количественной оценки вариабельности генетических локусов бруцелл и в резуль-

тате проведенного MLVA-16-генотипирования все штаммы с коэффициентом генетического сходства 84 % разделились на 81 MLVA-16-генотип, причем 9 генотипов были представлены одним изолятом, кроме того, выборка штаммов *B. melitensis* разделилась на 38 генотипов, а выборка штаммов *B. abortus* – на 34 генотипа.

На современном этапе SNP-типирование в масштабе полного генома (wgSNP) является «золотым стандартом» генотипирования, главным образом из-за высокой разрешающей способности метода для выявления наиболее близкородственных штаммов [14, 15]. Накопленные в Референс-центре по мониторингу за возбудителем бруцеллеза (ФКУЗ Ставропольский противочумный институт

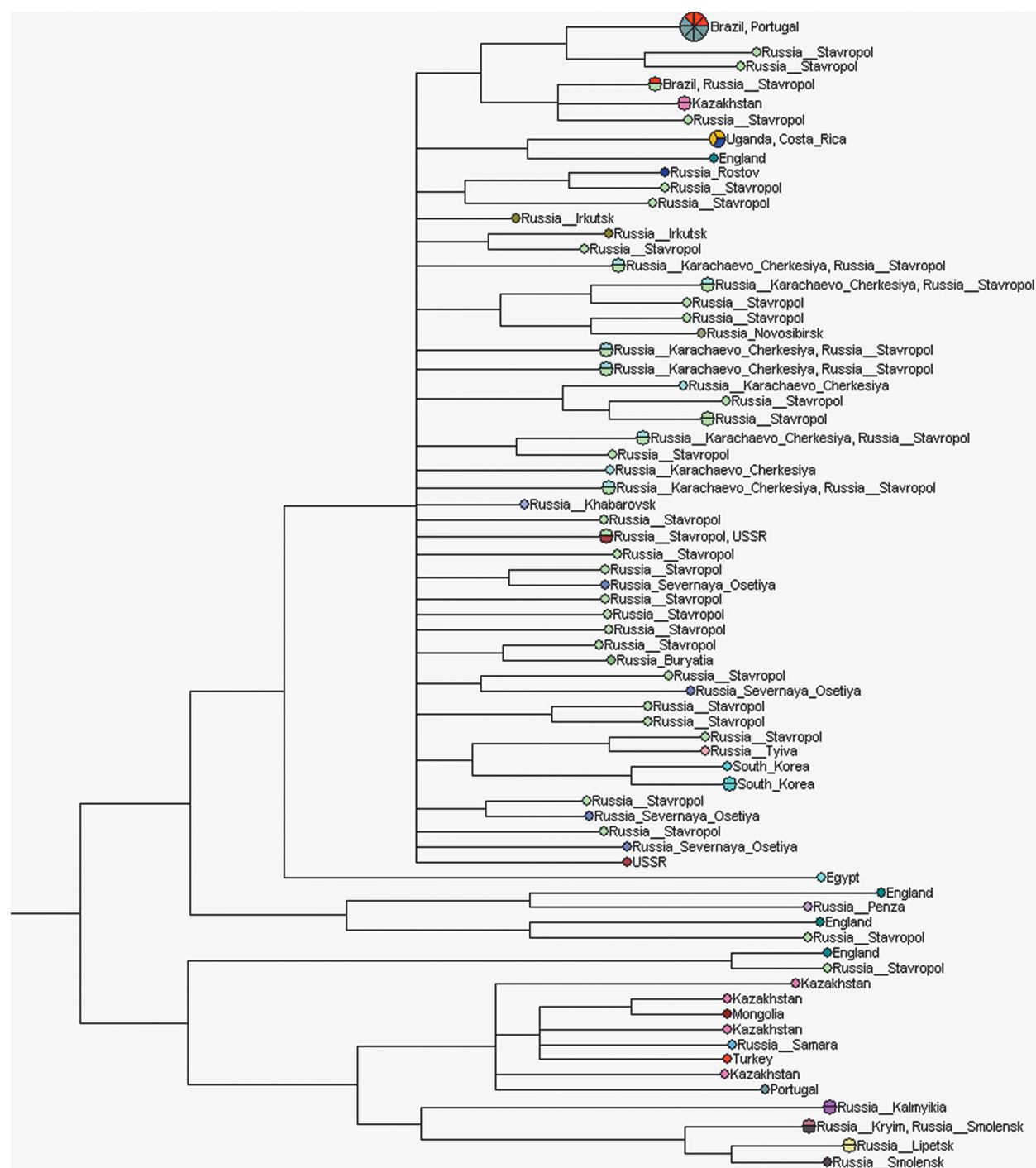

 Рис. 4. Дендрограмма MLVA-16-генотипов штаммов *B. abortus*, ассоциированных с территорией их выделения

 Fig. 4. Dendrogram of MLVA-16 genotypes of *B. abortus* strains, linked to the territory of their isolation

Роспотребнадзора) данные о структуре популяции патогенных бруцелл на территории Российской Федерации позволяют оперативно определять происхождение и возможные пути распространения возбудителя, осуществлять глубокий анализ целевых областей генома в целях выявления атипичных/модифицированных штаммов.

Филогенетический анализ на основе wgSNP показал, что глобальная популяция *B. melitensis* представлена пятью основными генотипами (I–V), которые имеют определенную географическую приуро-

ченность. Так, штаммы I генотипа распространены преимущественно в странах Средиземноморья, II генотипа – Азии, III генотипа – Африки, IV и V генотипов – в Европе, Северной и Южной Америке [4, 11, 12, 14, 15].

Штаммы *B. melitensis*, циркулирующие на территории России, принадлежат к генотипу II, который имеет самое широкое географическое распространение в Евразии. При этом в регионах Сибири преобладает подгенотип IIh, а на европейской территории страны – IIIi [14].

На основе данных мультилокусного сиквенс-типирования было установлено, что представители вида *B. abortus* подразделяются на 4 основные клады, соответствующие генетическим линиям А, В, С1 и С2 [11, 12]. Штаммы *B. abortus*, выделяемые в Кении и Мозамбике, относятся к генетической линии А, в то время как другие африканские штаммы принадлежат к линии В. Штаммы, выделенные в странах Ближнего Востока и Азии, формируют широко распространенную в Евразии линию С1. Генетическая линия С2 включает основную часть изолятов из Северной и Южной Америки.

Штаммы, циркулирующие на территории России, относятся к линии С1 и имеют общее происхождение от предка из Центральной Азии [16]. Единичные штаммы из регионов Сибири принадлежат к подгенотипам С1а и С1b. Представители подгенотипа С1d – преимущественно штаммы, выделенные на Северном Кавказе и других регионах европейской части страны. Отдельная группа российских изолятов, выделенных на Северном Кавказе в период масштабных мероприятий по вакцинации КРС с 1959 по 1971 г., принадлежит к генетической ветви в составе подгенотипа С2d, который включает в том числе и вакцинные штаммы *B. abortus* 19, *B. abortus* 19ВА, *B. abortus* А19.

Таким образом, в Российской Федерации в последние 10 лет эпидемиологическая ситуация характеризуется как неустойчивая на фоне сохранения энзоотичности по бруцеллезу крупного и мелкого рогатого скота. При этом можно отметить тенденцию к снижению количества ежегодно выявляемых эпизоотических очагов бруцеллеза.

В период с 2013 по 2022 г. ежегодно регистрировалось в среднем 310–340 случаев бруцеллеза среди людей, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил в среднем 0,24. До 70–90 % заболеваемости бруцеллезом регистрировали на административной территории юга европейской части страны, в субъектах Северо-Кавказского и Южного федеральных округов. Регистрировались групповые случаи заболевания людей бруцеллезом в 14 субъектах страны, из которых больше половины – на административных территориях СКФО и ЮФО. Наблюдается ухудшение ситуации по бруцеллезу в ряде субъектов Приволжского (Пензенская и Самарская области) и Центрального (Смоленская, Воронежская и Тульская области) федеральных округов. Прослеживается четкая связь интенсивности эпидемических проявлений с уровнем антропоургической энзоотичности территорий по бруцеллезу.

В 2022 г. зарегистрировано 467 случаев (0,32 на 100 тыс. населения) бруцеллеза среди людей, что превышает на 42,8 % среднегодовые значения за 10 лет. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 0,24. К основным причинам увеличения количества случаев бруцеллеза среди людей можно отнести возникновение четырех вспышек бруцеллеза на крупных молочно-товарных комплексах

(Пензенская область, Ставропольский край) и фермах животноводческого подразделения агрохолдинга по производству говядины (Смоленская область), а также ухудшение эпизоотолого-эпидемиологической обстановки в Республике Дагестан. Нельзя исключать вероятность регистрации в 2022 г. случаев бруцеллеза среди людей, заболевание которых произошло в 2020–2021 гг. (первично-хронические, вторично-хронические формы бруцеллеза).

Проведенные нами на основании данных MLVA-16-генотипирования исследования изолятов *B. abortus* и *B. melitensis*, выделенных в разные годы на территории России, указывают на циркуляцию в стране смешанной популяции бруцелл. Вместе с тем показано наличие в популяции штаммов генетического полиморфизма, специфичного для различных регионов России.

Важно отметить изменение в южных регионах России структуры популяции *B. melitensis*, выражающееся в увеличении за последние 20–25 лет (в сравнении с предыдущим аналогичным временным периодом) доли изолятов с «арабским» MLVA-профилем и, соответственно, снижение количества штаммов, имеющих MLVA-профиль, характерный для культур бруцелл «азиатского» происхождения. Особенно это видно при анализе вариативности (изменения числа VNTR) локусов Bruce 19 (39 VNTR и 42 VNTR) и Bruce 30 (5 VNTR и 6 VNTR). Подобная тенденция может указывать на наличие или увеличение в последние десятилетия случаев завоза на территорию России больных бруцеллезом овец и коз (заноса инфекции с биоматериалом) из энзоотичных по бруцеллезу стран Ближнего Востока и Северной Африки. Вместе с тем структура популяции *B. abortus* на этой территории более однородна, что подтверждается выделением в течение длительного времени (более 50 лет) генетически однотипных культур (преобладание у 90 % выборок штаммов одного MLVA-профиля).

Динамика развития эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в Российской Федерации во многом будет определяться активностью (масштабностью) эпизоотического процесса в субъектах СКФО, ЮФО и ПФО. На основании данных ретроспективного эпидемиологического анализа и тенденций развития ситуации можно прогнозировать сохранение в 2023 г. эпидемиологического неблагополучия по бруцеллезу в субъектах СКФО (прежде всего Республика Дагестан, Ставропольский край), ЮФО (Республика Калмыкия, Волгоградская и Астраханская области), ПФО (Пензенская, Самарская, Саратовская области). Вероятны «завозные» эпизоотии бруцеллеза и возникновение эпидемических очагов на территориях со статусом «благополучный по бруцеллезу регион», особенно в регионах Центральной России и Поволжья.

Особое внимание необходимо уделить животным и продукции животноводства, ввозимым в Россию из неблагополучных по бруцеллезу стран Ближнего Востока (Сирия, Палестина, Иран, Турция,

Саудовская Аравия), где численность поголовья овец и коз составляет более 85 % от общего количества мелких жвачных в мире, при этом плотность МРС почти в два раза выше мировых значений [2, 3]. Потенциально высокие эпидемиологические риски для России могут нести животноводческая продукция (сырье) и живой скот из государств Восточной Европы и Центральной Азии (в первую очередь страны, с которыми исторически сложились тесные социально-экономические отношения: Киргизия, Казахстан, Туркменистан, Таджикистан, Армения, Грузия, Монголия, Азербайджан и Узбекистан).

На основании анализа тенденций развития ситуации по бруцеллезу в Российской Федерации в последние 10 лет, в 2023 г. можно дать прогноз на стабилизацию показателей заболеваемости на 20–25 % выше среднесезонных значений. Количество заболеваний людей бруцеллезом может находиться в диапазоне 380–410 случаев (показатель заболеваемости на 100 тыс. населения – 0,26–0,28).

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Попова А.Ю., Куличенко А.Н., редакторы. 70 лет Ставропольскому научно-исследовательскому противочумному институту. Ставрополь: ООО «Дизайн-студия Б»; 2022. 232 с. [Электронный ресурс]. URL: https://snipchi.ru/updoc/book_stavnipchi_70years.pdf.
2. Онищенко Г.Г., Куличенко А.Н., редакторы. Бруцеллез. Современное состояние проблемы. Ставрополь: ООО «Губерния»; 2019. 336 с.
3. Пономаренко Д.Г., Скударева О.Н., Хачатурова А.А., Лукашевич Д.Е., Жаринова И.В., Даурова А.В., Германова А.Н., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Костюченко М.В., Манин Е.А., Малецкая О.В., Куличенко А.Н. Бруцеллез: тенденции развития ситуации в мире и прогноз на 2022 г. в Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022; 2:36–45. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-2-36-45.
4. Le Flèche P., Jacques I., Grayon M., Al Dahouk S., Bouchon P., Denoeud F., Nöckler K., Neubauer H., Guilloteau L.A., Vergnaud G. Evaluation and selection of tandem repeat loci for a *Brucella* MLVA typing assay. *BMC Microbiol.* 2006; 6:9. DOI: 10.1186/1471-2180-6-9.
5. Ma J.Y., Wang H., Zhang X.F., Xu L.Q., Hu G.Y., Jiang H., Zhao F., Zhao H.Y., Piao D.R., Qin Y.M., Cui B.Y., Lin G.H. MLVA and MLST typing of *Brucella* from Qinghai, China. *Infect. Dis. Poverty*. 2016; 5:26. DOI: 10.1186/s40249-016-0123-z.
6. MLVA bank for Microbes Genotyping. [Электронный ресурс]. URL: <http://microbesgenotyping.i2bc.paris-saclay.fr/databases>.
7. R Core Team (2020). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.r-project.org/>.
8. Wickham H., Averick M., Bryan J., Chang W., D'Agostino McGowan L., François R., Grolemund G., Hayes A., Henry L., Hester J., Kuhn M., Pedersen T.L., Miller E., Bache S.M., Müller K., Ooms J., Robinson D., Seidel D.P., Spinu V., Takahashi K., Vaughan D., Wilke C., Woo K., Yutani H. Welcome to the tidyverse. *JOSS*. 2019; 4(43):1686. DOI: 10.21105/JOSS.01686.
9. Эпизоотическая ситуация в Российской Федерации 2022 (III квартал). [Электронный ресурс]. URL: https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/files/iac/iac_3_kv2022_goda.pdf.
10. Vergnaud G., Hauck Y., Christy D., Daoud B., Pourcel C., Jacques I., Cloeckart A., Zygmunt M.S. Genotypic expansion within the population structure of classical *Brucella* species revealed by MLVA16 typing of 1404 *Brucella* isolates from different animal and geographic origins, 1974–2006. *Front. Microbiol.* 2018; 9:1545. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01545.

11. Wattam A.R., Foster J.T., Mane S.P., Beckstrom-Sternberg S.M., Beckstrom-Sternberg J.M., Dickerman A.W., Keim P., Pearson T., Shukla M., Ward D.V., Williams K.P., Sobral B.W., Tsolis R.M., Whatmore A.M., O'Callaghan D. Comparative phylogenomics and evolution of the *Brucellae* reveal a path to virulence. *J. Bacteriol.* 2014; 196(5):920–30. DOI: 10.1128/JB.01091-13.
12. Whatmore A.M., Koylass M.S., Muchowski J., Edwards-Smallbone J., Gopal K.K., Perrett L.L. Extended multilocus sequence analysis to describe the global population structure of the genus *Brucella*: Phylogeography and relationship to biovars. *Front. Microbiol.* 2016; 7:2049. DOI: 10.3389/fmicb.2016.02049.
13. Хачатурова А.А., Пономаренко Д.Г., Ковалев Д.А., Германова А.Н., Лукашевич Д.Е., Русанова Д.В., Сердюк Н.С., Семенов О.В., Жиров А.М., Катунина Л.С., Куличенко А.Н. Анализ заболеваемости людей бруцеллезом и молекулярно-биологическая характеристика изолятов *Brucella melitensis* на длительно неблагополучных по бруцеллезу территориях юга европейской части России. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022; 99(1):63–74. DOI: 10.36233/0372-9311-185.
14. Pisarenko S.V., Kovalev D.A., Volynkina A.S., Ponomarenko D.G., Rusanova D.V., Zharinova N.V., Khachaturova A.A., Tokareva L.E., Khvoynova I.G., Kulichenko A.N. Global evolution and phylogeography of *Brucella melitensis* strains. *BMC Genomics*. 2018; 19(1):353. DOI: 10.1186/s12864-018-4762-2.
15. Tan K.K., Tan Y.C., Chang L.Y., Lee K.W., Nore S.S., Yee W.Y., Mat Isa M.N., Jafar F.L., Hoh C.C., AbuBakar S. Full genome SNP-based phylogenetic analysis reveals the origin and global spread of *Brucella melitensis*. *BMC Genomics*. 2015; 16(1):93. DOI: 10.1186/s12864-015-1294-x.
16. Kovalev D.A., Ponomarenko D.G., Pisarenko S.V., Shapakov N.A., Khachaturova A.A., Serdyuk N.S., Bobrysheva O.V., Kulichenko A.N. Phylogeny of *Brucella abortus* strains isolated in the Russian Federation. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2021; 14(7):323–9. DOI: 10.4103/1995-7645.320523.

References

1. Popova A.Yu., Kulichenko A.N., editors. [70th Anniversary of the Stavropol Research Anti-Plague Institute]. Stavropol: "Design Studio B" LLC; 2022. 232 p. [Internet]. Available from: https://snipchi.ru/updoc/book_stavnipchi_70years.pdf.
2. Onishchenko G.G., Kulichenko A.N., editors. [Brucellosis. The Current State of the Issue]. Stavropol: "Gubernia" LLC; 2019. 336 p.
3. Ponomarenko D.G., Skudareva O.N., Khachaturova A.A., Lukashevich D.E., Zharinova I.V., Daurova A.V., Germanova A.N., Logvinenko O.V., Rakitina E.L., Kostyuchenko M.V., Manin E.A., Maletskaya O.V., Kulichenko A.N. [Brucellosis: trends in the development of situation in the world and forecast for 2022 in the Russian Federation]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; (2):36–45. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-2-36-45.
4. Le Flèche P., Jacques I., Grayon M., Al Dahouk S., Bouchon P., Denoeud F., Nöckler K., Neubauer H., Guilloteau L.A., Vergnaud G. Evaluation and selection of tandem repeat loci for a *Brucella* MLVA typing assay. *BMC Microbiol.* 2006; 6:9. DOI: 10.1186/1471-2180-6-9.
5. Ma J.Y., Wang H., Zhang X.F., Xu L.Q., Hu G.Y., Jiang H., Zhao F., Zhao H.Y., Piao D.R., Qin Y.M., Cui B.Y., Lin G.H. MLVA and MLST typing of *Brucella* from Qinghai, China. *Infect. Dis. Poverty*. 2016; 5:26. DOI: 10.1186/s40249-016-0123-z.
6. MLVA bank for Microbes Genotyping. [Internet]. Available from: <http://microbesgenotyping.i2bc.paris-saclay.fr/databases>.
7. R Core Team (2020). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Internet]. Available from: <https://www.r-project.org/>.
8. Wickham H., Averick M., Bryan J., Chang W., D'Agostino McGowan L., François R., Grolemund G., Hayes A., Henry L., Hester J., Kuhn M., Pedersen T.L., Miller E., Bache S.M., Müller K., Ooms J., Robinson D., Seidel D.P., Spinu V., Takahashi K., Vaughan D., Wilke C., Woo K., Yutani H. Welcome to the tidyverse. *JOSS*. 2019; 4(43):1686. DOI: 10.21105/JOSS.01686.
9. [Epizootic situation in the Russian Federation, 2022 (III quarter)]. [Internet]. Available from: https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/files/iac/iac_3_kv2022_goda.pdf.
10. Vergnaud G., Hauck Y., Christy D., Daoud B., Pourcel C., Jacques I., Cloeckart A., Zygmunt M.S. Genotypic expansion within the population structure of classical *Brucella* species revealed by MLVA16 typing of 1404 *Brucella* isolates from different animal and geographic origins, 1974–2006. *Front. Microbiol.* 2018; 9:1545. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01545.
11. Wattam A.R., Foster J.T., Mane S.P., Beckstrom-Sternberg S.M., Beckstrom-Sternberg J.M., Dickerman A.W., Keim P., Pearson T., Shukla M., Ward D.V., Williams K.P., Sobral B.W., Tsolis R.M., Whatmore A.M., O'Callaghan D. Comparative phylogenomics and

evolution of the *Brucellae* reveal a path to virulence. *J. Bacteriol.* 2014; 196(5):920–30. DOI: 10.1128/JB.01091-13.

12. Whatmore A.M., Koylass M.S., Muchowski J., Edwards-Smallbone J., Gopaul K.K., Perrett L.L. Extended multilocus sequence analysis to describe the global population structure of the genus *Brucella*: Phylogeography and relationship to biovars. *Front. Microbiol.* 2016; 7:2049. DOI: 10.3389/fmicb.2016.02049.

13. Khachaturova A.A., Ponomarenko D.G., Kovalev D.A., Germanova A.N., Lukashevich D.E., Rusanova D.V., Serdyuk N.S., Semenko O.V., Zhirov A.M., Katunina L.S., Kulichenko A.N. [Analysis of cases of brucellosis in humans and molecular-biological characteristics of *Brucella melitensis* strains in regions of South European Russia with a high brucellosis incidence]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii. [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2022; 99(1):63–74. DOI: 10.36233/0372-9311-185.

14. Pisarenko S.V., Kovalev D.A., Volynkina A.S., Ponomarenko D.G., Rusanova D.V., Zharinova N.V., Khachaturova A.A., Tokareva L.E., Khvoynova I.G., Kulichenko A.N. Global evolution and phylogeography of *Brucella melitensis* strains. *BMC Genomics.* 2018; 19(1):353. DOI: 10.1186/s12864-018-4762-2.

15. Tan K.K., Tan Y.C., Chang L.Y., Lee K.W., Nore S.S., Yee W.Y., Mat Isa M.N., Jafar F.L., Hoh C.C., AbuBakar S. Full genome SNP-based phylogenetic analysis reveals the origin and global spread of *Brucella melitensis*. *BMC Genomics.* 2015; 16(1):93. DOI: 10.1186/s12864-015-1294-x.

16. Kovalev D.A., Ponomarenko D.G., Pisarenko S.V., Shapakov N.A., Khachaturova A.A., Serdyuk N.S., Bobrysheva O.V.,

Kulichenko A.N. Phylogeny of *Brucella abortus* strains isolated in the Russian Federation. *Asian Pac. J. Trop. Med.* 2021; 14(7):323–9. DOI: 10.4103/1995-7645.320523.

Authors:

Ponomarenko D.G., Khachaturova A.A., Kovalev D.A., Lukashevich D.E., Zharinova I.V., Daurova A.V., Germanova A.N., Logvinenko O.V., Rakitina E.L., Kostyuchenko M.V., Kuznetsova I.V., Shapakov N.A., Bobrysheva O.V., Pisarenko S.V., Manin E.A., Maletskaya O.V., Kulichenko A.N. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Skudareva O.N. Federal Service for Surveillance on Consumer's Rights Protection and Human Well-being. 18, Bld. 5 and 7, Vadkovsky Lane, Moscow, 127994, Russian Federation.

Об авторах:

Пономаренко Д.Г., Хачатурова А.А., Ковалёв Д.А., Лукашевич Д.Е., Жаринова И.В., Даурова А.В., Германова А.Н., Логвиненко О.В., Ракипина Е.Л., Костюченко М.В., Кузнецова И.В., Шапак Н.А., Бобрышева О.В., Писаренко С.В., Манин Е.А., Малецкая О.В., Куличенко А.Н. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Скударева О.Н. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Российская Федерация, 127994, Москва, Вадковский пер., 18, стр. 5 и 7.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-75-87

УДК 616.9:579.834.114:614.4(470)

С.А. Рудакова¹, О.Е. Теслова^{1,2}, Н.Е. Муталинова^{1,2}, Н.А. Пенъевская^{1,2}, А.И. Блох^{1,2}, Н.В. Рудаков^{1,2},
Д.А. Савельев^{1,2}, Ю.Ф. Кузьменко¹, Д.В. Транквилевский³

Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2013–2022 гг. и прогноз на 2023 г.

¹ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций», Омск, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, Российская Федерация;

³ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии», Москва, Российская Федерация

Цель обзора – охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию по иксодовыми клещевым боррелиозам (ИКБ) в субъектах Российской Федерации в 2022 г., дать прогноз развития эпидемического процесса ИКБ в 2023 г. на основе анализа его тенденций в период 2013–2022 гг. Всего в 2022 г. в РФ зарегистрировано 7264 случая ИКБ, что в 1,9 раза больше, чем в 2021 г. Во всех регионах в 2022 г. после резкого снижения уровня регистрируемой заболеваемости в «ковидный» период 2020–2021 гг. произошло повышение показателей инцидентности к допандемическому уровню. На протяжении периода 2013–2022 гг. сохраняются отличительные особенности тенденций развития эпидемического процесса ИКБ на территориях различной степени эпидемической опасности. В 14 из 18 субъектов со среднемноголетним показателем (СМП) заболеваемости ИКБ выше 6,2 ‰ выявлена тенденция к снижению показателей инцидентности, за исключением г. Москвы и Калужской области, где возможен дальнейший рост заболеваемости ИКБ. В 6 из 16 регионов с СМП_{2013–2022} от 3,31 до 6,2 ‰ отмечена тенденция к росту, а в 8 – к снижению заболеваемости. Тренд к росту заболеваемости выявлен в 7 из 21 субъекта со среднемноголетним показателем инцидентности ИКБ от 1,21 до 3,3 ‰ и в 15 из 26 регионов с низким СМП_{2013–2022} (до 1,2 ‰). Проведенный анализ тенденций развития эпидемического процесса ИКБ в сопоставлении с тенденциями изменения частоты контактов населения с клещами, а также расчеты вероятного уровня заболеваемости позволили заключить, что для большинства федеральных округов, при условии сохранения существующих объемов профилактических мероприятий и отсутствии аномальных природно-климатических явлений, уровень заболеваемости ИКБ в 2023 г. будет варьировать около доверительных интервалов среднемноголетних значений, за исключением Центрального федерального округа, где вероятен рост числа случаев заболеваний ИКБ. Эффективный контроль эпидемической ситуации по ИКБ возможен при условии сохранения и совершенствования, а для таких регионов, как г. Москва, Московская область, Воронежская, Калужская, Орловская, Рязанская, Пензенская и Ростовская области, Республика Бурятия, – увеличения объемов профилактических мероприятий, усиления зоолого-эпидемиологического мониторинга активности и структуры природных очагов. Очевидна необходимость разработки алгоритмов молекулярно-генетического мониторинга возбудителей, циркулирующих в природных очагах, и усиления внимания к проблемам диагностики и профилактики клещевых трансмиссивных инфекций.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы (болезнь Лайма), заболеваемость, прогноз.

Корреспондирующий автор: Пенъевская Наталья Александровна, e-mail: mail@onliipi.org.

Для цитирования: Рудакова С.А., Теслова О.Е., Муталинова Н.Е., Пенъевская Н.А., Блох А.И., Рудаков Н.В., Савельев Д.А., Кузьменко Ю.Ф., Транквилевский Д.В. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2013–2022 гг. и прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:75–87. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-75-87

Поступила 15.05.2023. Принята к публ. 22.05.2023.

S.A. Rudakova¹, O.E. Teslova^{1,2}, N.E. Mutalinoval^{1,2}, N.A. Pen'evskaya^{1,2}, A.I. Blokh^{1,2}, N.V. Rudakov^{1,2},
D.A. Savel'ev^{1,2}, Yu.F. Kuz'menko¹, D.V. Trankvilevsky³

Review of the Epidemiological Situation on Ixodic Tick-Borne Borrelioses in the Russian Federation in 2013–2022 and Forecast for 2023

¹Omsk Research Institute of Natural-Focal Infections, Omsk, Russian Federation;

²Omsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russian Federation;

³Federal Center of Hygiene and Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of the review was to characterize the epidemiological situation on ixodic tick-borne borreliosis (ITBB) in the constituent entities of the Russian Federation in 2022, to forecast the development of the ITBB epidemic process in 2023 based on the analysis of its trends in the period of 2013–2022. In total, 7 264 cases of ITBB were registered in the Russian Federation in 2022, which is 1.9 times higher than the 2021-value. In all regions in 2022, after a sharp decrease in the level of registered morbidity during the “covid” phase of 2020–2021, there was an incidence raise to the pre-pandemic level. During 2013–2022, distinctive features of the trends in the development of the ITBB epidemic process in the territories of varying degree of epidemic hazard were retained. A downward tendency in the incidence rates was revealed in 14 out of 18 entities with a long-term average annual incidence (LTAA) of ITBB above 6.2 ‰, with the exception of Moscow and the Kaluga Region, where a further increase in the incidence of ITBB is possible. In 6 out of 16 regions with LTAA_{2013–2022} between 3.31 and 6.2 ‰, an upward trend was observed, and in 8 – a decrease in morbidity. The trend towards an increase in morbidity was detected in 7 out of 21 entities with LTAA of ITBB from 1.21 to 3.3 ‰ and in 15 out of 26 regions with a low LTAA_{2013–2022} (below 1.2 ‰). The analysis of trends

in the development of the ITBB epidemic process against the trends in changes in the frequency of contacts of the population with ticks, as well as calculations of the probable incidence rate allowed us to conclude that the incidence rate of ITBB in 2023 will range within the confidence intervals of long-term average annual values for the majority of the federal districts, with the exception of the Central Federal District, where an increase in the number of cases of ixodic tick-borne borreliosis is likely to occur, provided that the existing volumes of preventive measures are maintained and abnormal climatic phenomena absent. Effective control of the epidemic situation on the ITBB is attainable through preservation, and for such areas as Moscow, the Moscow Region, Voronezh, Kaluga, Orel, Ryazan, Penza and Rostov Regions, the Republic of Buryatia – increase in the volume of preventive measures, strengthening zoological and entomological monitoring of activity and structure of natural foci. There is an obvious need to develop algorithms for molecular-genetic monitoring of pathogens circulating in natural foci, and to focus attention onto the problems of diagnosis and prophylaxis of tick-borne transmissible infections.

Key words: Ixodidae tick-borne borrelioses (Lyme disease), morbidity rates, prognosis.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Natalia A. Pen'evskaya, e-mail: mail@oniipi.org.

Citation: Rudakova S.A., Teslova O.E., Mutalynova N.E., Pen'evskaya N.A., Blokh A.I., Rudakov N.V., Savel'ev D.A., Kuz'menko Yu.F., Trankvilevsky D.V. Review of the Epidemiological Situation on Ixodic Tick-Borne Borrelioses in the Russian Federation in 2013–2022 and Forecast for 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:75–87. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-75-87
Received 15.05.2023. Accepted 22.05.2023.

Rudakova S.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6262-129X>
Teslova O.E., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1897-5522>
Mutalynova N.E., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9572-7792>
Pen'evskaya N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7220-4366>
Blokh A.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0756-2271>

Rudakov N.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9566-9214>
Savel'ev D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0920-0100>
Kuz'menko Yu.F., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8267-7012>
Trankvilevsky D.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4896-9369>

Иксодовые клещевые боррелиозы (синонимы: клещевой боррелиоз, Лайм-боррелиоз, болезнь Лайма) – это группа трансмиссивных природно-очаговых заболеваний, вызываемых различными геновидами боррелий, входящих в комплекс *Borrelia burgdorferi sensu lato*. В МКБ-10 (mkb-10.com) болезнь Лайма отнесена к группе A69 «Другие инфекции, вызванные спирохетами», подгруппе A69.2 «Болезнь Лайма (хроническая мигрирующая эритема, вызванная *Borrelia burgdorferi*)». К концу 2024 г., согласно распоряжению Правительства РФ от 05.10.2021 № 2900-р, в нашей стране будет завершен переход на МКБ-11 (mkb11.online или <https://icd.who.int>), где в разделе «Другие бактериальные заболевания» выделен Лайм-боррелиоз (код I1G) с тремя подклассами: I1G.0 – ранний кожный боррелиоз (мигрирующая эритема); I1G.1 – диссеминированный боррелиоз Лайма, включающий 7 уточняющих диагнозов (I1G.10 – нейроборрелиоз Лайма, I1G.11 – Лайм-кардит, I1G.12 – офтальмологический боррелиоз, I1G.13 – Лайм-артрит, I1G.14 – поздний кожный Лайм-боррелиоз, I1G.1Y – другой уточненный диссеминированный боррелиоз Лайма, I1G.1Z – диссеминированный боррелиоз Лайма неуточненный) и I1G.Y – другой уточненный Лайм-боррелиоз.

Многочисленное увеличение числа кодов, относящихся к Лайм-боррелиозу, в МКБ-11 по сравнению с МКБ-10 (принята ВОЗ в 1990 г.) отражает тот объем знаний, который накоплен за последние 30 лет о патогенезе и клинических проявлениях этого заболевания. За это время значительно расширены наши представления о геновидовом многообразии комплекса *B. burgdorferi s.l.*, в состав которого на сегодняшний день включено не менее 21 геновида боррелий [1–3], и описание новых генотипов боррелий продолжает-

ся [1, 4]. Статус патогенности доказан для нескольких геновидов комплекса *B. burgdorferi s.l.*: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. mayonii* в Северной Америке и Европе, *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. bavariensis*, *B. spielmanii* в Евразии. Имеются отдельные сообщения об обнаружении у пациентов *B. valaisiana*, *B. lusitanae* и *B. bissettii* [5–8]. Кроме того, доказана этиологическая роль в развитии иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) *B. miyamotoi*, имеющей генетическое сходство не только с боррелиями комплекса *B. burgdorferi s.l.*, но и боррелиями клещевых возвратных лихорадок [9]. Согласно данным литературы, чаще всего вызывают Лайм-боррелиоз у людей *B. afzelii*, *B. garinii* и *B. burgdorferi sensu stricto*. В Европе регистрируют все три геновида, в США чаще обнаруживают *B. burgdorferi s.str.*, в Азии преобладают *B. afzelii* и *B. garinii*, тогда как *B. burgdorferi s.str.* встречается редко [1–3, 10–12]. В РФ ИКБ этиологически связаны преимущественно с *B. afzelii* и *B. garinii* [13], а безэритемные формы ИКБ – с *B. miyamotoi* [9].

B. burgdorferi – наиболее распространенный патоген, переносимый клещами, в регионах Северного полушария с умеренным климатом на Европейском, Азиатском и Американском континентах [1]. Переносчиками и основным резервуаром возбудителей ИКБ являются клещи рода *Ixodes*. На Европейском континенте подавляющее большинство инфицированных боррелиями переносчиков приходится на *Ixodes ricinus* и *I. scapularis*, кроме того, боррелии обнаруживали в *I. persulcatus*, *I. hexagonus*, *I. trianguliceps*, *Dermacentor reticulatus*, *I. arboricola*, *I. frontalis*, *Haemaphysalis punctata*, *Haemaphysalis concinna* [1]. В США основные переносчики возбудителей ИКБ: *I. scapularis* – на востоке и в северной части Среднего Запада, *I. pacificus* –

на Тихоокеанском побережье [14]. В Китае *B. burgdorferi* обнаружена в *I. persulcatus*, *I. granulatus*, *Hyalomma asiaticum* и *Haemaphysalis concinna* [11], в Корее – в *I. nipponensis*, *I. angustus* и *Haemaphysalis longicornis*, в Египте – в *Rhipicephalus sanguineus* [14]. В России основное эпидемическое значение имеют клещи *I. persulcatus*, *I. ricinus*, а также *I. pavlovskyi* [13, 15].

Иксодовые клещевые боррелиозы – наиболее распространенная группа среди всех трансмиссивных инфекций как в нашей стране, так и в мире [5, 14]. Согласно ВОЗ, ежегодно за пределами РФ заболевает ИКБ около полумиллиона человек [16]. Ежегодно в Европе регистрируют около 85 тыс. случаев Лайм-боррелиоза со средневзвешенным уровнем заболеваемости 22 случая на 100 тыс. населения ($^{0}/_{0000}$), при этом показатели заболеваемости значительно варьируют между странами, например 0,6 $^{0}/_{0000}$ – в Ирландии, 80 $^{0}/_{0000}$ – в Швеции, 300 $^{0}/_{0000}$ – в Австрии, 464 $^{0}/_{0000}$ – в южной части Швеции [17]. Общее число зарегистрированных случаев в США ежегодно превышает 30 тыс., при этом Соединенные Штаты со среднегодовой заболеваемостью $\geq 10^{0}/_{0000}$ относят к территориям с высоким уровнем эпидемической опасности [14].

В России в 2013–2019 гг. ежегодно регистрировали от 5,7 тыс. (в 2013 г.) до 8 тыс. (в 2019 г.) случаев ИКБ, среднемноголетний показатель (СМП_{2013–2019}) – 4,58 $^{0}/_{0000}$. В 2020–2021 гг. наблюдали резкое снижение регистрируемой заболеваемости ИКБ: 8 тыс. случаев за 2 года (4 тыс. за 1 год), инцидентность составила 2,87 $^{0}/_{0000}$ в 2020 г. и 2,66 $^{0}/_{0000}$ в 2021 г. Следует отметить, что в этот период напряженной эпидемической ситуации по COVID-19 имело место кратное снижение регистрируемой заболеваемости по большинству природно-очаговых, зоонозных и зооантропонозных инфекций [18, 19], что было обусловлено не столько снижением контакта с природными очагами, сколько другими факторами. Такими факторами могли стать перегрузка системы здравоохранения в период эпидемии новой коронавирусной инфекции и существенное перераспределение объемов оказания стационарной и амбулаторной медицинской помощи в пользу больных COVID-19 [19, 20].

Цель обзора – охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию по иксодовым клещевым боррелиозам в субъектах РФ в 2022 г., дать прогноз развития эпидемического процесса ИКБ в 2023 г. на основе анализа его тенденций в период 2013–2022 гг.

В работе использованы данные формы № 2 государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за период 2013–2022 гг. и информация, получаемая Референс-центром ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора по мониторингу за боррелиозами из органов и подведомственных учреждений Роспотребнадзора субъектов РФ. Анализ проведен стандартными методами вариационной статистики с применением пакетов приклад-

ных программ Microsoft Excel 2016. Показатели заболеваемости и обращаемости населения с укусами клещами вычисляли на 100 тыс. среднегодового населения соответствующей группы. Доверительные интервалы среднемноголетних значений рассчитывали по методу Вальда [21].

Оценку тенденций развития эпидемического процесса проводили с помощью линейной регрессии, рассчитывая темп прироста (Тпр.) с коэффициентом детерминации (R^2) и уровнем статистической значимости (p) коэффициента наклона линии регрессии. Значимость изменения проверяли с помощью F -критерия, критический уровень статистической значимости (p) во всех случаях проверки статистических гипотез принимали равным 0,05.

Для изучения взаимосвязи между изменением показателей обращаемости населения в связи с укусами клещами в 2022 г. и изменением показателей заболеваемости ИКБ в субъектах РФ рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r).

Пространственное распределение заболеваемости населения ИКБ и темпы прироста соответствующих показателей использованы для построения классифицированных фоновых картограмм, с оптимизацией по методу Дженкса: в одну группу включали показатели при условии минимизации внутригрупповой дисперсии и максимизации межгрупповой дисперсии [22]. Для построения картограмм использована программа QGIS 3.28.5 Firenze.

Прогнозные показатели заболеваемости ИКБ рассчитывали с помощью авторской программы «Tick-cast: прогнозирование заболеваемости с выраженной периодичностью» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ № 2022668539 от 07.10.2022), использующей в качестве возможной регрессию с гармоническим компонентом [20].

Эпидемиологическая ситуация по ИКБ в 2022 г. Всего в 2022 г. в РФ зарегистрировано 7264 случая ИКБ, что в 1,9 раза больше, чем в 2021 г. (3875). Рост заболеваемости отмечается во всех федеральных округах России. Заболевания зафиксированы в 76 (в 2021 г. – 69) субъектах РФ: во всех 18 субъектах Центрального федерального округа (ЦФО), в 10 субъектах из 11 (кроме Ненецкого автономного округа [АО]) Северо-Западного федерального округа (СЗФО), в 7 из 8 субъектов Южного федерального округа (ЮФО) (кроме Республики Калмыкия), в 3 (Ставропольский край, Чеченская Республика, Республика Северная Осетия – Алания) из 7 субъектов Северо-Кавказского федерального округа (СКФО), во всех 14 субъектах Приволжского федерального округа (ПФО), во всех 6 субъектах Уральского федерального округа (УФО), во всех 10 субъектах Сибирского федерального округа (СФО) и в 8 из 11 субъектов Дальневосточного федерального округа (ДФО) (кроме Камчатского края, Магаданской области и Чукотского АО).

В 2022 г. подавляющее большинство всех случаев ИКБ пришлось на три федеральных округа: ЦФО,

СФО и УФО. Максимальный вклад в структуру заболеваемости ИКБ в 2022 г. принадлежит ЦФО (45,1 %), остальные округа по этому признаку распределились следующим образом: СФО – 15,3 %, УФО – 12,7 %, ПФО – 11,3 %, СЗФО – 8,4 %, ДФО – 4,6 %, ЮФО – 8,1 %, СКФО – 0,5 % всех случаев ИКБ. Интересно отметить, что по количеству обращений населения по поводу присасывания клещей в 2022 г. лидирует СФО (23,7 %), затем ПФО (22,31 %), УФО (20,63 %), а ЦФО только на четвертом месте – 15,43 % от всех случаев обращения населения с укусами клещами на территории РФ.

По показателям относительной инцидентности ИКБ в 2022 г. первое место занял ЦФО (8,38 ‰), второе – УФО (7,49 ‰), третье – СФО (6,58 ‰), затем СЗФО (4,39 ‰), ДФО (4,09 ‰), ПФО (2,84 ‰), ЮФО и СКФО (0,95 и 0,39 ‰ соответственно). Следует обратить внимание на тот факт, что по показателю обращаемости населения с укусами клещами ЦФО оказался на шестом месте (201,6 ‰), уступив УФО (854,7 ‰), СФО (637,7 ‰), ПФО (393,9 ‰), СЗФО (392,0 ‰), ДФО (295,6 ‰) (таблица).

Случаи ИКБ в 2022 г. в РФ регистрировали с марта по ноябрь. Пик регистрации случаев ИКБ пришелся июль – 1671 случай. На период с июня по октябрь пришлось более 90 % всех случаев ИКБ.

Рост заболеваемости ИКБ в 2022 г. по сравнению с 2021 г. отмечался на подавляющем большинстве эндемичных территорий за исключением шести субъектов. Снижение показателей заболеваемости ИКБ в 2022 г. по сравнению с 2021 г. отмечено в Костромской области – 8,17 ‰ (в 2021 г. – 8,40 ‰), Вологодской области – 6,90 ‰ (8,74), Республике Карелия – 2,31 ‰ (2,78), Республике Марий Эл – 1,04 ‰ (1,33), Томской области – 14,96 ‰ (15,63) и Республике Алтай – 9,04 ‰ (9,97).

В ЦФО в 2022 г. наиболее высокие показатели заболеваемости ИКБ зарегистрированы в г. Москве (14,27 ‰), Калужской (11,32 ‰), Воронежской (9,84 ‰), Ярославской (8,59 ‰), Костромской (8,17 ‰) областях. Максимальный рост заболеваемости ИКБ в 2022 г. по сравнению с 2021 г. отмечен в Орловской – 4,03 ‰ (в 2021 г. – 0,82 ‰), Липецкой – 4,91 ‰ (1,06), Смоленской – 5,79 ‰ (1,40), Рязанской – 6,50 ‰ (1,81) и Московской – 6,00 ‰ (2,51) областях.

В СЗФО в 2022 г. лидировали по заболеваемости ИКБ Вологодская область (6,90 ‰), г. Санкт-Петербург (6,56 ‰) и Новгородская область (5,60 ‰). Максимальный рост отмечен в Новгородской области – 5,60 ‰ (в 2021 г. – 1,68 ‰), Санкт-Петербурге – 6,56 ‰ (4,03) и Ленинградской области – 1,58 ‰ (0,37).

В ПФО, как и в предыдущие годы, лидирует Кировская область (13,26 ‰). Максимальный рост заболеваемости ИКБ в 2022 г. относительно 2021 г. зарегистрирован в Удмуртской Республике – 6,58 ‰ (в 2021 г. – 3,01 ‰), Кировской области – 13,26 ‰

(5,89), Пермском крае – 7,71 ‰ (3,71), Республике Мордовия – 3,74 ‰ (1,27), Нижегородской – 1,93 ‰ (0,53) и Ульяновской – 1,49 ‰ (0,65) областях.

В УФО во всех субъектах зарегистрирован значительный рост заболеваемости ИКБ в 2022 г. относительно 2021 г. Максимальное повышение (в 3 раза) отмечено в Тюменской – 8,40 ‰ (в 2021 г. – 2,53 ‰), Курганской – 5,17 ‰ (1,7) и Челябинской – 2,89 ‰ (0,84) областях, в 2 раза – в Свердловской – 14,31 ‰ (7,95), Ханты-Мансийском – 1,83 ‰ (1,01) и Ямало-Ненецком – 1,27 ‰ (0,73) автономных округах. При этом, как и в предыдущие годы, в 2022 г. лидирующее положение по уровню заболеваемости в УФО сохраняют Свердловская и Тюменская области, на третьем месте – Курганская область.

В СФО в 2022 г. по уровню заболеваемости ИКБ первые три места занимают Республика Тыва (17,20 ‰), Томская область (14,96 ‰), Республика Алтай (9,04 ‰), четыре субъекта имеют практически одинаковые показатели инцидентности: Красноярский край (7,85 ‰), Новосибирская (7,62 ‰), Кемеровская (7,33 ‰) области и Республика Хакасия (7,35 ‰). Максимальный рост показателей заболеваемости ИКБ в 2022 г. по сравнению с 2021 г. отмечен в Иркутской области – 6,76 ‰ (в 2021 г. – 1,68 ‰), Республике Хакасия – в 3,3 раза, почти в 2 раза – в Новосибирской, Кемеровской областях и Красноярском крае.

В ДФО случаи ИКБ на протяжении последних 11 лет стабильно регистрируются в Приморском, Хабаровском и Забайкальском краях, Республике Бурятия, Сахалинской области и Еврейской автономной области. В 2022 г. первые три места по уровню заболеваемости ИКБ в ДФО заняли Приморский край (8,07 ‰), Забайкальский край (7,15 ‰) и Сахалинская область (5,57 ‰). Во всех субъектах произошло повышение показателей относительно 2021 г., максимально (в 3–4 раза) – в Республике Бурятия (4,88 ‰, в 2021 г. – 1,42 ‰), в 2,8 раза – в Приморском крае, в 2 раза – в Забайкальском крае. В 2022 г. вновь зарегистрированы случаи ИКБ в Амурской области, Еврейской автономной области и Республике Саха (Якутия).

На территории ЮФО в 2022 г. рост инцидентности ИКБ более чем 2 раза относительно 2021 г. отмечен в Республике Крым – 2,48 ‰ (в 2021 г. – 1,05 ‰), Краснодарском крае – 1,39 ‰ (0,55), Республике Адыгея – 0,86 ‰ (0,43). В Астраханской области и г. Севастополе в 2021 г. отсутствовала регистрация ИКБ, в 2022 г. случаи ИКБ зарегистрированы на всех административных территориях ЮФО.

В СКФО только в Ставропольском крае ежегодно регистрируют случаи ИКБ, в 2022 г. больные зарегистрированы также в Чеченской Республике (0,13 ‰), Республике Северная Осетия – Алания (0,14 ‰). По СКФО в целом заболеваемость выросла в 2,3 раза по сравнению с 2021 г.

Тенденции эпидемического процесса иксодовых клещевых боррелиозов в федеральных округах Российской Федерации в 2013–2022 гг. и прогноз на 2023 г.
Trends in the epidemic process of ixodic tick-borne borreliosis in the federal districts of the Russian Federation in 2013–2022 and forecast for 2023

Территории Territories	Заболееваемость The incidence of ixodic tick-borne borreliosis			Обращаемость населения по поводу укусов клещами Appealability of the population in connection with tick bites			Прогнозируемые показатели заболеваемости на 2023 г. Projected morbidity rates for 2023
	Показатели заболеваемости в 2022 г., ‰ (95 % ДИ) Morbidity rates in 2022 (95 % CI)	Среднегодовые показатели заболеваемости, 2013–2022 гг., ‰ (95 % ДИ) Long-term average annual incidence, 2013–2022, ‰ (95 % CI)	Темп прироста в 2013–2022 гг., % (R^2 , p)* Rate of increment in 2013–2022, % (R^2 , p)*	Показатель в 2022 г., ‰ (95 % ДИ) Indicator in 2022, ‰ (95 % CI)	Среднегодовые показатели, 2013–2022 гг., ‰ (95 % ДИ) Long-term average annual values, 2013–2022, ‰ (95 % CI)	Темп прироста в 2013–2022 гг., % (R^2 , p)* Rate of increment in 2013–2022, % (R^2 , p)*	
РФ / Russian Federation	4,99 (4,88–5,11)	4,26 (4,23–4,30)	–1,47 ($R^2=4,38$ %, p=0,56)	349,93 (348,97–350,89)	336,59 (336,29–336,89)	1,19 ($R^2=11,3$ %, p=0,34)	Среднее значение, ‰ (95 % ДИ) Average, ‰ (95 % CI) 4,39 (2,97–6,49)
ЦФО / Central Federal District	8,38 (8,09–8,67)	5,87 (5,79–5,94)	5,33 ($R^2=31,65$ %, p=0,09)	201,56 (200,16–202,97)	225,55 (225,07–226,02)	2,37 ($R^2=8,55$ %, p=0,41)	9,8 (7,42–12,95)
УФО / Ural Federal District	7,49 (7,01–7,97)	6,19 (6,06–6,33)	–3,99 ($R^2=22,69$ %, p=0,16)	854,69 (849,52–859,86)	608,62 (607,24–610,00)	3,78 ($R^2=34,58$ %, p=0,07)	6,16 (3,73–10,17)
СФО / Siberian Federal District	6,58 (6,20–6,97)	6,29 (6,17–6,41)	–4,73 ($R^2=34,63$ %, p=0,07)	637,70 (634,11–641,30)	674,90 (673,74–676,06)	–0,25 ($R^2=0,58$ %, p=0,83)	5,66 (3,70–8,66)
СЗФО / North-Western Federal District	4,39 (4,04–4,74)	5,43 (5,30–5,55)	–8,13 ($R^2=53,67$ %, p=0,02)	391,98 (388,69–395,28)	409,61 (408,55–410,68)	0,02 ($R^2=0,00$ %, p=0,99)	3,68 (2,28–5,94)
ДФО / Far Eastern Federal District	4,09 (3,65–4,53)	3,76 (3,63–3,89)	–2,65 ($R^2=7,51$ %, p=0,44)	295,56 (291,23–299,88)	288,03 (286,69–289,37)	–0,44 ($R^2=0,76$ %, p=0,81)	3,81 (2,09–6,94)
ПФО / Volga Federal District	2,84 (2,64–3,03)	2,86 (2,80–2,92)	–6,74 ($R^2=31,21$ %, p=0,09)	393,89 (391,60–396,18)	327,42 (326,77–328,07)	3,08 ($R^2=39,8$ %, p=0,05)	2,15 (1,20–3,83)
ЮФО / Southern Federal District	0,95 (0,80–1,10)	0,94 (0,89–0,99)	–0,32 ($R^2=0,04$ %, p=0,97)	77,74 (76,40–79,09)	117,17 (116,64–117,70)	–3,42 ($R^2=12,0$ %, p=0,33)	1,17 (0,57–2,42)
СКФО / North-Caucasian Federal District	0,39 (0,28–0,53)	0,34 (0,30–0,37)	–3,25 ($R^2=5,85$ %, p=0,50)	60,18 (58,66–61,70)	92,35 (91,75–92,95)	–5,17 ($R^2=40,0$ %, p=0,05)	0,11 (0,03–0,36)

Примечание: * R^2 – коэффициент детерминации, %; p – уровень для коэффициента наклона линии (a) тренда $y=ax+b$.

Note: * R^2 – the coefficient of determination, %; p – level for coefficient slope (a) of the trend line $y=ax+b$.

При анализе количества обращений по поводу присасывания клещей в различных федеральных округах РФ за 2021 и 2022 гг. установлено снижение количества укусов клещами в ЦФО, ЮФО и СКФО, при этом количество присасываний клещей в УФО, ПФО и ДФО значительно возросло. Из 77 субъектов в 49 произошло значительное увеличение количества случаев укусов на 100 тыс. населения, по 28 субъектам отмечается снижение значений этого показателя: в ЦФО – в Ярославской, Тверской, Смоленской, Орловской, Московской, Костромской, Ивановской и Владимирской областях; в СЗФО – в Вологодской, Архангельской областях и Республике Карелия; в ЮФО снижение отмечается во всех субъектах, за исключением Волгоградской области; в СКФО снижение отмечается в Ставропольском крае, Карачаево-Черкесской Республике и Республике Ингушетия; в ПФО – в Пензенской, Нижегородской областях и Республике Марий Эл; в СФО – в Кемеровской области, Красноярском крае, Республике Хакасия и Республике Алтай; в УФО и ДФО во всех субъектах отмечен рост числа укусов клещами.

Профилактика ИКБ, как и других клещевых трансмиссивных инфекций, включает, прежде всего, комплекс мероприятий неспецифической защиты (акарицидные обработки территорий, использование индивидуальных средств защиты, гигиеническое воспитание и обучение населения). Следует отметить, что акарицидные обработки проводят преимущественно на территориях летних оздоровительных учреждений, реже – в местах массового отдыха населения, поэтому на первый план выходят методы индивидуальной защиты (использование специальной одежды, акарицидно-репеллентных средств для обработки одежды и туристического снаряжения, соблюдение правил поведения в природных очагах клещевых трансмиссивных инфекций). В связи с этим приобретают первостепенную важность гигиеническое воспитание и обучение населения, а также широкое информирование о возможности исследования присосавшегося клеща на зараженность возбудителями трансмиссивных инфекций и проведения экстренной профилактики. Способы и средства специфической профилактики долгое время были доступны только в отношении клещевого энцефалита (вакцинация, иммуноглобулинопрофилактика). Проведение экстренной профилактики ИКБ возможно с использованием бета-лактамовых антибиотиков, однако их назначение всем пострадавшим от присасывания клеща нецелесообразно в связи с глобальной проблемой антибиотикорезистентности. Появление современных молекулярно-биологических методов индикации и идентификации боррелий в отдельных экземплярах клещей, снятых с людей после присасывания, позволяет избирательно назначать экстренную превентивную антибиотикопрофилактику ИКБ только лицам, подвергшимся присасыванию инфицированных боррелиями клещей. Вместе с тем для достижения значимого эпидемиологического эффек-

та данной тактики профилактики ИКБ необходимы максимально широкое внедрение современных методов индикации боррелий в клещах, снятых с людей, и грамотный выбор и использование антибиотиков под контролем врача-инфекциониста. В 2022 г. в целом по РФ обратились с укусами клещами 509353 человека, из них примерно у половины (48,9 %) присосавшийся клещ был исследован на наличие боррелий, а постэкспозиционная антибиотикопрофилактика назначена 157 тыс. человек.

Тенденции развития эпидемического процесса ИКБ в 2013–2022 гг. и прогноз на 2023 г. В течение последнего десятилетия случаи ИКБ были зарегистрированы в подавляющем большинстве субъектов РФ, за исключением Кабардино-Балкарской Республики, Республики Ингушетия, Республики Калмыкия и Чукотского АО. Эпизодически регистрировали случаи ИКБ в Ненецком АО (1 случай в 2017 г.), в Магаданской области (1 случай в 2013 г., по 1 случаю в 2018 и 2019 гг.), в Республике Северная Осетия – Алания (по 1 случаю в 2021 и 2022 гг.), Карачаево-Черкесской Республике (по 2 случая в 2018 и 2019 гг.). В Астраханской области в 2022 г. впервые за последние 10 лет зарегистрированы больные ИКБ (4 случая).

Всего в Российской Федерации в 2013–2022 гг. зарегистрировано 62266 случаев ИКБ, из них в 2022 г. – 7264 случая (4,99 ‰, 95 % ДИ 4,88–5,11 ‰), что несколько превышает СМП допандемического периода 2013–2019 гг. – 6700 случаев (4,58 ‰, 95 % ДИ 4,54–4,63 ‰). В связи с резким снижением уровня регистрируемой заболеваемости ИКБ в 2020–2021 гг., СМП заболеваемости ИКБ за весь период 2013–2022 гг. составил 4,26 (95 % ДИ 4,23–4,30) ‰, при этом заболеваемость ИКБ в РФ за последнее десятилетие у взрослых почти в 2 раза превышает аналогичный показатель у детей: 4,79 (95 % ДИ 4,75–4,83) ‰ и 2,16 (95 % ДИ 2,10–2,21) ‰ соответственно, а заболеваемость городских жителей выше, чем сельских: 4,74 (95 % ДИ 4,70–4,78) ‰ и 2,88 (95 % ДИ 2,83–2,94) ‰ соответственно.

Резкое снижение заболеваемости ИКБ в 2020–2021 гг. с последующим восстановлением в 2022 г. к уровню предшествующих лет отмечено на территориях всех федеральных округов. При этом статистически значимая линейная тенденция к снижению заболеваемости на протяжении 2013–2022 гг. отмечена только для СЗФО (Тпр. = –8,1 %, $R^2=53,7$ %, $p=0,016$) на фоне отсутствия тенденции к изменению частоты контакта населения с клещами (таблица). В ЦФО (рис. 1), в отличие от РФ в целом и других округов, на протяжении 2013–2022 гг. отмечена линейная тенденция к росту заболеваемости ИКБ (Тпр. = 5,3 %, $R^2=31,7$ %, $p=0,09$), при этом умеренный рост обращаемости населения с укусами клещами далек от статистической значимости. Для ЮФО не выявлено тенденции к снижению заболеваемости ИКБ, а для остальных федеральных округов, как и для РФ в целом, линейные умеренные темпы снижения за-

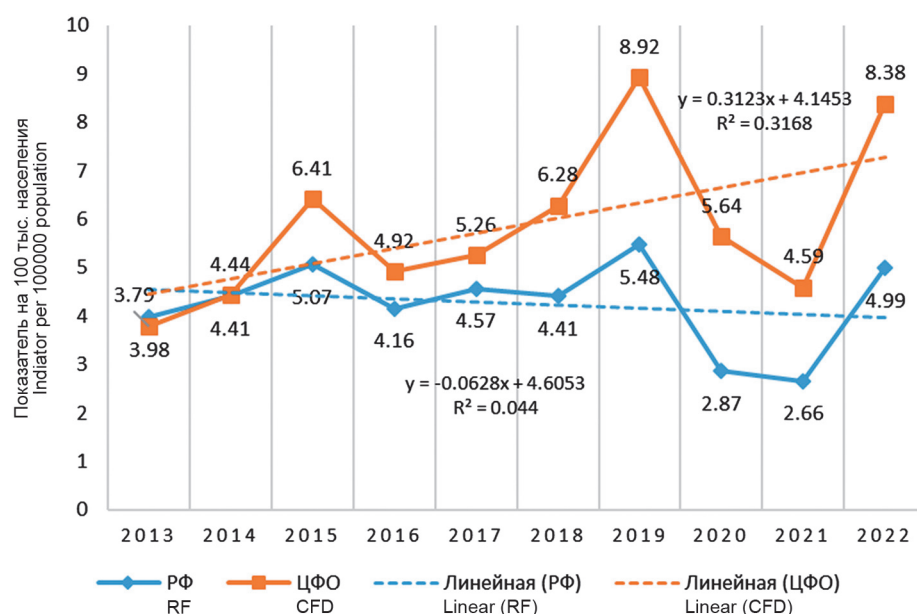


Рис. 1. Динамика заболеваемости ИКБ в Центральном федеральном округе Российской Федерации в сравнении с общероссийскими показателями за период 2013–2022 гг.

Fig. 1. Dynamics of the ITBB incidence in the Central Federal District of the Russian Federation as compared to all-Russian indicator values over the period of 2013–2022:

RF – Russian Federation; CFD – Central Federal District

болеваемости не достигли уровня статистической значимости. Интересно отметить, что в ПФО значимый умеренный темп прироста показателя «укусы клещами» (Тпр.=3,08 %, $R^2=39,8$ %, $p=0,05$) сопровождался выраженной тенденцией к снижению заболеваемости, темпы которой, однако, не достигли статистической значимости. Вместе с тем следует принять во внимание, что отсутствие статистической значимости коэффициента наклона линейного тренда означает, что линейная регрессия недостаточно точно описывает характер колебаний изучаемого показателя заболеваемости в течение последнего десятилетия. Для анализируемого периода времени это может быть связано с аномально резким снижением показателей инцидентности ИКБ в 2020–2021 гг. из-за уменьшения выявления и регистрации случаев природно-очаговых заболеваний на фоне перегрузки системы здравоохранения в «ковидные» годы.

Следует отметить, что на протяжении последних десяти лет доля ЦФО в структуре случаев ИКБ постепенно увеличивалась с 25,7 % в 2013 г. до 45,1 % в 2022 г., а доля СФО уменьшалась с 23,5 % в 2013 г. до 15,3 % в 2022 г. Вклад остальных округов за анализируемый период существенно не менялся.

Для определения степени эпидемической значимости по ИКБ отдельных территорий внутри федеральных округов проведено ранжирование субъектов по СМП за период 2013–2022 гг. (рис. 2, А). Сравнительная оценка субъектов РФ по темпам прироста заболеваемости ИКБ за анализируемый период представлена на рис. 2, В.

Высокий уровень эпидемической опасности по ИКБ (СМП_{2013–2022} выше 10,8 ‰) характерен для Вологодской (16,87), Кировской (14,89), Свердловской (12,60), Томской областей (12,99) и Республики Тыва (20,60).

Даже при визуальном сопоставлении рис. 2, А и В обращает на себя внимание тот факт, что для всех субъектов с высоким уровнем эпидемической

опасности, за исключением Томской области, где отсутствует тренд к изменению уровня заболеваемости в течение анализируемого периода, характерен выраженный тренд к снижению заболеваемости ИКБ, при этом линейный тренд статистически значим для Республики Тыва (Тпр.= –12,36 %, $R^2=63,96$ %, $p=0,005$) и Вологодской области (Тпр.= –10,75 %, $R^2=45,18$ %, $p=0,033$).

Регионы с уровнем эпидемической опасности по ИКБ выше среднего (СМП_{2013–2022} от 6,2 до 10,8 ‰): Костромская область (10,77), Пермский край (9,57), Калужская область (9,41), г. Москва (8,97), Республика Алтай (8,61), Красноярский край (8,20), Республика Хакасия (8,12), Кемеровская (8,06), Сахалинская (7,88), Калининградская (7,87), Новосибирская (7,64), Ярославская (7,42) области, Приморский край (6,88).

В большинстве (10 из 13) субъектов этой категории отмечен тренд к снижению заболеваемости ИКБ, из них выраженное статистически значимое ($p<0,05$) снижение – в 4 субъектах: Пермском крае (Тпр.= –14,79, $R^2=58,72$ %, $p=0,01$), Республике Хакасия (Тпр.= –12,92, $R^2=56,50$ %, $p=0,012$), Новосибирской (Тпр.= –8,92, $R^2=65,32$ %, $p=0,005$) и Калининградской (Тпр.= –16,53, $R^2=72,86$ %, $p=0,017$) областях; умеренное незначимое ($p>0,05$) снижение – в Костромской области, Красноярском крае, Кемеровской, Сахалинской, Ярославской областях и Приморском крае. Выраженный значимый рост заболеваемости ИКБ на протяжении 2013–2022 гг. характеризует динамику эпидемического процесса в г. Москве (Тпр.=8,12 %, $R^2=56,08$ %, $p=0,013$), выраженный незначимый рост – в Калужской области (Тпр.=7,26 %, $R^2=14,14$ %, $p=0,28$). В Республике Алтай уровень заболеваемости ИКБ на протяжении последних 10 лет относительно стабилен (тенденция к изменению отсутствует).

Субъекты РФ среднего уровня эпидемической опасности по ИКБ (СМП_{2013–2022} от 3,31 до 6,2 ‰):

Удмуртская Республика (6,18), Республика Карелия (6,17), Забайкальский край (5,89), г. Санкт-Петербург (5,64), Белгородская (5,27), Пензенская (5,19), Тюменская (5,18), Новгородская (5,01), Липецкая (4,84), Московская (4,72), Воронежская (4,69),

Рязанская (4,62), Иркутская (4,20), Владимирская (4,04), Курганская (3,66), Брянская (3,65) области.

Среди 16 регионов со средним уровнем эпидемической опасности по ИКБ в 2 субъектах (Новгородская и Курганская области) не выявлено

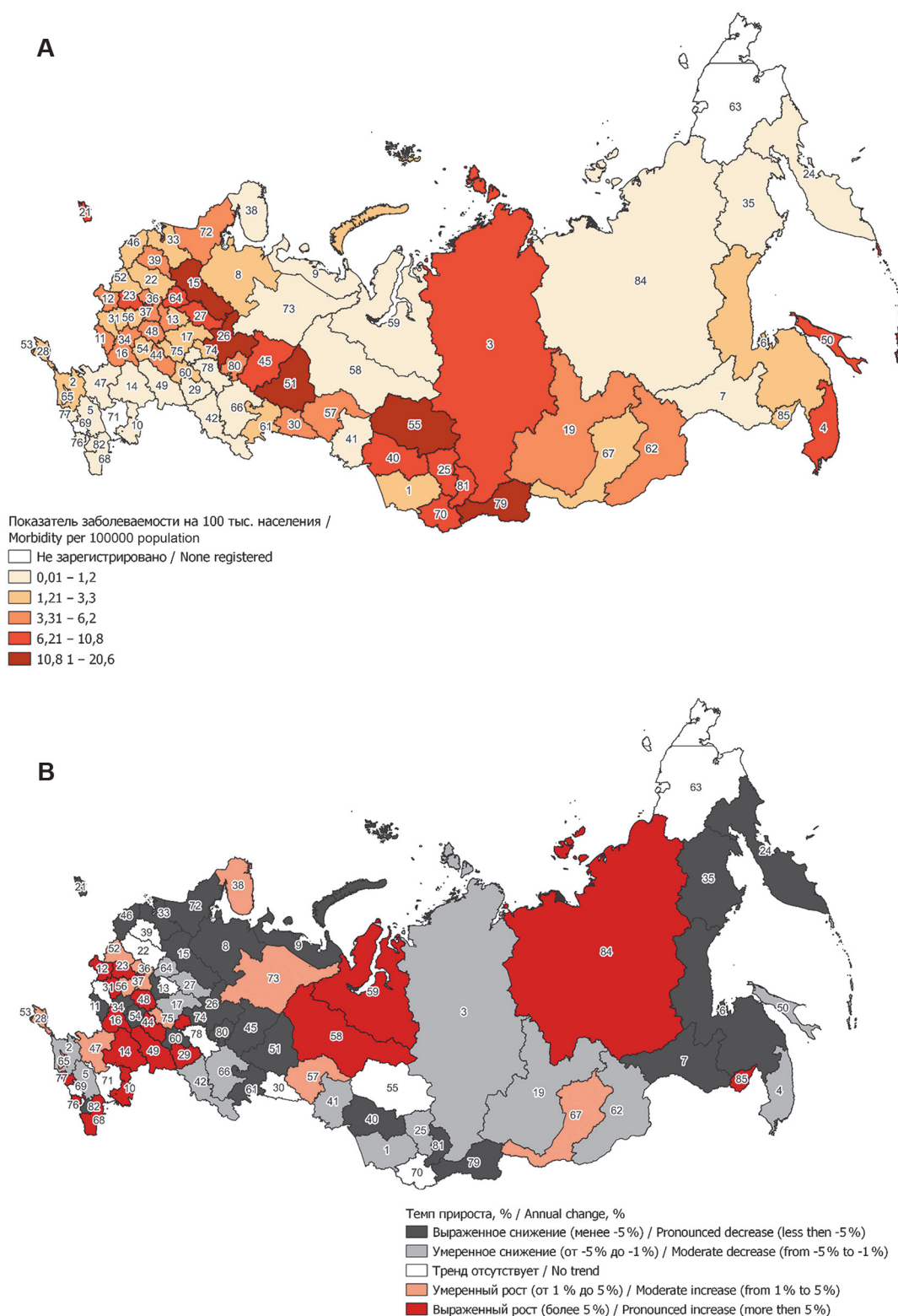


Рис. 2. Ранжирование субъектов Российской Федерации по среднелетним показателям (А) и темпам прироста заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами (В) за период 2013–2022 гг.

Fig. 2. Ranking of constituent entities of the Russian Federation by long-term average annual indicators (A) and rates of increment in the incidence of ixodic tick-borne borreliosis (B) for the period of 2013–2022

Обозначения субъектов на рис. 2 / Designations of entities in fig. 2:

1 – Алтайский край / Altai Territory; 2 – Краснодарский край / Krasnodar Territory; 3 – Красноярский край / Krasnoyarsk Territory; 4 – Приморский край / Primorsky Territory; 5 – Ставропольский край / Stavropol Territory; 6 – Хабаровский край / Khabarovsk Territory; 7 – Амурская область / Amur Region; 8 – Архангельская область / Arkhangelsk Region; 9 – Ненецкий АО / Nenets Autonomous Region; 10 – Астраханская область / Astrakhan Region; 11 – Белгородская область / Belgorod Region; 12 – Брянская область / Bryansk Region; 13 – Владимирская область / Vladimir Region; 14 – Волгоградская область / Volgograd Region; 15 – Вологодская область / Vologda Region; 16 – Воронежская область / Voronezh Region; 17 – Нижегородская область / Nizhny Novgorod Region; 18 – Ивановская область / Ivanovo Region; 19 – Иркутская область / Irkutsk Region; 20 – Республика Ингушетия / Republic of Ingushetia; 21 – Калининградская область / Kaliningrad Region; 22 – Тверская область / Tver Region; 23 – Калужская область / Kaluga Region; 24 – Камчатский край / Kamchatka Territory; 25 – Кемеровская область / Kemerovo Region; 26 – Кировская область / Kirov Region; 27 – Костромская область / Kostroma Region; 28 – Республика Крым / Republic of Crimea; 29 – Самарская область / Samara Region; 30 – Курганская область / Kurgan Region; 31 – Курская область / Kursk Region; 32 – Санкт-Петербург / Saint Petersburg; 33 – Ленинградская область / Leningrad Region; 34 – Липецкая область / Lipetsk Region; 35 – Магаданская область / Magadan Region; 36 – Москва / Moscow; 37 – Московская область / Moscow Region; 38 – Мурманская область / Murmansk Region; 39 – Новгородская область / Novgorod Region; 40 – Новосибирская область / Novosibirsk Region; 41 – Омская область / Omsk Region; 42 – Оренбургская область / Orenburg Region; 43 – Орловская область / Orlov Region; 44 – Пензенская область / Penza Region; 45 – Пермский край / Perm Territory; 46 – Псковская область / Pskov Region; 47 – Ростовская область / Rostov Region; 48 – Рязанская область / Ryazan Region; 49 – Саратовская область / Saratov Region; 50 – Сахалинская область / Sakhalin Region; 51 – Свердловская область / Sverdlovsk Region; 52 – Смоленская область / Smolensk Region; 53 – Севастополь / Sevastopol; 54 – Тамбовская область / Tambov Region; 55 – Томская область / Tomsk Region; 56 – Тульская область / Tula Region; 57 – Тюменская область / Tyumen Region; 58 – Ханты-Мансийский АО / Khanty-Mansi Autonomous Region; 59 – Ямало-Ненецкий АО / Yamalo-Nenets Autonomous Region; 60 – Ульяновская область / Ulyanovsk Region; 61 – Челябинская область / Chelyabinsk Region; 62 – Забайкальский край / Trans-Baikal Territory; 63 – Чукотский АО / Chukotka Autonomous Region; 64 – Ярославская область / Yaroslavl Region; 65 – Республика Адыгея / Republic of Adygea; 66 – Республика Башкортостан / Republic of Bashkortostan; 67 – Республика Бурятия / Republic of Buryatia; 68 – Республика Дагестан / Republic of Dagestan; 69 – Кабардино-Балкарская Республика / Kabardino-Balkarian Republic; 70 – Республика Алтай / Altai Republic; 71 – Республика Калмыкия / Republic of Kalmykia; 72 – Республика Карелия / Republic of Karelia; 73 – Республика Коми / Komi Republic; 74 – Республика Марий Эл / Republic of Mari El; 75 – Республика Мордовия / Republic of Mordovia; 76 – Республика Северная Осетия – Алания / Republic of North Ossetia-Alania; 77 – Карачаево-Черкесская Республика / Karachay-Cherkess Republic; 78 – Республика Татарстан / Republic of Tatarstan; 79 – Республика Тыва / Tuva Republic; 80 – Удмуртская Республика / Udmurt Republic; 81 – Республика Хакасия / Republic of Khakassia; 82 – Чеченская Республика / Chechen Republic; 83 – Чувашская Республика / Republic of Chuvashia; 84 – Республика Саха (Якутия) / Republic of Sakha (Yakutia); 85 – Еврейская автономная область / Jewish Autonomous Region

тенденций к росту или снижению заболеваемости; в 8 имела место тенденция к снижению заболеваемости ИКБ, в том числе в 5 – выраженная, из них в 3 – статистически значимая: в Удмуртской Республике (Тпр.= –11,88 %, $R^2=52,44$ %, $p=0,018$), Республике Карелия (Тпр.= –11,46 %, $R^2=58,43$ %, $p=0,01$), Липецкой (Тпр.= –12,41 %, $R^2=46,63$ %, $p=0,029$), Белгородской (Тпр.= –6,62 %, $R^2=28,62$ %, $p=0,11$), Владимирской (Тпр.= –6,94 %, $R^2=24,51$ %, $p=0,14$) областях. В 3 субъектах (Забайкальский край, г. Санкт-Петербург, Иркутская область) отмечена умеренная, но статистически незначимая тенденция к снижению. В 6 субъектах выявлена тенденция к росту заболеваемости, из них выраженная – в 4, в том числе в 2 – статистически значимая: в Воронежской (Тпр.=17,46 %, $R^2=84,85$ %, $p=0,0002$), Брянской (Тпр.=11,43 %, $R^2=49,99$ %, $p=0,022$), Пензенской (Тпр.=8,88 %, $R^2=31,81$ %, $p=0,089$), Рязанской (Тпр.=9,43 %, $R^2=21,77$ %, $p=0,174$) областях. Умеренный темп прироста заболеваемости характерен для Московской (Тпр.=2,97 %, $R^2=6,28$ %, $p=0,48$) и Тюменской (Тпр.=3,01 %, $R^2=6,84$ %, $p=0,46$) областей.

Субъекты РФ с уровнем эпидемической опасности по ИКБ ниже среднего (СМП_{2013–2022} от 1,2 до 3,3 ‰₀₀₀₀): Архангельская (3,28), Смоленская (3,17), Тверская (3,14) области, Хабаровский край (3,01), Нижегородская область (2,83), Республика Бурятия (2,66), Тамбовская (2,64), Челябинская (2,62), Псковская (2,47), Ленинградская (2,45) области, Республика Крым (2,74), Республика Мордовия (2,25), Курская (2,12), Ульяновская (1,98), Тульская (1,97) области, Республика Марий Эл (1,95), Еврейская автономная область (1,60), Краснодарский (1,54), Алтайский (1,52) края, Орловская область (1,46), г. Севастополь (1,45).

Из 21 субъекта этой категории линейная тенденция к снижению заболеваемости ИКБ на протяжении 2013–2022 гг. выявлена в 12 субъектах, к росту –

в 7 субъектах, отсутствие тенденций к изменению – в 2 (Тверская и Курская области). Для 9 регионов характерны выраженные темпы снижения, в том числе значимые – в Архангельской (Тпр.= –7,66 %, $R^2=44,52$ %, $p=0,035$), Псковской (Тпр.= –26,61 %, $R^2=64,22$ %, $p=0,005$), Ленинградской (Тпр.= –17,66 %, $R^2=83,08$ %, $p=0,0002$), Ульяновской (Тпр.= –8,56 %, $R^2=39,01$ %, $p=0,05$) областях, незначимые – в Хабаровском крае, Тамбовской, Челябинской областях, Республике Марий Эл и г. Севастополе. Умеренные незначимые темпы снижения отмечены в 3 субъектах – Алтайском и Краснодарском краях, Нижегородской области.

Незначимые, но выраженные темпы роста заболеваемости ИКБ выявлены в Еврейской автономной области (Тпр.=7,11 %) и Орловской области (Тпр.=17,70 %), умеренные темпы роста – в Смоленской области (Тпр.=1,12 %), Республике Бурятия (Тпр.=3,74), Республике Крым (Тпр.=1,91 %), Республике Мордовия (Тпр.=1,80 %), Тульской области (Тпр.=4,11 %).

Из общего числа (26) субъектов РФ с **низким уровнем эпидемической опасности по ИКБ** (СМП_{2013–2022} от 0,1 до 1,2 ‰₀₀₀₀) в 15 наблюдается тенденция к росту заболеваемости, в 9 – тенденция к снижению, а в 2 (Ивановская область и Республика Татарстан) тенденции отсутствуют. Выраженные значимые темпы прироста зафиксированы в Саратовской области (Тпр.=24,23 %, $R^2=73,28$ %, $p=0,002$) и Республике Северная Осетия – Алания (Тпр.=48,50 %, $R^2=48,51$ %, $p=0,025$); выраженные незначимые темпы прироста – в Ханты-Мансийском АО (Тпр.=8,27 %), Чувашской Республике (Тпр.=10,62 %), Ямало-Ненецком АО (Тпр.=9,25 %), Самарской области (Тпр.=5,91 %), Республике Саха (Якутия) (Тпр.=13,97 %), Волгоградской области (Тпр.=6,12 %), Карачаево-Черкесской Республике (Тпр.=12,12 %), Астраханской области (Тпр.=54,55 %), Республике

Дагестан (Тпр.=7,32 %). Умеренные незначительные темпы прироста характерны для Республики Коми (Тпр.=2,95 %), Республики Адыгея (Тпр.=4,66 %), Мурманской (Тпр.=1,45 %) и Ростовской (Тпр.=3,22 %) областей.

Тенденцию к изменению интенсивности эпидемического процесса ИКБ в каждом из федеральных округов, как правило, формируют несколько субъектов с наибольшим вкладом в число случаев заболеваний. При этом направленность трендов заболеваемости и обращаемости населения с укусами клещами далеко не всегда совпадают.

В ЦФО выраженный тренд к росту заболеваемости ИКБ в 2013–2022 гг. обуславливают, прежде всего, г. Москва и Московская область (55 и 14 % соответственно от общего количества зарегистрированных в 2022 г. случаев ИКБ в ЦФО) на фоне умеренного темпа прироста обращаемости населения с укусами клещами. Тенденция к росту заболеваемости отмечена также в Брянской, Воронежской, Калужской, Орловской, Рязанской, Смоленской и Тульской областях, из них в большинстве регионов наблюдали тенденцию к росту (Тпр. от 2,4 % в Орловской области до 9,6 % в Тульской области), а в Брянской и Смоленской областях – тенденцию к снижению показателя «укусы клещами» (Тпр.=–1,2 % и Тпр.=–3,5 % соответственно).

В СЗФО выраженная линейная тенденция к снижению заболеваемости ИКБ обусловлена преимущественно г. Санкт-Петербургом и Вологодской областью (58 и 13 % соответственно от общего числа случаев ИКБ в СЗФО), при этом в г. Санкт-Петербурге отмечена умеренная тенденция к росту (Тпр.=1,75 %), а в Вологодской области (Тпр.=–3,7 %) – к снижению показателя «укусы клещами».

Для ЮФО в целом на протяжении последних десяти лет не определяется линейная тенденция к изменению интенсивности эпидемического процесса ИКБ, поскольку, несмотря на то, что в Краснодарском крае (51 % от общего числа случаев ИКБ в округе) фиксируется тенденция к снижению заболеваемости, в Республике Крым и Ростовской области (суммарно 40 % всех случаев по округу) отмечен умеренный тренд к росту анализируемого показателя. При этом тенденции обращаемости населения с укусами клещами имеют обратный характер: в Краснодарском крае – умеренная тенденция к росту (Тпр.=3,5 %), а в Республике Крым и Ростовской области – тенденция к снижению (Тпр.=–5,4 % и Тпр.=–5,7 % соответственно).

В ПФО выраженная тенденция к снижению заболеваемости ИКБ на протяжении 2013–2022 гг. в целом по округу зависит от Пермского края, Кировской области и Удмуртской Республики (24, 20 и 12 % соответственно от общего числа случаев ИКБ в округе), однако показатель «укусы клещами» на этих территориях имел тенденцию к росту (Тпр.=1,22 %, Тпр.=9,4 %, Тпр.=3,1 % соответственно). Кроме того,

тренд к снижению показателей заболеваемости отмечен в республиках Башкортостан и Марий Эл, Нижегородской, Оренбургской и Ульяновской областях на фоне роста обращаемости населения по поводу присасывания клещей в Республике Марий Эл (Тпр.=8,1 %), Нижегородской (Тпр.=4,6 %) и Ульяновской (Тпр.=4,4 %) областях. Тенденция к росту заболеваемости ИКБ в течение 2013–2022 гг. отмечена в Пензенской, Самарской и Саратовской областях, Республике Мордовия и Чувашской Республике (12; 2; 1,6; 3,5 и 2,5 % всех случаев ИКБ в ПФО соответственно), при этом тенденция к росту показателя «укусы клещами» зафиксирована только в Пензенской области (Тпр.=6,23 %), Республике Мордовия (Тпр.=2,7 %) и Чувашской Республике (Тпр.=8,2 %).

В СКФО Ставропольский край обуславливает 92 % всех случаев ИКБ и умеренный тренд к снижению заболеваемости ИКБ, параллельно со снижением обращаемости населения с укусами клещами (Тпр.=–6,8 %, $R^2=53,5$ %, $p=0,016$) в течение последних 10 лет.

В СФО в 8 из 10 субъектов отмечен тренд к снижению заболеваемости ИКБ за исключением Республики Алтай и Томской области, где какая-либо тенденция отсутствует. При этом по показателю «укусы клещами» в течение 2013–2022 гг. тенденция к снижению отмечена только в 4 регионах: Республике Тыва (Тпр.=–5,9 %), Республике Хакасия (Тпр.=–1,7 %), Новосибирской области (Тпр.=–2,6 %) и Красноярском крае (Тпр.=–1,6 %). В 3 субъектах (Кемеровской, Томской областях и Республике Алтай) частота укусов клещами имела умеренную тенденцию к росту (Тпр.=1,2 %, Тпр.=2,4 %, Тпр.=2,8 % соответственно). В Омской и Иркутской областях, а также в Алтайском крае тренд к изменению обращаемости населения по поводу присасывания клещей отсутствует.

В УФО умеренный темп снижения заболеваемости ИКБ в течение последних 10 лет обусловлен Свердловской и Челябинской областями (66 и 11 % соответственно от общего числа случаев в округе) на фоне выраженного темпа прироста показателя «укусы клещами» в Свердловской области (Тпр.=6,4 %). В Тюменской области, Ханты-Мансийском и Ямало-Ненецком АО (14; 3,4; 0,7 % соответственно от общего количества случаев ИКБ в округе) имели место тенденции к росту как показателя инцидентности, так и «укусов клещами». В Курганской области при отсутствии в период 2013–2022 гг. тренда к изменению показателей заболеваемости ИКБ отмечен умеренный темп прироста (Тпр.=3,3 %) обращаемости населения по поводу присасывания клещей.

В ДФО умеренный темп снижения инцидентности ИКБ за анализируемый период связан с 5 регионами: преимущественно с Приморским и Забайкальским краями (46 и 23 % от общего числа заболевших ИКБ в округе соответственно), а также с Сахалинской областью, Хабаровским краем и Амурской областью (8,2; 5,4 и 1,2 % соответствен-

но от общего количества случаев ИКБ в округе). При этом по показателю интенсивности контакта населения с клещами в Приморском крае имела место умеренная тенденция к росту (Тпр.=1,4 %), в Забайкальском крае – выраженная тенденция к снижению (Тпр.= –7,5 %), а в Сахалинской области, Хабаровском крае и Амурской области – умеренная тенденция к снижению показателя «укусы клещами» (Тпр.= –1,2 %, Тпр.= –1,8 %, Тпр.= –2,2 % соответственно). Тенденция к росту инцидентности ИКБ на протяжении последних 10 лет выявлена в 3 субъектах ДФО (Республика Бурятия, Республика Саха (Якутия), Еврейская автономная область), причем в последней наблюдался умеренный тренд к снижению показателя «укусы клещами» (Тпр.= –2,8 %), в Республике Саха (Якутия) – выраженный тренд к росту (Тпр.=9,42 %), а в Республике Бурятия – отсутствие тенденций к изменению обращаемости населения с укусами клещами.

Таким образом, отсутствие полного совпадения направленности тенденций изменения показателей заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами и обращаемости населения по поводу присасывания клещей ($r=0,47$, $p<0,001$) свидетельствует о том, что регистрируемая инцидентность ИКБ зависит не только от интенсивности контакта населения с переносчиками. Точно так же зараженность иксодовых клещей боррелиями (рис. 3) в отдельные годы не коррелирует с регистрируемым уровнем заболеваемости населения ИКБ.

В частности, в 2020 г., когда повсеместно наблюдали уменьшение случаев ИКБ, показатель зараженности иксодовых клещей боррелиями на всех территориях значительно превышал таковой в 2019 г. А в ЦФО, СЗФО, УФО, СФО и ДФО в 2022 г., по сравнению с 2020 г., на фоне роста заболеваемости ИКБ отмечается снижение доли зараженных боррелиями иксодовых клещей. Это еще раз подтверждает высказанное нами ранее [19, 20] предположение,

что снижение регистрируемой заболеваемости ИКБ в период напряженной эпидемической обстановки по COVID-19 в 2020–2021 гг. могло быть связано со снижением верификации случаев природно-очаговых заболеваний на фоне перегрузки системы здравоохранения.

Таким образом, эпидемическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в РФ продолжает оставаться напряженной. В 2022 г. во всех регионах после резкого снижения уровня регистрируемой заболеваемости в 2020–2021 гг. произошло повышение показателей инцидентности к допандемическому уровню. На протяжении периода 2013–2022 гг. сохраняются выявленные нами ранее отличительные особенности тенденций развития эпидемического процесса ИКБ на территориях различной степени эпидемической опасности. В 14 из 18 субъектов со среднесноголетним уровнем заболеваемости ИКБ выше $6,2 \text{ ‰}$ выявлена тенденция к снижению показателей инцидентности, за исключением г. Москвы и Калужской области, где возможен дальнейший рост заболеваемости ИКБ. В 6 из 16 регионов с СМП_{2013–2022} от 3,31 до $6,2 \text{ ‰}$ отмечена тенденция к росту, а в 8 – к снижению заболеваемости. Тренд к росту заболеваемости выявлен в 7 из 21 субъекта со среднесноголетним показателем инцидентности ИКБ от 1,21 до $3,3 \text{ ‰}$ и в 15 из 26 регионов с низким СМП_{2013–2022} (до $1,2 \text{ ‰}$).

При условии сохранения существующих объемов профилактических мероприятий и в отсутствие аномальных природно-климатических явлений прогнозируемый показатель заболеваемости ИКБ в 2023 г. для РФ в целом составит $4,39 (2,97 \div 6,49) \text{ ‰}$; для ЦФО – $9,8 (7,42 \div 12,95) \text{ ‰}$; для СЗФО – $3,68 (2,28 \div 5,94) \text{ ‰}$; для ЮФО – $1,17 (0,57 \div 2,42) \text{ ‰}$; для СКФО – $0,11 (0,03 \div 0,36) \text{ ‰}$; для ПФО – $2,15 (1,20 \div 3,83) \text{ ‰}$; для УФО – $6,16 (3,73 \div 10,17) \text{ ‰}$; для СФО – $5,66 (3,70 \div 8,66) \text{ ‰}$; для ДФО – $3,81 (2,09 \div 6,94) \text{ ‰}$.

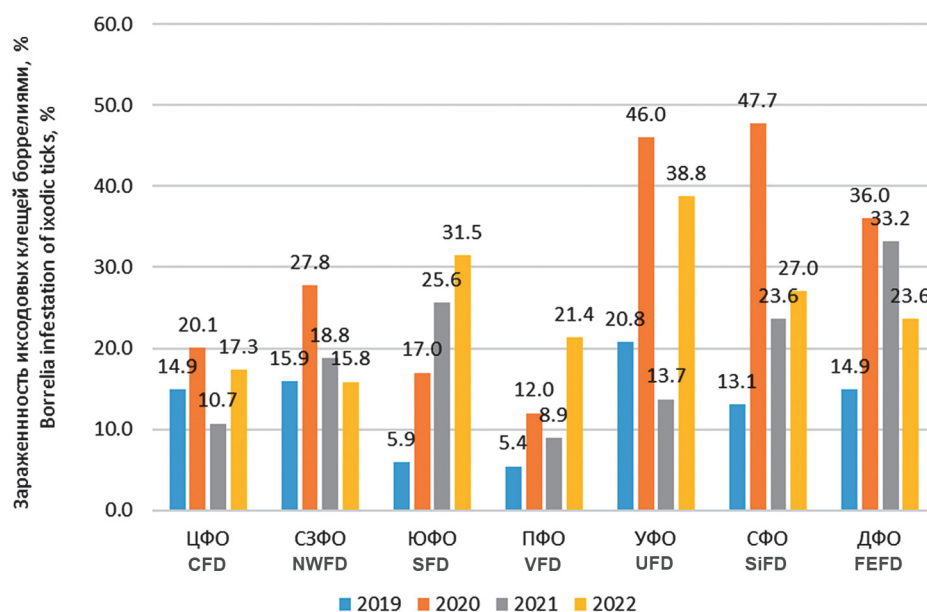


Рис. 3. Сводные данные о зараженности боррелиями иксодовых клещей, собранных с растительности на территориях Российской Федерации в 2019–2022 гг., %

Fig. 3. Summary data on ixodic tick infestation with *Borrelia*, collected from vegetation on the territories of the Russian Federation in 2019–2022, %:

CFD – Central Federal District; NWFD – North-Western Federal District; SFD – Southern Federal District; VFD – Volga Federal District; UFD – Ural Federal District; SiFD – Siberian Federal District; FEFD – Far Eastern Federal District

Анализ тенденций развития эпидемического процесса ИКБ в сопоставлении с тенденциями изменений частоты контактов населения с клещами, а также расчеты вероятного уровня заболеваемости позволяют заключить, что для большинства федеральных округов уровень заболеваемости ИКБ в 2023 г. будет варьировать около доверительных интервалов среднесезонных значений, за исключением ЦФО, где возможен рост числа случаев заболеваний иксодовыми клещевыми боррелиозами.

Эффективный контроль эпидемической ситуации по ИКБ возможен при условии сохранения и совершенствования, а для таких регионов, как г. Москва, Московская, Воронежская, Калужская, Орловская, Рязанская, Пензенская и Ростовская области, Республика Бурятия, – увеличения объемов профилактических мероприятий, включая гигиеническое воспитание и обучение населения, усиления зоолого-энтомологического мониторинга активности и структуры природных очагов. Очевидна необходимость разработки алгоритмов молекулярно-генетического мониторинга возбудителей, циркулирующих в природных очагах, и усиления внимания к проблемам диагностики и профилактики клещевых трансмиссивных инфекций.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

- Hussain S., Hussain A., Aziz U., Song B., Zeb J., George D., Li J., Sparagano O. The role of ticks in the emergence of *Borrelia burgdorferi* as a zoonotic pathogen and its vector control: a global systematic review. *Microorganisms*. 2021; 9(12):2412. DOI: 10.3390/microorganisms9122412.
- Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F. *Lyme borreliosis*. *Lancet*. 2012; 379(9814):461–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60103-7.
- Eisen L. Vector competence studies with hard ticks and *Borrelia burgdorferi sensu lato* spirochetes: a review. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020; 11(3):101359. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2019.101359.
- Rudenko N., Golovchenko M., Grubhoffer L., Oliver J.H. Jr. Updates on *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex with respect to public health. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011; 2(3):123–8. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2011.04.002.
- Steinbrink A., Brugger K., Margos G., Kraiczky P., Klimpel S. The evolving story of *Borrelia burgdorferi sensu lato* transmission in Europe. *Parasitol. Res.* 2022; 121(3):781–803. DOI: 10.1007/s00436-022-07445-3.
- Wang G. *Borrelia burgdorferi* and other *Borrelia* species. In: Yi-Wei Tang, Sussman Max, Dongyou Liu, Poxton Ian, Schwartzman Joseph, editors. *Molecular Medical Microbiology*. Second Edition. Boston: Academic Press; 2015. Vol. 3. P. 1867–909. DOI: 10.1016/B978-0-12-397169-2.00104-9.
- Wang G., Liveris D., Mukherjee P., Jungnick S., Margos G., Schwartz I. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi*. *Curr. Protoc. Microbiol.* 2014; 34:12C.5.1–31. DOI: 10.1002/9780471729259.mcl2c05s34.
- Sprong H., Azagi T., Hoornstra D., Nijhof A.M., Knorr S., Baarsma M.E., Hovius J.W. Control of Lyme borreliosis and other *Ixodes ricinus*-borne diseases. *Parasit. Vectors*. 2018; 11(1):145. DOI: 10.1186/s13071-018-2744-5.
- Платонов А.Е., Koetsveld J., Колясникова Н.М., Сарксян Д.С., Топоркова М.Г., Шипулин Г.А., Hovius J.W. Микробиологическое подтверждение этиологии иксодового клещевого боррелиоза в безрительной форме – инфекции, вызываемой *Borrelia miyamotoi*. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16(1):29–35. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-1-29-35.
- Kullberg B.J., Vrijmoeth H.D., van de Schoor F., Hovius J.W. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ*. 2020; 369:m1041. DOI: 10.1136/bmj.m1041.
- Che T.L., Jiang B.G., Xu Q., Zhang Y.Q., Lv C.L., Chen J.J., Tian Y.J., Yang Y., Hay S.I., Liu W., Fang L.Q. Mapping the risk distribution of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in China from 1986 to 2020: a geospatial modelling analysis. *Emerg. Microbes Infect.* 2022; 11(1):1215–26. DOI: 10.1080/22221751.2022.2065930.
- Wolcott K.A., Margos G., Fingerle V., Becker N.S. Host association of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: A review. *Ticks Tick Borne Dis.* 2021; 12(5):101766. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2021.101766.
- Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Фадеева И.А., Горелова Н.Б. Основные итоги генотипирования боррелий в России. *Бюллетень сибирской медицины*. 2006; 5(51):87–92.
- Schwartz A.M., Kugeler K.J., Nelson C.A., Marx G.E., Hinckley A.F. Use of commercial claims data for evaluating trends in Lyme disease diagnoses, United States, 2010–2018. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27(2):499–507. DOI: 10.3201/eid2702.202728.
- Korenberg E.I., Nefedova V.V., Romanenko V.N., Gorelova N.B. The tick *Ixodes pavlovskyi* as host of spirochetes pathogenic for humans and its possible role in the epizootology and epidemiology of borreliosis. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010; 10(5):453–8. DOI: 10.1089/vbz.2009.0033.
- Global vector control measures for 2017–2030 (version 5.4). Background paper for discussion at the 70th world health Assembly. WHO; 2017. 64 p. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.paho.org/en/documents/global-vector-control-response-2017-2030-0>.
- Sykes R.A., Makiello P. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. *J. Public Health (Oxf.)*. 2017; 39(1):74–81. DOI: 10.1093/pubmed/fdw017.
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. 256 с.
- Рудакова С.А., Пенъевская Н.А., Блох А.И., Рудаков Н.В., Транквилевский Д.В., Савельев Д.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010–2020 гг. и прогноз на 2021 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; 2:52–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-52-61.
- Рудаков Н.В., Пенъевская Н.А., Кумпан Л.В., Блох А.И., Шпынов С.Н., Транквилевский Д.В., Штрек С.В. Эпидемиологическая ситуация по риккетсиозам группы клещевой пятнистой лихорадки в Российской Федерации в 2012–2021 гг. и прогноз на 2022–2026 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022; 1:54–63. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-54-63.
- Washington State Department of Health: Guidelines for Using Confidence Intervals for Public Health Assessment. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1500/ConfIntGuide.pdf> (дата обращения 01.12.2022).
- Jenks G.F. The data model concept in statistical mapping. *International Yearbook of Cartography*. 1967; 7:186–90.

References

- Hussain S., Hussain A., Aziz U., Song B., Zeb J., George D., Li J., Sparagano O. The role of ticks in the emergence of *Borrelia burgdorferi* as a zoonotic pathogen and its vector control: a global systematic review. *Microorganisms*. 2021; 9(12):2412. DOI: 10.3390/microorganisms9122412.
- Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F. *Lyme borreliosis*. *Lancet*. 2012; 379(9814):461–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60103-7.
- Eisen L. Vector competence studies with hard ticks and *Borrelia burgdorferi sensu lato* spirochetes: a review. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020; 11(3):101359. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2019.101359.
- Rudenko N., Golovchenko M., Grubhoffer L., Oliver J.H. Jr. Updates on *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex with respect to public health. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011; 2(3):123–8. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2011.04.002.
- Steinbrink A., Brugger K., Margos G., Kraiczky P., Klimpel S. The evolving story of *Borrelia burgdorferi sensu lato* transmission in Europe. *Parasitol. Res.* 2022; 121(3):781–803. DOI: 10.1007/s00436-022-07445-3.
- Wang G. *Borrelia burgdorferi* and other *Borrelia* species. In: Yi-Wei Tang, Sussman Max, Dongyou Liu, Poxton Ian, Schwartzman Joseph, editors. *Molecular Medical Microbiology*. Second Edition. Boston: Academic Press; 2015. Vol. 3. P. 1867–909. DOI: 10.1016/B978-0-12-397169-2.00104-9.
- Wang G., Liveris D., Mukherjee P., Jungnick S., Margos G., Schwartz I. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi*. *Curr. Protoc. Microbiol.* 2014; 34:12C.5.1–31. DOI: 10.1002/9780471729259.mcl2c05s34.
- Sprong H., Azagi T., Hoornstra D., Nijhof A.M., Knorr S., Baarsma M.E., Hovius J.W. Control of Lyme borreliosis and other

Ixodes ricinus-borne diseases. *Parasit. Vectors*. 2018; 11(1):145. DOI: 10.1186/s13071-018-2744-5.

9. Platonov A.E., Koetsveld J., Kolyasnikova N.M., Sarksyas D.S., Toporkova M.G., Shipulin G.A., Hovius J.W. [Microbiological evidence of etiology of "Ixodes tick-borne borreliosis without erythema migrans" – infection caused by *Borrelia miyamotoi*]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2017; 16(1):29–35. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-1-29-35.

10. Kullberg B.J., Vrijmoeth H.D., van de Schoor F., Hovius J.W. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ*. 2020; 369:m1041. DOI: 10.1136/bmj.m1041.

11. Che T.L., Jiang B.G., Xu Q., Zhang Y.Q., Lv C.L., Chen J.J., Tian Y.J., Yang Y., Hay S.I., Liu W., Fang L.Q. Mapping the risk distribution of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in China from 1986 to 2020: a geospatial modelling analysis. *Emerg. Microbes Infect.* 2022; 11(1):1215–26. DOI: 10.1080/22221751.2022.2065930.

12. Wolcott K.A., Margos G., Fingerle V., Becker N.S. Host association of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: A review. *Ticks Tick Borne Dis.* 2021; 12(5):101766. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2021.101766.

13. Korenberg E.I., Nefedova V.V., Fadeeva I.A., Gorelova N.B. [Major outcomes of *Borrelia* genotyping in Russia]. *Vestnik Sibirskoi Meditsiny [Bulletin of Siberian Medicine]*. 2006; 5(S1):87–92.

14. Schwartz A.M., Kugeler K.J., Nelson C.A., Marx G.E., Hinckley A.F. Use of commercial claims data for evaluating trends in Lyme disease diagnoses, United States, 2010–2018. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27(2):499–507. DOI: 10.3201/eid2702.202728.

15. Korenberg E.I., Nefedova V.V., Romanenko V.N., Gorelova N.B. The tick *Ixodes pavlovskyi* as host of spirochetes pathogenic for humans and its possible role in the epizootiology and epidemiology of borrelioses. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010; 10(5):453–8. DOI: 10.1089/vbz.2009.0033.

16. Global vector control measures for 2017–2030 (version 5.4). Background paper for discussion at the 70th World Health Assembly. WHO; 2017. 64 p. [Internet]. Available from: <https://www.paho.org/en/documents/global-vector-control-response-2017-2030-0>.

17. Sykes R.A., Makiello P. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. *J. Public Health (Oxf.)*. 2017; 39(1):74–81. DOI: 10.1093/pubmed/fdw017.

18. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020. State Report]. Moscow: [Federal Service for Surveillance on Consumers' Rights Protection and Human Well-being]; 2021. 256 p.

19. Rudakova S.A., Pen'evskaya N.A., Blokh A.I., Rudakov N.V., Trankvilevsky D.V., Savel'ev D.A., Teslova O.E.,

Kaneshova N.E. [Review of the epidemiological situation on ixodic tick-borne borreliosis in the Russian Federation in 2010–2020 and prognosis for 2021]. *Problemny Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; (2):52–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-52-61.

20. Rudakov N.V., Pen'evskaya N.A., Kumpan L.V., Blokh A.I., Shpynov S.N., Trankvilevsky D.V., Shtrek S.V. [Epidemiological situation on tick-borne spotted fever group rickettsioses in the Russian Federation in 2012–2021, prognosis for 2022–2026]. *Problemny Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; (1):54–63. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-54-63.

21. Washington State Department of Health: Guidelines for Using Confidence Intervals for Public Health Assessment. (Cited 01 Dec 2022). [Internet]. Available from: <https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1500/ConfIntGuide.pdf>.

22. Jenks G.F. The data model concept in statistical mapping. *International Yearbook of Cartography*. 1967; 7:186–90.

Authors:

Rudakova S.A., Kuz'menko Yu.F. Omsk Research Institute of Natural-Focal Infections. 7, Mira Avenue, Omsk, 644080, Russian Federation. E-mail: mail@oniipi.org.

Teslova O.E., Mutalynova N.E., Pen'evskaya N.A., Blokh A.I., Rudakov N.V., Savel'ev D.A. Omsk Research Institute of Natural-Focal Infections; 7, Mira Avenue, Omsk, 644080, Russian Federation; e-mail: mail@oniipi.org. Omsk State Medical University; 12, Lenina St., Omsk, Russian Federation; e-mail: rector@omsk-osma.ru.

Trankvilevsky D.V. Federal Center of Hygiene and Epidemiology. 19a, Varshavskoe Highway, Moscow, 117105, Russian Federation. E-mail: gsen@fcgie.ru.

Об авторах:

Рудакова С.А., Кузьменко Ю.Ф. Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций. Российская Федерация, 644080, Омск, пр-т Мира, 7. E-mail: mail@oniipi.org.

Теслова О.Е., Муталинова Н.Е., Пен'евская Н.А., Блох А.И., Рудаков Н.В., Савельев Д.А. Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций; Российская Федерация, 644080, Омск, пр-т Мира, 7; e-mail: mail@oniipi.org. Омский государственный медицинский университет; Российская Федерация, Омск, ул. Ленина, 12; e-mail: rector@omsk-osma.ru.

Транквилевский Д.В. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. Российская Федерация, 117105, Москва, Варшавское шоссе, 19а. E-mail: gsen@fcgie.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-88-94

УДК 616.98:579.852.11(470)

А.Г. Рязанова¹, О.Н. Скударева², Д.К. Герасименко¹, Ф.В. Логвин³, Л.Ю. Аксенова¹, О.В. Семенова¹,
Е.И. Еременко¹, Т.М. Головинская¹, Г.А. Печковский¹, А.Н. Куличенко¹

Анализ ситуации по сибирской язве в 2022 г. в мире, прогноз на 2023 г. в Российской Федерации

¹ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт», Ставрополь, Российская Федерация;

²Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация;

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Проведен анализ эпизоотолого-эпидемиологической обстановки по сибирской язве в мире в 2022 г., представлен прогноз заболеваемости на 2023 г. в Российской Федерации. В 2022 г. в России выявлено два случая заболевания сибирской язвой сельскохозяйственных животных и два случая кожной формы инфекции у людей в субъектах Северо-Кавказского федерального округа: Республике Дагестан и Ставропольском крае. Напряженная ситуация по сибирской язве зафиксирована в странах ближнего зарубежья: Азербайджане, Грузии, Казахстане, Кыргызстане, Таджикистане, Узбекистане и Украине. Эпизоотии инфекции с наибольшим числом пораженных сельскохозяйственных и диких животных были отмечены в государствах Африки, Азии, Северной Америки и Европы. Заболеваемость сибирской язвой людей в дальнейшем зарубежье (преимущественно в Африке и Азии) связана в основном с употреблением в пищу мяса больных и павших сельскохозяйственных животных, контактом с зараженными животными, продуктами животноводства. Уровень заболеваемости сибирской язвой животных и людей в Российской Федерации в 2023 г. в значительной степени будет зависеть от широты охвата специфической иммунизацией восприимчивых животных и лиц из групп риска инфицирования и при строгой реализации мер комплексного надзора ограничится регистрацией потенциально возможных единичных случаев инфекции.

Ключевые слова: *Bacillus anthracis*, сибирская язва, вспышка, заболеваемость.

Корреспондирующий автор: Рязанова Алла Геннадьевна, e-mail: anthraxlab.stv@mail.ru.

Для цитирования: Рязанова А.Г., Скударева О.Н., Герасименко Д.К., Логвин Ф.В., Аксенова Л.Ю., Семенова О.В., Еременко Е.И., Головинская Т.М., Печковский Г.А., Куличенко А.Н. Анализ ситуации по сибирской язве в 2022 г. в мире, прогноз на 2023 г. в Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:88–94. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-88-94

Поступила 15.03.2023. Отправлена на доработку 28.03.2023. Принята к публ. 11.04.2023.

A.G. Ryazanova¹, O.N. Skudareva², D.K. Gerasimenko¹, F.V. Logvin³, L.Yu. Aksenova¹,
O.V. Semenova¹, E.I. Eremenko¹, T.M. Golovinskaya¹, G.A. Pechkovsky¹, A.N. Kulichenko¹

Analysis of the Situation on Anthrax in the World in 2022, the Forecast for the Russian Federation for 2023

¹Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Federation;

²Federal Service for Surveillance on Consumers' Rights Protection and Human Well-being, Moscow, Russian Federation;

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. The paper provides the results of analysis of the epizootiological and epidemiological situation on anthrax in the world in 2022, also, the forecast of incidence rates for the Russian Federation in 2023 is presented. In 2022, two cases of anthrax in farm animals and two cases of cutaneous form of infection in humans were registered in Russia, in the constituent entities of the North Caucasian Federal District: the Republic of Dagestan and the Stavropol Territory. The tense situation on anthrax was reported in the neighboring countries: Azerbaijan, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Uzbekistan, and Ukraine. Epizootics of infection with the highest number of affected farm and wild animals were recorded in the countries of Africa, Asia, North America and Europe. The incidence of anthrax among people in the far abroad (mainly in Africa and Asia) was mostly associated with consuming the meat of sick and fallen farm animals, contact with infected animals, animal products. The incidence of anthrax in animals and humans in the Russian Federation in 2023 will largely depend on the scale of coverage with specific immunization of susceptible animals and persons at risk of infection and, given the strict implementation of comprehensive surveillance measures, will be limited to the registration of potentially possible single cases of infection.

Key words: *Bacillus anthracis*, anthrax, outbreak, morbidity.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Alla G. Ryazanova, e-mail: anthraxlab.stv@mail.ru.

Citation: Ryazanova A.G., Skudareva O.N., Gerasimenko D.K., Logvin F.V., Aksenova L.Yu., Semenova O.V., Eremenko E.I., Golovinskaya T.M., Pechkovsky G.A., Kulichenko A.N. Analysis of the Situation on Anthrax in the World in 2022, the Forecast for the Russian Federation for 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:88–94. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-88-94

Received 15.03.2023. Revised 28.03.2023. Accepted 11.04.2023.

Ryazanova A.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5196-784X>
Gerasimenko D.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8636-6585>
Logvin F.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4410-1677>
Aksenova L.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7744-3112>
Semenova O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0274-898X>

Eremenko E.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1117-1185>
Golovinskaya T.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6475-4512>
Pechkovsky G.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7033-9972>
Kulichenko A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

Сибирская язва в Российской Федерации.

В 2022 г. в Российской Федерации были зарегистрированы две вспышки сибирской язвы в двух субъектах Северо-Кавказского федерального округа: Республике Дагестан и Ставропольском крае.

В Республике Дагестан (Карабудахкентский район, с. Какашура) в конце марта выявлен случай заболевания кожной формой сибирской язвы одного местного жителя. Заражение произошло в процессе вынужденного убоя крупного рогатого скота (КРС) (теленка), проведенного без ветеринарного освидетельствования.

В 2022 г. в Карабудахкентском районе республики сибирская язва регистрируется в третий раз с 2020 г. В 2021 г. в том же селе в ходе разделки туши КРС сибиреязвенной инфекцией заболел один человек, а в 2020 г. в с. Какамахи, расположенном в непосредственной близости от с. Какашура, после вынужденного убоя и разделки мяса одной головы КРС сибирской язвой заразились пять человек [1, 2]. Оба села являются стационарно неблагополучными по сибирской язве пунктами (СНП) с проявлениями активности в 1948 г. (с. Какамахи) и 1951–1952 гг. (с. Какашура) [3]. Эпидемиологическое расследование показало, что выпас скота осуществлялся на общих для этих сел пастбищах, где, вероятно, располагается почвенный очаг инфекции – старое сибиреязвенное захоронение.

При лабораторных исследованиях, проведенных в ФКУЗ «Дагестанская противочумная станция» Роспотребнадзора, из пробы клинического образца больного (струп кожного аффекта) выделена культура *Bacillus anthracis*. Методом РПГА (реакция пассивной гемагглютинации) в сыворотке крови больного определены противосибиреязвенные антитела в титре (1:200). Изолировано пять культур из материала от КРС (сырое мясо, сушеное мясо, шкура, копыто, экскременты).

В Референс-центре по мониторингу за возбудителем сибирской язвы (ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора) обнаружены специфические антитела в сыворотке крови больного непрямым методом флуоресцирующих антител (нМФА), получен положительный результат аллергодиагностического теста (аллерготеста) с сибиреязвенным аллергеном *in vitro* методом проточной цитометрии, осуществлена окончательная идентификация штаммов *B. anthracis*. Филогенетический анализ данных полногеномного секвенирования штаммов показал их близкое родство со штаммом, изолированным при вспышке сибирской язвы в с. Какамахи в 2020 г.

В июне 2022 г. в Ставропольском крае (Изобильненский район) после разделки мяса и ливера КРС сибирской язвой заболела жительница ст. Рождественской. Вынужденный убой не вакцинированного против сибирской язвы больного бычка проводился в личном подсобном хозяйстве без предубойного ветеринарного осмотра.

Клинический диагноз кожной формы сибирской язвы у больной установлен на основании характерной клинической картины и эпидемиологического анамнеза, подтвержден результатами лабораторных исследований, проведенных в ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора: выявлением ДНК *B. anthracis* в пробах кожного аффекта, специфических антител в образце сыворотки крови при постановке нМФА, положительным аллерготестом *in vitro* методом проточной цитометрии.

В ходе вспышки в ГБУ СК «Ставропольская краевая ветеринарная лаборатория» из проб материала от КРС выделено пять культур, первично охарактеризованных как *B. anthracis*. Однако при их окончательной идентификации в ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора принадлежность штаммов к *B. anthracis* не подтвердилась.

Согласно данным «Кадастра стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации» (2005 г.), в ст. Рождественской эпизоотии сибиреязвенной инфекции наблюдались ранее шестикратно: в 1926, 1930, 1935, 1947, 1950, 1959 гг. [3]. Сибиреязвенные захоронения на территории станицы не зарегистрированы. Предыдущие вспышки сибирской язвы в Изобильненском районе Ставропольского края имели место в 2013 г. (г. Солнечнодольск) и 2019 г. (с. Подлужное) [4, 5].

В 2022 г. вакцинация против сибирской язвы осуществлена в 66 субъектах Российской Федерации, впервые провакцинированы 7929 человек (7787 взрослых, 142 ребенка), что составило 97,3 % от намеченного плана (8131 человек). В 71 субъекте ревакцинацией охвачен 32101 человек (31801 взрослый, 300 детей). План ревакцинации (35358 человек) против сибирской язвы выполнен на 90,8 %.

Вакцинация в полном объеме реализована в 10 субъектах: в республиках Адыгея, Башкортостан, Бурятия, Калмыкия, Мордовия и Кабардино-Балкарской Республике, Ивановской, Курской и Ленинградской областях, Ненецком автономном округе.

Вакцинация с превышением плана проведена в 30 субъектах Российской Федерации, в четырех из которых показатели иммунизации превышены в 2,3–4,1 раза: в Ставропольском крае – 411,1 %, Ярославской области – 407,1 %, Пермском крае – 312,5 %, Республике Алтай – 233,3 %. Специфическая профилактика сибирской язвы не планировалась, но проведена в Республике Крым (2 человека), Красноярском крае (3), Ханты-Мансийском автономном округе (10), Новгородской области (11).

Вакцинация в объеме менее 80 % от запланированного осуществлена в восьми субъектах: в Республике Саха (Якутия) (привито 75 %), Московской (64,2 %), Орловской (63 %) областях, Республике Коми (54,8 %), Архангельской (50 %), Костромской (20 %), Брянской (13,3 %), Иркутской (10 %) областях.

Иммунизация людей не проведена при наличии намеченного плана в шести субъектах: в Республике Северная Осетия – Алания, Владимирской, Калининградской, Псковской и Томской областях, Еврейской автономной области.

На территории 13 субъектов вакцинация не планировалась и не выполнялась (Республика Карелия, Карачаево-Черкесская и Чеченская республики, Камчатский и Хабаровский края, Липецкая, Магаданская, Мурманская, Сахалинская и Смоленская области, г. Москва и г. Севастополь, Чукотский автономный округ).

Ревакцинация осуществлена в полном соответствии с планом в девяти субъектах: в республиках Башкортостан, Бурятия и Кабардино-Балкарской Республике, Камчатском и Хабаровском краях, Курганской, Ленинградской и Магаданской областях, г. Москве.

Превышение планируемых объемов ревакцинации отмечено в 21 субъекте Российской Федерации: в Челябинской области (231,3 %), Республике Дагестан (156,7 %), Иркутской (142,9 %), Московской (124 %) областях, Республике Алтай (123,1 %), Ивановской области (122,5 %) и др. Ревакцинация не запланирована, но реализована в Красноярском крае, Калининградской и Новгородской областях.

В 13 субъектах охват ревакцинацией составил менее 80 % от плана: в Ставропольском крае (78,6 %), Тверской области (73,6 %), Республике Крым (72,7 %), Пензенской (71,4 %), Калужской (71,3 %), Нижегородской (70 %), Орловской (66,4 %), Новосибирской (56,9 %) областях, Республике Саха (Якутия) (55,6 %), Курской области (49,2 %), Приморском крае (46,9 %), Брянской области (37,4 %), Ненецком автономном округе (20,2 %).

Ревакцинация планировалась, но не проводилась в двух субъектах: во Владимирской области и Еврейской автономной области. В 12 субъектах ревакцинация не планировалась и не осуществлялась (республики Карелия, Северная Осетия – Алания, Карачаево-Черкесская и Чеченская республики, Архангельская, Мурманская, Псковская, Сахалинская, Смоленская и Тюменская области, г. Севастополь, Чукотский автономный округ).

В 2023 г. планируется охватить вакцинацией 7675 человек (7405 взрослых, 270 детей) в 70 субъектах, ревакцинацией – 34241 человека (33700 взрослых, 541 ребенка) в 71 субъекте Российской Федерации. Первичная вакцинация против сибирской язвы не запланирована в республиках Адыгея, Карелия и Карачаево-Черкесской Республике, Красноярском крае, Архангельской, Липецкой, Магаданской, Мурманской, Сахалинской и Смоленской областях, г. Москве и г. Севастополе, Еврейской автономной области, Ханты-Мансийском и Чукотском автономных округах. Ревакцинация не планируется в республиках Карелия, Северная Осетия – Алания, Карачаево-Черкесской и Чеченской республиках, Камчатском и Красноярском краях,

Архангельской, Калининградской, Мурманской, Псковской и Сахалинской областях, г. Севастополе, Еврейской автономной области, Чукотском автономном округе.

Сибирская язва в странах ближнего зарубежья. Напряженная эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по сибирской язве в 2022 г. зафиксирована в шести государствах ближнего зарубежья.

В Азербайджане отмечено три очага инфекции в двух районах с заболеванием девяти голов КРС и трех человек. Так, в Бейлаганском районе (с. Тюрклер) пала одна голова КРС в марте. В Бардинском районе (с. Хакаллы) произошел падеж восьми голов КРС в июле, а в сентябре у шести жителей с. Пиядалар имелись признаки кожной формы сибирской язвы, у троих из них диагноз подтвердился лабораторно [6]. По информации Всемирной организации по охране здоровья животных (ОИЕ), в 2022 г. в Азербайджане зарегистрированы две вспышки инфекции [7].

В Грузии (Дманисский муниципалитет) в августе от сибирской язвы пало две головы КРС.

В 2022 г. на территории четырех областей Казахстана зафиксировано как минимум три случая заболевания сибирской язвой сельскохозяйственных животных (СХЖ) и девять случаев инфекции среди людей. В апреле в Туркестанской области (Тюлькубасский район) у двух человек подтверждена кожная форма сибирской язвы, заражение произошло в результате разделки конины, привезенной из Жамбылской области [8]. Сообщалось о случае падежа лошади в апреле в Байзакском районе Туркестанской области. В мае в Акмолинской, Жамбылской, Туркестанской областях зафиксировано семь случаев инфицирования людей, участвовавших в вынужденном убое больных СХЖ, транспортировке зараженного мяса, утилизации шкур и т.д. В сентябре в с. Запасном Федоровского района Костанайской области от сибирской язвы пала единственная не привитая в стаде одна голова КРС [9].

В Кыргызстане зарегистрированы две вспышки сибирской язвы в двух областях с заражением одной головы КРС и шести человек, а также выявлен один предположительный очаг инфекции с подозрением на заболевание одной головы КРС и трех человек. В июле кожная форма инфекции диагностирована у четырех жителей Таласской области (Кара-Буурунский район, с. Кёк-Сай). Заражение произошло в процессе вынужденного убоя КРС (инфицированы 2 человека) и при контакте с мясом (2 человека). В октябре в Баткенской области (Кадамжайский район, с. Уч-Коргон), куда были доставлены шесть голов КРС из Ноокатского района Ошской области (с пастбища Текте), после вынужденного убоя одной больной особи из числа привезенных животных и разделки мяса, далее попавшего в торговую сеть, оказались госпитализированы с подозрением на сибирскую язву трое местных жителей (владелец КРС, продавец мяса и человек, задействованный в разделке мяса) [10].

Согласно сведениям Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора Минздрава Кыргызской Республики, в Аксыйском районе Джалал-Абадской области сибирская язва диагностирована у двух человек [11].

В Таджикистане выявлено два случая заражения скота сибирской язвой.

В Узбекистане сибирская язва подтвердилась у жителя махалли «Зомин» в населенном пункте Хавотог Сардобинского района Сырдарьинской области.

На территории Украины, в с. Ольховец Богуславского района Киевской области, отмечен падеж от сибирской язвы пяти голов мелкого рогатого скота (МРС) (козы) [12].

Сибирская язва в странах дальнего зарубежья.

Согласно данным ОЕ, в течение 2022 г. неблагополучие по сибирской язве среди СХЖ зарегистрировано в трех странах Европы: в Испании (5 вспышек в 2 автономных сообществах – пало 4 головы КРС, 22 головы МРС), Румынии (2 очага в 2 регионах – 2 КРС), Франции (2 вспышки в 2 регионах – 6 КРС); Африки: в Сьерра-Леоне (30 очагов в 1 районе – 61 КРС, 41 МРС) [7].

По сообщениям информационно-аналитического центра Россельхознадзора, в 2022 г. эпизоотии сибирской язвы зафиксированы на территории Ирака (неопределенное количество очагов – свыше 75 КРС) и Мексики (1 вспышка – свыше 100 КРС) [13]. В соответствии с информацией ProMED-mail, случаи сибиреязвенной инфекции СХЖ выявлены в Африке: в Замбии (спорадические вспышки среди КРС), Кении (3 очага – более 7 КРС), Сьерра-Леоне (по уточненным данным, в 1 районе – 91 КРС, 132 МРС), Уганде (более 72 КРС), Южном Судане (неопределенное количество очагов – свыше 10 КРС); в Азии: в Индии (1 КРС), Индонезии (2 территории – 11 КРС, 4 МРС), Иране (1 очаг – 20 КРС), Монголии (1 вспышка – домашний скот), Турции (16 очагов – более 4 КРС, домашний скот); в Южной Америке: в Аргентине (3 вспышки – многочисленные случаи падежа КРС), Уругвае (КРС, лошади), Чили (1 вспышка – домашний скот); в Европе: в Испании (1 очаг – подозрение у 1 КРС), Румынии (1 вспышка – МРС), Хорватии (1 территория – 107 КРС); в Австралии (1 очаг – более 5 МРС).

Неблагополучная эпизоотологическая ситуация по сибирской язве среди СХЖ и диких животных отмечалась на территории Южной провинции Замбии (округ Казунгула), где в ноябре регистрировалась вспышка инфекции в стаде бизонов; также сообщалось о подозрительных случаях падежа КРС в районе Касая этого округа. В Канаде, в национальном парке Вуд-Баффало, в июле выявлено около 60 павших бизонов, у трех из которых сибирская язва была подтверждена. Сибиреязвенная инфекция имела место и в провинциях Альберта (муниципалитет Маккензи – пала 31 голова КРС

и 3 бизона в июле – августе) и Саскачеван (муниципалитет Пиапот – пало 9 голов домашнего скота в августе) [14]. На территории трех штатов США на протяжении периода с июля по сентябрь зафиксировано четыре эпизоотических очага: в штатах Колорадо (округ Седжуик – 2 очага, по меньшей мере 7 КРС), Техас (округ Ювалде – 1 очаг, 1 аудаг), Южная Дакота (округ Мид – 1 очаг, КРС) [15]. На Филиппинах (провинция Кагаян) пало как минимум четыре домашних водяных буйвола.

В 2022 г. в Индии зарегистрированы случаи заболевания сибирской язвой среди диких животных: в округе Коимбатур (предположительно, пал 1 индийский бизон) и национальном парке Гуинди (пал 1 олень) штата Тамилнад в марте, в заповеднике дикой природы Кулдиша штата Одиша (предположительно, пали 2 слона), в районе Атирапилли штата Керала (дикие кабаны) [16].

В 2022 г. сибирская язва у людей в странах дальнего зарубежья регистрировалась преимущественно на территории Африки и Азии. Случаи заражения людей связаны в основном с употреблением в пищу мяса больных и/или павших СХЖ, контактом с инфицированными животными, продуктами животноводства. Спорадические случаи инфекции у людей также выявлялись в некоторых государствах Европы, Северной и Южной Америки.

В Демократической Республике Конго (территория Калехе в провинции Южное Киву) отмечено девять случаев заболевания людей сибирской язвой с двумя летальными исходами (дети), предположительно, по причине употребления в пищу мяса морских свинок.

По обобщенным данным Регионального бюро ВОЗ для стран Африки (WHO Africa), в Зимбабве продолжается вспышка, которая началась в мае 2019 г. В 2022 г. в трех провинциях (Масвинго, Мидлендс и Западный Машоналенд) сибирская язва подтверждена у 394 человек. С мая 2019 г. по декабрь 2022 г. вспышка затронула, кроме вышеперечисленных, еще четыре провинции (Маникаленд, Центральный и Восточный Машоналенд, Северный Матабеленд). За этот период зафиксировано около 1555 случаев заболевания людей (сведения о клинических формах отсутствуют) с тремя летальными исходами в 2020 г. [17].

В Кении после употребления в пищу мяса больного КРС сибирская язва зафиксирована у трех человек на территории Западной провинции (округ Какамега) в июне, а в декабре в Восточной провинции (округ Тарака-Нити) от данной инфекции скончались два человека и еще несколько были госпитализированы с подозрением на заболевание. WHO Africa сообщалось о 204 предполагаемых случаях инфекции у людей в Кении в 2022 г. [17].

В Северо-Западной провинции в Сьерра-Леоне (район Карене) у шести человек выявлена кожная форма сибирской язвы (у пяти из них диагноз под-

твержден лабораторно) после регистрации гибели 223 СХЖ в соседнем районе Порт-Локо и фактов потребления мяса в окрестных общинах [18].

В Уганде кожная форма сибирской язвы зарегистрирована у владельца ранчо после контакта с тушей павшего КРС. В пределах Западного региона (муниципалитет Ибанда) в результате контакта с мясом больных животных и употребления его в пищу у 20 человек диагностирована кожная, а у одного – желудочно-кишечная форма заболевания. В Восточном регионе (районы Квин и Будуда), по данным WHO Africa, зафиксирован 51 случай инфекции среди людей и обнаружено 65 павших животных (вероятно, КРС) [19].

В Эфиопии, в штате Тыграй, выявлено девять больных; источник инфекции не установлен.

В Южном Судане (штат Варрап региона Бахр-эль-Газаль) с марта по декабрь зарегистрировано восемь лабораторно подтвержденных случаев заболевания (из 150 предполагаемых) с пятью летальными исходами [20].

На юго-востоке Индии случай кожной формы сибиреязвенной инфекции был отмечен у годовалого ребенка. Сообщалось о подозрении на заболевание сибирской язвой семи детей (штат Андхра-Прадеш, район Аллури Ситарама Раджу), предположительно, употреблявших в пищу мясо павшего скота.

На острове Ява в Индонезии (регентство Гунунг Кидул, Джокьякарта) в январе в результате вспышки инфекции заболели 12 человек, имевших контакт с больными и павшими СХЖ или употреблявших их мясо [21], а в декабре у жителя провинции Центральная Ява (регентство Воногири) выявлена сибирская язва при нахождении его на территории регентства Гунунг Кидул.

На северо-западе Монголии (аймак Увс, сомон Ундурхангай) в июне сибирской язвой заболел кочевой скотовод, вероятно, после контакта с больными и/или павшими СХЖ [22].

В Турции (г. Элязыг) после употребления в пищу мяса, приобретенного в мясной лавке, инфекция зафиксирована у одного местного жителя [23].

Вспышка сибирской язвы зарегистрирована на Филиппинах: в провинции Кагаян (муниципалитет Санто-Ниньо), где пало по меньшей мере четыре домашних водяных буйвола, кожная форма болезни определена у 22 из 73 человек, контактировавших с мясом павших животных [24].

На территории Испании (муниципалитет Альбуркерке, автономное сообщество Эстремадура) кожная форма сибирской язвы диагностирована у ветеринарного врача, проводившего вскрытие туши павшего КРС.

В Румынии (округ Альба, историческая область Трансильвания) отмечен случай сибирской язвы у местного жителя, занимающегося разведением овец в домашних условиях.

В Хорватии, в природном парке «Лоньско поле», кожная форма инфекции подтверждена у 15 человек,

имевших контакт со скотом, павшим от сибирской язвы [25].

В США (штат Колорадо, округ Седжуик) в июле имели место два случая заражения людей в результате разделки туш павшего КРС [26].

В Уругвае (департамент Роча) случаи сибирской язвы обнаружены среди КРС, лошадей и, предположительно, у людей.

В Чили, на территории коммуны Лампа, установлен предположительный диагноз желудочно-кишечной формы инфекции у 78-летнего местного жителя, употреблявшего в пищу мясо больного домашнего скота [27].

Прогноз ситуации по сибирской язве в Российской Федерации на 2023 г. Уровень заболеваемости сибирской язвой СХЖ и людей в 2023 г. в Российской Федерации в большой мере будет зависеть от широты охвата специфической иммунизацией восприимчивых животных и лиц из групп риска инфицирования, перечень которых указан в п. 1099 СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Потенциальная угроза вспышек инфекции связана с неполным учетом и, соответственно, недостаточным охватом специфической вакцинацией поголовья СХЖ в частных хозяйствах, осуществлением вынужденного убоя больных животных и реализацией зараженного сырья/продукции животного происхождения без ветеринарного освидетельствования. Напряженная ситуация по данной инфекции в странах ближнего и дальнего зарубежья создает вероятность импорта в Россию больного скота и контаминированной продукции животноводства. При строгой реализации мер комплексного эпизоотолого-эпидемиологического надзора заболевание сибирской язвой животных и людей в Российской Федерации ограничится единичными случаями.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Рязанова А.Г., Скударева О.Н., Герасименко Д.К., Логвин Ф.В., Чмеренко Д.К., Семенова О.В., Аксенова Л.Ю., Еременко Е.И., Буравцева Н.П., Головинская Т.М., Печковский Г.А., Куличенко А.Н. Эпидемиологическая и эпизоотологическая обстановка по сибирской язве в мире в 2021 г., прогноз на 2022 г. в Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022; 1:64–70. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-64-70.
2. Рязанова А.Г., Скударева О.Н., Герасименко Д.К., Чмеренко Д.К., Семенова О.В., Аксенова Л.Ю., Еременко Е.И., Буравцева Н.П., Головинская Т.М., Печковский Г.А., Куличенко А.Н. Обзор эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по сибирской язве в 2020 г. в мире и прогноз на 2021 г. в Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; 1:81–86. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-1-81-86.
3. Черкасский Б.Л., редактор. Кадастр стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации. Справочник. М.: ИНТЕРСЕН; 2005. 829 с.
4. Рязанова А.Г., Еременко Е.И., Буравцева Н.П., Аксенова Л.Ю., Цыганкова О.И., Котенева Е.А., Головинская Т.М.,

Воропаев В.В., Плужникова О.В., Куличенко А.Н. Обзор ситуации по сибирской язве в 2013 г., прогноз на 2014 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2014; 2:27–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-2-27-28.

5. Рязанова А.Г., Скударева О.Н., Герасименко Д.К., Семенова О.В., Аксенова Л.Ю., Еременко Е.И., Буравцева Н.П., Головинская Т.М., Варфоломеева Н.Г., Печковский Г.А., Чмеренко Д.К., Куличенко А.Н. Анализ ситуации по сибирской язве в 2019 г., прогноз на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 2:57–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-57-61.

6. Anthrax – Azerbaijan (03): (BR) human (cutaneous), cattle. [Электронный ресурс]. 13 Sep 2022. URL: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220913.8705554 (дата обращения 20.01.2023).

7. World Organisation for Animal Health (OIE). [Электронный ресурс]. URL: <https://wahis.woah.org/#/event-management> (дата обращения 22.01.2023).

8. Anthrax – Kazakhstan (02): (TK) human, ex meat. [Электронный ресурс]. 15 Apr 2022. URL: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220415.8702619 (дата обращения 15.01.2023).

9. Anthrax. World Organisation for Animal Health (OIE). [Электронный ресурс]. URL: <https://wahis.woah.org/#/in-review/4611> (дата обращения 15.01.2023).

10. Anthrax – Kyrgyzstan (04): (BA) cattle, human. [Электронный ресурс]. 26 Oct 2022. URL: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20221026.8706393 (дата обращения 17.01.2023).

11. Обзор инфекционной и паразитарной заболеваемости за январь – сентябрь 2021–2022 гг. в Кыргызской Республике. Официальный сайт Департамента профилактики заболеваний и госсанэпиднадзора Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. [Электронный ресурс]. URL: <https://dgsen.kg/deyatelnost/upravlenie-profilaktiki-infekcionnyy/ezhemesyachnyy-bulleten-sjesizn/bulleten-za-2022-god.html> (дата обращения 10.01.2023).

12. Anthrax. World Organisation for Animal Health (OIE). [Электронный ресурс]. URL: <https://wahis.woah.org/#/in-review/4647?reportId=157426&fromPage=event-dashboard-url> (дата обращения 18.01.2023).

13. Оперативные сообщения Информационно-аналитического центра Россельхознадзора об эпизоотической ситуации в Российской Федерации по данным Всемирной организации охраны здоровья животных (ОИЕ/МЭБ) и средств массовой информации. Официальный сайт Россельхознадзора. [Электронный ресурс]. URL: <https://fsvps.gov.ru/ru/iac/messages> (дата обращения 17.01.2023).

14. Anthrax – Canada (07): (AB) cattle, bison. [Электронный ресурс]. 26 Aug 2022. URL: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220826.8705240 (дата обращения 22.01.2023).

15. Anthrax – USA (05): (SD) cattle. [Электронный ресурс]. 29 Sep 2022. URL: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220929.8705848 (дата обращения 21.01.2023).

16. Anthrax – India (06): (KL) wild boar. [Электронный ресурс]. 01 Jul 2022. URL: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220701.8704172 (дата обращения 23.01.2023).

17. World Health Organization. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/365810/OEW05-232901.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения 06.02.2023).

18. Anthrax – Sierra Leone (03): (North West) livestock, human exposure. [Электронный ресурс]. 11 Jul 2022. URL: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220711.8704369 (дата обращения 25.01.2023).

19. World Health Organization. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/365633/OEW03-915012023-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения 25.01.2023).

20. World Health Organization. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/366418/OEW10-270205032023.pdf?sequence=2&isAllowed=y> (дата обращения 15.03.2023).

21. Anthrax – Indonesia (03): (Yogyakarta) livestock, human, confirmed. [Электронный ресурс]. 11 Feb 2022. URL: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220211.8701391 (дата обращения 21.01.2023).

22. Anthrax – Mongolia: (Uvs) human, livestock. [Электронный ресурс]. 23 Jun 2022. URL: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220623.8704025 (дата обращения 22.01.2023).

23. Anthrax – Turkey (02): (EG) human, purchased contaminated meat. [Электронный ресурс]. 30 Oct 2022. URL: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20221030.8706465 (дата обращения 22.01.2023).

24. Anthrax – Philippines: (Cagayan) carabao, human, under control. [Электронный ресурс]. 04 Jan 2022. URL: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20230104.8707625 (дата обращения 20.01.2023).

25. Anthrax – Croatia (03): (Lonjsko Polje) update, human. [Электронный ресурс]. 04 Aug 2022. URL: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220804.8704846 (дата обращения 22.01.2023).

26. Зарубежное эпидеологическое – сибирская язва (заражение человека, 2 случая) – США (Колорадо (2)). [Электронный ресурс]. 18 Aug 2022. URL: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220817.8705080 (дата обращения 22.01.2023).

27. Anthrax – Chile: (RM) human, susp. [Электронный ресурс]. 04 Aug 2022. URL: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220921.8705717 (дата обращения 23.01.2023).

References

1. Ryazanova A.G., Skudareva O.N., Gerasimenko D.K., Logvin F.V., Chmerenko D.K., Semenova O.V., Akseanova L.Yu., Eremenko E.I., Buravtseva N.P., Golovinskaya T.M., Pechkovsky G.A., Kulichenko A.N. [Epidemiological and epizootiological situation on anthrax around the world in 2021, the forecast for 2022 in the Russian Federation]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; (1):64–70. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-64-70.

2. Ryazanova A.G., Skudareva O.N., Gerasimenko D.K., Chmerenko D.K., Semenova O.V., Akseanova L.Yu., Eremenko E.I., Buravtseva N.P., Golovinskaya T.M., Pechkovsky G.A., Kulichenko A.N. [Review of the epizootiological and epidemiological situation on anthrax around the world in 2020 and the forecast for 2021 in the Russian Federation]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; (1):81–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-1-81-86.

3. Cherkassky B.L., editor. [Cadastre of Stationary Potentially Hazardous as regards Anthrax Areas in the Russian Federation. Reference Book]. Moscow: “INTERSEN”; 2005. 829 p.

4. Ryazanova A.G., Eremenko E.I., Buravtseva N.P., Akseanova L.Yu., Tsygankova O.I., Koteneva E.A., Golovinskaya T.M., Voropaev V.V., Pluzhnikova O.V., Kulichenko A.N. [The review of anthrax situation 2013, the forecast for 2014]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2014; (2):27–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-2-27-28.

5. Ryazanova A.G., Skudareva O.N., Gerasimenko D.K., Semenova O.V., Akseanova L.Yu., Eremenko E.I., Buravtseva N.P., Golovinskaya T.M., Varfolomeeva N.G., Pechkovsky G.A., Chmerenko D.K., Kulichenko A.N. [Analysis of the situation on anthrax in 2019, the forecast for 2020]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (2):57–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-57-61.

6. Anthrax – Azerbaijan (03): (BR) human (cutaneous), cattle. 13 Sep 2022. (Cited 20 Jan 2023). [Internet]. Available from: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220913.8705554.

7. World Organization for Animal Health (OIE). (Cited 22 Jan 2023). [Internet]. Available from: <https://wahis.woah.org/#/event-management>.

8. Anthrax – Kazakhstan (02): (TK) human, ex meat. 15 Apr 2022. (Cited 15 Jan 2023). [Internet]. Available from: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220415.8702619.

9. Anthrax. World Organization for Animal Health (OIE). (Cited 15 Jan 2023). [Internet]. Available from: <https://wahis.woah.org/#/in-review/4611>.

10. Anthrax – Kyrgyzstan (04): (BA) cattle, human. 26 Oct 2022. (Cited 17 Jan 2023). [Internet]. Available from: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20221026.8706393.

11. [Review of infectious and parasitic disease incidence in the Kyrgyz Republic over the period of January–September, 2021–2022. Official Web-Site of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic]. (Cited 10 Jan 2023). [Internet]. Available from: <https://dgsen.kg/deyatelnost/upravlenie-profilaktiki-infekcionnyy/ezhemesyachnyy-bulleten-sjesizn/bulleten-za-2022-god.html>.

12. Anthrax. World Organization for Animal Health (OIE). (Cited 18 Jan 2023). [Internet]. Available from: <https://wahis.woah.org/#/in-review/4647?reportId=157426&fromPage=event-dashboard-url>.

13. [Operational reports of Information and Analytical Center of the Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance on the epizootic situation in the Russian Federation according to the World Organization for Animal Health (OIE) and the mass media. Official Web-Site of the Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance]. (Cited 17 Jan 2023). [Internet]. Available from: <https://fsvps.gov.ru/ru/iac/messages>.

14. Anthrax – Canada (07): (AB) cattle, bison. 26 Aug 2022. (Cited 22 Jan 2023). [Internet]. Available from: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220826.8705240.
15. Anthrax – USA (05): (SD) cattle. 29 Sep 2022. (Cited 21 Jan 2023). [Internet]. Available from: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220929.8705848.
16. Anthrax – India (06): (KL) wild boar. 01 Jul 2022. (Cited 23 Jan 2023). [Internet]. Available from: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220701.8704172.
17. World Health Organization. (Cited 06 Feb 2023). [Internet]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/365810/OEW05-232901.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
18. Anthrax – Sierra Leone (03): (North West) livestock, human exposure. 11 Jul 2022. (Cited 25 Jan 2023). [Internet]. Available from: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220711.8704369.
19. World Health Organization. (Cited 25 Jan 2023). [Internet]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/365633/OEW03-915012023-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
20. World Health Organization. (Cited 15 Mar 2023). [Internet]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/366418/OEW10-270205032023.pdf?sequence=2&isAllowed=y>.
21. Anthrax – Indonesia (03): (Yogyakarta) livestock, human, confirmed. 11 Feb 2022. (Cited 21 Jan 2023). [Internet]. Available from: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220211.8701391.
22. Anthrax – Mongolia: (Uvs) human, livestock. 23 Jun 2022. (Cited 22 Jan 2023). [Internet]. Available from: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220623.8704025.
23. Anthrax – Turkey (02): (EG) human, purchased contaminated meat. 30 Oct 2022. (Cited 22 Jan 2023). [Internet]. Available from: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20221030.8706465.
24. Anthrax – Philippines: (Cagayan) carabao, human, under control. 04 Jan 2022. (Cited 20 Jan 2023). [Internet]. Available from: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20230104.8707625.
25. Anthrax – Croatia (03): (Lonjsko Polje) update, human. 04 Aug 2022. (Cited 22 Jan 2023). [Internet]. Available from: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220804.8704846.
26. [Foreign epidemiological review – Anthrax (human infection, 2 cases) – USA (Colorado (2))]. 17 Aug 2022. (Cited 22 Jan 2023). [Internet]. Available from: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220817.8705080.
27. Anthrax – Chile: (RM) human, susp. 04 Aug 2022. (Cited 23 Jan 2023). [Internet]. Available from: <http://promedmail.promedmail.org/ru>. Archive Number: 20220921.8705717.

Authors:

Ryazanova A.G., Gerasimenko D.K., Aksenova L.Yu., Semenova O.V., Eremenko E.I., Golovinskaya T.M., Pechkovsky G.A., Kulichenko A.N. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Skudareva O.N. Federal Service for Surveillance on Consumer's Rights Protection and Human Well-being. 18, Bld. 5 and 7, Vadkovsky Lane, Moscow, 127994, Russian Federation.

Logvin F.V. Rostov State Medical University. 29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation. E-mail: okt@rostgmu.ru.

Об авторах:

Рязанова А.Г., Герасименко Д.К., Аксенова Л.Ю., Семенова О.В., Еременко Е.И., Головинская Т.М., Печковский Г.А., Куличенко А.Н. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Скударева О.Н. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Российская Федерация, 127994, Москва, Вадковский пер., 18, стр. 5 и 7.

Логвин Ф.В. Ростовский государственный медицинский университет. Российская Федерация, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: okt@rostgmu.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-95-100

УДК 616.932(54)

В.П. Сергиев¹, В.В. Кутырев²**Холера и гибель древнейшей Индской цивилизации**¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;²ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация

Представлена гипотеза о том, что наиболее вероятной причиной гибели древнейшей мировой Индской (Хараппской) цивилизации стали эпидемии азиатской холеры. Дана краткая характеристика Индской цивилизации, существовавшей на протяжении двух тысячелетий (3300–1300 гг. до н.э.). Показано, что ранее описанные причины упадка успешной Индской цивилизации (изменение климата, обмеление Инда и сокращение паводков, катастрофические паводки, засуха, экономический кризис и т.д.) не дают непротиворечивого и исчерпывающего объяснения причин ее гибели. Между тем природные условия и особенности земледелия Индской цивилизации (ежегодные наводнения, затрагивающие не только поля, но и системы канализации) создавали идеальные условия для распространения холеры с водным путем передачи возбудителя. Обсуждается вопрос эволюции возбудителя азиатской холеры. Кратко рассмотрены результаты исследования палеогеномики этого патогена и их значение для реконструкции эволюционных событий. Описаны этапы эволюции *Vibrio cholerae* классического биовара и рассмотрены возможные механизмы сохранения возбудителя в межэпидемический период. Показано, что помимо холеры в истории человечества известны и другие катастрофические, разрушительные эпидемии.

Ключевые слова: Индская цивилизация, *Vibrio cholerae* классического биовара, эпидемии азиатской холеры.

Корреспондирующий автор: Кутырев Владимир Викторович, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Сергиев В.П., Кутырев В.В. Холера и гибель древнейшей Индской цивилизации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:95–100.
DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-95-100
Поступила 16.05.2023. Принята к публ. 13.06.2023.

V.P. Sergiev¹, V.V. Kutyrrev²**Cholera and the Death of the Ancient Indus Civilization**¹First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;²Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation

Abstract. The paper presents a hypothesis that the most probable cause of death of the ancient world Indus (Harappa) civilization was the epidemic of Asiatic cholera. A brief description of the Indus civilization that existed for two millennia (3300–1300 BC) is given. It is shown that the previously described factors for the decline of the thriving Indus civilization (climate change, shallowing of the Indus river and reduction in floods, catastrophic floods, drought, economic crisis, etc.) do not provide a consistent and comprehensive explanation of the causes of its death. Meanwhile, the natural environment and peculiarities of agriculture of the Indus civilization (annual floods affecting not only fields, but also sewage systems) created ideal conditions for the spread of water-borne cholera. The evolution of the Asiatic cholera agent is discussed. The results of paleogenomics study of this pathogen and their significance for the reconstruction of evolutionary events are briefly reviewed. The stages of evolution of *Vibrio cholerae* of the classical biovar are described, and possible mechanisms for the preservation of the pathogen during inter-epidemic period are considered. It is demonstrated that aside from cholera, other catastrophic, destructive epidemics are recorded in the history of mankind.

Key words: Indus civilization, *Vibrio cholerae* of the classical biovar, Asiatic cholera epidemics.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Acknowledgements: The authors are grateful to the staff of the Microbiology Department of the FSSI Russian Research Institute "Microbe" of the Rospotrebnadzor: N.I. Smirnova, Doctor of Biological Sciences, Professor, for discussion of the work and Yu.V. Lozovsky, Candidate of Medical Sciences, for technical assistance.

Corresponding author: Vladimir V. Kutyrrev, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Sergiev V.P., Kutyrrev V.V. Cholera and the Death of the Ancient Indus Civilization. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2023; 2:95–100. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-95-100
Received 16.05.2023. Accepted 13.06.2023.

Sergiev V.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1163-8419>

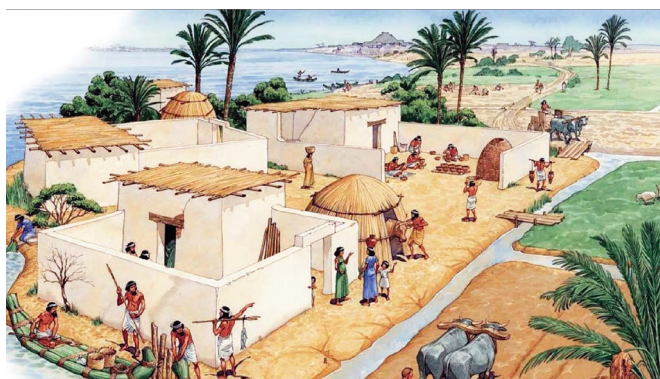
Kutyrrev V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

Индская (Хараппская) цивилизация развивалась в долине реки Инд во временном отрезке 3300–1300 гг. до н.э. Некоторые новые археологические данные, изотопное и оптически стимулированное лю-

минесцентное датирование отодвигают начало формирования Индской цивилизации на восьмое тысячелетие до н.э., что делает ее древнейшей на земле. Эта цивилизация опережала по своему развитию

Древний Египет и Месопотамию [1]. Иногда эту цивилизацию называют Хараппской, по названию ее крупнейшего города.

Индская цивилизация характеризуется использованием таких растительных культур, как пшеница, ячмень, рис, просо, хлопок, а также известна одомашниванием быков. Постепенно из общин строятся города со стенами, которые защищали скорее от паводков, а не от врагов. Люди строили очень крупные по древним меркам города из-за обильных дождей. В городах они переживали период наводнений, по окончании которого расходились и жили за пределами стен, занимаясь земледелием. Вследствие большого количества осадков сельскохозяйственные угодья были высокоурожайными, что стимулировало рост городов (рис. 1, а) [2].



а



b

Рис. 1. Индская цивилизация:

а – занятия жителей Индской цивилизации

(<https://www.ancienthistorylists.com/mesopotamia-history/fascinating-facts-ancient-mesopotamia/>);

б – города Индской цивилизации

(<https://www.harappa.com/slideshows/walk-through-lothal>)

Fig. 1. Indus civilization:

а – occupations of the people of the Indus civilization

(<https://www.ancienthistorylists.com/mesopotamia-history/fascinating-facts-ancient-mesopotamia/>);

б – the cities of the Indus civilization

(<https://www.harappa.com/slideshows/walk-through-lothal>)

В период своего расцвета (2200–1900 гг. до н.э.) эта цивилизация занимала территории современных Афганистана, Пакистана (включая Белуджистан) и северо-запада Индии. Таким образом, ее границы простирались от Белуджистана и берегов Аравийского моря на западе до штата Гуджарат и Гималаев на востоке. Зрелая Хараппская цивилизация (2600–1900 гг. до н.э.) занимала самую большую территорию в мире, даже если объединить площади остальных существующих цивилизаций на тот момент. Численность жителей в крупных городах Индской цивилизации (Хараппа, Мохенджо-Даро, Ганверивала, Дхолавира, Калибанган) превышала 200 тыс. человек, что очень много для бронзового века [1].

Общее число людей в этом государстве превышало 5 млн человек, что тогда составляло примерно 10 % мирового населения. Торговые связи цивилизации Инда были достаточно обширны: торговля велась с Месопотамией, Западной Индией, Аравийским полуостровом, даже на Крите и в Древнем Египте найдены артефакты хараппцев [3].

Планировка городов достигла высокого уровня: выверенные пропорции домов, выстроенных из обожженного кирпича одинакового размера, продуманные здания общественного назначения (амбары, верфи). Все города строились по единому принципу. О наличии централизованной власти говорит единый стандарт изготовления различных вещей: от практически одинаковой посуды до выверенных кирпичей и печатей (рис. 1, б).

Одно из самых удивительных изобретений Хараппской цивилизации – сложная система водоснабжения и канализации, благодаря которой в каждом доме имелись купальни и туалеты с системой смыва. Была создана система управления водными ресурсами посредством водохранилищ. Водоснабжение городов осуществлялось с помощью открытых каналов (арыков) и колодцев, а сточные воды уходили через подземные стоки, выстроенные из кирпича. Канализационной системе настолько высокого инженерного уровня не было равных еще долгое время. Более того, в некоторых районах современных Индии и Пакистана канализационное обустройство намного хуже, чем у Хараппской цивилизации [1].

Около 1900 г. до н.э. начали появляться признаки постепенного упадка, и примерно к 1700 г. до н.э. люди покинули большинство городов Индской культуры. Между 1700–1000 гг. до н.э. основная часть поселений поздней Индской (Хараппской) культуры, даже сельских, были полностью заброшены [4]. Традиционная археология и историческая наука выдвигают несколько версий, призванных объяснить упадок успешной цивилизации, существовавшей на протяжении нескольких тысячелетий. Среди причин указывались изменение климата, обмеление Инда и сокращение паводков, катастрофические паводки, приводившие к покрытию речным илом сельскохозяйственных земель.

зайственных угодий, засуха из-за отклонения муссонных дождей, засоленность почвы и даже подъем равнинных территорий из-за разрушительных землетрясений, завоевание варварами, экономический кризис вследствие сокращения торговли. Как признают все исследователи, ни одно из этих объяснений или гипотез не дает непротиворечивого и исчерпывающего объяснения причин гибели Индской цивилизации [1–3].

Удивительно, что никто из исследователей даже не рассматривает эпидемическое распространение инфекций среди вероятных причин падения Хараппской цивилизации. Хотя даже беглый взгляд эпидемиолога на большое число крупных издавна заброшенных и поглощенных джунглями городов Индии невольно наводит на мысль о «буйстве инфекций» в этой тропической стране. На основании изучения скелетов на раскопанных кладбищах хараппцев доказано наличие костных изменений, типичных для туберкулеза и лепры [2]. О присутствии в древней Индской цивилизации других инфекций достоверно неизвестно.

Земледелие Индской цивилизации зависело от паводков, увлажнявших поля. Во время ежегодных наводнений заливались не только поля, но и системы канализации. В результате создавались условия, когда содержимое канализации могло смешиваться с водой поверхностных снабжающих население водой каналов (арыков) и попадать в колодцы, края которых в древних хараппских городах лишь незначительно возвышались над поверхностью земли [5]. В дополнение к этому дренажные (канализационные) каналы, выложенные кирпичом, располагались неглубоко под землей, что делало возможным их частое переполнение и разлив нечистот по поверхности земли [6]. Все это создавало идеальные условия для распространения инфекций с водным путем передачи возбудителя.

Холера относится к древним болезням. В литературных источниках примерно 802 г. н.э. найдено такое описание холеры: «Все сосуды выделяют жидкость так интенсивно, что тело становится пустым...» (цит. по [7]). До сих пор считалось, что «родиною» классической, или азиатской, холеры является Индия [8, 9]. Из шести холерных пандемий XIX в. только пятая началась в Египте. Все остальные начались в Индии [10]. Природные условия в древнейшем очаге холеры в Индии (в пределах дельт двух крупных рек – Ганга и Брахмапутры), характеризующиеся тропическим климатом, высокой плотностью населения и интенсивным фекальным загрязнением водоемов, служили основными факторами, обеспечивающими эндемичность холеры в течение столетий. И только с развитием транспортных сообщений холера начала распространяться по обитаемым континентам земного шара [11].

Возбудителем азиатской холеры является *Vibrio cholerae* серогруппы O1 классического биотипа. К настоящему времени геном возбудителя холеры

полностью секвенирован. Стало известно, что развитие основных этапов инфекционного процесса при холере (размножение вибрионов на поверхности эпителия тонкого кишечника и секреция холерного энтеротоксина, вызывающего развитие диареи) обусловлено ключевыми факторами патогенности, которые кодируют гены, расположенные на двух мобильных элементах – острове патогенности VPI-1 (*tcp*) и нитчатом фаге CTXφ (*ctxAB*) [12].

Где и как возник классический холерный вибрион, неизвестно. Наиболее достоверные сведения об этом могло бы дать непосредственное изучение ДНК древних популяций возбудителя, поскольку изучение микробной ДНК из палеонтологических или археологических образцов позволяет реконструировать эволюционные события, приводящие к формированию у них эпидемического потенциала. Одним из объектов успешных исследований палеогеномики и палеоэпидемиологии патогенных бактерий является возбудитель чумы, ДНК которого способна длительное время сохраняться в зубной эмали или костных останках. Так, на основе анализа древней ДНК, было построено филогенетическое дерево, отражающее эволюцию *Yersinia pestis* в древности и Средневековье, а также вскрыт процесс формирования у патогена механизма передачи [13]. Однако палеогеномика возбудителя холеры имеет сравнительно короткую историю, связанную с трудностями сохранения древних образцов с ДНК этого кишечного патогена [14, 15]. Наиболее интересные сведения были получены при анализе секвенированного генома *V. cholerae* из сохранившегося кишечника человека, умершего во время вспышки холеры в период второй пандемии в Филадельфии (США) в 1849 г. Сравнение с геномом референсного штамма холерного вибриона классического биовара O395 показало, что этот древний штамм имеет значительное сходство (95–97 %) с современным штаммом и содержит участки ДНК, являющиеся важнейшими для реализации патогенного потенциала, – нитчатые профаги CTXφ и острова патогенности VPI-1 и VPI-2 [14]. Тем не менее, несмотря на отсутствие данных о геномах более древних штаммов, результаты генотипирования и мультилокусного секвенирования позволяют считать, что эволюционным предшественником возбудителя стали свободноживущие нетоксигенные холерные вибрионы, обитающие в водной среде. Первый этап формирования связан с приобретением ими острова патогенности VPI-1 с генами токсин-корректируемых пилей (*tcp*) от неизвестного донора в результате горизонтального переноса генов. Это событие обеспечило переход вибрионов от обитания в водной среде к способности существовать в организме человека, заселяя тонкий кишечник с помощью токсин-корректируемых пилей. Следующий основной этап эволюции – получение вибрионами с VPI-1 при горизонтальном переносе второго мобильного элемента – нитчатого фага CTXφ, несущего гены холерного токсина [16–18].

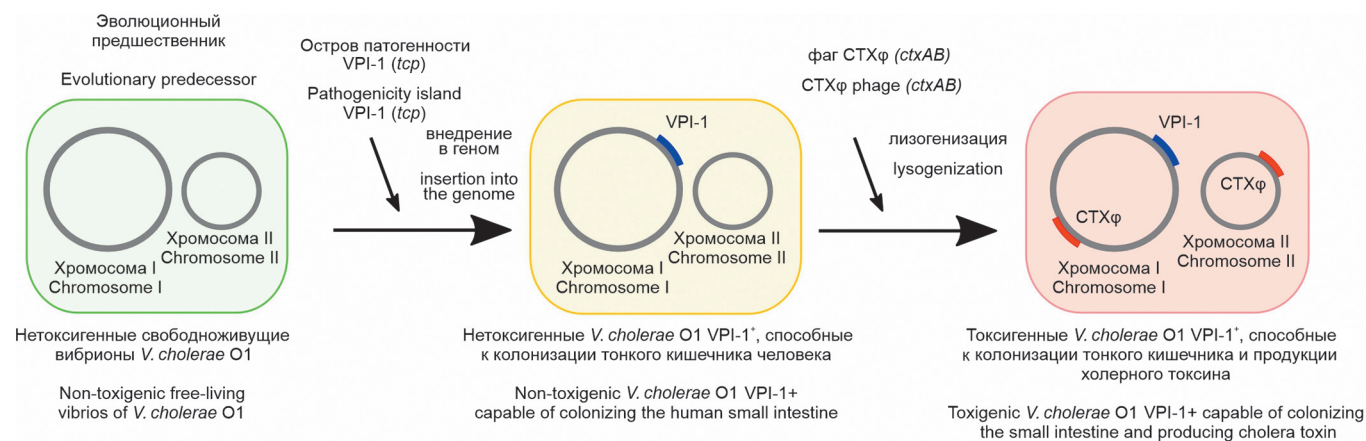


Рис. 2. Схема эволюции возбудителя азиатской холеры

Fig. 2. Scheme of the Asiatic cholera agent evolution

Это событие привело к появлению и реализации вирулентных свойств холерных вибрионов, поскольку гены *ctxAB*, входящие в его состав, кодируют биосинтез холерного токсина, который, проникнув внутрь эпителиальной клетки, вызывает развитие выраженной диареи – основного клинического симптома этой инфекции (рис. 2). Такие события обеспечили в конечном итоге выработку фекально-орального механизма передачи возбудителя. Высокий уровень вирулентности возбудителя азиатской холеры и отсутствие лечения привели к гибели миллионов людей не менее чем за тысячелетний период существования этой болезни. В ряде стран «смертность превышала возможности хоронить мертвых» [7].

Рассматривая природные условия Индской цивилизации, можно с большой вероятностью предположить, что именно там сложились условия для формирования возбудителя классической азиатской холеры в процессе эволюции.

Вне связи с закатом Хараппской цивилизации W.B. Greenough сообщает, что заболевания, неотличимые от холеры, были описаны в Индии еще во II–III тысячелетиях до н.э. Об этом свидетельствуют ведические источники на санскрите [19].

Таким образом, наиболее вероятно, что именно эпидемии холеры привели к закату процветающей Индской цивилизации во II тысячелетии до н.э. Археологически доказано, что закат древней цивилизации в долине Инда продолжался достаточно долго, но гибель каждого конкретного города происходила очень быстро. Это полностью укладывается в характер развития холерной эпидемии.

Водные эпидемии холеры имеют взрывной характер и оставляют после себя большую долю умерших среди пораженного населения спустя несколько дней после появления первых заболевших [10]. Обращает на себя внимание тот факт, что вначале приходили в упадок кладбища, что можно связать с повышенной смертностью могильщиков во время эпидемии холеры [2].

Холерные эпидемии в прошлом всегда сопровождались большим числом умерших. За 13 лет

(1880–1892 гг.) в Индии от холеры погибло около 4,5 млн человек. За XIX в. в России, которая тогда страдала от холеры больше европейских стран, умерло не менее 2 млн. В 1831 г. в России холерой была поражена 51 область, там заболел 466451 человек и умерло 197069. Такие огромные цифры делают холеру болезнью, появление которой необходимо считать величайшим бедствием [10].

Поразив азиатский город, холера в нем становилась эндемичной за счет длительного сохранения возбудителя в системах водоснабжения и канализации древнего города. Вместе с тем в эндемичных по холере странах сезонные эпидемические подъемы заболеваний прерываются межэпидемическим периодом, связанным с изменением климатических условий, после окончания которого на данной территории вновь появляется эта инфекция. В рамках современных представлений о жизненном цикле *V. cholerae* можно говорить о существовании нескольких механизмов сохранения возбудителя в воде поверхностных водоемов, которые считаются его природным резервуаром. Одно из них – переход в некультивируемое состояние с сохранением патогенного потенциала, из которого при определенных благоприятных условиях внешней среды покаяющиеся формы вибрионов способны к реверсии в вегетативную вирулентную форму [20]. Другая основная стратегия выживания в окружающей среде – это образование биопленок, которые состоят из живых и покаяющихся клеток, заключенных в экзополисахаридный матрикс, обеспечивающий устойчивость бактерий к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды [21]. Однако в настоящее время подвергается сомнению возможность сохранения эпидемически опасных клонов в водной среде как в некультивируемом состоянии, так и в составе биопленок на других неэндемичных по холере территориях (включая и Россию) из-за отсутствия благоприятных условий в связи с более холодным климатом.

Тем не менее пораженный холерой древний город становился в представлении людей «смертельно опасным местом». Среди жителей неизбежно возни-

кали паника и желание убежать из города, чтобы избежать смерти «от божьей кары» [19]. Даже в XX в. возникновение холеры Эль-Тор на первых этапах седьмой пандемии часто вызывало паническую экономическую блокаду пораженных стран.

Эпидемии холеры не могли одновременно поражать все города Индской цивилизации (обнаружено более 1000 городов), располагавшиеся на огромной территории севера Индостана. Поэтому определяемый неоднократно последовательными холерными эпидемиями закат Хараппской цивилизации продолжался несколько веков – с 1900 до 1000 г. до н.э.

Встает закономерный вопрос, почему другие древние городские цивилизации не постигла подобная участь? Данные археологии свидетельствуют, что другие древние цивилизации не имели столь благоприятных условий для развития масштабных водных эпидемий. Сточная канализация отсутствовала в Древнем Египте и имела крайне ограниченное развитие в Месопотамии [5]. Водопровод Древнего Рима был относительно безопасным, т.к. питался из горных источников по акведукам [19].

Помимо холеры в истории известны и другие катастрофические последствия разрушительных эпидемий прошлого. Например, появление в I в. н.э. тропической малярии в Северном Средиземноморье привело к запустению поселений южной части Апеннинского полуострова, которые до этого успешно развивались на протяжении тысячи лет. Из-за малярии эти районы Италии оставались покинутыми и заброшенными до начала XX в. Именно тропическая малярия с момента проникновения на Европейский континент в начале новой эры явилась причиной быстрого упадка древнегреческой цивилизации [22].

Известный эпидемиолог Н. Zinsser так образно характеризовал роль эпидемий в истории человечества: «Мечи, копья, стрелы, автоматы и даже взрывчатка оказали заметно меньшее влияние на судьбы наций, чем тифозная вошь, чумная блоха и комар – переносчик желтой лихорадки. Цивилизации отступали перед возбудителем малярии и армии рассыпались под натиском холерного вибриона или дизентерийных и брюшнотифозных микробов. Огромные пространства стали безжизненными из-за трипаносом, которые путешествовали на крыльях мухи це-це, и поколения лишал жизненных сил обольстительный сифилис. Войны, завоевания и множество других обстоятельств, сопровождавших то, что зовется цивилизацией, только служили подмостками для более сильных исполнителей человеческой трагедии» [23].

Поэтому был совершенно прав академик РАМН М.И. Перельман, когда утверждал, что «мы находимся в состоянии биологической войны, но не между группами людей, а между людьми и микробами». Поэтому, как говорил незаслуженно замалчиваемый великий отечественный эпидемиолог В.А. Башенин, «вопрос о том, где гнездится инфекция, на каких путях подстерегает нас инфекционный агент, является

основным вопросом происхождения инфекций и вытекающих отсюда мероприятий по борьбе и профилактике инфекционных болезней» [7].

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Авторы признательны сотрудникам отдела микробиологии ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора доктору биологических наук, профессору Н.И. Смирновой за обсуждение работы и кандидату медицинских наук Ю.В. Лозовскому за техническую помощь.

Список литературы

1. Sarkar A., Mukherjee A.D., Bera M.K., Das B., Juyal N., Morthekai P., Deshpande R.D., Shinde V.S., Rao L.S. Oxygen isotope in archeological bioapatites from India: Implication to climate change and decline of bronze age Harappan civilization. *Sci. Rep.* 2016; 6:26555. DOI: 10.1038/srep26555.
2. Schug G.R., Blevins K.E., Cox B., Gray K., Mushrif-Tripathy V. Infection, disease, and biosocial processes at the end of the Indus Civilization. *PLoS One.* 2013; 8(12):e84814. DOI: 10.1371/journal.pone.0084814
3. Raikes R.L. The end of the ancient cities of the Indus. *Am. Anthropol.* 1964; 66(2):284–99. DOI: 10.1525/aa.1964.66.2.02a00040.
4. Ghosh A. Deurbanization of the Harappan civilization. In: Possehl G.L., editor. *Harappan Civilization*. Warmister, UK: Aris and Philips; 1982. P. 321–3.
5. Mackey E. Architecture and masonry. In: Marshall J., editor. *Mohenjo-Daro and the Indus Civilization*. London: Probsthain; 1931. P. 262–86.
6. Wheeler M. *The Indus Civilization*. Cambridge: Cambridge University Press; 1968.
7. Mekalanos J.J., Rubin E.J., Waldor M.K. Cholera: molecular basis for emergence and pathogenesis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1997; 18(4):241–8. DOI: 10.1111/j.1574-695X.1997.tb01052.x.
8. Башенин В.А. Курс общей эпидемиологии. М.-Л.; 1938. 428 с.
9. Pollitzer R. Cholera. Geneva: WHO; 1959. P. 168.
10. Златогоров С.И. Холера (*Cholera asiatica*). В кн.: Kraus Fr., Brusht Th. Инфекционные болезни. Т. 1. Вып. 2. Петроград: Практическая медицина (В.С. Эттингер); 1916. С. 142–73.
11. Марамович А.С., Урбанович Л.Я., Миронова Л.В., Куликалова Е.С. Эволюция эпидемиологии холеры. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2006; 6:63–71.
12. Faruque S.M., Mekalanos J.J. Phage-bacterial interactions in the evolution of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Virulence*. 2012; 3(7):556–65. DOI: 10.4161/viru.22351.
13. Andrades Valtueña A., Neumann G.U., Spyrou M.A., Musralina L., Aron F., Beisenov A., Belinskiy A.B., Bos K.I., Buzhilova A., Conrad M., Djansugurova L.B., Dobeš M., Ernée M., Fernández-Erao J., Fröhlich B., Furmanek M., Hałuszko A., Hansen S., Harney E., Hiss A.N., Hübner A., Key F.M., Khussainova E., Kitov E., Kitova A.O., Knipper C., Kühnert D., Lalueza-Fox C., Littleton J., Massy K., Mitnik A., Mujika-Alustiza J.A., Olalde I., Papac L., Penske S., Peška J., Pinhasi R., Reich D., Reinhold S., Stahl R., Stäuble H., Tukhbatova R.I., Vasilyev S., Veselovskaya E., Warinner C., Stockhammer P.W., Haak W., Krause J., Herbig A. Stone Age *Yersinia pestis* genomes shed light on the early evolution, diversity, and ecology of plague. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2022; 119(17):e2116722119. DOI: 10.1073/pnas.2116722119.
14. Devault A.M., Golding G.B., Wagglechner N., Enk J.M., Kuch M., Tien J.H., Shi M., Fisman D.N., Dhody A.N., Forrest S., Bos K.I., Earn D.J.D., Holmes E.C., Poinar H.N. Second-pandemic strain of *Vibrio cholerae* from the Philadelphia cholera outbreak of 1849. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(4):334–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1308663.
15. Ramirez D.A., Saka H.A., Norez R. Detection of *Vibrio cholerae* aDNA in human burials from the fifth cholera pandemic in Argentina (1886–1887 AD). *Int. J. Paleopathol.* 2021; 32:74–9. DOI: 10.1016/j.ijpp.2020.12.004.
16. Kim E.J., Lee C.H., Nair G.B., Kim D.W. Whole-genome sequence comparisons reveal the evolution of *Vibrio*

cholerae O1. *Trends Microbiol.* 2015; 3(8):479–89. DOI: 10.1016/j.tim.2015.03.010.

17. Смирнова Н.И., Кутырев В.В. Эволюция генома возбудителя холеры. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2004; 4:3–13.

18. Романова Ю.М., Ильина Е.С., Гинцбург А.Л. Мобильные генетические элементы и их роль в эволюции патогенных бактерий. *Вестник РАМН.* 2001; 11:15–20.

19. Eward P.W. *Evolution of Infectious Disease.* New York: Oxford University Press; 1994. P. 298.

20. Pradhan S., Mallick S.K., Chowdhury R. *Vibrio cholerae* classical biotype is converted to the viable non-culturable state when cultured with the El Tor biotype. *PLoS One.* 2013; 8(1):e53504. DOI: 10.1371/journal.pone.0053504.

21. Silva A.J., Benitez J.A. *Vibrio cholerae* biofilms and cholera pathogenesis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(2):e0004330. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004330.

22. Coluzzi M. The clay feet of the malaria giant and its African roots: hypothesis and interferences about origin, spread and control of *Plasmodium falciparum*. *Parassitologia.* 1999; 41:277–83.

23. Zinsser H. *Rats, Lice and History.* Boston: Little, Brown and Co; 1963. 301 p.

References

1. Sarkar A., Mukherjee A.D., Bera M.K., Das B., Juyal N., Morthekai P., Deshpande R.D., Shinde V.S., Rao L.S. Oxygen isotope in archeological bioapatites from India: Implication to climate change and decline of bronze age Harappan civilization. *Sci. Rep.* 2016; 6:26555. DOI: 10.1038/srep26555.

2. Schug G.R., Blevins K.E., Cox B., Gray K., Mushrif-Tripathy V. Infection, disease, and biosocial processes at the end of the Indus Civilization. *PLoS One.* 2013; 8(12):e84814. DOI: 10.1371/journal.pone.0084814.

3. Raikes R.L. The end of the ancient cities of the Indus. *Am. Anthropol.* 1964; 66(2):284–99. DOI: 10.1525/aa.1964.66.2.02a00040.

4. Ghosh A. Deurbanization of the Harappan civilization. In: Possehl G.L., editor. *Harappan Civilization.* Warmister, UK: Aris and Philips; 1982. P. 321–3.

5. Mackey E. Architecture and masonry. In: Marshall J., editor. *Mohenjo-Daro and the Indus Civilization.* London: Probsthain; 1931. P. 262–86.

6. Wheeler M. *The Indus Civilization.* Cambridge: Cambridge University Press; 1968.

7. Mekalanos J.J., Rubin E.J., Waldor M.K. Cholera: molecular basis for emergence and pathogenesis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1997; 18(4):241–8. DOI: 10.1111/j.1574-695X.1997.tb01052.x.

8. Bashenin V.A. [The Course in the General Epidemiology]. Moscow-Leningrad; 1938. 428 p.

9. Pollitzer R. *Cholera.* Geneva: WHO; 1959. P. 168.

10. Zlatogorov S.I. [Cholera (*Cholera asiatica*)]. In: [Kraus Fr., Brusch Th., editors. *Infectious Diseases.* Vol. 1, Issue 2. Petrograd: "Practical Medicine"; 1916. P. 142–73].

11. Maramovich A.S., Urbanovich L.Ya., Mironova L.V., Kulikalova E.S. [Evolution of the epidemiology of cholera]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology].* 2006; (6):63–71.

12. Faruque S.M., Mekalanos J.J. Phage-bacterial interactions in the evolution of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Virulence.* 2012; 3(7):556–65. DOI: 10.4161/viru.22351.

13. Andrades Valtueña A., Neumann G.U., Spyrou M.A., Musralina L., Aron F., Beisenov A., Belinskiy A.B., Bos K.I.,

Buzhilova A., Conrad M., Djansugurova L.B., Dobeš M., Ernée M., Fernández-Eraño J., Frohlich B., Furmanek M., Hałuszko A., Hansen S., Harney E., Hiss A.N., Hübner A., Key F.M., Khussainova E., Kitov E., Kitova A.O., Knipper C., Kühnert D., Lalueza-Fox C., Littleton J., Massy K., Mittnik A., Mujika-Alustiza J.A., Olalde I., Papac L., Penske S., Peška J., Pinhasi R., Reich D., Reinhold S., Stahl R., Stäuble H., Tukhbatova R.I., Vasilyev S., Veselovskaya E., Warinner C., Stockhammer P.W., Haak W., Krause J., Herbig A. Stone Age *Yersinia pestis* genomes shed light on the early evolution, diversity, and ecology of plague. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2022; 119(17):e2116722119. DOI: 10.1073/pnas.2116722119.

14. Devault A.M., Golding G.B., Waglechner N., Enk J.M., Kuch M., Tien J.H., Shi M., Fisman D.N., Dhody A.N., Forrest S., Bos K.I., Earn D.J.D., Holmes E.C., Poinar H.N. Second-pandemic strain of *Vibrio cholerae* from the Philadelphia cholera outbreak of 1849. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(4):334–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1308663.

15. Ramirez D.A., Saka H.A., Nores R. Detection of *Vibrio cholerae* aDNA in human burials from the fifth cholera pandemic in Argentina (1886–1887 AD). *Int. J. Paleopathol.* 2021; 32:74–9. DOI: 10.1016/j.ijpp.2020.12.004.

16. Kim E.J., Lee C.H., Nair G.B., Kim D.W. Whole-genome sequence comparisons reveal the evolution of *Vibrio cholerae* O1. *Trends Microbiol.* 2015; 3(8):479–89. DOI: 10.1016/j.tim.2015.03.010.

17. Smirnova N.I., Kutyrev V.V. [Evolution of the cholera agent genome]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology and Virology].* 2004; (4):3–13.

18. Romanova Yu.M., Il'ina E.S., Gintsburg A.L. [Mobile genetic elements and their role in the evolution of pathogenic bacteria]. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskih Nauk [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences].* 2001; (11):15–20.

19. Eward P.W. *Evolution of Infectious Disease.* New York: Oxford University Press; 1994. P. 298.

20. Pradhan S., Mallick S.K., Chowdhury R. *Vibrio cholerae* classical biotype is converted to the viable non-culturable state when cultured with the El Tor biotype. *PLoS One.* 2013; 8(1):e53504. DOI: 10.1371/journal.pone.0053504.

21. Silva A.J., Benitez J.A. *Vibrio cholerae* biofilms and cholera pathogenesis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(2):e0004330. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004330.

22. Coluzzi M. The clay feet of the malaria giant and its African roots: hypothesis and interferences about origin, spread and control of *Plasmodium falciparum*. *Parassitologia.* 1999; 41:277–83.

23. Zinsser H. *Rats, Lice and History.* Boston: Little, Brown and Co; 1963. 301 p.

Authors:

Sergiev V.P. First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University). 20, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, Russian Federation. E-mail: v.sergiev@yandex.ru.

Kutyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Сергиев В.П. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Российская Федерация, Москва, ул. Малая Пироговская, 20. E-mail: v.sergiev@yandex.ru.

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

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-101-105

УДК 616.932:615.371

В.Р. Вольников, О.С. Дуракова, Р.Р. Салихов, Ю.И. Самохвалова, Н.Г. Авдеева, О.Д. Клокова,
М.Н. Киреев, О.А. Волох

**Экспериментальное обоснование возможности использования среды
на основе ферментативного гидролизата фибрина
для получения компонентов холерной химической вакцины**

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

Цель работы – экспериментально обосновать возможность использования питательной среды на основе ферментативного гидролизата фибрина для получения специфических компонентов холерной химической вакцины: холерогена-анатоксина и О-антигена. **Материалы и методы.** В работе использовали производственные штаммы *Vibrio cholerae* 569B и *V. cholerae* М-41. Глубинное малообъемное культивирование проводили на лабораторном ферментере в течение 8 ч с автоматическим поддержанием параметров культивирования и подкормкой глюкозой на питательной среде на основе ферментативного гидролизата фибрина с показателем pH ($8,0 \pm 0,1$), содержащей ($1,0 \pm 0,1$) г/л аминного азота. Холероген-анатоксин и О-антигены получали из детоксицированных формализированных центрифугатов культуральных жидкостей. Специфическую активность антигенов *V. cholerae* на этапах культивирования и выделения определяли иммунохимическими методами. Изготовление готовой лекарственной формы холерной вакцины и покрытие таблеток кишечнорастворимой оболочкой проводили в соответствии с нормативной документацией. **Результаты и обсуждение.** Показано, что культивирование на среде на основе ферментативного гидролизата фибрина обеспечивает стабильный рост биомассы производственных штаммов *V. cholerae* с высоким уровнем специфической активности антигенов. Сравнительный анализ основных свойств готовой лекарственной формы лабораторных серий с коммерческой серией холерной химической вакцины показал соответствие требованиям нормативной документации. Полученные результаты позволили сделать вывод о возможности применения питательной среды на основе ферментативного гидролизата фибрина для культивирования производственных штаммов и получения специфических компонентов холерной вакцины.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, холерная вакцина, питательная среда, антигены.

Корреспондирующий автор: Вольников Владислав Романович, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Вольников В.Р., Дуракова О.С., Салихов Р.Р., Самохвалова Ю.И., Авдеева Н.Г., Клокова О.Д., Киреев М.Н., Волох О.А. Экспериментальное обоснование возможности использования среды на основе ферментативного гидролизата фибрина для получения компонентов холерной химической вакцины. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:101–105. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-101-105
Поступила 09.11.2022. Отправлена на доработку 18.11.2022. Принята к публ. 20.12.2022.

V.R. Vol'nikov, O.S. Durakova, R.R. Salikhov, Yu.I. Samokhvalova, N.G. Avdeeva, O.D. Klokov, M.N. Kireev, O.A. Volokh

Experimental Substantiation of Feasibility of Using Enzymatic Fibrin Hydrolyzate-Based Medium to Obtain Components of Chemical Cholera Vaccine

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

Abstract. The aim of the study was to experimentally substantiate the possibility of using a nutrient medium based on enzymatic fibrin hydrolyzate in order to obtain specific components of chemical cholera vaccine: cholero-gen-anatoxin and O-antigen. **Materials and methods.** We used production strains of *Vibrio cholerae* 569B and *V. cholerae* M-41. Submerged low-volume cultivation was carried out in a laboratory fermenter for 8 hours, with automatic maintenance of cultivation parameters and feeding with glucose on the nutrient medium based on enzymatic fibrin hydrolyzate, containing (1.0 ± 0.1) g/l of amine nitrogen, pH being (8.0 ± 0.1). Cholero-gen-anatoxin and O-antigens were obtained from detoxified formalin-treated centrifugates of culture liquids. The specific activity of *V. cholerae* antigens at the stages of cultivation and isolation was determined applying immunochemical methods. The preparation of the finished dosage form of the cholera vaccine and the coating of the tablets with an enteric coating was carried out in accordance with the regulatory documentation. **Results and discussion.** It has been shown that cultivation on the medium based on enzymatic fibrin hydrolyzate provides a stable growth of the biomass of *V. cholerae* production strains with a high level of specific activity of antigens. Comparative analysis of the main properties of the finished dosage form of laboratory batches with a commercial batch of chemical cholera vaccine has demonstrated compliance with the requirements of regulatory documentation. The results obtained has led us to conclusion that it is feasible to use the nutrient medium based on enzymatic fibrin hydrolyzate for cultivating production strains and obtaining specific components of the cholera vaccine.

Key words: *Vibrio cholerae*, cholera vaccine, nutrient medium, antigens.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Vladislav R. Vol'nikov, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Vol'nikov V.R., Durakova O.S., Salikhov R.R., Samokhvalova Yu.I., Avdeeva N.G., Klokova O.D., Kireev M.N., Volokh O.A. Experimental Substantiation of Feasibility of Using Enzymatic Fibrin Hydrolyzate-Based Medium to Obtain Components of Chemical Cholera Vaccine. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:101–105. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-101-105

Received 09.11.2022. Revised 18.11.2022. Accepted 20.12.2022.

Vol'nikov V.R., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0791-895X>

Durakova O.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-8823-3524>

Salikhov R.R., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4980-4109>

Klokova O.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7119-0516>

Volokh O.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3044-971X>

В настоящее время одной из приоритетных задач Всемирной организации здравоохранения является борьба с холерой и ее распространением [1, 2]. В связи с этим проблемы и вопросы, связанные с производством профилактических препаратов соответствующего спектра, являются весьма актуальными [3–5]. В Российской Федерации зарегистрирован и выпускается уникальный препарат – вакцина холерная бивалентная химическая, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой [6]. Данный иммунобиологический лекарственный препарат (ИЛП) производится на базе ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора. Он представляет собой смесь холерогена-анатоксина (ХА) и О-антигенов (О-АГ), полученных из инактивированных формалином бульонных культур штаммов *Vibrio cholerae* 569В и *V. cholerae* М-41 путем выделения, очистки и концентрирования сернокислым аммонием. Параллельно с выпуском вакцины ведутся исследования с целью оптимизации производственного процесса. Преимущественно они касаются снижения уровня материальных и временных затрат на выпуск готового продукта, импортозамещения, а также возможности использования отходов производства ИЛП. В конструировании питательных сред активно используется гидролизат фибрина – отход производства ИЛП «Имуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади» [6, 7]. Разработана питательная среда на основе сухого гидролизата фибрина (ФГФ) для культивирования холерных вибрионов и получения биомассы [7]. Кроме того, ранее авторами экспериментально обосновано применение данной питательной среды для получения холерного токсина [8]. Учитывая высокую эффективность питательной среды на основе ФГФ для культивирования штаммов *V. cholerae* – продуцентов протективных антигенов, а также актуальность внедрения малоотходных технологий, перспективным является применение данной питательной среды для получения компонентов, используемых в производстве вакцины холерной бивалентной химической, таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Исходя из вышесказанного, целью нашей работы явилась оценка возможности использования питательной среды на основе ферментативного гидролизата фибрина для получения компонентов и лабораторных серий холерной химической вакцины и их изучения.

Материалы и методы

В работе использовали производственные штаммы классического биовара *V. cholerae* 569В серовара

Инаба и *V. cholerae* М-41 серовара Огава – продуценты холерного экзотоксина (холерогена) и О-антигена, инактивированных формалином, с последующим получением холерогена-анатоксина и О-антигена. Глубинное малообъемное культивирование проводилось в условиях лабораторного ферментера в течение 8 ч с автоматическим поддержанием параметров культивирования и подкормкой глюкозой. Субстратом для культивирования являлась питательная среда на основе ФГФ [7] с показателем аминного азота ($1,0 \pm 0,1$) г/л и pH ($8,0 \pm 0,1$).

Дальнейшая обработка полученных жидких фракций (полуфабрикатов) предполагала отделение клеточной массы и детоксикацию формализированной культуры, а затем ее концентрирование на ультрафильтрационной установке [9]. Половина безмикробных центрифугатов сконцентрирована методом тангенциальной ультрафильтрации на мембранах с номинальной отсечкой по молекулярной массе 30 кДа в 10 раз (лабораторная серия № 1); вторая половина использовалась без концентрирования (лабораторная серия № 2). Объем культуральной жидкости для выделения антигенов в обоих случаях составлял 1 л.

Осаждение сульфатом аммония, диализ, стерилизация и фильтрация полученных жидких специфических компонентов – ХА и О-АГ, а также их лиофильное высушивание, приготовление готовой лекарственной формы (таблетка) проводили в соответствии с регламентом производства – «Промышленный регламент на производство вакцины холерной бивалентной химической, таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой ПР № 01898109-65-22» (ПР). В качестве контрольных образцов выбраны лиофилизаты производственных серий специфических компонентов: ХА серии № 271, О-АГ серии № 285, коммерческая серия № 20 препарата «Вакцина холерная бивалентная химическая, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой».

Полученные в ходе экспериментов компоненты холерной химической вакцины – холероген-анатоксин и О-антиген – оценивали по показателю их специфической активности. Оценку производили на стадии культивирования, после детоксикации (жидкий полуфабрикат), после лиофильной сушки (сухие фракции), в готовой лекарственной форме. Таблетки холерной химической вакцины оценивали также по внешнему виду, средней массе таблетки и распадаемости.

Активность холерогена-анатоксина определяли по величине титра в стандартной реакции преципитации в геле по Оухтерлони (РДП) с антихолерогеной сывороткой (АХС), дот-иммуноанализе с конъю-

гатов на основе стафилококкового белка А и наночастиц коллоидного золота (ДИА ЗНЧ) [10], а также по содержанию единиц связывания анатоксина (ЕС). Активность О-антигенов определяли в РДП, реакции непрямой гемагглютинации (РНГА), в ДИА ЗНЧ с сывороткой диагностической холерной О1.

Результаты и обсуждение

Культивирование производственных штаммов *V. cholerae* 569В и *V. cholerae* М-41 на питательной среде на основе ФГФ показало активный рост микробной массы – конечная концентрация во всех образцах составила не менее $(38,5 \pm 4,3)$ млрд м.к./мл. Показатели активности выделяемых компонентов на этой стадии были на уровне, соответствующем ПР, – реципрокный титр в РДП был не менее 4 (результат ДИА ЗНЧ является ненормируемым параметром, но указан для наглядности). Так, для холерного токсина данный показатель составлял от 16 до 64 в РДП и от 16 до 128 в ДИА ЗНЧ, для О-антигенов – от 8 до 32 в РДП и от 16 до 32 в ДИА ЗНЧ.

Выделение специфических компонентов холерной вакцины проводили из безмикробного детоксигированного формалином центрифугата (БМЦ).

Получено по две лабораторные серии ХА и О-АГ: лабораторная серия № 1 из 10х концентрата БМЦ, лабораторная серия № 2 – прямым осаждением без стадии концентрирования. Осаждение сульфатом аммония антигенсодержащих фракций с последующим диализом и стерилизацией проводили согласно ПР. Показатели специфической активности антигенных компонентов в РДП соответствовали нормативной документации (НД). Реципрокные титры составляли для О-АГ – 32 у всех образцов, для ХА – 8 и 16 у образцов серий № 1 и 2 соответственно.

После процесса стерилизации и фильтрации жидких фракций проведена лиофильная сушка специфических компонентов холерной вакцины – ХА и О-АГ. В табл. 1 приведены показатели качества (по ПР) полученных лиофилизатов в сравнении с контрольными образцами (контрольная серия).

Из полученных сухих фракций изготовлены таблетки холерной химической вакцины (рисунок), процедуры приготовления проводили в соответствии с ПР.

На следующем этапе изучены основные свойства (в соответствии с НД) полученных таблеток лабораторных серий в сравнении с производственной серией холерной вакцины (табл. 2).

Таблица 1 / Table 1

Сравнительный анализ лиофилизатов специфических компонентов холерной вакцины

Comparative analysis of lyophilizates of cholera vaccine specific components

Показатели Indicators	В соответствии с НД In accordance with regulatory documentation	Контрольная серия Control series	Лабораторная серия № 1 Laboratory Series No. 1	Лабораторная серия № 2 Laboratory Series No. 2
Внешний вид Appearance	Порошкообразная масса коричневато-белого цвета Powdery mass of brownish-white color	Порошкообразная масса коричневато-белого цвета Powdery mass of brownish-white color	Порошкообразная масса темно-коричневого цвета Powdery mass of dark brown color	Порошкообразная масса бело-кремового цвета Powdery mass of white-cream color
Время растворения Dissolution time	Растворим в воде в течение 1–2 минут Soluble in water over 1–2 minutes	1 мин / 1 мин 1 min / 1 min	1,5 мин / 1 мин 1.5 min / 1 min	1 мин / 1 мин 1 min / 1 min
Активность ХА и О-АГ в РДП (обратный титр)* Cholero-gen-anatoxin (ChA) and O-antigen (O-AG) activity in diffusion precipitation reaction (reverse titer)*	Не менее 4 / Не менее 8 At least 4 / At least 8	32 / 64	16 / 32	32 / 32
Активность О-АГ в РНГА (обратный титр) The activity of O-AG in indirect hemagglutination reaction (reverse titer)	Не менее 100 у.е. Not less than 100 c.u.	186 у.е. 186 c.u.	132 у.е. 132 c.u.	213 у.е. 213 c.u.
Активность ХА в ДИА ЗНЧ (обратный титр) Activity of ChA in DOT- immunoassay with a conjugate based on staphylococcal protein A and colloidal gold nanoparticles (reverse titer)	Экспериментальное значение (отсутствует в регламенте) Experimental value (absent in the regulations)	32	16	32

Примечание: * показатель для ХА / показатель для О-АГ.

Note: * an indicator for ChA / an indicator for O-AG.



Готовая лекарственная форма холерной химической вакцины:

1 – контрольная серия; 2 – лабораторная серия № 1; 3 – лабораторная серия № 2

The finished dosage form of the chemical cholera vaccine:

1 – control series; 2 – laboratory series No. 1; 3 – laboratory series No. 2

По результатам сравнительного анализа можно отметить различие в окраске готовых форм таблетированной холерной вакцины. Таблетки лабораторной серии № 1 имеют насыщенный коричневый оттенок, что, возможно, связано с накоплением остаточного пигмента питательной среды в процессе концентрирования культуральной жидкости. Таблетки лабораторной серии № 2 лишены этого недостатка. На основании полученных данных можно сделать вывод, что лабораторная серия № 1 таблетированной холерной вакцины соответствует НД по всем параметрам, кроме показателя «внешний вид»; лабораторная серия № 2 не отличается от контрольной серии по изученным нормируемым показателям.

Таким образом, по итогам экспериментов показана эффективность культивирования производственных штаммов *V. cholerae* на питательной среде на основе ферментативного гидролизата фибрина по основным показателям (урожайность биомассы, специфическая активность антигенов). Экспериментально обосновано, что специфические компоненты холерной вакцины, полученные из производственных штаммов после культивирования на питательной среде на основе ФГФ, могут быть использованы для приготовления таблеточной смеси и дальнейшей формовки таблетки. Выявлено, что активность ХА и О-АГ и основные свойства готовой лекарственной формы (внешний вид, распадаемость, активность компонентов) соответствуют требованиям ПР. На следующем этапе будет проведена проверка специфической безопасности и остаточной токсичности вакцины на лабораторных животных.

В качестве дальнейших перспектив можно выделить масштабирование эксперимента – культивирование штаммов холерного вибриона на основе ФГФ на промышленных реакторах большего объема и дальнейшее изготовление экспериментальной серии холерной химической вакцины; будут проведены экспериментальные концентрирования жидкого препарата на мембранах с различной номинальной

Таблица 2 / Table 2

Сравнительный анализ свойств готовой формы холерной химической вакцины
Comparative analysis of the properties of the finished dosage form of the chemical cholera vaccine

Свойства готовой формы холерной химической вакцины Properties of the finished form of chemical cholera vaccine	В соответствии с НД ФС.3.3.1.0020.15 In accordance with regulatory documentation Pharmacopeia article 3.3.1.0020.15	Контрольная серия (серия № 20) Control series (series No. 20)	Лабораторная серия № 1 Laboratory series No. 1	Лабораторная серия № 2 Laboratory series No. 2
Внешний вид Appearance	Серовато-желтая компактная масса Grayish-yellow compact mass	Серовато-желтая компактная масса Grayish-yellow compact mass	Компактная масса насыщенного коричневого цвета Compact mass of deep brown color	Бледно-желтая компактная масса Pale yellow compact mass
Средняя масса таблетки, г Average tablet weight, g	0,300±0,015	0,295±0,005	0,301±0,006	0,298±0,008
Распадаемость Disintegration	Таблетка устойчива к действию раствора соляной кислоты в течение 3 ч и распадается в растворе натрия гидроксида в течение 1 ч при температуре (37±1) °C The tablet is resistant to hydrochloric acid solution for 3 hours and disintegrates in sodium hydroxide solution within 1 hour at (37±1) °C	Устойчива в течение 3 ч и распалась в течение 25 мин Stable for 3 hours and disintegrates within 25 minutes	Устойчива в течение 3 ч и распалась в течение 16 мин Stable for 3 hours and disintegrates within 16 minutes	Устойчива в течение 3 ч и распалась в течение 32 мин Stable for 3 hours and disintegrates within 32 minutes
Содержание О-антигенов в РНГА (обратный титр) The content of O-antigen in indirect hemagglutination reaction (reverse titer)	Не менее 2000 у.е. Not less than 2000 c.u.	6000 у.е. 6000 c.u.	6000 у.е. 6000 c.u.	8000 у.е. 8000 c.u.
Специфическая активность ХА по ЕС Specific activity of cholero-gen-anatoxin by binding units (BU)	(100000±20000) ЕС/БУ	80000 ЕС/БУ	80000 ЕС/БУ	90000 ЕС/БУ

отсечкой по молекулярной массе для уменьшения количества пигмента с целью улучшения внешнего вида таблетки.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Cholera vaccines: WHO position paper – August 2017. [Электронный ресурс]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258764/1/WER9234-477-498.pdf>.
2. WHO – Weekly Epidemiological Record. Cholera, 2020. 17 September 2021. No. 37. Vol. 96. P. 445–60. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345267/WER9637-eng-fre.pdf>.
3. Еремин С.А., Алешина Ю.А., Комиссаров А.В., Громова О.В., Васин Ю.Г., Никифоров А.К., Ливанова Л.Ф., Волох О.А., Лобовикова О.А., Бронникова В.С. Методы и технологии культивирования холерного вибриона (обзор). *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013; 4:95–101. DOI: 10.21055/0370-1069-2013-4-95-101.
4. Holmgren J. Modern history of cholera vaccines and the pivotal role of icddr.b. *J. Infect. Dis.* 2021; 224(12 Suppl. 2):S742–S748. DOI: 10.1093/infdis/jiab423.
5. Shaikh H., Lynch J., Kim J., Excler J.L. Current and future cholera vaccines. *Vaccine*. 2020; 38(Suppl. 1):A118–A126. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.12.011.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.
7. Антонычева М.В., Нижегородцев С.А., Еремин С.А., Аленкина Т.В., Шульгина И.В., Вахрушина Н.И., Белоусов А.Д., Жулидов И.М., Никифоров А.К. Питательная среда для глубинного культивирования холерного вибриона. Патент РФ № 2425866, опубл. 10.08.2011. Бюл. № 22.
8. Дуракова О.С., Громова О.В., Ливанова Л.Ф., Авдеева Н.Г., Самохвалова Ю.И., Гаева А.В., Киреев М.Н., Волох О.А. Современные подходы к выделению и очистке холерного токсина. *Бактериология*. 2018; 3(1):59–62. DOI: 10.20953/2500-1027-2018-1-59-62.
9. Комиссаров А.В., Никифоров А.К., Алешина Ю.А., Еремин С.А., Васин Ю.Г., Клокова О.Д., Белякова Н.И., Крайнова А.Г. Способ концентрирования нативных холерогенанатоксина и О-антигена *Vibrio cholerae* O1 классического биовара штамма 569 В серовара Инаба. Патент РФ № 2451522, опубл. 27.05.2012. Бюл. № 15.
10. Дуракова О.С., Громова О.В., Киреев М.Н., Воробьева С.А., Клокова О.Д., Ливанова Л.Ф., Белякова Н.И., Волох О.А. Применение дот-иммуноанализа для определения специфической активности антигенов в производстве холерной вакцины. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова*. 2018; 14(4):10–3.

References

1. Cholera vaccines: WHO position paper – August 2017. [Internet]. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/258764/1/WER9234-477-498.pdf>.
2. WHO – Weekly Epidemiological Record. Cholera, 2020. 17 September 2021. No. 37. Vol. 96. P. 445–60. [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345267/WER9637-eng-fre.pdf>.
3. Eremin S.A., Aleshina Yu.A., Komissarov A.V., Gromova O.V., Vasin Yu.G., Nikiforov A.K., Livanova L.F., Volokh O.A., Lobovikova O.A., Bronnikova V.S. [Methods and technologies of *Vibrio cholerae* cultivation (scientific review)]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2013; (4):95–101. DOI: 10.21055/0370-1069-2013-4-95-101.
4. Holmgren J. Modern history of cholera vaccines and the pivotal role of icddr.b. *J. Infect. Dis.* 2021; 224(12 Suppl. 2):S742–S748. DOI: 10.1093/infdis/jiab423.
5. Shaikh H., Lynch J., Kim J., Excler J.L. Current and future cholera vaccines. *Vaccine*. 2020; 38(Suppl. 1):A118–A126. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.12.011.
6. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation]. XIV edition. Moscow; 2018.
7. Antonycheva M.V., Nizhegorodtsev S.A., Eremin S.A., Alenkina T.V., Shul'gina I.V., Vakhrushina N.I., Belousov A.D., Zhulidov I.M., Nikiforov A.K. [Nutrient medium for submerged cultivation of *Vibrio cholerae*]. RF Patent No. 2425866, publ. August 10, 2011. Bull. No. 22.
8. Durakova O.S., Gromova O.V., Livanova L.F., Avdeeva N.G., Samokhvalova Yu.I., Gaeva A.V., Kireev M.N., Volokh O.A. [Modern approaches to isolation and purification of cholera toxin]. *Bakteriologiya [Bacteriology]*. 2018; 3(1):59–62. DOI: 10.20953/2500-1027-2018-1-59-62.
9. Komissarov A.V., Nikiforov A.K., Aleshina Yu.A., Eremin S.A., Vasin Yu.G., Klokova O.D., Belyakova N.I., Krainova A.G. [Method for concentrating native cholera toxin and O-antigen of *Vibrio cholerae* O1 classical biovar of the strain 569B, serovar Inaba]. Patent No. 2451522, publ. May 27, 2012. Bull. No. 15.
10. Durakova O.S., Gromova O.V., Kireev M.N., Vorob'eva S.A., Klokova O.D., Livanova L.F., Belyakova N.I., Volokh O.A. [The use of dot-immunoassay to determine the specific activity of antigens in the production of cholera vaccine]. *Vestnik Biokhologii i Fiziko-Khimicheskoy Biologii im. Yu.A. Ovchinnikova. [Bulletin of Biotechnology and Physical-Chemical Biology named after Yu.A. Ovchinnikov]*. 2018; 14(4):10–3.

Authors:

Vol'nikov V.R., Durakova O.S., Salikhov R.R., Samokhvalova Yu.I., Avdeeva N.G., Klokova O.D., Kireev M.N., Volokh O.A. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Вольников В.Р., Дуракова О.С., Салихов Р.Р., Самохвалова Ю.И., Авдеева Н.Г., Клокова О.Д., Киреев М.Н., Волох О.А. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-106-111

УДК 616.993:595.42(571.11)

О.В. Воронкова¹, В.Н. Романенко², А.В. Симакова², И.Е. Есимова¹, Д.А. Дьяков¹, Е.А. Мотлохова¹,
Н.А. Чернышов¹, Д.М. Ямалетдинова¹

Анализ множественной инфицированности иксодовых клещей *Dermacentor reticulatus* в сочетании природном очаге трансмиссивных инфекций в Томской области

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», Томск, Российская Федерация;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск, Российская Федерация

Цель исследования — охарактеризовать моно- и микст-инфицированность возбудителями трансмиссивных инфекций клещей *Dermacentor reticulatus*, обитающих в одном из антропоургических очагов Томской области. **Материалы и методы.** Клещи *D. reticulatus* собраны с растительности методом «на флаг» в августе и сентябре 2020–2021 гг. в лесопарковых зонах южной части г. Томска. Для выделения из гомогенатов клещей нуклеиновых кислот и последующей ПЦР-диагностики использовали наборы серии «РеалБест» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск). Исследовано 184 индивидуальных образца нуклеиновых кислот на наличие молекулярно-генетических маркеров вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), патогенных боррелий, babesий, риккетсий, анаплазм и эрлихий. **Результаты и обсуждение.** Спектр патогенов, обнаруженных по результатам ПЦР-анализа клещей, собранных в одном из антропоургических очагов Томской области в 2020 и 2021 гг., включает ВКЭ, патогенные боррелии, риккетсии и babesии. Наибольший уровень инфицированности *D. reticulatus* установлен в отношении кандидатных возбудителей клещевых риккетсиозов (*Rickettsia* sp.) и babesиозов (*Babesia* sp.). Общая частота сочетанного инфицирования *D. reticulatus* составила 12,88 %. Обнаружены семь различных ассоциаций патогенов, инфицирующих *D. reticulatus*. Большинство (88,24 %) выявленных случаев микст-инфицирования являлись ассоциациями риккетсий. Двойное инфицирование зарегистрировано в 94 % случаев от общего числа микст-вариантов. В одном образце обнаружены маркеры одновременно четырех возбудителей клещевых инфекций (ДНК *Rickettsia* species, ДНК *Babesia* species, ДНК *Borrelia burgdorferi* s.l. и РНК ВКЭ). Изменение ареала обитания *D. reticulatus* на фоне увеличения их численности определяет необходимость анализа эпидемиологической значимости клещей данного вида в смешанных очагах клещевых инфекций, особенно в зоне симпатрии с иксодовыми клещами других видов.

Ключевые слова: *Dermacentor reticulatus*, природно-очаговые клещевые инфекции, множественная инфицированность, смешанный природный очаг.

Корреспондирующий автор: Воронкова Ольга Владимировна, e-mail: Voronkova-ov@yandex.ru.

Для цитирования: Воронкова О.В., Романенко В.Н., Симакова А.В., Есимова И.Е., Дьяков Д.А., Мотлохова Е.А., Чернышов Н.А., Ямалетдинова Д.М. Анализ множественной инфицированности иксодовых клещей *Dermacentor reticulatus* в сочетании природном очаге трансмиссивных инфекций в Томской области. Проблемы особо опасных инфекций. 2023; 2:106–111. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-106-111

Поступила 11.10.2022. Принята к публ. 14.10.2022.

O.V. Voronkova¹, V.N. Romanenko², A.V. Simakova², I.E. Esimova¹, D.A. D'yakov¹, E.A. Motlokhova¹,
N.A. Chernyshov¹, D.M. Yamaletdinova¹

Analysis of Multiple Infection in Ixodic Ticks *Dermacentor reticulatus* in a Combined Natural Focus of Vector-Borne Infections in the Tomsk Region

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

²National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

Abstract. The aim of the study was to characterize mono- and mixed infection with causative agents of vector-borne infections in *Dermacentor reticulatus* ticks inhabiting one of the anthropogenic foci of the Tomsk Region. **Materials and methods.** *D. reticulatus* ticks were collected from vegetation “on the flag” in the forest park zones of the southern part of Tomsk in August and September, 2020–2021. To isolate nucleic acids from homogenates of mites and subsequent PCR diagnostics, kits of the RealBest series (“Vector-Best”, Novosibirsk) were used. 184 individual samples of nucleic acids were examined for the presence of molecular-genetic markers of tick-borne encephalitis virus (TBEV), pathogenic borrelia, babesia, rickettsia, anaplasma, and ehrlichia. **Results and discussion.** The spectrum of pathogens detected through PCR assay of ticks collected in one of the anthropogenic foci of the Tomsk Region in 2020 and 2021 includes TBEV, pathogenic borrelia, rickettsia, and babesia. The highest rate of *D. reticulatus* infection has been established in relation to candidate pathogens of tick-borne rickettsioses (*Rickettsia* sp.) and babesioses (*Babesia* sp.). The overall frequency of co-infection in *D. reticulatus* was 12.88 %. Seven different associations of pathogens infecting *D. reticulatus* have been identified. The majority (88.24 %) of the detected cases of mixed infection were rickettsia associations. Double infection has been registered in 94 % of the total number of mixed variants. Markers of four tick-borne infection pathogens simultaneously (*Rickettsia* species DNA, *Babesia* species DNA, *Borrelia burgdorferi* s.l. DNA and TBEV RNA) have been found in one sample. Changes in areal of the *D. reticulatus* against the background of an increase in their numbers, determines the need to analyze the epidemiological significance of the ticks of this species in combined foci of tick-borne infections, especially in the zone of sympatry with ixodic ticks of other species.

Key words: *Dermacentor reticulatus*, natural-focal tick-borne infections, multiple infection, combined natural focus.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Olga V. Voronkova, e-mail: Voronkova-ov@yandex.ru.

Citation: Voronkova O.V., Romanenko V.N., Simakova A.V., Esimova I.E., D'yakov D.A., Motlokhova E.A., Chernyshov N.A., Yamaletdinova D.M. Analysis of Multiple Infection in Ixodic Ticks *Dermacentor reticulatus* in a Combined Natural Focus of Vector-Borne Infections in the Tomsk Region. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2023; 2:106–111. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-106-111

Received 11.10.2022. Accepted 14.10.2022.

Voronkova O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-3429>

Romanenko V.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0906-9496>

Simakova A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0906-9496>

Esimova I.E., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7508-2878>

D'yakov D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8667-9306>

Motlokhova E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7409-3770>

Chernyshov N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4008-5606>

Особенности морфологии и жизненного цикла иксодовых клещей (Ixodidae) определяют возможность сосуществования в организме одного переносчика нескольких патогенных микроорганизмов, что способствует формированию на большинстве эндемичных территорий сочетанных природных очагов с одновременной циркуляцией широкого спектра патогенов разной природы: вирусной, бактериальной, протозойной [1].

Наличие активно функционирующих смешанных природных очагов инфекций, экологически связанных с иксодовыми клещами, является актуальной проблемой для Западной Сибири. По данным федеральной статистической отчетности, Тюменская, Томская, Новосибирская, Кемеровская области, Алтайский край и Республика Алтай ежегодно входят в число регионов с наиболее высокой обращаемостью населения по факту присасывания клещей и заболеваемостью клещевым энцефалитом (КЭ) и иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ) [2]. Так, в 2021 г. в медицинские организации Томской области на пункты экстренной профилактики клещевых инфекций обратилось более 18 тыс. человек, в 2020 г. – более 25 тыс. [3].

Вся территория Томской области находится в пределах ареала распространения иксодовых клещей: в зонах средней и южной тайги и, частично, смешанных лесов. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют клещи рода *Ixodes* (Latreille, 1795), виды *Ixodes pavlovskyi* (Pomerantsev, 1946) (клещ Павловского, птичий клещ) и *Ixodes persulcatus* (Schulze, 1930) (таежный клещ) [4].

Клещи, принадлежащие к роду *Dermacentor* (Koch, 1844), в частности *Dermacentor reticulatus* (Fabricius, 1794), в единичных экземплярах впервые обнаружены в Томской области в 2005 г. С 2015 г. численность данного вида резко возросла. При этом высокочисленные популяции лугового клеща стали выявляться на территориях, на которых ранее они никогда не регистрировались, в том числе в рекреационных зонах на окраинах Томска [5, 6]. Наряду с анализом факторов, способствующих расширению ареала обитания лугового клеща, актуальной задачей является оценка значимости клещей данного вида в формировании этиологической структуры природных и антропоургических очагов клещевых инфекций. На фоне тенденции к изменению ареала обитания клещи *D. reticulatus*, ввиду своей видовой тропности к определенным микроорганизмам, ста-

новятся их природным резервуаром, вовлекаются в процесс передачи патогенов и приобретают новое эпидемиологическое значение в зоне симпатрии с иксодовыми клещами других видов.

Цель исследования – охарактеризовать моно- и микст-инфицированность возбудителями трансмиссивных инфекций клещей *D. reticulatus*, обитающих в одном из антропоургических очагов Томской области.

Материалы и методы

Клещи *D. reticulatus* собраны с растительности методом «на флаг» в августе и сентябре 2020–2021 гг. в лесопарковых зонах южной части Томска (террасы Лагерного сада, район Южного кладбища, придомовые территории и хозяйственные постройки по ул. Континентальной). Видовую принадлежность клещей определяли морфологически с учетом признаков полового диморфизма. Образцы накапливали и хранили при минус 70 °С до начала исследования. Исследовано 184 индивидуальных образца нуклеиновых кислот, полученных от имаго *D. reticulatus* (83 самца – 45,11 %, 101 самка – 54,89 %), на наличие молекулярно-генетических маркеров вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), патогенных боррелий, babesий, риккетсий, анаплазм и эрлихий. Нуклеиновые кислоты выделяли из гомогенатов тканей клеща с помощью набора реагентов «РеалБест экстракция 100» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск). Для исследования образцов нуклеиновых кислот использовали наборы «РеалБест» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск): «РеалБест РНК ВКЭ», «РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi* s.l.», «РеалБест ДНК *Borrelia miyamotoi*», «РеалБест ДНК *Babesia* species», «РеалБест ДНК *Rickettsia* species», «РеалБест ДНК *Anaplasma phagocytophilum* / *Ehrlichia muris*, *Ehrlichia chaffeensis*». Постановку ПЦР осуществляли на амплификаторе DTlite4 с детекцией результатов в режиме реального времени (ООО «ДНК-Технология», Москва).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft®Office Excel 2010. Результаты выражали в виде частоты встречаемости признака в выборке с расчетом 95 % доверительного интервала (ДИ) по методу Уилсона. Для сравнения идентичности распределения частот встречаемости признака применяли критерий согласия Пирсона (χ^2);

различия считали достоверными, если нулевая гипотеза об их отсутствии подтверждалась с вероятностью менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Ежегодный мониторинг фактов обращения граждан в медицинские организации по поводу присасывания клещей, как в России, так и за рубежом, свидетельствует о том, что клещи рода *Dermacentor* реже, чем представители рода *Ixodes*, присасываются к людям, а частота составляет в среднем от 1,5 до 15 % от всех зарегистрированных случаев [7–9]. Тем не менее клещи данного рода имеют большое значение в эпидемиологии и эпизоотологии природно-очаговых заболеваний. В литературе описан широкий спектр патогенных микроорганизмов (до 40 видов), которые когда-либо были обнаружены в организме *D. reticulatus*. Установлено, что для некоторых патогенов *D. reticulatus* является одним из основных переносчиков, в частности для риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки. Недавние исследования выяснили роль *D. reticulatus* в передаче *Rickettsia raoultii* и *R. slovaca*, вызывающих клещевую лимфаденопатию у человека, которая является наиболее распространенным клещевым риккетсиозом в Европе [9–11].

В России клещами преимущественно из рода *Dermacentor* передается человеку основной возбудитель сибирского клещевого тифа (*R. sibirica* subsp.). Данная нозологическая форма регистрируется в Уральском (Курганская и Тюменская об-

ласти), Сибирском (республики Алтай, Тыва и Хакасия, Алтайский и Красноярский края, Иркутская, Кемеровская, Новосибирская и Омская области) и Дальневосточном (Республика Бурятия, Забайкальский, Приморский и Хабаровский края, Амурская область, Еврейская автономная область) федеральных округах [12].

В Томской области за период 2012–2021 гг. регистрировались лишь единичные случаи риккетсиоза, а ежегодный уровень заболеваемости остается в пределах 0–0,28 случая на 100 тыс. населения [3]. При этом в природных и антропоургических биотопах имеет место циркуляция кандидатных возбудителей клещевых риккетсиозов (*Rickettsia* spp.). Так, в результате исследований, проведенных в эпидемиологическом сезоне 2016 и 2017 гг., выявлен высокий уровень инфицированности клещей *D. reticulatus* риккетсиями (44–48 %) [13].

По результатам проведенного нами исследования, наибольшее количество образцов нуклеиновых кислот, полученных от 184 взрослых особей *D. reticulatus*, собранных в 2020–2021 гг., оказались положительными на наличие ДНК риккетсий и бабезий: уровень инфицированности составил 23,37 % (ДИ: 17,84–29,99) и 26,08 % (ДИ: 20,28–32,87) соответственно (табл. 1).

Мониторинг в отношении возбудителей редких инфекций и инвазий, экологически связанных с иксодовыми клещами, приобретает особую актуальность в связи с большой долей клинических случаев (до 56 %) этиологически неverified лихорадочных заболеваний, развившихся в результате

Таблица 1 / Table 1

Выявление маркеров возбудителей клещевых инфекций в тканях клещей *D. reticulatus*
Detection of markers of tick-borne infection pathogens in the tissues of ticks *D. reticulatus*

Маркеры Markers	Количество положительных образцов нуклеиновых кислот, абс. / % (95 % ДИ) Number of positive nucleic acid samples, abs. / % (95 % CI)		
	всего total	из них of them	
		полученных от самцов obtained from male specimens	полученных от самок obtained from female specimens
РНК ВКЭ TBVE RNA	7 / 3,80 (1,85–7,64)	1 / 14,29 (2,57–51,31)	6 / 85,71 (48,69–97,43)
ДНК <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. DNA <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l.	7 / 3,80 (1,85–7,64)	1 / 14,29 (2,57–51,31)	6 / 85,71 (48,69–97,43)
ДНК <i>Borrelia miyamotoi</i> DNA <i>Borrelia miyamotoi</i>	3 / 1,63 (0,56–4,68)	1 / 33,33 (6,15–79,23)	2 / 66,67 (20,77–93,85)
ДНК <i>Rickettsia</i> species DNA <i>Rickettsia</i> species	43 / 23,37 (17,84–29,99)*	16 / 37,21 (24,38–52,14)	27 / 62,79 (47,86–75,62)
ДНК <i>Babesia</i> species DNA <i>Babesia</i> species	48 / 26,08 (20,28–32,87)*	21 / 43,75 (30,70–57,72)	27 / 56,25 (42,28–69,30)
ДНК <i>Anaplasma phagocytophilum</i> DNA <i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Не обнаружено Not detected	Не обнаружено Not detected	Не обнаружено Not detected
ДНК <i>Ehrlichia muris</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> DNA <i>Ehrlichia muris</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Не обнаружено Not detected	Не обнаружено Not detected	Не обнаружено Not detected

Примечание: * различия частот встречаемости признака статистически достоверны ($p < 0,05$).

Note: * differences in the frequency of occurrence of the feature are statistically significant ($p < 0.05$).

присасывания клеща [14]. Риккетсиоз и бабезиоз являются примерами патологий, для которых существует диссонанс между количеством выявленных случаев заболевания и результатами исследований, подтверждающими факт существования природных очагов на отдельных территориях. Несмотря на то, что бабезиозы являются распространенными протозоозами диких и домашних животных, простейшие рода *Babesia* (например, *B. microti*) могут представлять опасность для человека. Известно, что патогенные для человека бабезии передаются преимущественно клещами рода *Ixodes* (*I. ricinus*, *I. persulcatus*) [15]. Однако общность резервуарных хозяев в зоне симпатрии иксодовых клещей определяет роль *D. reticulatus* в качестве возможного вектора для данного патогена, что, в частности, подтверждается результатами нашего исследования.

В Томской области заболеваемость ИКБ на протяжении многих лет остается одной из самых высоких в Российской Федерации. В 2021 г. заболеваемость составила 15,7 случая на 100 тыс. населения и более чем в 5 раз превысила общероссийский показатель [2, 3]. Ежегодно регистрируется высокий уровень инфицированности клещей рода *Ixodes* патогенными боррелиями. По данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Томской области», в 2021 г. уровень инфицированности клещей *I. persulcatus* и *I. pavlovskyi* боррелиями комплекса *B. burgdorferi* s.l. составил 42 %, *B. miyamotoi* – 7 % [3].

В результате проведенного исследования мы зарегистрировали значительно более низкий уровень инфицированности клещей *D. reticulatus* боррелиями комплекса *Borrelia burgdorferi* s.l. (3,8 %) и *B. miyamotoi* (1,63 %) (табл. 1), что, по-видимому, свидетельствует о второстепенной роли клещей данного вида в трансмиссии патогенных боррелий на территории Томской области.

Известно, что клещи рода *Ixodes* являются основными переносчиками ВКЭ. Однако в некоторых регионах подтверждена локальная роль *D. reticulatus* в передаче вируса. Так, исследование зараженности клещей на территории Польши показало, что инфицированность ВКЭ у *D. reticulatus* может быть до десяти раз выше (7–11 %), чем у *I. ricinus* (0–1,2 %) [16, 17]. В России своеобразная эпидемиологическая ситуация, заключающаяся в ведущей роли клещей рода *Dermacentor* в поддержании природных очагов КЭ, сложилась в Республике Алтай. На данной территории зарегистрировано преобладание численности клещей рода *Dermacentor*, более длительная сезонная активность и высокая вирусофорность (до 14 %) по сравнению с клещами рода *Ixodes* [7].

По результатам нашего исследования, в Томской области вирусофорность *D. reticulatus* составила 3,8 % (ДИ: 1,85–7,64) (табл. 1), что в целом сопоставимо с ежегодными показателями инфицированности для клещей рода *Ixodes* [3].

На сегодняшний день опубликованы единичные работы, касающиеся проблемы множественной инфицированности иксодовых клещей. По данным литературы, частота коинфицирования клещей *D. reticulatus* не превышает 8,5 %, что значительно ниже показателя микст-инфицированности других иксодид [18–21]. Результаты эпизоотологических исследований в европейских странах свидетельствуют о том, что наиболее вероятным является двойное инфицирование *D. reticulatus* с участием *R. raoultii* (7,41 %) и ВКЭ (5,21 %) [18, 22, 23].

По результатам наших исследований, общая частота сочетанного инфицирования *D. reticulatus* составила 12,88 % (17 из 184 образцов). При сопоставлении параметров, характеризующих сочетанную инфицированность *D. reticulatus*, выявлено семь вариантов ассоциаций (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

Выявленные ассоциации патогенов в организме одного клеща-переносчика
Identified associations of pathogens in the body of one tick vector

Ассоциации маркеров Marker associations	Количество образцов, абс. / % (95 % ДИ) Number of samples, abs. / % (95 % CI)
ДНК <i>Rickettsia</i> species + ДНК <i>Babesia</i> species DNA <i>Rickettsia</i> species + DNA <i>Babesia</i> species	9 / 52,94 (30,96–73,83)*
ДНК <i>Rickettsia</i> species + ДНК <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. DNA <i>Rickettsia</i> species + DNA <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l.	2 / 11,76 (3,29–34,34)
ДНК <i>Rickettsia</i> species + ДНК <i>Borrelia miyamotoi</i> DNA <i>Rickettsia</i> species + DNA <i>Borrelia miyamotoi</i>	2 / 11,76 (3,29–34,34)
ДНК <i>Rickettsia</i> species + ПНК ВКЭ DNA <i>Rickettsia</i> species + TBVE RNA	1 / 5,88 (1,05–26,98)
ДНК <i>Rickettsia</i> species + ДНК <i>Babesia</i> species + ДНК <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. + ПНК ВКЭ DNA <i>Rickettsia</i> species + DNA <i>Babesia</i> species + DNA <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. + TBVE RNA	1 / 5,88 (1,05–26,98)
ДНК <i>Babesia</i> species + ДНК <i>Borrelia miyamotoi</i> DNA <i>Babesia</i> species + DNA <i>Borrelia miyamotoi</i>	1 / 5,88 (1,05–26,98)
ДНК <i>Babesia</i> species + ПНК ВКЭ DNA <i>Babesia</i> species + TBVE RNA	1 / 5,88 (1,05–26,98)

Примечание: * различия частот встречаемости признака статистически достоверны (p<0,05).

Note: * differences in the frequency of occurrence of the feature are statistically significant (p<0.05).

Большинство выявленных случаев микст-инфицирования являлись ассоциациями риккетсий (88,24 %), а именно с патогенными боррелиями, бабезиями и ВКЭ. Двойное инфицирование зарегистрировано в 94 % случаев от общего числа микст-вариантов. В одном образце обнаружены одновременно маркеры четырех возбудителей клещевых инфекций: ДНК *Rickettsia species*, ДНК *Babesia species*, ДНК *Borrelia burgdorferi s.l.* и РНК ВКЭ.

Таким образом, клещи *D. reticulatus*, обитающие на территории Томской области, вовлечены в трансмиссию возбудителей природно-очаговых заболеваний. Спектр патогенов включает ВКЭ, патогенные боррелии, риккетсии и бабезии. Статистически значимых различий параметров, характеризующих инфицированность *D. reticulatus* в зависимости от их половой принадлежности, не установлено, уровни инфицированности самцов и самок по всем анализируемым патогенам оказались сопоставимыми. Наибольший уровень инфицированности *D. reticulatus* установлен в отношении кандидатных возбудителей клещевых риккетсиозов (*Rickettsia* sp.) и бабезиозов (*Babesia* sp.). Высокий уровень моно- и микст-инфицированности *D. reticulatus* определяет необходимость проведения ежегодного анализа динамики численности клещей данного вида, а также уточнения ареала их распространения для обоснования содержания и объемов профилактических мероприятий в отношении трансмиссивных природно-очаговых заболеваний в Томской области.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. М.: Комментарии; 2013. 463 с.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rosпотребнадзор.ru/bitrix/redirect.php?event1=file&event2=download&event3=Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf&goto=/upload/iblock/594/sqyww14tg5arqff6xv15dss017vvuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf> (дата обращения 16.08.2022).
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Томской области в 2021 году: Государственный доклад. [Электронный ресурс]. URL: https://70.rosпотребнадзор.ru/s/70/files/documents/regional/gos_doklad/149053.pdf (дата обращения 16.08.2022).
4. Панкина Т.М., Романенко В.Н., Истраткина С.В., Шихин А.В., Полторацкая Т.Н. Акарологическая ситуация юга Томской области. Вестник Томского государственного университета. Биология. 2013; 4:67–76.
5. Romanenko V., Leonovich S. Long-term monitoring and population dynamics of ixodid ticks in Tomsk city (Western Siberia). Exp. Appl. Acarol. 2015; 66(1):103–18. DOI: 10.1007/s10493-015-9879-2.
6. Романенко В.Н., Соколенко В.В., Максимова Ю.В. Локальное формирование высокой численности клещей *Dermacentor reticulatus* (Parasitiformes, Ixodidae) в Томске. Паразитология. 2017; 51(4):345–53.

7. Щучинова Л.Д., Козлова И.В., Злобин В.И. Ведущая роль клещей рода *Dermacentor* в поддержании природных очагов клещевого энцефалита в Республике Алтай. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013; 6:16–20.
8. Ефимова А.Р., Рудакова С.А., Дроздова О.М., Рудаков Н.В., Якименко В.В. Видовой состав переносчиков клещевых инфекций в Кемеровской области. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017; 2(2):6–13. DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-2-6-13.
9. Földvári G., Šírók P., Szekeres S., Majoros G., Sprong H. *Dermacentor reticulatus*: a vector on the rise. Parasit. Vectors. 2016; 9(1):314. DOI: 10.1186/s13071-016-1599-x.
10. Silva-Pinto A., Santos M.de L., Sarmiento A. Tick-borne lymphadenopathy, an emerging disease. Ticks Tick Borne Dis. 2014; 5(6):656–9. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2014.04.016.
11. Portillo A., Santibáñez S., García-Alvarez L., Palomar A.M., Oteo J.A. Rickettsioses in Europe. Microbes Infect. 2015; 17(11):834–8. DOI: 10.1016/j.micinf.2015.09.009.
12. Штрек С.В., Рудаков Н.В., Пензевская Н.А., Савельев Д.А., Блох А.И. Многолетняя динамика и интенсивность эпидемического процесса сибирского клещевого тифа в федеральных округах и субъектах Российской Федерации в период 2002–2018 гг. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019; 4(3):68–76. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-3-68-76.
13. Карташов М.Ю., Микрюкова Т.П., Кривошеина Е.И., Кузнецов А.И., Романенко В.Н., Москвитина Н.С., Терновой В.А., Локтев В.Б. Генотипирование возбудителей клещевых инфекций в клещах *Dermacentor reticulatus*, собранных в городских биотопах г. Томска. Паразитология. 2019; 53(5):355–69. DOI: 10.1134/S0031184719050016.
14. Семенов В.А., Хохлова З.А., Этенко Д.А., Бондаренко Т.Е., Кудашева С.В., Старченкова Т.Е. Неверифицированные клещевые инфекции. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 9(4):103–9. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-103-109.
15. Токмалаев А.К., Ченцов В.Б., Малов В.А., Малеев В.В., Кожевникова Г.М., Половинкина Н.А., Голуб В.П., Коннов В.В., Харламова Т.В. Бабезиозы человека: клинические случаи в европейской части Российской Федерации. Терапевтический архив. 2019; 91(11):60–5. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000405.
16. Wójcik-Fatla A., Cisak E., Zając V., Zwoliński J., Dutkiewicz J. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks collected from the Lublin region (eastern Poland). Ticks Tick Borne Dis. 2011; 2(1):16–9. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2010.10.001.
17. Havlíková S., Ličková M., Klempa B. Non-viraemic transmission of tick-borne viruses. Acta Virol. 2013; 57(2):123–9. DOI: 10.4149/av.2013.02.123.
18. Reye A.L., Stegny V., Mishaeva N.P., Velhin S., Hübschen J.M., Ignatyev G., Muller C.P. Prevalence of tick-borne pathogens in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks from different geographical locations in Belarus. PLoS One. 2013; 8(1):e54476. DOI: 10.1371/journal.pone.0054476.
19. Steiner F.E., Pinger R.R., Vann C.N., Grindle N., Civitello D., Clay K., Fuqua C. Infection and co-infection rates of *Anaplasma phagocytophilum* variants, *Babesia* spp., *Borrelia burgdorferi*, and the rickettsial endosymbiont in *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) from sites in Indiana, Maine, Pennsylvania, and Wisconsin. J. Med. Entomol. 2008; 45(2):289–97. DOI: 10.1603/0022-2585(2008)45[289:iacrao]2.0.co;2.
20. Tokarz R., Jain K., Bennett A., Briese T., Lipkin W.I. Assessment of polymicrobial infections in ticks in New York state. Vector Borne Zoonotic Dis. 2010; 10(3):217–21. DOI: 10.1089/vbz.2009.0036.
21. Prusinski M.A., Kokas J.E., Hukey K.T., Kogut S.J., Lee J., Backenson P.B. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* (Spirochaetales: Spirochaetaceae), *Anaplasma phagocytophilum* (Rickettsiales: Anaplasmataceae), and *Babesia microti* (Piroplasmida: Babesiidae) in *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) collected from recreational lands in the Hudson Valley Region, New York State. J. Med. Entomol. 2014; 51(1):226–36. DOI: 10.1603/me1301.
22. Zając V., Wójcik-Fatla A., Sawczyn A., Cisak E., Sroka J., Kłoc A., Zając Z., Buczek A., Dutkiewicz J., Bartosik K. Prevalence of infections and co-infections with 6 pathogens in *Dermacentor reticulatus* ticks collected in eastern Poland. Ann. Agric. Environ. Med. 2017; 24(1):26–32. DOI: 10.5604/12321966.1233893.
23. Mierzejewska E.J., Pawełczyk A., Radkowski M., Welc-Fałęciak R., Bajer A. Pathogens vectored by the tick, *Dermacentor reticulatus*, in endemic regions and zones of expansion in Poland. Parasit. Vectors. 2015; 8:490. DOI: 10.1186/s13071-015-1099-4.

References

1. Korenberg E.I., Pomelova V.G., Osin N.S. [Natural-Focal Infections Transmitted by Ixodid Ticks]. Moscow: "Commentary"; 2013. 463 p.

2. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2021: State Report]. (Cited 16 Aug 2022). [Internet]. Available from <https://www.rosпотребнадзор.ru/bitrix/redirect.php?event1=file&event2=download&event3=Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf&goto=/upload/iblock/594/sqywwl4tg5arqff6xv15dss017vuuank/Gosudarstvennyy-doklad.-O-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-Rossiyskoy-Federatsii-v-2021-godu.pdf>
3. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Tomsk Region in 2021: State Report]. (Cited 16 Aug 2022). [Internet]. Available from https://70.rosпотребнадзор.ru/s/70/files/documents/regional/gos_doklad/149053.pdf
4. Pankina T.M., Romanenko V.N., Istratkina S.V., Shikhin A.V., Poltoratskaya T.N. [Acariological situation in the south part of the Tomsk Region]. *Vestnik Tomskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Biologiya [Bulletin of the Tomsk State University. Biology]*. 2017; (4):67–76.
5. Romanenko V., Leonovich S. Long-term monitoring and population dynamics of Ixodid ticks in Tomsk city (Western Siberia). *Exp. Appl. Acarol.* 2015; 66(1):103–18. DOI: 10.1007/s10493-015-9879-2.
6. Romanenko V.H., Sokolenko V.V., Maksimova Yu.V. [Local formation of high population density of *Dermacentor reticulatus* ticks (Parasitiformes, Ixodidae) in Tomsk]. *Parazitologiya [Parasitology]*. 2017; 51(4):345–53.
7. Shchuchinova L.D., Kozlova I.V., Zlobin V.I. [Leading role of *Dermacentor* ticks in maintenance of the natural foci of tick-borne encephalitis in the Altai Republic]. *Epidemiologiya i Vaksinooprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2013; (6):16–20.
8. Efimova A.R., Rudakova S.A., Drozdova O.M., Rudakov N.V., Yakimenko V.V. [Carrier species of tick-borne infections in Kemerovo Region]. *Fundamental'naya i Klinicheskaya Meditsina [Fundamental and Clinical Medicine]*. 2017; 2(2):6–13. DOI: 10.23946/2500-0764-2017-2-2-6-13.
9. Földvári G., Sirokó P., Szekeres S., Majoros G., Sprong H. *Dermacentor reticulatus*: a vector on the rise. *Parasit. Vectors*. 2016; 9(1):314. DOI: 10.1186/s13071-016-1599-x.
10. Silva-Pinto A., Santos M.de L., Sarmiento A. Tick-borne lymphadenopathy, an emerging disease. *Ticks Tick Borne Dis.* 2014; 5(6):656–9. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2014.04.016.
11. Portillo A., Santibáñez S., García-Álvarez L., Palomar A.M., Oteo J.A. Rickettsioses in Europe. *Microbes Infect.* 2015; 17(11–12):834–8. DOI: 10.1016/j.micinf.2015.09.009.
12. Shtrek S.V., Rudakov N.V., Pen'evskaya N.A., Savel'ev D.A., Blokh A.I. [Long-term dynamics and epidemic intensity of Siberian tick typhus in federal districts and regions of Russian Federation during 2002–2018]. *Fundamental'naya i Klinicheskaya Meditsina [Fundamental and Clinical Medicine]*. 2019; 4(3):68–76. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-3-68-76.
13. Kartashov M.Yu., Mikryukova T.P., Krivosheina E.I., Kuznetsov A.I., Romanenko V.N., Moskvitina N.S., Ternovoi V.A., Loktev V.B. [Genotyping of tick-borne infections in *Dermacentor reticulatus* ticks collected in urban foci of Tomsk]. *Parazitologiya [Parasitology]*. 2019; 53(5):355–69. DOI: 10.1134/S0031184719050016.
14. Semenov V.A., Khokhlova Z.A., Etenko D.A., Bondarenko T.E., Kudasheva S.E., Starchenkova T.E. [Non-verified tick-borne infections]. *Infektsionnye Bozlezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*. 2020; 9(4):103–9. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-103-109.
15. Tokmalaev A.K., Chentsov V.B., Malov V.A., Maleev V.V., Kozhevnikova G.M., Polovinkina N.A., Golub V.P., Konnov V.V., Kharlamova T.V. [Human babesiosis: clinical cases in the European part of the Russian Federation]. *Terapevtichesky Arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2019; 91(11):60–5. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000405.
16. Wójcik-Fatla A., Cisak E., Zajac V., Zwoliński J., Dutkiewicz J. Prevalence of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks collected from the Lublin region (eastern Poland). *Ticks Tick Borne Dis.* 2011; 2(1):16–9. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2010.10.001.
17. Havlíková S., Ličková M., Klempa B. Non-viraemic transmission of tick-borne viruses. *Acta Virol.* 2013; 57(2):123–9. DOI: 10.4149/av.2013.02.123.
18. Rýe A.L., Stegny V., Mishaeva N.P., Velhin S., Hübschen J.M., Ignatyev G., Muller C.P. Prevalence of tick-borne pathogens in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks from different geographical locations in Belarus. *PLoS One.* 2013; 8(1):e54476. DOI: 10.1371/journal.pone.0054476.
19. Steiner F.E., Pinger R.R., Vann C.N., Grindle N., Civitello D., Clay K., Fuqua C. Infection and co-infection rates of *Anaplasma phagocytophilum* variants, *Babesia* spp., *Borrelia burgdorferi*, and the rickettsial endosymbiont in *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) from sites in Indiana, Maine, Pennsylvania, and Wisconsin. *J. Med. Entomol.* 2008; 45(2):289–97. DOI: 10.1603/0022-2585(2008)45[289:iacroa]2.0.co;2.
20. Tokarz R., Jain K., Bennett A., Briese T., Lipkin W.I. Assessment of polymicrobial infections in ticks in New York state. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010; 10(3):217–21. DOI: 10.1089/vbz.2009.0036.
21. Prusinski M.A., Kokas J.E., Hukey K.T., Kogut S.J., Lee J., Backenson P.B. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* (Spirochaetales: Spirochaetaceae), *Anaplasma phagocytophilum* (Rickettsiales: Anaplasmataceae), and *Babesia microti* (Piroplasmida: Babesiidae) in *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) collected from recreational lands in the Hudson Valley Region, New York State. *J. Med. Entomol.* 2014; 51(1):226–36. DOI: 10.1603/me13101.
22. Zajac V., Wójcik-Fatla A., Sawczyn A., Cisak E., Sroka J., Kloc A., Zajac Z., Buczek A., Dutkiewicz J., Bartosik K. Prevalence of infections and co-infections with 6 pathogens in *Dermacentor reticulatus* ticks collected in eastern Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2017; 24(1):26–32. DOI: 10.5604/12321966.1233893.
23. Mierzejewska E.J., Pawelczyk A., Radkowski M., Welc-Faleciak R., Bajer A. Pathogens vectored by the tick, *Dermacentor reticulatus*, in endemic regions and zones of expansion in Poland. *Parasit. Vectors.* 2015; 8:490. DOI: 10.1186/s13071-015-1099-4.

Authors:

Voronkova O.V., Esimova I.E., D'yakov D.A., Motlokhova E.A., Chernyshov N.A., Yamaletdinova D.M. Siberian State Medical University. 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation.
 Romanenko V.N., Simakova A.V. National Research Tomsk State University. 36, Lenina Avenue, Tomsk, 634050, Russian Federation.

Об авторах:

Воронкова О.В., Есимова И.Е., Дьяков Д.А., Мотлохова Е.А., Чернышов Н.А., Ямалетдинова Д.М. Сибирский государственный медицинский университет. Российская Федерация, 634050, Томск, Московский тракт, 2.
 Романенко В.Н., Симакова А.В. Национальный исследовательский Томский государственный университет. Российская Федерация, 634050, Томск, пр. Ленина, 36.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-112-119

УДК 616.932:579.25

С.П. Заднова¹, Н.А. Плеханов¹, А.Ю. Спирина¹, И.Г. Швиденко¹, В.Н. Савельев²**Выявление фагоиндуцируемых мобильных генетических элементов в штаммах *Vibrio cholerae* O1 биовара Эль Тор**¹ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация;²ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт», Ставрополь, Российская Федерация

Приобретение новых мобильных генетических элементов способствует генетическому разнообразию штаммов *Vibrio cholerae*. Важная роль в данном процессе принадлежит генетическому материалу, получаемому от фагов. **Цель** работы – выявление фагоиндуцируемых PLE-островов в штаммах *V. cholerae* O1-серогруппы и определение устойчивости изолятов, содержащих и не имеющих данные мобильные генетические элементы, к литическому действию бактериофага холерного диагностического эльтор. **Материалы и методы.** Использовали нуклеотидные последовательности полных геномов токсигенных и нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1, представленных в NCBI GenBank. Биоинформационный анализ проводили с применением алгоритма BLAST, MEGA X (или BioEdit v. 7.0.9.0). Тест с фагами ставили по методу А. Грация. **Результаты и обсуждение.** При анализе 39 токсигенных штаммов, завезенных на территорию РФ и сопредельных стран, выявлен штамм *V. cholerae* O1 классического биовара, содержащий остров PLE5, и 13 штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор, включающих остров PLE4. В нетоксигенных штаммах PLE-острова не обнаружены. Показано, что штаммы с PLE4 относятся к геновариантам *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор и имеют аллель гена *ctxB1*. Изоляты с данным мобильным элементом вызвали единичные случаи (1994–1999 гг.), а также вспышки холеры на территории РФ (1993–1994 гг., 1998 г. – Дагестан; 1993 г. – Татарстан) и Украины (1994–1995 гг.). Высказано предположение, что, возможно, присутствие острова PLE4 вносит определенный вклад в обеспечение устойчивости штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор к холерному диагностическому фагу эльтор (выявлено 55,6 % фагоустойчивых изолятов), но существуют и другие, пока не выявленные, механизмы. Таким образом, получены данные о присутствии новых мобильных генетических элементов в геноме ранее завезенных токсигенных штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор, что расширяет сведения об их генетической организации.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, PLE-острова, лизабельность диагностическим холерным фагом эльтор.

Корреспондирующий автор: Заднова Светлана Петровна, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Заднова С.П., Плеханов Н.А., Спирина А.Ю., Швиденко И.Г., Савельев В.Н. Выявление фагоиндуцируемых мобильных генетических элементов в штаммах *Vibrio cholerae* O1 биовара Эль Тор. Проблемы особо опасных инфекций. 2023; 2:112–119. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-112-119

Поступила 22.03.2023. Принята к публ. 26.04.2023.

S.P. Zadnova¹, N.A. Plekhanov¹, A.Yu. Spirina¹, I.G. Shvidenko¹, V.N. Savel'ev²**Detection of Phage-Induced Mobile Genetic Elements in Strains of *Vibrio cholerae* O1 Biovar El Tor**¹Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation;²Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Federation

Abstract. The acquisition of new mobile genetic elements contributes to the genetic diversity of *Vibrio cholerae* strains. An important role in this process belongs to the genetic material obtained from phages. **The aim** of this work was to identify phage-induced PLE islands in strains of *V. cholerae* O1 serogroup and to determine the resistance of isolates with and without those mobile genetic elements to the lytic activity of the diagnostic cholera El Tor bacteriophage. **Materials and methods.** Whole genomes nucleotide sequences of toxigenic and non-toxigenic *V. cholerae* O1 strains presented in the NCBI GenBank were used for the work. Bioinformatic analysis was performed using the BLAST algorithm, MEGA X (or BioEdit v. 7.0.9.0). The test with phages was carried out according A. Gratia technique. **Results and discussion.** The analysis of 39 toxigenic strains imported to the territory of the Russian Federation and neighboring countries has revealed one strain of *V. cholerae* O1 of the classical biovar containing the PLE5 island, and 13 strains of *V. cholerae* O1 of the El Tor biovar containing the PLE4 island. PLE islands have not been found in non-toxigenic strains. It is shown that strains with PLE4 belong to *V. cholerae* O1 genovariants of the El Tor biovar and have the *ctxB1* gene allele. Isolates with this mobile element caused sporadic cases of the disease in 1994–1999, as well as cholera outbreaks in the Russian Federation (in 1993–1994, in 1998 – Dagestan, and 1993 – Tatarstan) and Ukraine (1994–1995). It has been suggested that, perhaps, the presence of the PLE4 island makes a certain contribution to the resistance of *V. cholerae* O1 strains of the El Tor biovar to the diagnostic cholera El Tor phage (55.6 % of phage-resistant isolates were detected), but there are other mechanisms that have not yet been identified. Thus, the data on the presence of new mobile genetic elements in the genome of earlier imported toxigenic strains of *V. cholerae* O1, biovar El Tor have been obtained, which expands information about their genetic organization.

Key words: *Vibrio cholerae*, PLE islands, lysis by diagnostic cholera El Tor phage.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Svetlana P. Zadnova, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Zadnova S.P., Plekhanov N.A., Spirina A.Yu., Shvidenko I.G., Savel'ev V.N. Detection of Phage-Induced Mobile Genetic Elements in Strains of *Vibrio cholerae* O1 Biovar El Tor. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2023; 2:112–119. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-112-119

Received 22.03.2023. Accepted 26.04.2023.

Zadnova S.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4366-0562>
Plekhanov N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2355-7018>

Spirina A.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9779-166X>
Savel'ev V.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6458-3725>

Холера – особо опасная инфекционная болезнь, способная к быстрому распространению, поражению большого количества людей с высокой вероятностью развития летального исхода. Возбудителями текущей, седьмой, пандемии холеры явились типичные токсигенные штаммы *Vibrio cholerae* O1 серогруппы биовара Эль Тор, которые быстро распространились по миру, вытеснив возбудителя предыдущей, шестой, пандемии – *V. cholerae* O1 серогруппы классического биовара. Штаммы двух биоваров имеют как фенотипические, так и генетические различия, которые используются для дифференциации биоваров. В том числе они отличаются по чувствительности к диагностическим холерным бактериофагам. Штаммы *V. cholerae* O1 классического биовара лизируются классическим бактериофагом, а вибрионы Эль Тор – бактериофагом эльтор (МУК 4.2.3745-22). Одним из генетических отличий является присутствие разных аллелей гена *ctxB* из оперона *ctxAB*, кодирующего биосинтез холерного токсина. Классические вибрионы имеют аллель *ctxB1*, а вибрионы Эль Тор – *ctxB3*. В результате эволюционных преобразований в 90-х гг. прошлого столетия возникли и получили широкое распространение высоковирулентные генетически измененные штаммы *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор (геноварианты), содержащие аллель *ctxB1* и продуцирующие холерный токсин классического типа. В результате дальнейших генетических изменений появились геноварианты с новым аллелем гена *ctxB* – *ctxB7*, а также рядом других генетических различий, отличающих их от первых появившихся геновариантов [1–3]. Проведенный молекулярно-генетический анализ нуклеотидных последовательностей полных геномов штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор, выделенных в разные годы в различных регионах, позволил установить, что распространение вибрионов Эль Тор по миру происходило в виде трех независимых, но перекрывающихся волн из одного региона – территории Бенгальского залива. Считается, что именно здесь происходит формирование штаммов возбудителя холеры с новыми свойствами, которые затем заносятся в другие регионы [4]. При этом установлено, что важная роль в формировании штаммов возбудителя холеры с новыми свойствами принадлежит генетическому разнообразию и появлению новых штаммов холерного вибриона принадлежит холерным литическим бактериофагам (фагам) [5–7]. На эндемичной территории фаги постоянно выделяются вместе со штаммами возбудителя холеры от больных, но еще в большем количестве они обнаруживаются в воде открытых водоемов. Самым распространенным является литический фаг ICP1 (International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh cholera phage 1) [6, 8, 9]. Показано, что для защиты от действия данного фага холерный вибрион

использует фагоиндуцируемые PLE-острова (phage inducible chromosomal island-like elements). Данные мобильные генетические элементы размером около 19 kb включают гены, способствующие функционированию их как мобильных элементов (*int* – кодирует интегразу, *repA* – фактор инициации репликации); консервативные гены, характерные для всех типов PLE-островов (*capR* – подавляет морфогенез капсида фага; *nixI* – кодирует никазу, препятствующую репликации фага; *lidI* – способствует лизису клеток холерного вибриона); гены с неизвестной функцией, а также вариабельные участки, характерные для определенного типа PLE-острова [10, 11]. Первоначально было выявлено пять типов PLE-островов, в настоящее время известно 10. Показано, что каждый тип PLE доминировал в штаммах *V. cholerae*, выделенных в определенный период времени, а появление его новых вариантов коррелировало с изменением структуры генома фага ICP1. Наиболее древним является остров PLE5, присутствующий в штаммах *V. cholerae* O1 классического биовара, а также в штаммах *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор, выделенных до 1990 г. Наиболее распространенным является PLE4, обнаруженный в штаммах *V. cholerae*, циркулировавших в 1994–2005 гг. В штаммах, изолированных в 2009 г. и позже, обнаруживается остров PLE1 [10–12]. Установлено, что при контакте фага ICP1 с клетками холерного вибриона запускается процесс образования репликативных форм PLE-элемента и последующее формирование фаговых частиц, содержащих генетический PLE-материал. Зараженные фагом ICP1 клетки в итоге лизируются, но в результате образования фаговых частиц с PLE-элементом процесс распространения фага на другие бактерии останавливается, что способствует сохранению популяции возбудителя холеры [10, 12, 13]. Стоит отметить, что наличие PLE-островов в штаммах *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор, завезенных на территорию РФ и сопредельных стран, изучено не в полной мере. Кроме того, не установлено, влияет ли присутствие данного мобильного генетического элемента на устойчивость штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор к холерному диагностическому бактериофагу эльтор. **Цель** работы – выявление фагоиндуцируемых PLE-островов в штаммах *V. cholerae* O1-серогруппы и определение устойчивости изолятов, содержащих и не имеющих данные мобильные генетические элементы, к литическому действию бактериофага холерного диагностического эльтор.

Материалы и методы

В работе использовали нуклеотидные последовательности полных геномов 39 токсигенных изо-

лятов *V. cholerae* O1-серогруппы, завезенных с 1942 по 2014 г. в Российскую Федерацию и сопредельные страны (Украину, Азербайджан, Туркменистан, Грузию), а также 21 нетоксигенного штамма *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор, выделенных с 1965 по 2019 г. на данных территориях и представленных в свободном доступе в NCBI GenBank. В анализ также были взяты нуклеотидные последовательности полных геномов 16 токсигенных штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор, занесенных с 1972 по 1997 г. на территорию РФ. Штаммы секвенированы в лаборатории геномного и протеомного анализа ФКУН Российский противочумный институт «Микроб». Для анализа нуклеотидных последовательностей использовали алгоритм BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>) и программу MEGA X (или BioEdit v. 7.0.9.0). При определении типа PLE-острова в изучаемых штаммах использовали референс-штаммы, представленные в работе [11].

Для изучения чувствительности штаммов к холерному диагностическому фагу эльтор использовали штаммы *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор, полученные из Государственной коллекции патогенных бактерий ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» и коллекции ФКУЗ Ставропольский противочумный институт. Определение литической активности штаммов проводили по методу А. Грация в соответствии с инструкцией по применению коммерческого препарата «Бактериофаги диагностические холерные классический и эльтор, лиофилизат для диагностических целей» (ФКУН Российский противочумный институт «Микроб»). Диагностический рабочий титр (ДРТ) фага составлял 10^{-2} . Учет результатов проводили по приведенной в инструкции к набору условной четырехкрестовой шкале (4 креста – полный лизис культуры с прозрачным дном литического пятна, 3 – прозрачное пятно с единичными колониями вторичного роста или множество изолированных литических пятен, 2 – прозрачное пятно лизиса со значительным вторичным ростом или единичные изолированные пятна лизиса, 1 – слабозаметное пятно лизиса культуры).

Результаты и обсуждение

Выявление и изучение структуры PLE-островов в штаммах *V. cholerae* O1-серогруппы. В 2022 г. А. Angermeyer *et al.* при анализе нуклеотидных последовательностей полных геномов штаммов *V. cholerae* O1, выделенных на территории различных стран и представленных в базе данных NCBI GenBank, выявили фагоиндуцируемые PLE-острова в геноме 22 токсигенных штаммов, завезенных на территорию РФ, Украины и Узбекистана [11]. У штамма *V. cholerae* M29 O1-серогруппы классического биовара был обнаружен остров PLE5, у 21 штамма *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор – PLE4 (таблица). Мы продолжили исследования по выявлению PLE-островов и проанализировали еще 39 токсигенных изолятов, завезенных на террито-

рию РФ и сопредельных стран. В результате обнаружен еще один штамм, содержащий остров PLE5, – *V. cholerae* Дакка 35 O1 классического биовара. Среди токсигенных штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор выявлено 13 изолятов, включающих остров PLE4 (таблица). Другие типы PLE-островов среди изученных штаммов не найдены. Остров PLE4 присутствует в изолятах, завезенных с 1993 по 2014 г., которые относятся к геновариантам *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор и имеют аллель *ctxB1*. Самое раннее присутствие данного мобильного генетического элемента установлено в штамме *V. cholerae* P13762, выделенном от больного в 1988 г. в Узбекистане (г. Ташкент). Геноварианты, привезенные в последние годы и имеющие аллель *ctxB7*, не содержат данный мобильный генетический элемент (таблица). В типичных штаммах *V. cholerae* O1 Эль Тор биовара (1970–1991 гг.), имеющих аллель *ctxB3*, PLE-острова также отсутствуют (таблица).

Штаммы, включающие остров PLE4, вызвали вспышки холеры в 1993 г. в Татарстане, в 1993–1994 гг. и 1998 г. в Дагестане. Кроме того, они явились причиной единичных случаев холеры в 1994 г. в Кисловодске (*V. cholerae* 8048), Краснодаре (*V. cholerae* 286), Новосибирске (*V. cholerae* I-1181), Магнитогорске (*V. cholerae* M1268); в 1999 г. – в Южно-Сахалинске (*V. cholerae* I-1298). В сопредельные государства штаммы с PLE4 были завезены в 1988 г. в Узбекистан (*V. cholerae* P13762), в 1993 г. в Таджикистан (*V. cholerae* M1283), а в 1994–1995 гг. вызвали эпидемические осложнения на Украине (таблица). Завоз штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор, содержащих остров PLE4, на территорию РФ и сопредельных государств совпадает с их активным распространением на эндемичной территории в указанные годы [11].

В нетоксигенных штаммах (21) *V. cholerae* O1 Эль Тор, выделенных как от больных, так и из воды открытых водоемов на территории РФ и сопредельных стран, PLE-острова не обнаружены. Полученные нами сведения подтверждают данные А. Angermeyer *et al.*, которые также не выявили указанные мобильные генетические элементы в нетоксигенных изолятах, выделенных на эндемичной территории, что позволило им высказать предположение, что PLE-острова присутствуют только в геноме токсигенных штаммов *V. cholerae* [11].

Необходимо отметить, что среди штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор, содержащих остров PLE4, большинство являются клиническими (88,2 %) и только 4 штамма (11,7 %) выделены из внешней среды. Можно высказать предположение, что остров PLE4 может утрачиваться штаммами холерного вибриона при их нахождении во внешней среде. Подтверждением данного предположения могут служить данные по изучению токсигенных штаммов *V. cholerae* 89 и 147, изолированных в одном месте (Ялта, 2010 г.) и имеющих схожий генотип, что было установлено ранее другими исследователями [14]. Данные штаммы отличаются по содержанию остро-

Присутствие PLE-островов в штаммах *V. cholerae* O1-серогруппы и определение чувствительности штаммов к диагностическому холерному фагу эльтор

The presence of PLE islands in strains of *V. cholerae* O1 serogroup and the determination of sensitivity of the strains to the diagnostic cholera El Tor phage

Штамм <i>V. cholerae</i> Strains of <i>V. cholerae</i>	Год, место и источник выделения The year, site and source of isolation	Аллель гена <i>ctxB</i> <i>ctxB</i> gene allele	Присутствие и тип PLE-острова Presence and type of PLE island	Лизабельность диагностическим холерным бактериофагом эльтор Lysis by diagnostic cholera El Tor bacteriophage
1	2	3	4	5
Штаммы <i>V. cholerae</i> O1-серогруппы классического биовара Strains of <i>V. cholerae</i> O1 serogroup, classical biovar				
M29 ^{JFGR01}	1942, РФ, Астрахань, больной 1942, RF, Astrakhan, patient	ctxB1*	PLE5**	не лиз. (not lysed)
Dakka35 ^{LAED01}	1958, Пакистан, больной 1958, Pakistan, patient	ctxB1*	PLE5	не лиз. (not lysed)
Штаммы <i>V. cholerae</i> O1-серогруппы биовара Эль Тор Strains of <i>V. cholerae</i> O1 serogroup, El Tor biovar				
M1062 ^{SSAB01}	1970, РФ, Астрахань, больной 1970, RF, Astrakhan, patient	ctxB3*	—**	лиз. (lysed) (4+)
M888 ^{LRBH01}	1970, РФ, Астрахань, больной 1970, RF, Astrakhan, patient	ctxB3*	—**	лиз. (lysed) (4+)
M818 ^{LAHM01}	1970, РФ, Балаково, больной 1970, RF, Balakovo, patient	ctxB3*	—**	лиз. (lysed) (4+)
M1011 ^{SSAC01}	1972, РФ, Башкортостан, больной 1972, RF, Bashkortostan, patient	ctxB3*	—**	лиз. (lysed) (4+)
M1030 ^{NEDX01}	1972, Туркменистан, больной 1972, Turkmenistan, patient	ctxB3	—	лиз. (lysed) (4+)
123A ^{ZSMZB01}	1977, Азербайджан, больной 1977, Azerbaijan, patient	ctxB3	—**	лиз. (lysed) (4+)
P13762 ^{LQYD001}	1988, Узбекистан, больной 1988, Uzbekistan, patient	ctxB1*	PLE4**	не лиз. (not lys.)
223 ^{NDXS01}	1991, Украина, вн. ср. 1991, Ukraine, environment	н/о (n/d)	—	лиз. (lysed) (4+)
M1283	1993, Таджикистан, больной 1993, Tajikistan, patient	ctxB1	PLE4	лиз. (lysed) (3+)
M1270 ^{VXCC01}	1993, РФ, Татарстан, больной 1993, RF, Tatarstan, patient	ctxB1*	PLE4**	не лиз. (not lysed)
M1275 ^{LRAF01}	1993, РФ, Дагестан, больной 1993, RF, Dagestan, patient	ctxB1*	PLE4**	не лиз. (not lysed)
157D ^{SMZC01}	1993, РФ, Дагестан, больной 1993, RF, Dagestan, patient	ctxB1	PLE4**	лиз. (lysed) (3+)
169D ^{QFKZ01}	1993, РФ, Дагестан, больной 1993, RF, Dagestan, patient	ctxB1*	PLE4**	лиз. (lysed) (3+)
S-618 ^{JAEEFZ01}	1993, РФ, Дагестан, больной 1993, RF, Dagestan, patient	ctxB1	PLE4	лиз. (lysed) (3+)
S-619 ^{JACTGQ01}	1993, РФ, Дагестан, больной 1993, RF, Dagestan, patient	ctxB1	PLE4	лиз. (lysed) (3+)
10213D ^{QFGC01}	1994, РФ, Дагестан, больной 1994, RF, Dagestan, patient	ctxB1	PLE4**	не лиз. (not lysed)
17332 ^{WNZR01}	1994, РФ, Дагестан, больной 1994, RF, Dagestan, patient	ctxB1	PLE4**	не лиз. (not lysed)
M1293 ^{JFFW01}	1994, РФ, Дагестан, больной 1994, RF, Dagestan, patient	ctxB1*	PLE4**	не лиз. (not lysed)
16241D ^{QFLB01}	1994, РФ, Дагестан, больной 1994, RF, Dagestan, patient	ctxB1	PLE4**	лиз. (lysed) (3+)
4 ^{WNZH01}	1994, РФ, Дагестан, больной 1994, RF, Dagestan, patient	ctxB1	PLE4**	лиз. (lysed) (3+)
S-616 ^{JACTGO01}	1994, РФ, Дагестан, больной 1994, RF, Dagestan, patient	ctxB1	PLE4	лиз. (lysed) (3+)

Продолжение таблицы / Continuation of the table

1	2	3	4	5
S-617 ^{JACTGP01}	1994, РФ, Дагестан, больной 1994, RF, Dagestan, patient	ctxB1	PLE4	лиз. (lysed) (3+)
752 ^{JACTGL01}	1994, РФ, Дагестан, больной 1994, RF, Dagestan, patient	ctxB1	PLE4	н/о (n/d)
8048 ^{WZQ01}	1994, РФ, Кисловодск, больной 1994, RF, Kislovodsk, patient	ctxB1	PLE4**	н/о (n/d)
286 ^{SMZD01}	1994, РФ, Краснодар, больной 1994, RF, Krasnodar, patient	ctxB1	PLE4**	н/о (n/d)
I-1181 ^{LUCN01}	1994, РФ, Новосибирск, больной 1994, RF, Novosibirsk, patient	ctxB1*	PLE4**	н/о (n/d)
I-1187 ^{LYXT01}	1994, РФ, Барнаул, больной 1994, RF, Barnaul, patient	ctxB1*	—**	н/о (n/d)
M1266	1994, РФ, Пермь, вн. ср. 1994, RF, Permian, environment	ctxB1*	PLE4	не лиз. (not lysed)
M1268	1994, РФ, Магнитогорск, больной 1994, RF, Magnitogorsk, patient	ctxB1*	PLE4	лиз. (lysed) (1+)
155 ^{NDXT01}	1994, Украина, больной 1994, Ukraine, patient	ctxB1*	PLE4	не лиз. (not lysed)
28 ^{NDXN01}	1994, Украина, больной 1994, Ukraine, patient	ctxB1*	PLE4**	не лиз. (not lysed)
43 ^{LJFH01}	1994, Украина, больной 1994, Ukraine, patient	ctxB1*	PLE4**	не лиз. (not lysed)
56 ^{LJFI01}	1994, Украина, вн. ср. 1994, Ukraine, environment	ctxB1*	PLE4**	не лиз. (not lysed)
80K ^{JACTGK01}	1994, Украина, больной 1994, Ukraine, patient	ctxB1*	PLE4	н/о (n/d)
20-a-11 ^{PYAR01}	1995, Украина, больной 1995, Ukraine, patient	ctxB1*	PLE4**	не лиз. (not lysed)
676 ^{JAEFFY01}	1996, РФ, Дагестан, вн. ср. 1996, RF, Dagestan, environment	ctxB1	PLE4	не лиз. (not lysed)
P17644 ^{RTW01}	1997, РФ, Ачинск, больной 1997, RF, Achinsk, patient	ctxB1*	—**	лиз. (lysed) (3+)
P17645	1997, РФ, Иркутск, больной 1997, RF, Irkutsk, patient	ctxB1*	—	лиз. (lysed) (3+)
41D ^{QFKY01}	1998, РФ, Дагестан, больной 1998, RF, Dagestan, patient	ctxB1	PLE4**	лиз. (lysed)
M1327 ^{LRFE01}	1998, РФ, Дагестан, больной 1998, RF, Dagestan, patient	ctxB1	PLE4**	не лиз. (not lysed)
S-567 ^{JACTGN01}	1998, РФ, Дагестан, больной 1998, RF, Dagestan, patient	ctxB1	PLE4	не лиз. (not lysed)
I-1298 ^{RHDN01}	1999, РФ, Южно-Сахалинск, больной 1999, RF, Yuzhno-Sakhalisk, patient	ctxB1*	PLE4**	н/о (n/d)
I-1300 ^{JZCC01}	1999, РФ, Южно-Сахалинск, больной 1999, RF, Yuzhno-Sakhalisk, patient	ctxB1*	—**	н/о (n/d)
I-1316 ^{RHDM01}	1999, РФ, Южно-Сахалинск, вн. ср. 1999, RF, Yuzhno-Sakhalisk, environment	ctxB1*	—	н/о (n/d)
I-1330 ^{RHDL01}	1999, РФ, Владивосток, вн. ср. 1999, RF, Vladivostok, environment	ctxB1*	—**	н/о (n/d)
I-1344 ^{RHDJ01}	1999, РФ, Владивосток, больной 1999, RF, Vladivostok, patient	ctxB1*	—	н/о (n/d)
M1344 ^{NEDY01}	2001, РФ, Татарстан, больной 2001, RF, Tatarstan, patient	ctxB1*	—	лиз. (lysed) (2+)
M1429 ^{LAEM01}	2004, РФ, Башкортостан, больной 2004, RF, Bashkortostan, patient	ctxB1*	—**	лиз. (lysed) (1+)
RND18826 ^{AYOM01}	2005, РФ, Тверь, больной 2005, RF, Tver, patient	ctxB1*	—	лиз. (lysed) (2+)

Окончание таблицы / Ending of the table

1	2	3	4	5
P-18899 ^{LAKM01}	2006, РФ, Мурманск, больной 2006, RF, Murmansk, patient	<i>ctxB1</i> *	—**	лиз. (lysed) (2+)
L3226 ^{JDVX01}	2010, РФ, Москва, больной 2010, RF, Moscow, patient	<i>ctxB7</i> *	—**	лиз. (lysed) (3+)
RND19187 ^{AYNM01}	2010, РФ, Москва, больной 2010, RF, Moscow, patient	<i>ctxB7</i> *	—	н/о (n/d)
RND19188 ^{JNGU01}	2010, РФ, Москва, больной 2010, RF, Moscow, patient	<i>ctxB7</i> *	—	н/о (n/d)
RND19191 ^{JNGT01}	2010, РФ, Москва, больной 2010, RF, Moscow, patient	<i>ctxB7</i> *	—	лиз. (lysed) (1+)
147 ^{NDXQ01}	2010, Украина, вн. ср. 2010, Ukraine, environment	<i>ctxB1</i> *	PLE4**	лиз. (lysed) (2+)
89 ^{NDXR01}	2010, Украина, вн. ср. 2010, Ukraine, environment	<i>ctxB1</i> *	—**	лиз. (lysed) (2+)
76 ^{MPVL01}	2011, Украина, больной 2011, Ukraine, patient	<i>ctxB7</i> *	—**	лиз. (lysed) (3+)
153 ^{MWRE01}	2011, Украина, больной 2011, Ukraine, patient	<i>ctxB7</i> *	—**	лиз. (lysed) (1+)
186 ^{PYBQ01}	2011, Украина, вн. ср. 2011, Ukraine, environment	<i>ctxB7</i> *	—**	лиз. (lysed) (2+)
2011EL-301 ^{AJFN01}	2011, РФ, Таганрог, вн. ср. 2011, RF, Taganrog, environment	<i>ctxB1</i> *	—**	лиз. (lysed) (2+)
M1509 ^{NEDZ01}	2012, РФ, Москва, больной 2012, RF, Moscow, patient	<i>ctxB7</i> *	—	лиз. (lysed) (1+)
3265/80 ^{JRQL01}	2014, РФ, Москва, больной 2014, RF, Moscow, patient	<i>ctxB7</i> *	—**	лиз. (lysed) (1+)
81 ^{JRQM01}	2014, РФ, Ростов, вн. ср. 2014, RF, Rostov, environment	<i>ctxB1</i> *	—**	лиз. (lysed) (3+)
77N ^{WNZJ01}	н/д, РФ, н/д, больной no data, RF, no data, patient	<i>ctxB1</i>	PLE4	н/о (n/d)

Примечания: в надстрочном индексе штаммов указан сокращенный код доступа в GenBank; н/д – нет данных; вн. ср. – внешняя среда; * аллель гена *ctxB* указана согласно данным [15–18]; ** тип PLE-острова или его отсутствие (–) установлены ранее [11]; не лиз. – штамм не лизируется фагом эльтор, лиз. – штамм лизируется фагом эльтор, в скобках указана степень лизиса, определенная согласно инструкции к набору «Бактериофаги диагностические холерные классический и эльтор, лиофилизат для диагностических целей»; н/о – не определено.

Notes: in the superscript, the abbreviated access code to GenBank is specified; * allele of the *ctxB* gene is indicated according to the data [15–18]; ** PLE island type or lack of it (–) was established previously [11]; not lysed – the strain is not lysed by the El Tor phage, lysed – the strain is lysed by the El Tor phage, the degree of lysis is indicated in brackets, determined according to the instructions for the kit “Classical and El Tor diagnostic cholera bacteriophages, lyophilizate for diagnostic purposes”; n/d – not determined.

ва PLE4 (таблица). В штамме *V. cholerae* 89 остров PLE4 отсутствует, возможно, он был утерян при его нахождении в речной воде.

На следующем этапе работы у взятых в анализ штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор изучена структура пяти генов острова PLE4 с установленной функцией (*capR*, *nixI*, *lidI*, *int*, *repA*). В результате выявлено, что практически все штаммы имели интактную структуру данных генов. Исключение составил штамм *V. cholerae* 41D, у которого выявлена делеция одного нуклеотида (G p:145) в гене *nixI*, кодирующем никазу, что привело к сдвигу рамки считывания, а также большая делеция (p:166–237) в гене *lidI*, ответственном за синтез белка, провоцирующего лизис клеток-хозяев. Стоит отметить, что подобные изменения способствуют появлению чувствительных к фагу ICP1 штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор [10].

Таким образом, в результате проведенной работы выявлен штамм *V. cholerae* O1-серогруппы

классического биовара, включающий остров PLE5, и 13 штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор, содержащих остров PLE4. Установлено, что все штаммы *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор, содержащие остров PLE4, относятся к генетически измененным вариантам, имеющим аллель *ctxB1*. Полученные результаты дополняют новыми знаниями сведения о генетической организации ранее завезенных штаммов возбудителя холеры.

Определение устойчивости штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор к литическому действию диагностического холерного фага эльтор. Учитывая данные литературы о том, что присутствие острова PLE4 может способствовать устойчивости штаммов холерного вибриона не только к фагу ICP1, но и к другим видам фагов [12], мы провели исследования по изучению чувствительности изолятов, имеющих и не имеющих данный мобильный генетический элемент, к литическому действию холерного бактерио-

фага эльтор. Необходимо отметить, что в последние годы отмечается тенденция повышения устойчивости штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор к действию данного фага, что затрудняет его использование в диагностике. В результате активно развивается направление по поиску новых рас диагностических фагов [19–21]. При этом механизмы устойчивости штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор к диагностическому холерному фагу эльтор пока не установлены. В итоге показано, что типичные штаммы *V. cholerae* O1 Эль Тор, выделенные в 1970–1991 гг., лизируются данным фагом, что является общепризнанным фактом. Чувствительными к данному фагу являются и геноварианты, завезенные после 2001 г. и лишенные острова PLE4. Стоит отметить, что среди чувствительных к фагу геновариантов не обнаружено ни одного штамма, полностью (на 4+) лизирующегося данным фагом (таблица). Устойчивыми к фагу эльтор были штаммы, завезенные в Дагестан в 1993–1998 гг., что подтверждает ранее полученные сведения [16, 22]. При этом среди геновариантов, содержащих остров PLE4, присутствуют как чувствительные (44,4 %), так и устойчивые изоляты (55,6 %). На основе полученных данных можно высказать предположение, что наличие острова PLE4, возможно, и вносит определенный вклад в устойчивость штаммов к диагностическому холерному фагу эльтор, но существуют и другие, пока не выявленные механизмы фагоустойчивости. Полученные данные еще раз подтверждают сложные взаимоотношения между патогеном и фагами. Возможно, появление устойчивых к диагностическому холерному фагу эльтор штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор обусловлено несколькими различными причинами и для их выяснения необходимо более детальное исследование их генома. Подтверждением высказанного предположения могут служить сведения, полученные М.Т. Алам *et al.* при анализе токсигенных штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор, выделенных в Демократической Республике Конго в 2015–2017 гг. Авторы показали, что устойчивые к ICР1-подобному фагу штаммы периодически возникали в популяции выделяемых штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор, при этом механизмы их появления каждый раз были новыми [23]. Кроме того, данные исследователи считают, что фагоустойчивые варианты являются «тупиком эволюции», в дальнейшем эволюционируют только чувствительные к фагам штаммы возбудителя.

Таким образом, в результате проведенных исследований получены новые сведения о наличии и структуре фагоиндуцируемых PLE-островов в составе генома штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор, ранее завезенных на территорию Российской Федерации и сопредельных стран, что расширяет сведения об их генетической организации. Высказано предположение о многообразии механизмов появления устойчивых к диагностическому холерному фагу эльтор штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор. Выявленная неоднородность генетической органи-

зации различных групп изученных штаммов может служить доказательством влияния литических фагов на процессы микроэволюции возбудителя холеры.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Nair G.B., Faruque S.M., Bhuiyan N.A., Kamruzzaman M., Siddique A.K., Sack D.A. New variants of *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor with attributes of the classical biotype from hospitalized patients with acute diarrhea in Bangladesh. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40(9):3296–9. DOI: 10.1128/JCM.40.9.3296-3299.2002.
2. Safa A., Nair G.B., Kong R.Y. Evolution of new variants of *Vibrio cholerae* O1. *Trends Microbiol.* 2010; 18(1):46–54. DOI: 10.1016/j.tim.2009.10.003.
3. Bhandari M., Jennison A.V., Rathnayake I.U., Huygens F. Evolution, distribution and genetics of atypical *Vibrio cholerae* – A review. *Infect. Genet. Evol.* 2021; 89:104726. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104726.
4. Mutreja A., Kim D.W., Thomson N.R., Connor T.R., Lee J.H., Kariuki S., Croucher N.J., Choi S.Y., Harris S.R., Lebens M., Niyogi S.K., Kim E.J., Ramamurthy T., Chun J., Wood J.L., Clemens J.D., Czerkinsky C., Nair G.B., Holmgren J., Parkhill J., Dougan G. Evidence for several waves of global transmission in the seventh cholera pandemic. *Nature.* 2011; 477(7365):462–5. DOI: 10.1038/nature10392.
5. Faruque S.M., Naser I.B., Islam M.J., Faruque A.S.G., Ghosh A.N., Nair G.B., Sack D.A., Mekalanos J.J. Seasonal epidemics of cholera inversely correlate with the prevalence of environmental cholera phages. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005; 102(5):1702–7. DOI: 10.1073/pnas.0408992102.
6. Seed K.D., Bodi K.L., Kropinski A.M., Ackermann H.-W., Calderwood S.B., Qadri F., Camilli A. Evidence of a dominant lineage of *Vibrio cholerae*-specific lytic bacteriophages shed by cholera patients over a 10-year period in Dhaka, Bangladesh. *mBio.* 2011; 2(1):e00334-10. DOI: 10.1128/mBio.00334-10.
7. Faruque S.M., Mekalanos J.J. Phage-bacterial interactions in the evolution of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Virulence.* 2012; 3(7):556–65. DOI: 10.4161/viru.22351.
8. Angermeyer A., Das M.M., Singh D.V., Seed K.D. Analysis of 19 highly conserved *Vibrio cholerae* bacteriophages isolated from environmental and patient sources over a twelve-year period. *Viruses.* 2018; 10(6):299–310. DOI: 10.3390/v10060299.
9. Boyd C.M., Angermeyer A., Hays S.G., Barth Z.K., Patel K.M., Seed K.D. Bacteriophage ICР1: a persistent predator of *Vibrio cholerae*. *Annu. Rev. Virol.* 2021; 8(1):285–304. DOI: 10.1146/annurev-virology-091919-072020.
10. O'Hara B.J., Barth Z.K., McKitterick A.C., Seed K.D. A highly specific phage defense system is a conserved feature of the *Vibrio cholerae* mobilome. *PLoS Genet.* 2017; 13(6):e1006838. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006838.
11. Angermeyer A., Hays S.G., Nguyen M.H.T., Johura F.T., Sultana M., Alam M., Seed K.D. Evolutionary sweeps of subviral parasites and their phage host bring unique parasite variants and disappearance of a phage CRISPR-Cas system. *mBio.* 2022; 13(1):e03088-21. DOI: 10.1128/mbio.03088-21.
12. Barth Z.K., Silvas T.V., Angermeyer A., Seed K.D. Genome replication dynamics of a bacteriophage and its satellite reveal strategies for parasitism and viral restriction. *Nucl. Acids Res.* 2020; 48(1):249–63. DOI: 10.1093/nar/gkz1005.
13. McKitterick A.C., Seed K.D. Anti-phage islands force their target phage to directly mediate island excision and spread. *Nat. Commun.* 2018; 9(1):e2348. DOI: 10.1038/s41467-018-04786-5.
14. Смирнова Н.И., Агафонов Д.А., Щелканова Е.Ю., Рыбальченко Д.А., Крицкий А.А., Альхова Ж.В., Краснов Я.М., Агафонов Е.Ю., Кутырев В.В. Структурные и функциональные изменения генома авирулентных штаммов *Vibrio cholerae* биовара Эль Тор *ctxA+tcpA+*. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2020; 38(3):108–19. DOI: 10.17116/molgen202038031108.
15. Смирнова Н.И., Заднова С.П., Агафонов Д.А., Шашкова А.В., Челдышова Н.Б., Черкасов А.В. Сравнительный молекулярно-генетический анализ мобильных элементов природных штаммов возбудителя холеры. *Генетика.* 2013; 49(9):1036–47. DOI: 10.7868/SO016675813090087.
16. Онищенко Г.Г., Москвитина Э.А., Водопьянов А.С., Монахова Е.В., Писанов Р.В., Водопьянов С.О., Чемисова О.С., Кругликов В.Д., Титова С.В. Ретроспективный молекулярно-эпидемиологический анализ эпидемии холеры в Республике

Дажестан в 1994 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 4:33–41. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-4-33-41.

17. Gladkikh A.S., Feranchuk S.I., Ponomareva A.S., Bochalgin N.O., Mironova L.V. Antibiotic resistance in *Vibrio cholerae* El Tor strains isolated during cholera complications in Siberia and the Far East of Russia. *Infect. Genet. Evol.* 2020; 78:104096. DOI: 10.1016/j.meegid.2019.104096.

18. Монахова Е.В., Ghosh A., Mutreja A., Weill F.-X., Ramamurthy T. Эндемичная холера в Индии и завозная холера в России: что общего? *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 3:17–26. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-17-26.

19. Гаевская Н.Е., Македонова Л.Д. Использование бактериофагов в лабораторной диагностике холеры. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(12):849–52. DOI: 10.1882/0869-2084-2016-61-12-849-852.

20. Погожова М.П., Гаевская Н.Е., Водопьянов А.С., Писанов Р.В., Аноприенко А.О., Романова Л.В., Тюрина А.В. Биологические свойства и генетическая характеристика экспериментальных диагностических бактериофагов *Vibrio cholerae*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98(3):290–7. DOI: 10.36233/0372-9311-39.

21. Гумаюнова К.С., Зинина О.С., Овчинникова М.В., Гаевская Н.Е., Снягина Ю.В., Никифоров А.К. Оценка результатов испытаний экспериментального фага для диагностики холеры эльтор. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова*. 2021; 17(4):34–40.

22. Савельев В.Н., Ковалев Д.А., Савельева И.В., Таран Т.В., Подопригора Е.И., Васильева О.В., Шапакон Н.А., Алехина Ю.А., Куличенко А.Н. Эволюция фенотипических свойств и молекулярно-генетической организации геномов штаммов *Vibrio cholerae* O1 биовара Эль Тор, выделенных от больных и из объектов окружающей среды на Кавказе с 1970 по 1998 год. *Здоровье населения и среда обитания*. 2020; 12:56–61. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-333-12-56-61.

23. Alam M.T., Mavian C., Paisie T.K., Tagliamonte M.S., Cash M.N., Angermeyer A., Seed K.D., Camilli A., Maisha F.M., Senga R.K.K., Salemi M., Morris J.G. Jr, Ali A. Emergence and evolutionary response of *Vibrio cholerae* to novel bacteriophage, Democratic Republic of the Congo. *Emerg. Infect. Dis.* 2022; 28(12):2482–90. DOI: 10.3201/eid2812.220572.

References

1. Nair G.B., Faruque S.M., Bhuiyan N.A., Kamruzzaman M., Siddique A.K., Sack D.A. New variants of *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor with attributes of the classical biotype from hospitalized patients with acute diarrhea in Bangladesh. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40(9):3296–9. DOI: 10.1128/JCM.40.9.3296-3299.2002.

2. Sack D.A., Nair G.B., Kong R.Y. Evolution of new variants of *Vibrio cholerae* O1. *Trends Microbiol.* 2010; 18(1):46–54. DOI: 10.1016/j.tim.2009.10.003.

3. Bhandari M., Jennison A.V., Rathnayake I.U., Huygens F. Evolution, distribution and genetics of atypical *Vibrio cholerae* – A review. *Infect. Genet. Evol.* 2021; 89:104726. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104726.

4. Mutreja A., Kim D.W., Thomson N.R., Connor T.R., Lee J.H., Kariuki S., Croucher N.J., Choi S.Y., Harris S.R., Lebens M., Niyogi S.K., Kim E.J., Ramamurthy T., Chun J., Wood J.L., Clemens J.D., Czerkinsky C., Nair G.B., Holmgren J., Parkhill J., Dougan G. Evidence for several waves of global transmission in the seventh cholera pandemic. *Nature*. 2011; 477(7365):462–5. DOI: 10.1038/nature10392.

5. Faruque S.M., Naser I.B., Islam M.J., Faruque A.S.G., Ghosh A.N., Nair G.B., Sack D.A., Mekalanos J.J. Seasonal epidemics of cholera inversely correlate with the prevalence of environmental cholera phages. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005; 102(5):1702–7. DOI: 10.1073/pnas.0408992102.

6. Seed K.D., Bodi K.L., Kropinski A.M., Ackermann H.-W., Calderwood S.B., Qadri F., Camilli A. Evidence of a dominant lineage of *Vibrio cholerae*-specific lytic bacteriophages shed by cholera patients over a 10-year period in Dhaka, Bangladesh. *mBio*. 2011; 2(1):e00334-10. DOI: 10.1128/mBio.00334-10.

7. Faruque S.M., Mekalanos J.J. Phage-bacterial interactions in the evolution of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Virulence*. 2012; 3(7):556–65. DOI: 10.4161/viru.22351.

8. Angermeyer A., Das M.M., Singh D.V., Seed K.D. Analysis of 19 highly conserved *Vibrio cholerae* bacteriophages isolated from environmental and patient sources over a twelve-year period. *Viruses*. 2018; 10(6):299–310. DOI: 10.3390/v10060299.

9. Boyd C.M., Angermeyer A., Hays S.G., Barth Z.K., Patel K.M., Seed K.D. Bacteriophage ICP1: a persistent predator of *Vibrio cholerae*. *Annu. Rev. Virol.* 2021; 8(1):285–304. DOI: 10.1146/annurev-virology-091919-072020.

10. O'Hara B.J., Barth Z.K., McKitterick A.C., Seed K.D. A highly specific phage defense system is a conserved feature of the *Vibrio cholerae* mobilome. *PLoS Genet.* 2017; 13(6):e1006838. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006838.

11. Angermeyer A., Hays S.G., Nguyen M.H.T., Johura F.T., Sultana M., Alam M., Seed K.D. Evolutionary sweeps of subvi-

ral parasites and their phage host bring unique parasite variants and disappearance of a phage CRISPR-Cas system. *mBio*. 2022; 13(1):e03088-21. DOI: 10.1128/mbio.03088-21.

12. Barth Z.K., Silvas T.V., Angermeyer A., Seed K.D. Genome replication dynamics of a bacteriophage and its satellite reveal strategies for parasitism and viral restriction. *Nucl. Acids Res.* 2020; 48(1):249–63. DOI: 10.1093/nar/gkz1005.

13. McKitterick A.C., Seed K.D. Anti-phage islands force their target phage to directly mediate island excision and spread. *Nat. Commun.* 2018; 9(1):e2348. DOI: 10.1038/s41467-018-04786-5.

14. Smirnova N.I., Agafonov D.A., Shchelkanova E.Yu., Rybalchenko D.A., Kritsky A.A., Al'khova Zh.V., Krasnov Ya.M., Agafonova E.Yu., Kutyrev V.V. [Structural and functional changes of the genome in avirulent *Vibrio cholerae* strains biovar El Tor, genotype *ctxA+tcpA+*]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]*. 2020; 38(3):108–19. DOI: 10.17116/molgen202038031108.

15. Smirnova N.I., Zadnova S.P., Agafonov D.A., Shashkova A.V., Cheldyshova N.B., Cherkasov A.V. [Comparative molecular-genetic analysis of mobile elements in natural strains of cholera agent]. *Genetika [Russian Journal of Genetics]*. 2013; 49(9):1036–47. DOI: 10.78.68/SOO16675813090087.

16. Onishchenko G.G., Moskvitina E.A., Vodop'yanov A.S., Monakhova E.V., Pisanov R.V., Vodop'yanov S.O., Chemisova O.S., Kruglikov V.D., Titova S.V. [Retrospective molecular-epidemiological analysis of cholera epidemic in the Republic of Dagestan in 1994]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; (4):33–41. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-4-33-41.

17. Gladkikh A.S., Feranchuk S.I., Ponomareva A.S., Bochalgin N.O., Mironova L.V. Antibiotic resistance in *Vibrio cholerae* El Tor strains isolated during cholera complications in Siberia and the Far East of Russia. *Infect. Genet. Evol.* 2020; 78:104096. DOI: 10.1016/j.meegid.2019.104096.

18. Monakhova E.V., Ghosh A., Mutreja A., Weill F.-X., Ramamurthy T. [Endemic cholera in India and imported cholera in Russia: what is common?] *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (3):17–26. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-17-26.

19. Gaevskaya N.E., Makedonova L.D. [The application of bacteriophages in laboratory diagnostic of cholera]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika [Russian Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2016; 61(12):849–52. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-12-849-852.

20. Pogozhova M.P., Gayevskaya N.E., Vodop'yanov A.S., Pisanov R.V., Anoprienko A.O., Romanova L.V., Tyurina A.V. [Biological properties and genetic characteristics of experimental diagnostic *Vibrio cholerae* bacteriophages]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2021; 98(3):290–7. DOI: 10.36233/0372-9311-39.

21. Gumayunova K.S., Zinina O.S., Ovchinnikova M.V., Gaevskaya N.E., Sinyagina Yu.V., Nikiforov A.K. [Evaluation of the test results of an experimental phage for the diagnosis of cholera El Tor]. *[Bulletin of Biotechnology and Physicochemical Biology named after Yu.A. Ovchinnikov]*. 2021; 17(4):34–40.

22. Savelyev V.N., Kovalev D.A., Savelyeva I.V., Taran T.V., Podoprigora E.I., Vasilyeva O.V., Shapakov N.A., Alekhina Y.A., Kulichenko A.N. [The evolution of phenotypic properties and molecular-genetic organization of genomes of *Vibrio cholerae* O1 El Tor variant strains isolated from patients and environmental objects in the Caucasus in 1970–1998]. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya [Public Health and Life Environment]*. 2020; 12(333):56–61. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-333-12-56-61.

23. Alam M.T., Mavian C., Paisie T.K., Tagliamonte M.S., Cash M.N., Angermeyer A., Seed K.D., Camilli A., Maisha F.M., Senga R.K.K., Salemi M., Morris J.G. Jr, Ali A. Emergence and evolutionary response of *Vibrio cholerae* to novel bacteriophage, Democratic Republic of the Congo. *Emerg. Infect. Dis.* 2022; 28(12):2482–90. DOI: 10.3201/eid2812.220572.

Authors:

Zadnova S.P., Plekhanov N.A., Spirina A.Yu., Shvidenko I.G. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Savelyev V.N. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Об авторах:

Заднова С.П., Плеханов Н.А., Спирина А.Ю., Швиденко И.Г. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Савельев В.Н. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-120-126

УДК 616.9:614.3(470)

А.А. Зубова, А.В. Иванова, С.А. Щербаклова, Е.В. Куклев, В.П. Топорков, А.В. Бойко

Современные подходы к оценке риска завоза инфекционных болезней на территорию Российской Федерации*ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация*

Риск завоза инфекционных заболеваний является актуальной угрозой санитарно-эпидемиологическому благополучию как на уровне отдельных стран и межгосударственных объединений, так и на уровне мирового сообщества в целом. Территория любой страны обладает фоном угроз, в связи с чем **целью** работы является комплексная оценка риска завоза инфекционных болезней на территорию России для раннего и эффективного реагирования на возникающие биологические угрозы. **Материалы и методы.** В работе использованы данные о структуре пассажиропотока и количестве лиц, прибывших на территорию России, по данным портала Единой межведомственной информационно-статистической системы. Информация о заболеваемости инфекционными болезнями, требующими проведения мероприятий по санитарной охране территории России, приведена по данным официальных сайтов региональных бюро ВОЗ, региональных центров профилактики и контроля заболеваний (CDC), министерств здравоохранения соответствующих стран. Риск завоза инфекционных болезней оценивался в баллах по разработанной при участии авторов оригинальной методике. **Результаты и обсуждение.** В работе определена структура пассажиропотока через границы России и выявлены наиболее актуальные инфекционные болезни, представляющие риск завоза, а также страны, завоз инфекций из которых является наиболее вероятным. По результатам проведенной оценки отмечено, что наиболее вероятным является завоз лихорадки денге и холеры из региона Юго-Восточной Азии, лихорадки денге – из Западно-Тихоокеанского региона, холеры и малярии – из Восточно-Средиземноморского региона, холеры, малярии и лихорадки денге – из Американского и Африканского регионов.

Ключевые слова: санитарная охрана, инфекционные болезни, риск завоза.

Корреспондирующий автор: Зубова Анастасия Алексеевна, e-mail: rusrap@microbe.ru.

Для цитирования: Зубова А.А., Иванова А.В., Щербаклова С.А., Куклев Е.В., Топорков В.П., Бойко А.В. Современные подходы к оценке риска завоза инфекционных болезней на территорию Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023; 2:120–126. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-120-126
Поступила 28.02.2023. Принята к публ. 16.03.2023.

А.А. Zubova, A.V. Ivanova, S.A. Shcherbakova, E.V. Kuklev, V.P. Toporkov, A.V. Boiko

Advanced Approaches to Assessment of Risk of Infectious Disease Importation onto the Territory of the Russian Federation*Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation*

Abstract. The risk of importation of infectious diseases is an urgent threat to sanitary and epidemiological well-being of the population, both at the level of individual countries and interstate associations, and globally. The territory of any country has a backdrop of hazards; therefore, **the aim** of the work was a comprehensive assessment of risk of infectious disease importation onto the territory of Russia for early and effective response to emerging biological threats. **Materials and methods.** We used information on the structure of passenger traffic and the number of persons arriving in Russia according to the portal of the Unified Interagency Information and Statistics System. The data on the incidence of infectious diseases which require measures on sanitary protection of the territory of Russia is provided according to the official regional websites of WHO, regional Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Ministries of Health of the respective countries. The risk of importation of infectious diseases was estimated in points in compliance with an original methodology developed with the participation of the authors. **Results and discussion.** We have determined the structure of the passenger traffic across the borders of Russia and the most relevant infectious diseases that pose a risk of importation, as well as the countries, from where the importation of infections is most likely to occur. It is outlined that importation of dengue fever and cholera from the Southeast Asian region, dengue from the Western Pacific region, cholera and malaria from the Eastern Mediterranean region, cholera, malaria and dengue from the American and African regions is most probable.

Key words: sanitary protection, infectious diseases, risk of importation.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Anastasia A. Zubova, e-mail: rusrap@microbe.ru.

Citation: Zubova A.A., Ivanova A.V., Shcherbakova S.A., Kuklev E.V., Toporkov V.P., Boiko A.V. Advanced Approaches to Assessment of Risk of Infectious Disease Importation onto the Territory of the Russian Federation. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections].* 2023; 2:120–126. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-120-126

Received 28.02.2023. Accepted 16.03.2023.

Zubova A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8741-5756>
Ivanova A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4849-3866>
Shcherbakova S.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1143-4069>

Kuklev E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9425-7194>
Toporkov V.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9512-7415>
Boiko A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9576-4959>

В настоящее время в ряде стран мира сохраняется сложная эпидемиологическая обстановка по ряду инфекционных заболеваний, в том числе по болезням, регистрация даже единичных случаев заболевания которых может представлять собой чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения. В 2022 г. отмечено 2 вспышки болезни, вызванной вирусом Эбола (БВВЭ) в двух провинциях Демократической Республики Конго (ДРК) с общим количеством заболевших – 6 человек. Кроме того, зарегистрирована вспышка БВВЭ на территории Республики Уганда, где болезнь не регистрировалась с 2019 г. (выявлено 142 подтвержденных случая, 55 из них закончились летально). В Гане, где ранее никогда не отмечалась регистрация случаев болезни, вызванной вирусом Марбург (БВВМ), в 2022 г. зарегистрированы трое заболевших жителей разных провинций страны. Участилась регистрация случаев заболевания лихорадкой Ласса (19 случаев в Гвинее, 156 – в Либерии, 8202 – в Нигерии, 20 – в Сьерра-Леоне, 1 – в Того, 1 – в Южно-Африканской Республике [ЮАР]). Все чаще случаи заболевания лихорадкой Ласса отмечаются за пределами эндемичных территорий. Так, в 2022 г. зарегистрировано 3 завозных случая в Великобритании. Сообщения о неблагоприятной ситуации по чуме поступали из ДРК (615 случаев заболевания), Китая (3 случая), Монголии (2 случая), также известно об эпизоотических проявлениях на территории Соединенных Штатов Америки (США). Кроме того, во многих странах мира сохраняется сложная эпидемиологическая обстановка по холере, малярии, лихорадке денге и другим инфекционным болезням, способным в считанные дни перерасти в глобальную угрозу мировому здравоохранению. При этом возросшая миграционная активность, увеличение пассажиропотока, развитие международного туризма, торговли и международно-экономических отношений также способствуют увеличению риска завоза инфекционных болезней в неэндемичные страны [1, 2].

В связи с этим риск завоза инфекционных болезней является актуальной угрозой санитарно-эпидемиологическому благополучию как для отдельных стран и межгосударственных объединений, так и для мирового сообщества в целом [1, 3].

В России с целью недопущения завоза инфекционных болезней на территорию страны осуществляется санитарно-карантинный контроль в пунктах пропуска через государственную границу, что является одним из направлений деятельности Роспотребнадзора в сфере реагирования на внешние угрозы [3]. На сегодняшний день в России функционирует 241 пункт пропуска, из которых 74 – воздушных, 72 – автомобильных, 60 – морских, 28 – железнодорожных и 7 – смешанных пунктов пропуска. Ежегодно границы России пересекают более 23 млн человек. При этом общее количество лиц, досмотренных в ходе санитарно-карантинного

контроля, в среднем составляет около 21 млн в год.

Территория любой страны мира обладает внешним фоном угроз санитарно-эпидемиологическому благополучию населения России. Учитывая общность границ России с 16 государствами по суше и двумя по воде, наличие прямого авиасообщения более чем с 50 странами мира, создание в рамках международных соглашений единых экономических пространств, наличие трансграничных природных очагов инфекционных болезней, включая особо опасные, риск завоза инфекционных болезней на территорию нашей страны крайне высок и представляет существенную угрозу санитарно-эпидемиологическому благополучию населения России.

В связи с вышесказанным **целью** данной работы является комплексная оценка риска завоза инфекционных болезней на территорию России для раннего и эффективного реагирования на возникающие биологические угрозы.

Материалы и методы

В работе использованы данные о структуре пассажиропотока и количестве лиц, прибывших на территорию России, по данным портала Единой межведомственной информационно-статистической системы. Информация о заболеваемости инфекционными болезнями, требующими проведения мероприятий по санитарной охране территории России, приведена по данным официальных сайтов региональных бюро ВОЗ, региональных центров профилактики и контроля заболеваний (CDC), министерств здравоохранения соответствующих стран. Риск завоза инфекционных болезней оценивался в баллах по разработанной при участии авторов оригинальной методике. В связи с тем, что пандемия COVID-19 резко снизила трансграничное перемещение населения всего мира, в работе рассмотрен «допандемийный» пассажиропоток, за период с 2015 по 2019 г., отражающий наиболее реальные среднесезонные показатели.

Результаты и обсуждение

В период с 2015 по 2019 г. пассажиропоток в 212 стран мира превысил 161 млн человек [4]. При этом наибольшее количество приезжих на территорию России (более 55 млн) зафиксировано из таких государств, как Казахстан, Узбекистан, Китай, Таджикистан и Финляндия (34,2 % пассажиропотока). В табл. 1 представлено 20 стран мира, из которых зафиксирован наибольший пассажиропоток на территорию России в период 2015–2019 гг.

При этом более 50 % из всех въезжающих в страну использовали автомобильный транспорт, более 30 % – авиационный (рисунок). Таким образом, ввоз инфекции именно этими видами транспорта является наиболее вероятным и представляет наибольшую угрозу.

Таблица 1 / Table 1

Количество иностранных граждан, посетивших РФ в 2015–2019 гг.

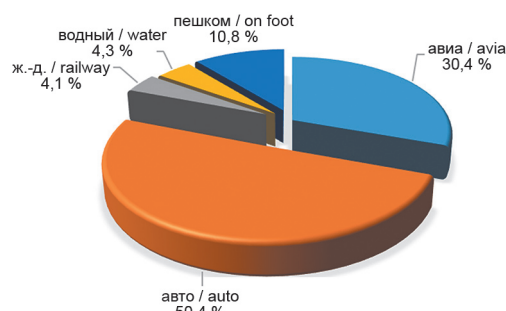
The number of foreign citizens who visited Russia in 2015–2019

№	Страна / Country	Среднее за 5 лет Average value over 5 years
1	Казахстан / Kazakhstan	4403964
2	Узбекистан / Uzbekistan	2314661
3	Китай / China	1797227
4	Таджикистан / Tadjikistan	1352544
5	Финляндия / Finland	1169839
6	Азербайджан / Azerbaijan	1138528
7	Польша / Poland	999419
8	Киргизия / Kyrgyzstan	858050
9	Армения / Armenia	836516
10	Молдова / Moldova	717213
11	Германия / Germany	656744
12	Абхазия / Abkhazia	473363
13	Эстония / Estonia	457081
14	Монголия / Mongolia	452079
15	Беларусь / Belarus	393992
16	Латвия / Latvia	352126
17	КНДР / DPRK	290196
18	США / USA	284487
19	Литва / Lithuania	260989
20	Италия / Italy	219557

Кроме того, серьезную угрозу завоза инфекционных болезней на территорию России представляют российские граждане, возвращающиеся из эндемичных по ряду инфекционных болезней стран.

В период 2015–2019 гг. более 205 млн граждан Российской Федерации посетили 189 стран мира [5]. При этом основной пассажиропоток из России отмечен в такие государства, как Турция, Абхазия, Финляндия, Казахстан и Китай, что составило более 42,9 % выездного пассажиропотока (более 88 млн человек). В табл. 2 представлено 20 стран, в которые граждане России чаще всего выезжали в период с 2015 по 2019 г.

С целью выявления стран, риск завоза инфекционных заболеваний из которых наиболее вероятен, проведено ранжирование государств по величине актуального риска завоза болезней на территорию России (РЗ). Для вычисления РЗ использовались показатели заболеваемости на 100 тыс. населения (З) за текущий период (2022 г.), коэффициент болезни



Распределение граждан с учетом транспорта, используемого для прибытия в Россию

The distribution of individuals, taking into account the means of transport used to arrive in Russia

Таблица 2 / Table 2

Количество граждан РФ, посетивших страны мира в 2015–2019 гг.

The number of Russian citizens who visited the countries of the world in 2015–2019

№	Страна / Country	Среднее за 5 лет Average value over 5 years
1	Турция / Turkey	4400739
2	Абхазия / Abkhazia	4355910
3	Финляндия / Finland	3598381
4	Казахстан / Kazakhstan	3215376
5	Китай / China	2102435
6	Эстония / Estonia	1737047
7	Германия / Germany	1304256
8	Польша / Poland	1219234
9	Таиланд / Thailand	1042808
10	Италия / Italy	991823
11	Испания / Spain	925333
12	Кипр / Cyprus	823665
13	Греция / Greece	796912
14	Литва / Lithuania	774307
15	ОАЭ / UAE	747970
16	Азербайджан / Azerbaijan	728906
17	Тунис / Tunisia	507811
18	Франция / France	494840
19	Вьетнам / Vietnam	487792
20	Египет / Egypt	478421

(Кб), рассчитанный в соответствии с механизмом передачи инфекции (аспирационный – 2 балла, другие – 1 балл), и коэффициент пассажиропотока (Кп), основанный на среднегодовом количестве прибывших лиц на территорию России на 100 тыс. человек.

Среднегодовое количество прибывших лиц на территорию России рассчитывалось как количество прибывших граждан за год (2015–2019 гг.) и вычислялось среднее значение за последние 5 лет. Коэффициент пассажиропотока соответствует значению в баллах от 1 до 13 в зависимости от количества приезжих на 100 тыс. населения.

После необходимых расчетов вычисляется значение РЗ:

$$РЗ = Кб \cdot 3 \cdot Кп,$$

где РЗ – актуальный риск завоза инфекционной болезни на территорию России; Кб – коэффициент инфекционной болезни, требующий проведения мероприятий по санитарной охране территории Российской Федерации; 3 – заболеваемость инфекционной болезнью на 100 тыс. населения за текущий год (2022 г.); Кп – коэффициент пассажиропотока.

Количественную (балльную) оценку показателей, определяющих величину РЗ, осуществляли с использованием методики их ранжирования по приведенной ниже схеме.

Полученному числовому значению дан эквивалент в баллах: риску завоза в интервале от 0,001 до 0,01 соответствовала градация в баллах от 1 до 10, значению от 0,011 до 0,1 – от 11 до 20 баллов, от 0,11 до 0,5 – от 21 до 24 баллов, от 0,51 до 1,0 – от 25 до 29 баллов, от 1,1 до 5 – от 30 до 44 баллов, от 5,1 до 20 – от 45 до 65 баллов, от 20,1 до 50 – от 66 до 92 баллов, от 50,1 до 100 – от 93 до 129 баллов, от 100

Таблица 3 / Table 3

Риск завоза инфекций, случаи заболевания которыми зарегистрированы на территории стран в 2022 г.
The risk of importation of infections, cases of infection which were registered on the territory of the countries in 2022

Риск завоза Risk of import	Регион Region	Чума Plague	Холера Cholera	Сибирская язва Anthrax	Лихорадка денге Dengue fever	Малярия Malaria	ЛЗН WNF	КГЛ CCHF	БВВЭ Ebola virus disease	БВВМ Marburg virus disease	Желтая лихорадка Yellow fever
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Минимальный риск Minimum risk	Юго-Восточная Азия South-East Asia		Индия* / India*	Индонезия / Indonesia	КНДР / DPRK	Таиланд*, Шри-Ланка* / Thailand*, Sri Lanka*	Индия* / India*	Индия* / India*			
	Западно-Тихоокеанский регион Western Pacific Regions.	Китай* / China*	Китай* / China*		Китай* / China*						
	Восточно-Средиземноморский регион Eastern Mediterranean Region		Иран*, Кувейт / Iran*, Kuwait				Тунис* / Tunisia*	Иран*, Ирак*, Пакистан / Iran*, Iraq*, Pakistan			
	Европа Europe			Киргизия*, Узбекистан*, Хорватия / Kyrgyzstan*, Uzbekistan*, Croatia		Австрия, Армения*, Германия, Испания, Молдавия / Austria, Armenia*, Germany, Spain, Moldova	Венгрия, Израиль*, Германия, Румыния, Словакия, Франция, Хорватия / Hungary, Israel*, Germany, Romania, Slovakia, France, Croatia				
Африка Africa			Бурунди, Буркина-Фасо, Зимбабве, Танзания / Burundi, Burkina Faso, Zimbabwe, Tanzania	ДРК, Уганда, Эфиопия*, ЮАР / DRC, Uganda, Ethiopia*, South Africa	Кот-д'Ивуар / Ivory Coast	Кения / Kenya	Алжир* / Algeria*		ДРК / DRC	Гана / Ghana	Буркина-Фасо, Габон, ДРК, Нигер, Нигерия, Сьерра-Леоне / Burkina Faso, Gabon, DRC, Niger, Nigeria, Sierra Leone
	Америка America		Доминиканская Республика / Dominican Republic		Суринам / Suriname	Мексика / Mexico	Канада / Canada				Боливия, Перу / Bolivia, Peru

Продолжение табл. 3 / Continuation of the table 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Низкий риск Low risk	Юго-Восточная Азия South-East Asia		Непал / Nepal		Мьянма / Myanmar	Индонезия, Непал / Indonesia, Nepal					
	Западно-Тихоокеанский регион Western Pacific Regions.	Монголия* / Mongolia*	Филиппины / Philippines	Монголия* / Mongolia*	Австралия, Вануату / Australia, Vanuatu						
	Восточно-Средиземноморский регион Eastern Mediterranean Region		Иран* Йемен / Iran*, Yemen		Афганистан* Оман, Йемен / Afghanistan*, Oman, Yemen			Афганистан* / Afghanistan*			
	Европа Europe						Греция, Италия, Сербия* / Greece, Italy, Serbia*				
	Африка Africa	ДРК / DRC	Замбия, Кения, Нигер, Южный Судан, Эфиопия* / Zambia, Kenya, Niger, South Sudan, Ethiopia*	Зимбабве, Кения, Танзания, Южный Судан / Zimbabwe, Kenya, Tanzania, South Sudan	Кения / Senegal	Гана / Ghana			Уганда / Uganda	Гана, Кения, Конго, Кот-д'Ивуар, Уганда / Ghana, Kenya, Congo, Ivory Coast, Uganda	
Средний риск Medium risk	Америка America				Аргентина, Антигуа и Барбуда, Барбадос, США, Тринидад и Тобаго, Уругвай, Ямайка / Argentina, Antigua and Barbuda, Barbados, USA, Trinidad and Tobago, Uruguay, Jamaica	Венесуэла*, Коста-Рика, США / Venezuela*, Costa Rica, USA					Бразилия / Brazil
	Юго-Восточная Азия South-East Asia				Таиланд*, Индия*, Бангладеш, Индонезия / Thailand*, India*, Bangladesh, Indonesia	Индия*, Бангладеш / India*, Bangladesh					
	Западно-Тихоокеанский регион Western Pacific Regions.				Камбоджа, Фиджи / Cambodia, Fiji						
	Восточно-Средиземноморский регион Eastern Mediterranean Region		Ливан, Сомали / Lebanon, Somalia		Пакистан / Pakistan	Йемен / Yemen					
	Европа Europe								Казахстан*, Узбекистан* / Kazakhstan*, Uzbekistan*		
	Африка Africa		Бенин, ДРК, Камерун, Нигерия / Benin, DRC, Cameroon, Nigeria								
	Америка America				Белиз, Венесуэла, Гватемала, Гаити, Гватемала, Доминика, Доминиканская Республика, Куба, Мексика, Парагвай, Эквадор / Belize, Venezuela, Guatemala, Guyana, Haiti, Dominica, Dominican Republic, Cuba, Mexico, Paraguay, Ecuador	Перу / Peru					

Окончание табл. 3 / Ending of the table 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Высокий риск High risk	Юго-Восточная Азия South-East Asia		Бангладеш / Bangladesh		Непал, Мальдивы*, Шри-Ланка* / Nepal, Maldives*, Sri Lanka*						
	Западно-Тихоокеанский регион Western Pacific Regions				Вьетнам, Лаос, Малайзия, Сингапур, Филиппины / Vietnam, Laos, Malaysia, Singapore, Philippines						
	Восточно-Средиземноморский регион Eastern Mediterranean Region		Афганистан*, Пакистан, Сирия / Afghanistan*, Pakistan, Syria			Пакистан / Pakistan					
	Европа Europe										
	Африка Africa		Малави, Мозамбик / Malawi, Mozambique			Мадагаскар, Южный Судан / Madagascar, South Sudan					
	Америка America		Гаити / Haiti		Бразилия, Гондурас, Колумбия, Коста-Рика, Никарагуа, Панама, Перу, Сальвадор / Brazil, Honduras, Colombia, Costa Rica, Nicaragua, Panama, Peru, Salvador	Панама / Panama					

Примечание: ЛЗН – лихорадка Западного Нила; КГЛ – Крымская геморрагическая лихорадка; * отмечены страны, с которыми РФ имеет прямое авиасообщение.

Note: WNF – West Nile fever; CCHF – Crimean-Congo hemorrhagic fever; * marked with asterisk are the countries with which the Russian Federation has direct air service.

до 250 – от 130 до 190 баллов [6, 7]. Таким образом, максимально возможная величина риска завоза инфекционной болезни составила 190 баллов. При дифференциации риска завоза инфекционного заболевания использовали четыре градации: минимальный (1–20 баллов), низкий (21–40 баллов), средний (41–100 баллов), высокий (101–190 баллов). Результаты проведенной оценки представлены в табл. 3.

Применение разработанной методики показало, что наиболее вероятным является завоз таких инфекций, как: **лихорадка денге** – из региона Юго-Восточной Азии (Непал, Мальдивы, Шри-Ланка), Западно-Тихоокеанского региона (Вьетнам, Лаос, Малайзия, Сингапур, Филиппины), Американского региона (Бразилия, Колумбия, Гондурас, Коста-Рика, Никарагуа, Панама, Перу, Сальвадор); **холера** – из региона Юго-Восточной Азии (Бангладеш), Восточно-Средиземноморского региона (Афганистан, Пакистан, Сирия), Африканского региона (Малави и Мозамбик), Американского региона (Гаити); **малярия** – из Восточно-Средиземноморского региона (Пакистан), Африканского региона (Мадагаскар, Южный Судан), Американского региона (Панама).

Кроме того, прямое авиасообщение регионов России с иностранными государствами многократно увеличивает риск завоза инфекций из регионов мира.

Необходимо отметить, что высокий риск прибытия на территорию Российской Федерации лиц с инфекционными болезнями, не представляющими эпидемиологической опасности (например, бруцеллез), характеризует минимальную биологическую угрозу санитарно-эпидемиологическому благополучию населения России; напротив, завоз даже единичного случая высококонтагиозной инфекции определит наивысший риск ее дальнейшего распространения. В связи с этим усиление мероприятий в рамках санитарной охраны требует дифференциации инфекционных заболеваний по уровню риска дальнейшего распространения инфекции на территории России.

Для вычисления уровня риска распространения (PP) инфекционных заболеваний на территории России использовалось базовое репродуктивное число (Ro) и полученный коэффициент риска завоза инфекции (P3).

$$PP = P3 \cdot Ro,$$

где PP – риск дальнейшего распространения инфекционной болезни на территории России; Ro – базовое репродуктивное число.

При этом, по оценочным данным, базовое репродуктивное число для натуральной оспы составляет 4,75 [8]; полиомиелита, вызванного диким полиовирусом, – 6; ТОРС – 3,5; легочной чумы – 3,15 [9]; БВРС – 0,55; COVID-19 – 2,2 [10]; БВВЭ – 1,8 [11].

При дифференциации риска распространения инфекционной болезни на территории России использовались следующие градации: высокий риск (PP>1) и низкий риск (PP<1). Так, например, риск распространения чумы легочной формы из Китая является высоким (больше 1) и равен 12,6. В то время как риск распространения бруцеллеза минимален,

равен 0, в связи с тем, что больной человек эпидемиологической опасности не представляет.

Проведенная оценка позволила ранжировать внешние эпидемиологические угрозы для целенаправленного принятия управленческих решений по предупреждению заноса инфекционных заболеваний. Предложенная методика позволит научно обосновать основные направления организационных, профилактических и противоэпидемических мероприятий для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия. С 2022 г. в России на всех пунктах пропуска через государственную границу внедрена в эксплуатацию информационно-аналитическая система «Периметр», в задачи которой входит оказание экспертной помощи специалистам санитарно-карантинных пунктов в проведении оценки рисков, связанных с завозом опасных инфекционных болезней. В качестве расширения функционала информационной системы целесообразно внедрение методики расчета риска завоза инфекционных болезней в АИС «Периметр».

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Кутырев В.В. Актуальные проблемы особо опасных инфекционных болезней и санитарная охрана территорий в современных условиях. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2008; 1:17–23.
2. Шиянова А.Е., Топорков В.П., Ляпин М.Н., Карнаухов И.Г. Санитарная охрана территории в структуре обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 2:41–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-2-41-45.
3. Кутырев В.В., Щербаклова С.А., Карнаухов И.Г., Касьян Ж.А., Шиянова А.Е., Горбунов В.А., Красько А.Г., Лешкевич А.Л., Федорович Е.В., Семизон П.А., Рустамова Л.М., Петкевич А.С., Ерубав Т.К., Аязбаев Т.З., Турегелдиева Д.А., Ковалева Г.Г., Бердиев С.К., Усенбаев Н.Т., Казыбаева Ж.С. Система мониторинга и реагирования на чрезвычайные ситуации в области общественного здравоохранения санитарно-эпидемиологического характера в странах СНГ. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022; 3:95–106. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-95-106.
4. Въезд иностранных граждан в РФ. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/38479> (дата обращения 01.11.2022).
5. Выезд граждан РФ. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/38480> (дата обращения 01.11.2022).
6. Онищенко Г.Г., Пяташина М.А., Удовиченко С.К., Топорков А.В., Куклев Е.В., Топорков В.П., Кутырев В.В. Количественная оценка потенциальной эпидемической опасности массовых мероприятий с международным участием и ее апробация в условиях Универсиады-2013. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 2:5–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-2-5-8.
7. Онищенко Г.Г., Топорков А.В., Пяташина М.А., Удовиченко С.К., Топорков В.П., Кутырев В.В. Предупреждение и контроль чрезвычайных ситуаций биологического характера в условиях массовых международных мероприятий. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2016; 1:81–8.
8. Gani R., Leach S. Transmission potential of smallpox in contemporary populations. *Nature*. 2001; 414(6865):748–51. DOI: 10.1038/414748a.
9. Nishiura H., Schworm M., Kakehashi M., Eichner M. Transmission potential of primary pneumonic plague: time inhomogeneous evaluation based on historical documents of the transmission network. *J. Epidemiol. Community Health*. 2006; 60(7):640–5. DOI: 10.1136/jech.2005.042424.
10. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K.S.M., Lau E.H.Y., Wong J.Y., Xing X., Xiang N., Wu Y., Li C., Chen Q., Li D., Liu T., Zhao J., Liu M., Tu W., Chen C., Jin L., Yang R., Wang Q., Zhou S., Wang R., Liu H., Luo Y., Liu Y., Shao G., Li H., Tao Z., Yang Y., Deng Z., Liu B., Ma Z., Zhang Y., Shi G., Lam T.T.Y., Wu J.T., Gao G.F., Cowling B.J., Yang B., Leung G.M., Feng Z. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(13):1199–207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
11. Khan A., Naveed M., Dur-E-Ahmad M., Imran M. Estimating the basic reproductive ratio for the Ebola outbreak in Liberia and Sierra Leone. *Infect. Dis. Poverty*. 2015; 4:13. DOI: 10.1186/s40249-015-0043-3.

References

1. Kutyrev V.V. [Topical issues of particularly dangerous infectious diseases and sanitary protection of the territory under current conditions]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2008; (1):17–23.
2. Shiyanova A.E., Toporkov V.P., Lyapin M.N., Karnaukhov I.G. [Sanitary protection of the territories within the frames of sanitary-epidemiological welfare provision]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2015; (2):41–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-2-41-45.
3. Kutyrev V.V., Shcherbakova S.A., Karnaukhov I.G., Kas'yan Z.A., Shiyanova A.E., Gorbunov V.A., Kras'ko A.G., Leshkevich A.L., Fedorovich E.V., Semizhon P.A., Rustamova L.M., Petkevich A.S., Erubav T.K., Ayazbaev T.Z., Turegeldieva D.A., Kovaleva G.G., Berdiev S.K., Usenbaev N.T., Kazybaeva Z.S. [System of monitoring and response to public health emergencies of sanitary-epidemiological character in the CIS countries]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; (3):95–106. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-95-106.
4. [Entry of foreign citizens into the Russian Federation]. (Cited 01 Nov 2022). [Internet]. Available from: <https://www.fedstat.ru/indicator/38479>.
5. Departure of citizens of the Russian Federation. (Cited 01 Nov 2022). [Internet]. Available from: <https://www.fedstat.ru/indicator/38480>.
6. Onishchenko G.G., Pityashina M.A., Udovichenko S.K., Toporkov A.V., Kouklev E.V., Toporkov V.P., Kutyrev V.V. [Quantitative assessment of potential epidemic hazard of mass events with international participation and methodology approbation in the context of Universiade-2013]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2015; (2):5–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-2-5-8.
7. Onishchenko G.G., Toporkov A.V., Pityashina M.A., Udovichenko S.K., Toporkov V.P., Kutyrev V.V. [Prevention and control of emergency situations of biological character under international mass events]. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*. 2016; (1):81–8.
8. Gani R., Leach S. Transmission potential of smallpox in contemporary populations. *Nature*. 2001; 414(6865):748–51. DOI: 10.1038/414748a.
9. Nishiura H., Schworm M., Kakehashi M., Eichner M. Transmission potential of primary pneumonic plague: time inhomogeneous evaluation based on historical documents of the transmission network. *J. Epidemiol. Community Health*. 2006; 60(7):640–5. DOI: 10.1136/jech.2005.042424.
10. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y., Ren R., Leung K.S.M., Lau E.H.Y., Wong J.Y., Xing X., Xiang N., Wu Y., Li C., Chen Q., Li D., Liu T., Zhao J., Liu M., Tu W., Chen C., Jin L., Yang R., Wang Q., Zhou S., Wang R., Liu H., Luo Y., Liu Y., Shao G., Li H., Tao Z., Yang Y., Deng Z., Liu B., Ma Z., Zhang Y., Shi G., Lam T.T.Y., Wu J.T., Gao G.F., Cowling B.J., Yang B., Leung G.M., Feng Z. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(13):1199–207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
11. Khan A., Naveed M., Dur-E-Ahmad M., Imran M. Estimating the basic reproductive ratio for the Ebola outbreak in Liberia and Sierra Leone. *Infect. Dis. Poverty*. 2015; 4:13. DOI: 10.1186/s40249-015-0043-3.

Authors:

Zubova A.A., Ivanova A.V., Shcherbakova S.A., Kuklev E.V., Toporkov V.P., Boiko A.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Зубова А.А., Иванова А.В., Щербаклова С.А., Куклев Е.В., Топорков В.П., Бойко А.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-127-133

УДК 631.467.2:616.98:579.842.23

М.А. Макашова¹, Е.Г. Оглодин¹, Н.А. Шарапова¹, А.Е. Самойлов², Г.А. Ерошенко¹, В.В. Кутырев¹**Влияние *Yersinia pestis* на почвенных нематод *Panagrolaimus* sp. из Горно-Алтайского высокогорного очага чумы**¹ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация;²ФБУН «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины», Москва, Российская Федерация

Цель – изучение взаимодействия *Yersinia pestis* с почвенными нематодами, выделенными на территории Горно-Алтайского высокогорного очага чумы. **Материалы и методы.** В работе использованы флуоресцентный штамм *Y. pestis* KM2083 – производный природного штамма филогенетической линии 4.ANT античного биовара основного подвида – и культура нематод, выделенные на одной территории Горно-Алтайского очага чумы. Систематическую принадлежность нематод определяли по участку гена *18S* рРНК, филогенетический анализ проводили методом Maximum Likelihood на основе модели Тамура-Неи в программе Mega 7.0. Взаимодействие штамма *Y. pestis* KM2083 и нематод изучали при культивировании на твердой агаровой среде NGM. Наблюдение за нематодами осуществляли с использованием микроскопов Stemi-2000C (Carl Zeiss, Германия) и Axio Imager Z2 (Carl Zeiss, Германия). **Результаты и обсуждение.** Установлено, что использованные в работе нематоды из Горно-Алтайского высокогорного очага чумы относятся к роду *Panagrolaimus*. Культивирование нематод на газоне штамма *Y. pestis* основного подвида античного биовара филогенетической линии 4.ANT в течение 24 ч не привело к сокращению продолжительности жизни нематод по сравнению с контрольным образцом, что свидетельствует об отсутствии токсичности использованного штамма по отношению к нематодам *Panagrolaimus*. На кутикуле нематод отмечено образование биопленки в области половых органов и хвоста, в пищеварительном тракте наблюдали скопления флуоресцентных клеток возбудителя чумы. Полученные данные могут свидетельствовать о способности нематод к переносу возбудителя чумы в почвенном биоценозе.

Ключевые слова: возбудитель чумы, Горно-Алтайский высокогорный очаг чумы, почвенные нематоды.

Корреспондирующий автор: Макашова Марина Александровна, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Макашова М.А., Оглодин Е.Г., Шарапова Н.А., Самойлов А.Е., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Влияние *Yersinia pestis* на почвенных нематод *Panagrolaimus* sp. из Горно-Алтайского высокогорного очага чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:127–133. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-127-133
Поступила 03.03.2023. Принята к публ. 13.04.2023.

M.A. Makashova¹, E.G. Oglochin¹, N.A. Sharapova¹, A.E. Samoilov², G.A. Eroshenko¹, V.V. Kutyrev¹**Effect of *Yersinia pestis* on the Soil Nematodes *Panagrolaimus* sp. from the Gorno-Altai High-Mountain Focus of Plague**¹Russian Reserach Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation;²Research Institute of Systems Biology and Medicine, Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of the work was to study interaction of *Yersinia pestis* with soil nematodes isolated on the territory of the Gorno-Altai high-mountain plague focus. **Materials and methods.** We used the fluorescent *Y. pestis* strain KM2083, a derivative of the natural strain of the 4.ANT phylogenetic line, the antique biovar of the main subspecies, and a nematode culture isolated in the same area of the Gorno-Altai plague focus. The taxonomy of nematodes was determined by the region of the *18S* rRNA gene; phylogenetic analysis was performed using the Maximum Likelihood method based on the Tamura-Nei model in the Mega 7.0 software. The interaction of the *Y. pestis* KM2083 strain and the nematodes was studied during cultivation on a solid NGM agar medium. Nematodes were observed using microscopes Stemi-2000C (Carl Zeiss, Germany) and Axio Imager Z2 (Carl Zeiss, Germany). **Results and discussion.** It has been established that the nematodes from the Gorno-Altai high-mountain plague focus used in the work belong to the genus *Panagrolaimus*. Cultivation of nematodes on the lawn of the *Y. pestis* strain of the main subspecies of antique biovar, the 4.ANT phylogenetic line for 24 hours did not lead to a reduction in the lifespan of nematodes compared to the control sample, which indicates the absence of toxicity of the used strain towards *Panagrolaimus* nematodes. On the cuticle of nematodes, the formation of a biofilm in the genital area and tail has been noted, and accumulations of fluorescent cells of the plague pathogen observed in the digestive tract. The data obtained can indicate the ability of nematodes to carry the plague pathogen in the soil biocenosis.

Key words: plague agent, Gorno-Altai high-mountain plague focus, soil nematodes.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Marina A. Makashova, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Makashova M.A., Oglochin E.G., Sharapova N.A., Samoilov A.E., Eroshenko G.A., Kutyrev V.V. Effect of *Yersinia pestis* on the Soil Nematodes *Panagrolaimus* sp. from the Gorno-Altai High-Mountain Focus of Plague. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:127–133. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-127-133

Received 03.03.2023. Accepted 13.04.2023.

Makashova M.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7713-7959>
Oglochin E.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2955-3034>
Sharapova N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5289-7783>

Samoilov A.E., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8284-3164>
Eroshenko G.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5403-989X>
Kutyrev V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

Механизмы сохранения *Yersinia pestis* в течение длительных межэпизоотических периодов и взаимодействия возбудителя чумы с членами почвенных биоценозов остаются малоизученными. Во время эпизоотий возбудитель чумы попадает в почву из трупов павших животных, блох и их экскрементов. Одними из первых в процесс деструкции органических остатков включаются почвенные нематоды, населяющие почву в больших количествах. В связи с возможностью взаимодействия нематод с *Y. pestis* в почве актуальным является изучение их взаимоотношений и определение возможной роли почвенных нематод как резервуаров чумной инфекции. Широко известен пример ассоциации энтомопатогенных нематод *Heterorhabditis* и *Steinernema* с бактериями *Photorhabdus* и *Xenorhabdus*, которые играют ключевую роль в патогенезе и гибели насекомых, пораженных нематодами [1].

Установлено, что возбудитель чумы может оказывать патогенное воздействие на нематод, используя два различных механизма. Показано, что образование биопленки *Y. pestis* на кутикуле нематод *Caenorhabditis elegans* в области головы блокирует питание и приводит к их гибели [2, 3]. За образование биопленки у возбудителя чумы отвечает оперон *hmsHFRS*, расположенный в хромосомной области пигментации. В случае утраты этой области или потери функциональности генов оперона *hmsHFRS* за счет единичных мутаций возбудитель чумы теряет способность к биопленкообразованию [2, 3]. Также описан не зависящий от биопленки механизм гибели нематод, основанный на токсическом действии продуктов чумного микроба, накапливающихся в кишечнике круглых червей [4]. Установлено, что мутации в генах *ompT*, *y3857*, *yapH*, ассоциируемых с вирулентностью *Y. pestis*, а также в гене *y1324* белка внешней мембраны Ail и в генах *y0340*, *y1021*, *y2663*, *y3913*, *y0941*, *y4018* снижают вирулентность штаммов возбудителя чумы для *C. elegans* [4, 5]. Отсутствие в геноме штаммов *Y. pestis* плазмид pCad, pPst, pFra, напротив, не влияет на степень патогенности в отношении нематод вне зависимости от биопленкообразования [3, 4].

Существует ряд предположений о том, что зараженные возбудителем чумы нематоды участвуют в активизации эпизоотического процесса в природном очаге. Согласно гипотезе вертикальной трансмиссии нематоды – паразиты блох, зараженные *Y. pestis*, осуществляют перенос возбудителя чумы из почвенного в наземный биоценоз [6]. Рассеивание фрагментов биопленки с кутикулы *C. elegans* с последующим образованием колоний *Y. pestis* в эксперименте предполагает возможность диссеминации возбудителя чумы нематодами и в почвенном биоценозе [7].

Как правило, эксперименты по изучению влияния *Y. pestis* на круглых червей проводят на модельном объекте – нематоды *C. elegans*, в то время как данные о взаимодействии штаммов *Y. pestis* и нематод, выделенных на одном участке природного оча-

га чумы, отсутствуют. Для проведения такого эксперимента целесообразно использование недавно выделенных штаммов возбудителя чумы и нематод из эпизоотически активных природных очагов, одним из которых в настоящее время является Горно-Алтайский высокогорный очаг. Таким образом, **цель** данной работы – выявление особенностей взаимодействия *Y. pestis* с почвенными нематодами, выделенными на территории Горно-Алтайского высокогорного очага чумы.

Материалы и методы

Штаммы *Y. pestis* и нематод. В работе использован флуоресцентный штамм *Y. pestis* KM2083 с включенной в геном плазмидой pTurboGFP-B (ЗАО «Евроген», Россия), производный штамма *Y. pestis* 216 основного подвида античного биовара филогенетической линии 4.ANT, выделенного в 2017 г. от серого сурка *Marmota baibacina* в Горно-Алтайском высокогорном очаге чумы (координаты: N 49.63350°, E 89.05306°). Образцы почвы для выделения нематод были собраны в 2016 г. из норы серого сурка по методу конверта на участке с ранее зафиксированной эпизоотической активностью Горно-Алтайского высокогорного очага чумы (координаты: N 49.36537°, E 89.05073°). Для выделения нематод 1 г почвы помещали на чашку Петри с агаром NGM [NaCl (3 г), агар (17 г), пептон (2,5 г), холестерин – 5 мг/мл в этиловом спирте (1 мл), 1 М буфер KPO₄, pH 6,0 – 108,3 г KH₂PO₄, 35,6 г K₂HPO₄, H₂O до 1 литра (1 мл), 1 М MgSO₄ (1 мл), 1 М CaCl₂ (1 мл), долить дистиллированной водой до литра], с газом *Escherichia coli* OP50 и инкубировали при температуре 22 °C и влажности 60 % в климатической камере KBF 115 (Binder, Германия), наблюдая за выходом нематод из почвы на поверхность агара. Отдельных особей перемещали на новые чашки Петри с газом *E. coli* OP50. Очистку от посторонней микрофлоры проводили последовательным пересевом нематод, а также отмывкой яиц с использованием глутарового альдегида [8].

Систематическое определение нематод. Выделение генетического материала из 10 взрослых особей нематод проводили комплектом реагентов для экстракции ДНК из биологического материала «ДНК-сорб-Д» («АмплиСенс», Россия) в соответствии с инструкцией производителя. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в приборе Bio-Rad T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США) получали фрагменты гена рРНК малой субъединицы рибосомы при использовании праймеров SSU18A (5'AAAGATTAAGCCATGCATG3') и SSU26 (5'CATTCTTGGCAAATGCTTTCG3') [9] и комплекта реактивов для ПЦР (Thermo Scientific, США). Капиллярное секвенирование ампликонов выполняли на генетическом анализаторе ABI PRISM 3500xL (Applied Biosystems, США). Полученные нуклеотидные последовательности сравнивали с нуклеотидны-

ми последовательностями простейших из базы данных NCBI GenBank с помощью алгоритма BLAST. Множественное выравнивание последовательностей проводили алгоритмом MAFFT (<https://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/mafft/>), из анализа были исключены короткие последовательности. Филогенетический анализ выполняли в программе Mega 7.0 (метод Maximum Likelihood, модель Tamura-Nei с бутстреп-подкреплением 500 повторов).

Анализ влияния возбудителя чумы на почвенных нематод. Штамм возбудителя чумы культивировали на твердой питательной среде LB при 28 °C в течение 48 ч. В качестве контрольного образца в эксперименте использовали лабораторный штамм *E. coli* OP50, выращивая его при 37 °C на протяжении 24 ч. Бактериальные суспензии готовили в физиологическом растворе в концентрации 10⁹ КОЕ/мл, наносили 0,1 мл на чашку Петри (диаметр 90 мм) с агаром NGM и инкубировали при 22 °C и влажности 60 % в течение 24 ч. Затем на бактериальные газоны переносили нематод на стадии L4 в количестве 20 шт. Совместное культивирование проводили в климатической камере при 22 °C и влажности 60 %, имитируя условия почв. Через 24 ч нематод индивидуально переносили на новые чашки Петри диаметром 55 мм с газоном *E. coli* OP50 на агаре NGM под контролем стереомикроскопа Stemi-2000C (Carl Zeiss, Германия). Количество живых и погибших нематод подсчитывали ежедневно, нематоду считали мертвой при отсутствии реакции на изменение освещения и прикосновение. Образцы просматривали при использовании микроскопа Axio Imager Z2 (Carl Zeiss, Германия).

Статистический анализ. Построение графика и анализ выживаемости нематод осуществляли в программе PRISM (версия 9.5.0). Расчет выживаемости проводили методом Каплана – Мейера, для сравнения кривых выживаемости использовали логарифмический ранговый критерий (Мантела – Кокса). Кривую выживаемости экспериментального образца считали значимо отличающейся от контрольной при величине *p*-уровня значимости <0,05.

Результаты и обсуждение

Определение систематической принадлежности нематод. Из почвы норы серого сурка путем культивирования на питательной среде NGM была получена аксеническая культура свободноживущих нематод. Для установления их систематической принадлежности амплифицировали участок гена 18S рРНК, используя праймеры SSU18A и SSU26 [9], затем определяли нуклеотидную последовательность методом капиллярного секвенирования.

При сравнении полученного участка длиной 922 п.н. с имеющимися в базе данных NCBI GenBank последовательностями ДНК наибольший процент идентичности (97,79 % при 97 % покрытии последовательности) выявлен для гена РНК ма-

лой субъединицы рибосомы нематоды *Panagrolaimus* sp. 4164 (№ доступа MK301117.1) [10]. В соответствии с процентом гомологии нуклеотидной последовательности анализируемая культура нематод относится к роду *Panagrolaimus*. В целях уточнения систематической принадлежности использован набор из 23 нуклеотидных последовательностей рибосомальных генов нематод, относящихся к семейству Panagrolaimidae. Для укоренения была взята последовательность гена 18S рРНК *Strongyloides stercoralis* (№ доступа M84229.1), входящей в один инфраотряд Panagrolaimomorpha с исследуемыми нематодами [10].

По данным проведенного филогенетического анализа нуклеотидной последовательности, исследуемая нематода относится к роду *Panagrolaimus* со стопроцентной поддержкой ветви (рис. 1). Известно, что нематоды этого рода являются избирательными бактерио-детритофагами [11] и содержатся в почвах Горно-Алтайского высокогорного очага чумы в различных типах почв и биоценозов, что свидетельствует о распространенности этих нематод в очаге [12].

Особенность образования биопленки на кутикуле и анализ выживаемости нематод на газоне *Y. pestis*. Для оценки влияния возбудителя чумы на почвенных нематод проводили культивирование нематод рода *Panagrolaimus*, выделенных из почвы Горно-Алтайского высокогорного очага чумы, на газонах флуоресцентного штамма *Y. pestis* KM2083, для получения которого использовали природный штамм, выделенный на той же территории, что и нематоды. Использование организмов, полученных из одного биоценоза, приближает эксперимент к реальным природным условиям за счет адаптации организмов к одинаковым условиям обитания.

Штамм *Y. pestis* KM2083 высевали на среду NGM, менее богатую питательными веществами по сравнению с используемой для культивирования возбудителя чумы средой LB, и инкубировали при пониженной температуре 22 °C в целях имитации условий, приближенных к природным и более благоприятных для нематод. На выросшие газоны *Y. pestis* помещали нематод и оставляли на 24 ч, после чего нематод переносили на газоны с *E. coli* OP50. Инкубация нематод с возбудителем чумы в течение суток является достаточной для колонизации *C. elegans* [4].

По окончании эксперимента на кутикуле образовывалась биопленка на половых органах (рис. 2, А) и на кончике хвоста (рис. 2, В), которая не мешала нематодам свободно передвигаться по поверхности агара. Также внутри нематод в кишечном тракте наблюдали скопления групп флуоресцентных клеток *Y. pestis* (рис. 2, С). Ранее при культивировании нематод отрядов Tylenchida и Rhabditida, выделенных из почв природных очагов чумы Прикаспия (Прикаспийский песчаный, Волго-Уральский степной и Прикаспийский Северо-Западный степной очаги чумы), на газонах возбудителя чумы также

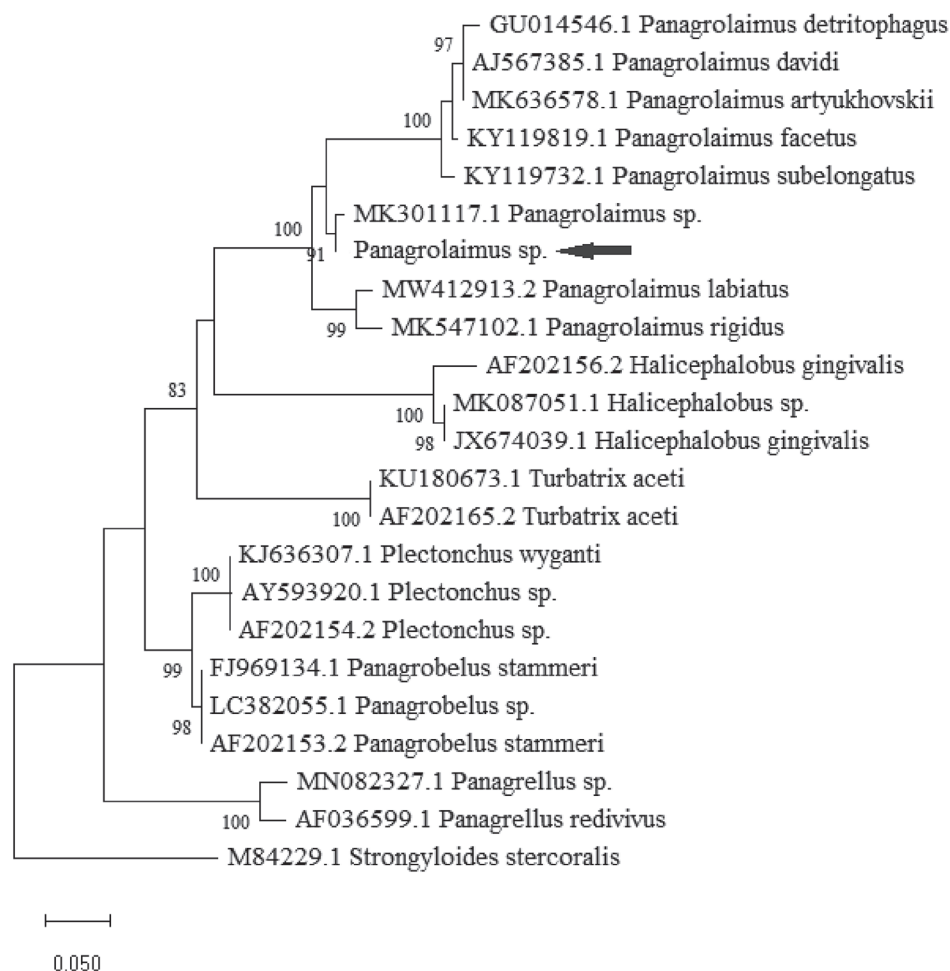


Рис. 1. Филогенетический анализ нематод *Panagrolaimus*, выделенных из почвы Горно-Алтайского высокогорного очага чумы, на основе нуклеотидной последовательности участка гена 18S рРНК (программа Mega 7.0, метод Maximum Likelihood, модель Tamura – Nei). Нуклеотидная последовательность нематоды из Горно-Алтайского высокогорного очага отмечена стрелкой. Рядом с ветвями показаны значения бутстреп-подкрепления, превышающие 75 %

Fig. 1. Phylogenetic analysis of *Panagrolaimus* nematodes isolated from the soil of the Gorno-Altai high-mountain plague focus, based on the nucleotide sequence of the 18S rRNA gene region (Mega 7.0 software, Maximum Likelihood method, Tamura-Nei model). The nucleotide sequence of the nematode from the Gorno-Altai high-mountain focus is marked with an arrow. Bootstrap reinforcement values greater than 75 % are shown next to the branches

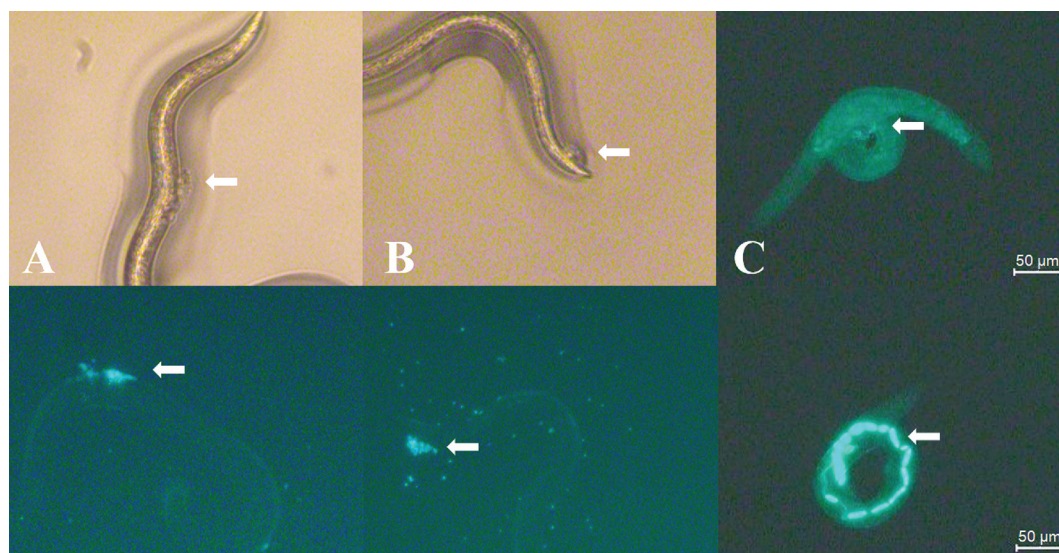


Рис. 2. Скопления клеток флуоресцентного штамма *Y. pestis* KM2083 в виде биопленки на вульве (А) и хвосте (В) нематод *Panagrolaimus* sp., и групп клеток *Y. pestis* внутри кишечного тракта нематоды (С). Микроскоп Axio Imager Z2 (Carl Zeiss, Германия)

Fig. 2. Clusters of cells of the fluorescent *Y. pestis* strain KM2083 in the form of a biofilm on the vulva (A) and tail (B) of the nematode *Panagrolaimus* sp., and groups of *Y. pestis* cells inside the intestinal tract of the nematode (C). Microscope Axio Imager Z2 (Carl Zeiss, Germany)

наблюдали образование биопленки на половых органах нематод [7]. В качестве одного из морфологических проявлений, характерных для инфицированных возбудителем чумы нематод, было описано вздутие и опухание хвоста [4]. Возможно, что образование биопленки на хвосте, выявленное в настоящем исследовании, связано с этим эффектом, а именно со способностью клеток *Y. pestis* к адгезии в этой об-

ласти. Во многих исследованиях обращается внимание на образование биопленки на головной области *C. elegans*, последствием которого является гибель нематоды [3, 13], однако в данном исследовании для нематод *Panagrolaimus* этого явления не наблюдали.

По результатам изучения выживаемости нематод *Panagrolaimus* sp., культивированных на газоне штамма *Y. pestis* KM2083, установлено отсутствие

влияния штамма возбудителя чумы на продолжительность жизни нематод. Об этом свидетельствует p -уровень значимости, равный 0,35 и значительно превышающий допустимый уровень ($p < 0,05$), что указывает на отсутствие значимых статистических различий между кривыми выживания контрольного (нематоды культивированы на газоне *E. coli* OP50) и экспериментального (нематоды культивированы на газоне *E. coli* OP50) образцов (рис. 3).

По данным литературы, при культивировании *C. elegans* N2 в течение 24 ч на газоне штамма *Y. pestis* KIM5, лишенного оперона *hmsHFRS*, с последующим переносом нематод на газон *E. coli* OP50 к 8-му дню эксперимента большинство нематод погибало. При увеличении времени культивирования нематод на газоне *Y. pestis* KIM5 до 8 суток скорость гибели нематод оставалась такой же, время гибели 50 % особей *C. elegans* N2 составляло $(3,63 \pm 0,27)$ дня [4]. Аналогичную динамику гибели *C. elegans* N2 наблюдали при непрерывном культивировании в течение 10 суток на газоне штамма *Y. pestis* KIM8-E и его производных, лишенных оперона *hmsHFRS* [5]. В обеих работах подавляющее большинство инфицированных возбудителем чумы нематод погибали к 7–10-му дню, в то время как на момент окончания нашего эксперимента более 50 % особей оставались жизнеспособными, что может свидетельствовать об отсутствии токсического влияния возбудителя чумы либо о незначительном влиянии на нематод. Показано, что при питании на бактериальных колониях почвенные нематоды могут распространять бактерии во время передвижения как при испражнении непереваренных бактериальных клеток, так и посредством отсоединения клеток, прилипших к поверхности тела червя [14]. Учитывая высокую долю жизнеспособных нематод после контакта с *Y. pestis*, различные механизмы диссеминации бактериальных клеток круглыми червями, а также высокую подвижность нематод (скорость движения *C. elegans* N2 на питательной среде

колеблется от $[31 \pm 4]$ мкм/с в присутствии пищи до $[219 \pm 29]$ мкм/с при ее отсутствии [15]), можно предположить, что нематоды достаточно активно распространяют *Y. pestis* в почвенном субстрате.

Для выяснения причин полученных различий в воздействии возбудителя чумы на почвенных нематод с данными литературы нами проведена оценка структурно-функционального состояния известных генов, предположительно участвующих в токсическом механизме гибели нематод, в геноме используемого флуоресцентного штамма *Y. pestis* KM2083. При сравнении последовательностей этих генов *ompT* (*ycsA*), *y3857*, *yapH*, *y1021*, *y0340*, *y2663*, *y3913*, *y0941*, *y4018* [4, 5] по геному *Y. pestis* KIM10+ (ID NCBI GenBank: NC 004088.1) с полногеномной последовательностью штамма *Y. pestis* KM2083 единичных замен нуклеотидов, инсерций или делеций в них не обнаружено.

Используемый в этой работе штамм *Y. pestis* KM2083 относится к штаммам основного подвида античного биовара филогенетической линии 4.ANT, для которой характерно присутствие в составе генома плазмиды rTP33 [16–18]. При изучении влияния плазмиды rTP33 на эффективность биопленкообразования в блохах выявлено увеличение частоты образования и размера биопленки [19]. В результате проведенного ранее структурного анализа этой плазмиды установлено, что у части последовательностей выявлен уровень гомологии 46–76 % с участками генов фагов бактерий-симбионтов (рода *Photorhabdus*, *Xenorhabdus* и *Sodalis*) энтомопатогенных нематод [18]. В связи с этим наиболее вероятно, что внедрение фага в клетку предковой формы *Y. pestis* филогенетической линии 4.ANT произошло во время нахождения бактерий внутри круглых червей, что также косвенно подтверждает отсутствие выраженного токсического действия на нематод.

Очевидно, что сохранение генов, участвующих в образовании биопленки, необходимо для выживания возбудителя в природных очагах чумы, так как без этой способности штаммы *Y. pestis* не смогут эффективно использовать эктопаразитов для трансмиссии инфекции из-за отсутствия образования блока в преджелудке блох. Кроме того, образование биопленки возбудителя чумы на поверхности тела нематод и сохранение бактериальных клеток в пищеварительном тракте может приводить как к распространению бактерий нематодами в пределах почвенного биоценоза, так и к выносу в наземный биоценоз посредством инфицирования *Y. pestis* свободноживущих бактериоядных на личиночной стадии энтомопаразитических нематод – паразитов блох [6].

Таким образом, в результате исследования свободноживущих нематод, выделенных из почвы Горно-Алтайского высокогорного очага, определена их систематическая принадлежность к роду *Panagrolaimus*. При изучении влияния культивирования нематод этого рода на газоне штамма *Y. pestis* KM2083 филогенетической линии 4.ANT продолжи-

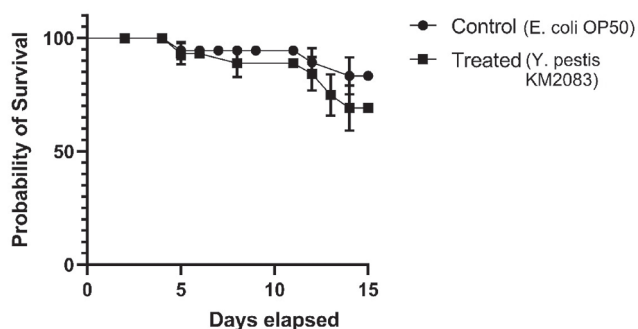


Рис. 3. Выживаемость нематод *Panagrolaimus* sp. при культивировании на газоне *Y. pestis* KM2083 (в течение 24 ч) с последующим переносом на газон *E. coli* OP50. В качестве контрольного образца использованы нематоды, на протяжении всего периода времени культивированные на газоне *E. coli* OP50

Fig. 3. Survivability of nematodes *Panagrolaimus* sp. when cultivated on the lawn of *Y. pestis* KM2083 (for 24 hours) with subsequent transfer to the lawn of *E. coli* OP50. Nematodes cultivated on the lawn of *E. coli* OP50 throughout the entire time period were used as a control sample

тельность жизни *Panagrolaimus* не отличалась от таковой у особей, культивированных на газоне *E. coli* OP50. При микроскопии образцов на кутикуле нематод отмечали образование биопленки возбудителя чумы в области хвоста и половых органов нематод, в то время как в кишечнике наблюдали конгломераты и единичные клетки *Y. pestis*. Более длительная продолжительность жизни нематод, выявленная в этой работе, по сравнению с данными по совместному культивированию модельных нематод *C. elegans* на газонах штаммов возбудителя чумы, может свидетельствовать о наличии коадаптаций организмов, выделенных из одного биоценоза, и возможной роли нематод как в распространении клеток *Y. pestis* в пределах почвенного биоценоза, так и в выносе клеток бактерий в наземную экосистему согласно гипотезе вертикальной трансмиссии. Дальнейшее изучение взаимодействий возбудителя чумы с нематодами, в том числе влияния на продолжительность жизни круглых червей и возможности сохранения бактериальных клеток в нематодах, позволит оценить роль нематод в жизненном цикле *Y. pestis* и в инициации эпизоотического процесса в природных очагах чумы.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

- Goodrich-Blair H., Clarke D.J. Mutualism and pathogenesis in *Xenorhabdus* and *Photorhabdus*: two roads to the same destination. *Mol. Microbiol.* 2007; 64(2):260–8. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2007.05671.x.
- Darby C., Hsu J.W., Ghorri N., Falkow S. *Caenorhabditis elegans*: plague bacteria biofilm blocks food intake. *Nature*. 2002; 417(6886):243–44. DOI: 10.1038/417243a.
- Ерошенко Г.А., Видяева Н.А., Куклева Л.М., Кошель Е.И., Одинокоев Г.Н., Шавина Н.Ю., Князева Т.В., Мокроусова Т.В., Краснов Я.М., Анисимова Л.В., Новичкова Л.А., Ерохин П.С., Бойко А.В., Кутырев В.В. Изучение образования биопленки у беспиgmentных и бесплазмидных мутантов штамма *Yersinia pestis* на биотических поверхностях в условиях *in vitro* и *in vivo*. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012; 3:45–9. DOI: 10.21055/0370-1069-2012-3-45-49.
- Styer K.L., Hopkins G.W., Bartra S.S., Plano G.V., Frothingham R., Aballay A. *Yersinia pestis* kills *Caenorhabditis elegans* by a biofilm-independent process that involves novel virulence factors. *EMBO Rep.* 2005; 6(10):992–7. DOI: 10.1038/sj.embor.7400516.
- Bartra S.S., Styer K.L., O'Bryant D.M., Nilles M.L., Hinnebusch B.J., Aballay A., Plano G.V. Resistance of *Yersinia pestis* to complement-dependent killing is mediated by the Ail outer membrane protein. *Infect. Immun.* 2008; 76(2):612–2. DOI: 10.1128/IAI.01125-07.
- 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.
- Кошель Е.И., Ерошенко Г.А., Видяева Н.А., Анисимова Л.В., Новичкова Л.А., Кутырев В.В. Особенности образования биопленки у штаммов *Yersinia pestis* основного и не основных подвидов. *Инфекционные болезни*. 2012; 10(S1):201.
- Brenner S. The genetics of *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*. 1974; 77(1):71–94. DOI: 10.1093/genetics/77.1.71.
- Blaxter M.L., De Ley P., Garey J.R., Liu L.X., Scheldeman P., Vierstraete A., Vanfleteren J.R., Mackey L.Y., Dorris M., Frishe L.M., Vida J.T., Thomas W.K. A molecular evolutionary framework for the phylum Nematoda. *Nature*. 1998; 392(6671):71–5. DOI: 10.1038/32160.
- Holterman M., Schratzberger M., Helder J. Nematodes as evolutionary commuters between marine, freshwater and terrestrial habitats. *Biol. J. Linn. Soc.* 2019; 128(3):756–67. DOI: 10.1093/biolinnean/blz107.
- Гагарин В.Г. Свободноживущие нематоды пресных вод России и сопредельных стран: Фауна и пути ее формирования, экология, таксономия, филогения. М.: Наука; 2001. 170 с.
- Сушук А.А., Матвеева Е.М., Калинин Д.С., Юркевич М.Г. Сообщества почвенных нематод типичных биоценозов Республики Алтай. *Зоологический журнал*. 2022; 101(10):1083–95. DOI: 10.31857/S0044513422100129.
- Tan L., Darby C. *Yersinia pestis* YrbH is a multifunctional protein required for both 3-deoxy-D-manno-oct-2-ulosonic acid biosynthesis and biofilm formation. *Mol. Microbiol.* 2006; 61(4):861–70. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05265.x.
- Thutupalli S., Uppaluri S., Constable G.W., Levin S.A., Stone H.A., Tarnita C.E., Brangwynne C.P. Farming and public goods production in *Caenorhabditis elegans* populations. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2017; 114(9):2289–94. DOI: 10.1073/pnas.1608961114.
- Ramot D., Johnson B.E., Berry T.L. Jr, Carnell L., Goodman M.B. The parallel worm tracker: a platform for measuring average speed and drug-induced paralysis in nematodes. *PLoS One*. 2008; 3(5):e2208. DOI: 10.1371/journal.pone.0002208.
- Балахонов С.В., Ценджаев С., Эрдэнэбат А. Новые плазмидовары штаммов возбудителя чумы, изолированных в Монголии. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 1991; 11:27–9.
- Оглодин Е.Г., Ерошенко Г.А., Куклева Л.М., Одинокоев Г.Н., Гусева Н.П., Бугоркова С.А., Кутырев В.В. Структурно-функциональный анализ криптических плазмид штаммов *Yersinia pestis* из двух природных очагов чумы России. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 4:82–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-4-82-85.
- Афанасьев М.В., Балахонов С.В., Токмакова Е.Г., Половинкина В.С., Сидорова Е.А., Синьков В.В. Анализ нуклеотидной последовательности криптической плазмиды rTP33 *Yersinia pestis* из Тувинского природного очага чумы. *Генетика*. 2016; 52(9):1012–20. DOI: 10.7868/S0016675816090022.
- Базанова Л.П., Токмакова Е.Г., Воронова Г.А., Балахонов С.В. Влияние плазмидного состава *Yersinia pestis* на образование биопленки в организме блох с разной векторной активностью. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018; 2:76–83.

References

- Goodrich-Blair H., Clarke D.J. Mutualism and pathogenesis in *Xenorhabdus* and *Photorhabdus*: two roads to the same destination. *Mol. Microbiol.* 2007; 64(2):260–8. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2007.05671.x.
- Darby C., Hsu J.W., Ghorri N., Falkow S. *Caenorhabditis elegans*: plague bacteria biofilm blocks food intake. *Nature*. 2002; 417(6886):243–44. DOI: 10.1038/417243a.
- Eroshenko G.A., Vidyayeva N.A., Kukleva L.M., Koshel' E.I., Odiokov G.N., Shavina N.Yu., Knyazeva T.V., Mokrousova T.V., Krasnov Y.M., Anisimova L.V., Novichkova L.A., Erokhin P.S., Boiko A.V., Kutyrev V.V. [Studies of biofilm formation in non-pigmented and plasmid-deprived mutants of *Yersinia pestis* on biotic surfaces, *in vivo* and *in vitro* conditions]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2012; (3):45–9. DOI: 10.21055/0370-1069-2012-3-45-49.
- Styer K.L., Hopkins G.W., Bartra S.S., Plano G.V., Frothingham R., Aballay A. *Yersinia pestis* kills *Caenorhabditis elegans* by a biofilm-independent process that involves novel virulence factors. *EMBO Rep.* 2005; 6(10):992–7. DOI: 10.1038/sj.embor.7400516.
- Bartra S.S., Styer K.L., O'Bryant D.M., Nilles M.L., Hinnebusch B.J., Aballay A., Plano G.V. Resistance of *Yersinia pestis* to complement-dependent killing is mediated by the Ail outer membrane protein. *Infect. Immun.* 2008; 76(2):612–2. DOI: 10.1128/IAI.01125-07.
- Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Popov N.V., Vidyayeva N.A., Konnov N.P. [Molecular mechanisms of interaction between the plague pathogen and invertebrates]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]*. 2009; (4):6–13.
- Koshel' E.I., Eroshenko G.A., Vidyayeva N.A., Anisimova L.V., Novichkova L.A., Kutyrev V.V. [Features of biofilm formation in strains of *Yersinia pestis* of the main and non-main subspecies]. *Infektsionnye Bolezni [Infectious Diseases]*. 2012; 10(S1):201.
- Brenner S. The genetics of *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*. 1974; 77(1):71–94. DOI: 10.1093/genetics/77.1.71.
- Blaxter M.L., De Ley P., Garey J.R., Liu L.X., Scheldeman P., Vierstraete A., Vanfleteren J.R., Mackey L.Y., Dorris M., Frishe L.M., Vida J.T., Thomas W.K. A molecular evolutionary framework for the phylum Nematoda. *Nature*. 1998; 392(6671):71–5. DOI: 10.1038/32160.

10. Holterman M., Schratzberger M., Helder J. Nematodes as evolutionary commuters between marine, freshwater and terrestrial habitats. *Biol. J. Linn. Soc.* 2019; 128(3):756–67. DOI: 10.1093/biolinnean/blz107.
11. Gagarin V.G. [Free-Living Nematodes of Fresh Waters of Russia and Neighboring Countries: Fauna and Ways of Its Formation, Ecology, Taxonomy, Phylogeny]. Moscow: Nauka; 2001. 170 p.
12. Sushchuk A.A., Matveeva E.M., Kalinkina D.S., Yurkevich M.G. Communities of soil nematodes of typical biocenoses in the Republic of Altai. *Zoologicheskyy Zhurnal [Zoological Journal]*. 2022; 101(10):1083–95. DOI: 10.31857/S0044513422100129.
13. Tan L., Darby C. *Yersinia pestis* YrbH is a multifunctional protein required for both 3-deoxy-D-manno-oct-2-ulosonic acid biosynthesis and biofilm formation. *Mol. Microbiol.* 2006; 61(4):861–70. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05265.x.
14. Thutupalli S., Uppaluri S., Constable G.W., Levin S.A., Stone H.A., Tarnita C.E., Brangwynne C.P. Farming and public goods production in *Caenorhabditis elegans* populations. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2017; 114(9):2289–94. DOI: 10.1073/pnas.1608961114.
15. Ramot D., Johnson B.E., Berry T.L. Jr, Carnell L., Goodman M.B. The parallel worm tracker: a platform for measuring average speed and drug-induced paralysis in nematodes. *PLoS One.* 2008; 3(5):e2208. DOI: 10.1371/journal.pone.0002208.
16. Balakhonov S.V., Tsendzhav S., Erdenebat A. [New plasmidovars of plague pathogen strains isolated in Mongolia]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]*. 1991; (11):27–9.
17. Oglodin E.G., Eroshenko G.A., Kukleva L.M., Odinkov G.N., Guseva N.P., Bugorkova S.A., Kutyrev V.V. [Structural-functional analysis of cryptic plasmids in *Yersinia pestis* strains from two natural plague foci of Russia]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2015; (4):82–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-4-82-85.
18. Afanas'ev M.V., Balakhonov S.V., Tokmakova E.G., Polovinkina V.S., Sidorova E.A., Sin'kov V.V. [Analysis of the nucleotide sequence of *Yersinia pestis* cryptic plasmid pTP33 from the Tuva natural plague focus]. *Genetika [Genetics]*. 2016; 52(9):1012–20. DOI: 10.7868/S0016675816090022.
19. Bazanova L.P., Tokmakova E.G., Voronova G.A., Balakhonov S.V. [Effect of *Yersinia pestis* plasmid composition on biofilm formation in fleas with different vector activity]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2018; (2):76–83.

Authors:

Makashova M.A., Oglodin E.G., Sharapova N.A., Eroshenko G.A., Kutyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Samoilov A.E. Research Institute of Systems Biology and Medicine. 18, Naychny Proezd St., Moscow, 117246, Russian Federation. E-mail: info@sysbiomed.ru.

Об авторах:

Макашова М.А., Оглодин Е.Г., Шаранова Н.А., Ерошенко Г.А., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Самойлов А.Е. Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины. Российская Федерация, 117246, Москва, Научный проезд, 18. E-mail: info@sysbiomed.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-134-139

УДК 616.98:578.834.1:614.48

Д.Н. Масыкин¹, А.Е. Алферов¹, С.Г. Кикоть², И.А. Андрощук¹, В.Б. Кириллов¹, С.Л. Кириллова¹,
Е.А. Ковальчук¹, М.А. Котов³, В.А. Лопота⁴, И.Г. Рудой⁵, Н.Г. Соловьев³, А.М. Сорока⁵,
В.В. Труфанова¹, Н.Я. Чепуренков¹, А.Н. Шемякин³, М.Ю. Якимов³, С.В. Борисевич¹

Обеззараживание поверхностей, загрязненных коронавирусом SARS-CoV-2, ультрафиолетовым излучением ртутной лампы низкого давления

¹ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Сергиев Посад, Российская Федерация; ²Управление начальника войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных Сил Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; ³ФГБУН «Институт проблем механики им. А.Ю. Ишлinskого» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация; ⁴ФГАНУ «Центральный научно-исследовательский и опытно-конструкторский институт робототехники и технической кибернетики», Санкт-Петербург, Российская Федерация; ⁵Инновационная научно-технологическая компания «ПроТек», Москва, Российская Федерация

Целью работы явилось определение эффективных ультрафиолетовых (УФ) доз, необходимых для обеззараживания загрязненных коронавирусом SARS-CoV-2 поверхностей, при использовании ртутной лампы низкого давления. **Материалы и методы.** Для проведения оперативной дезинфекции поверхностей использован специально разработанный источник УФ-излучения мощностью 7,5 Вт с длиной волны 254 нм в форме портативного фонаря, который обладает высокой эффективностью выхода УФ-излучения и возможностью длительной работы в автономном режиме от компактной батареи. В исследованиях использовали суспензионную культуру коронавируса SARS-CoV-2 с биологической активностью $5,3 \cdot 10^6$ БОЕ/мл. Объектами тестирования служили пластиковые чашки Петри (одноразовые) и офисная бумага (марка С, плотность 80 г/м²). **Результаты и обсуждение.** Определены дозы УФ-излучения, обеспечивающие дезинфекцию поверхностей, загрязненных возбудителем COVID-19, с эффективностью от 99,0 % (бумага) до 99,95 % (пластик). Полученные результаты позволяют рекомендовать портативный УФ-облучатель для использования в практике профилактических мероприятий по борьбе с распространением заболевания, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: дезинфекция, коронавирус SARS-CoV-2, УФ-излучение.

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

Для цитирования: Масыкин Д.Н., Алферов А.Е., Кикоть С.Г., Андрощук И.А., Кириллов В.Б., Кириллова С.Л., Ковальчук Е.А., Котов М.А., Лопота В.А., Рудой И.Г., Соловьев Н.Г., Сорока А.М., Труфанова В.В., Чепуренков Н.Я., Шемякин А.Н., Якимов М.Ю., Борисевич С.В. Обеззараживание поверхностей, загрязненных коронавирусом SARS-CoV-2, ультрафиолетовым излучением ртутной лампы низкого давления. Проблемы особо опасных инфекций. 2023; 2:134–139. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-134-139

Поступила 31.08.2022. Отправлена на доработку 23.01.2023. Принята к публ. 19.05.2023.

D.N. Masyakin¹, A.E. Alferov¹, S.G. Kikot'², I.A. Androshchuk¹, V.B. Kirillov¹, S.L. Kirillova¹,
E.A. Koval'chuk¹, M.A. Kotov³, V.A. Lopota⁴, I.G. Rudoy⁵, N.G. Solov'ev³, A.M. Soroka⁵,
V.V. Trufanova¹, N.Ya. Chepurenkov¹, A.N. Shemyakin³, M.Yu. Yakimov³, S.V. Borisevich¹

Disinfection of Surfaces Contaminated with SARS-CoV-2 Coronavirus by UV Radiation of Low-Pressure Mercury-Vapour Lamp

¹48th Central Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Possad, Russian Federation;

²Directorate of the Chief of Radiation, Chemical and Biological Protection Troops of the Armed Forces of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

³Ishlinsky Institute for Problems in Mechanics of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation;

⁴Russian State Scientific Centre for Robotics and Technical Cybernetics, Saint-Petersburg, Russian Federation;

⁵Innovative Scientific and Technological Company "ProTech", Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of the work was to determine the effective ultraviolet (UV) doses required for the disinfection of surfaces contaminated with the SARS-CoV-2 coronavirus using a low-pressure mercury lamp. **Materials and methods.** To carry out prompt disinfection of surfaces, a specially designed source of UV radiation with a power of 7.5 W at a wavelength of 254 nm in the form of a portable flashlight was employed, which has a high efficiency of UV radiation output and the possibility of long-term autonomous operation from a compact battery. In the studies, a suspension culture of the SARS-CoV-2 coronavirus with biological activity of $5.3 \cdot 10^6$ PFU/ml was used. The objects of testing were plastic Petri dishes (disposable) and office paper (grade C, density 80 g/m²). **Results and discussion.** Doses of UV radiation that provide disinfection of surfaces contaminated with the COVID-19 pathogen with an efficiency of 99.0 % (paper) to 99.95 % (plastic) have been determined. The results obtained make it possible to recommend a portable UV irradiator for use in the practice of preventive measures to combat the spread of the disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus.

Key words: disinfection, SARS-CoV-2 coronavirus, UV radiation.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

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

Citation: Masyakin D.N., Alferov A.E., Kikot' S.G., Androshchuk I.A., Kirillov V.B., Kirillova S.L., Koval'chuk E.A., Kotov M.A., Lopota V.A., Rudoy I.G., Solov'ev N.G., Soroka A.M., Trufanova V.V., Chepurenkov N.Ya., Shemyakin A.N., Yakimov M.Yu., Borisevich S.V. Disinfection of Surfaces Contaminated with SARS-CoV-2 Coronavirus by UV Radiation of Low-Pressure Mercury-Vapour Lamp. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:134–139. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-134-139

Received 31.08.2022. Revised 23.01.2023. Accepted 19.05.2023.

Androshchuk I.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8993-3151>

Kirillov V.B., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2916-0668>

Kirillova S.L., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1245-9225>

Koval'chuk E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7279-196X>

Kotov M.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5523-0300>

Lopota V.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8342-1967>

Yakimov M.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0877-7637>

Borisevich S.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19, достигшее согласно определению Всемирной организации здравоохранения уровня пандемии, вошло в историю как чрезвычайная ситуация мирового масштаба и привлекло к себе внимание специалистов здравоохранения и населения во всех странах. Основными путями распространения COVID-19 являются воздушно-капельный и контактный. Важной особенностью коронавируса SARS-CoV-2 является достаточно продолжительное (от 8–10 часов до нескольких суток) сохранение его жизнеспособности в воздухе и на различных поверхностях [1–5].

Возможность инактивации вируса SARS-CoV-2 с помощью различных химических реагентов [6, 7], а также физических методов воздействия, прежде всего ультрафиолетовым (УФ) излучением [3], была показана в течение 2020 г.

Воздействие УФ-излучением диапазона 220–290 нм является хорошо известным и эффективным способом деструкции всех биологических патогенов (бактерий, вирусов, спор и т.д.) [8, 9].

Эксперименты по воздействию УФ-излучением на представителя семейства коронавирусов (вирус мышинного гепатита, murine hepatitis virus [MHV] coronavirus) были проведены впервые в 1978 г. Для выживаемости 10,0 и 0,1 % вирусной популяции УФ-дозы составили 1,5 и 5 мДж/см² соответственно [10].

Спустя 10 лет было выявлено, что воздействие излучения ртутной лампы низкого давления (РЛНД) с длиной волны 254 нм и мощностью 15 Вт на расположенные в 1 м от излучателя чашки Петри диаметром 9 см с образцами коронавирусов животных обеспечивает за 15 минут уровень дезинфекции выше 99,9 % [11]. Оценка УФ-дозы для этих условий составила около 200 мДж/см² [10]. Параметры облучения для инактивации MHV в аэрозолях при использовании РЛНД оказались достаточно низкими: выживаемость 12,2 % соответствовала вирулицидной дозе 0,6 мДж/см² [12].

Исследования УФ-дезинфекции, которая может быть как эффективной, так и технологичной, активно проводились в 2020 г. с вирусом SARS-CoV-2. Применялось не только излучение РЛНД с длиной волны 254 нм [13–15], но и более «экзотические» источники света УФ-диапазона, включая светодиоды с длиной волны 280 нм [16] и эксимерную лампу с длиной волны излучения 222 нм [17]. Для одного и того же уровня дезинфекции (99,9 %) был отмечен значительный разброс использованных доз: от 5 до 6 мДж/см² [13], 20 мДж/см² [15] и даже 1000 мДж/см² [14].

Значительное расхождение указанных результатов может иметь разные причины. Вероятно, здесь необходимо учитывать корректность определения интенсивности УФ-излучения и, прежде всего, методику, надежность и точность определения выживаемости вирусов (с учетом изменения их титра со временем безотносительно к облучению и обнаруженной зависимости результатов от влажности образцов) [13]. Необходимо учитывать возможную зависимость величины эффективной УФ-дозы от конкретного штамма вируса. Так, для облучения коронавирусов человека α -HCoV-229E и β -HCoV-OC43 на длине волны 222 нм эффективные дозы отличаются в 1,5 раза [18], при этом для близкого по генотипу к SARS-CoV-2 коронавируса β -HCoV-OC43 эффективная УФ-доза оказалась втрое ниже, чем для SARS-CoV-2 [17]. Кроме того, существенное влияние на результаты дезинфекции может оказывать состояние поверхности-носителя облучаемого биологического объекта.

Следует отметить, что за последние годы РЛНД кардинально увеличили свою экологическую безопасность за счет применения в качестве источника атомов ртути ртутной амальгамы с пренебрежительно малым давлением паров ртути при комнатной температуре.

Целью работы явилось определение эффективных УФ-доз, необходимых для обеззараживания контаминированных коронавирусом SARS-CoV-2 поверхностей, при использовании ртутной лампы низкого давления.

Материалы и методы

В экспериментах использовался специально разработанный источник УФ-излучения на основе компактной U-образной РЛНД (Osram Puritec HNS S/E 7W 2G7 с электронным балластом). Мощность, потребляемая лампой от сети, не превышала 7,5 Вт. Для эффективного сбора и формирования направленности вирулицидного излучения в сторону облучаемых образцов лампа устанавливалась в полости из материала с высоким (не менее 90 %) коэффициентом диффузного отражения. Излучение выводилось из полости через круглое торцевое отверстие диаметром 97 мм при длине полости 130 мм. Взаимное расположение УФ-излучателя и облучаемого объекта, находящегося в ходе исследования на расстоянии h от выходной апертуры источника, показано на рис. 1. Вследствие многократных отражений от диффузно отражающей поверхности пространственное распределение интенсивности УФ-излучения было

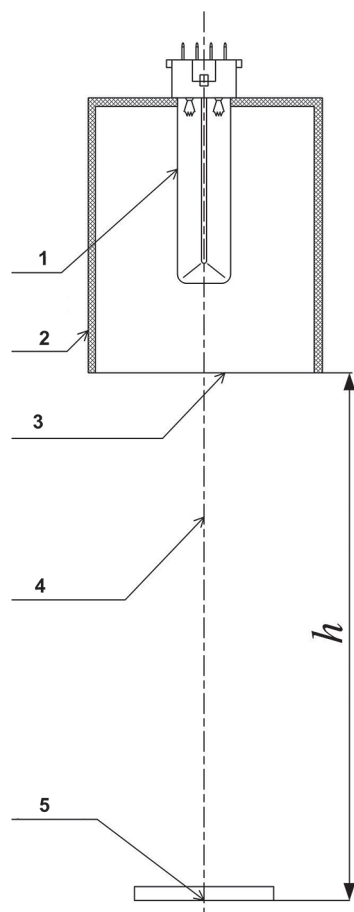


Рис. 1. Взаимное расположение вирулицидного излучателя и облучаемого объекта:

1 – УФ-лампа; 2 – диффузный отражатель; 3 – выходная апертура; 4 – оптическая ось; 5 – образец

Fig. 1. Mutual arrangement of the virucidal emitter and the irradiated object:

1 – UV lamp; 2 – diffuse reflector; 3 – output aperture; 4 – optical axis; 5 – sample

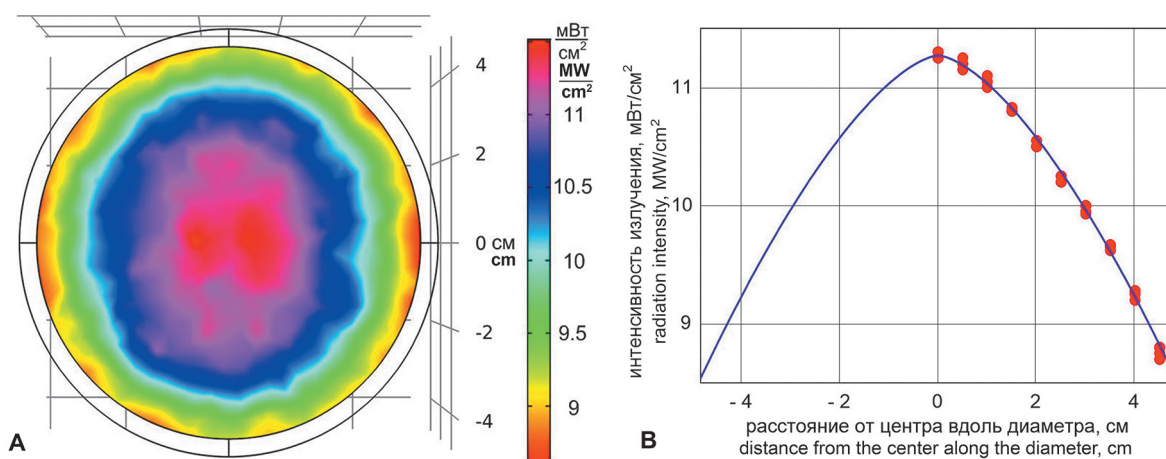


Рис. 2. Распределение интенсивности УФ-излучения РЛНД:

А – результаты распределения интенсивности УФ-излучения, полученные путем математического моделирования методом лучевой оптики; В – результаты измерения интенсивности УФ-излучения вдоль двух взаимно перпендикулярных диаметров

Fig. 2. Intensity distribution of the UV radiation of the low-pressure mercury lamp:

А – the results of the intensity distribution of the UV radiation obtained by mathematical modeling using the method of ray optics; В – the results of intensity measuring of the UV radiation along two mutually perpendicular diameters

гладким и однородным в плоскости выходной апертуры и при распространении в направлении облучаемых образцов. Изменение интенсивности излучения в плоскости выходной апертуры составило не более 6 % относительно среднего значения при полной мощности потока излучения 715 мВт, с которой проводились исследования.

Разработка портативного излучателя проводилась с учетом требований к медицинским изделиям и электробезопасности в соответствии с п. 2.7 Руководства Р 3.5.1904-04, утвержденного и введенного в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 04.03.2004.

Распределение интенсивности излучения на длине волны 254 нм в плоскости выходной апертуры источника излучения, а также экспериментально определенный радиальный профиль интенсивности УФ-излучения представлены на рис. 2 (А и В соответственно).

Некоторая неоднородность распределения интенсивности УФ-излучения (рис. 2, А) обусловлена погрешностью расчета при ограниченной доступной вычислительной мощности.

На рис. 2, В точками показаны результаты измерения интенсивности УФ-излучения вдоль двух взаимно перпендикулярных диаметров в зависимости от расстояния от оптической оси, проходящей через центр апертуры источника света. Кривая представляет собой полиномиальную интерполяцию результатов измерений, дающую усредненный осесимметричный профиль распределения интенсивности. Данные приведены для полной мощности потока УФ-излучения через выходную апертуру 715 мВт, с которой и проводились представленные далее эксперименты (оптимизация геометрии полости и ис-

пользуемых материалов позволила реализовать максимальную мощность выводимого через открытый торец излучения до 1 Вт). По результатам измерений можно сделать вывод, что интенсивность УФ-излучения в плоскости выходной апертуры полости изменяется не более чем на 5–6 % относительно среднего значения. Таким образом, распределение интенсивности УФ-излучения на выходе разработанного источника с хорошей точностью можно считать однородным.

На рис. 3 представлена зависимость интенсивности УФ-излучения на длине волны 254 нм на оптической оси, проходящей через центры источника излучения и облучаемых образцов, от расстояния h от выходной апертуры источника до плоскости расположения облучаемых образцов. На рис. 3 представлены результаты для расстояния h не более 30 см (А) и от 30 до 90 см (В) соответственно. Точки на графиках отражают измеренные значения, кривые – результат математического моделирования.

Точность измерений интенсивности УФ-излучения (5 %) обеспечивалась процедурой калибровки и проверки используемых приборов, а также результатами математического моделирования разработанного источника вирулицидного излучения, приводящими к зависимости интенсивности бактерицидного излучения от расстояния, совпадающей с результатами измерений (рис. 3), которые были использованы для определения доз УФ-излучения в экспериментах. Облучение образцов проводилось с расстояний, которые многократно превосходили их поперечные размеры, то есть интенсивность УФ-излучения на любом участке образца с высокой точностью совпадала с его интенсивностью на оси симметрии нашего цилиндрического излучателя.

Контаминации подвергали поверхности тест-объектов двух типов: пластиковые чашки Петри (одноразовые) и офисную бумагу (марка С, плотность 80 г/м²). Площадь контаминации составила: для пластика – 25 см², для бумаги – 4 см².

Объем вирусной суспензии, наносимой на поверхность тест-объекта, составил: для пластика – 0,10 мл, для бумаги – 0,05 мл. На пластиковой поверхности указанный объем равномерно распределяли стеклянным шпателем. На бумаге равномерность

нанесения достигалась при помощи автоматической пипетки NEO P100N.

Исходная биологическая активность вируса составила $5,3 \cdot 10^4$ БОЕ/мл.

Уровень контаминации определяли во флаконах с монослоем суточного возраста клеток Vero C1008 методом негативных колоний под агаровым покрытием и выражали в бляшкообразующих единицах (БОЕ). Для проведения расчетов использовали метод последовательных десятикратных разведений полученных проб. Уровни инициальной и остаточной контаминации тест-объектов, выраженные в БОЕ/см², рассчитывали в соответствии с Руководством Р 4.2.3676-20 «Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности», утвержденным и введенным в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 12.12.2020.

Результаты и обсуждение

Результаты определения уровней контаминации коронавирусом SARS-CoV-2 тест-объектов до и после воздействия на них облучения, создаваемого УФ-фонарем с расстояния 25 и 70 см, представлены в табл. 1 и 2.

Анализ данных этих таблиц позволяет сделать вывод, что УФ-облучение с расстояния 25 см при экспозиции 60 с приводит к полной инаktivации коронавируса на пластиковых и бумажных поверхностях с исходным уровнем контаминации порядка $n \cdot 10^4$ БОЕ/см².

При использовании УФ-фонаря на расстоянии 70 см от поверхности тест-объектов с экспозицией 90 с наблюдались остаточные уровни контаминации. Эти уровни составили: для пластиковой поверхности – 1,8 БОЕ/см², для бумажной – 2,5 БОЕ/см².

С использованием данных, представленных в табл. 1 и 2, рассчитана степень обеззараживания пластиковых и бумажных поверхностей с коронавирусом SARS-CoV-2 в зависимости от дозы (расстояние – время) облучения, создаваемой УФ-фонарем. Под степенью обеззараживания тест-объектов, контаминированных тест-вирусом, следует пони-

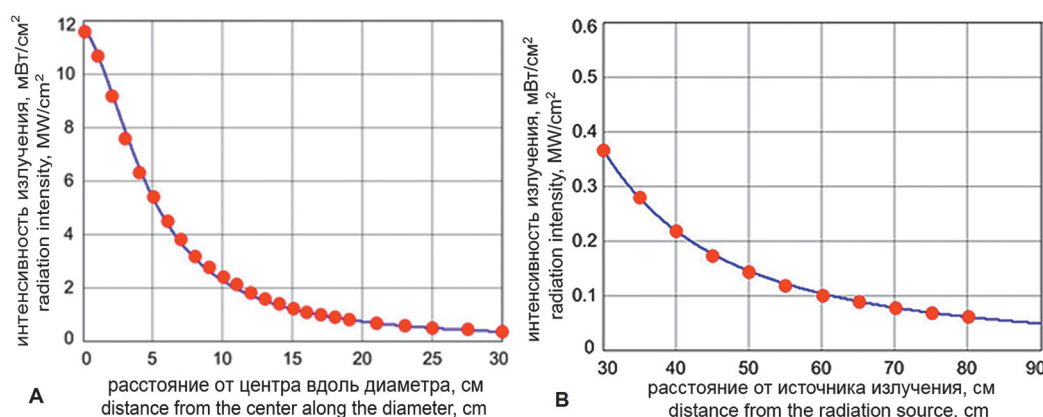


Рис. 3. Зависимость интенсивности УФ-излучения от расстояния от выходной апертуры источника до облучаемых образцов

Fig. 3. Dependence of the UV radiation intensity on the distance from the output aperture of the source to the irradiated samples

Таблица 1 / Table 1

Уровень контаминации различных поверхностей с коронавирусом SARS-CoV-2 до и после применения УФ-фонаря с расстояния 25 см
The level of contamination of various surfaces with SARS-CoV-2 coronavirus before and after applying the UV lamp from a distance of 25 cm

Наименование поверхности (ее тип) Name of the surface (its type)	Среднее значение уровня исходной контаминации, БОЕ/см ² The average value of the initial contamination level, PFU/cm ²	Среднее значение уровня остаточной контаминации после облучения с экспозицией ..., БОЕ/см ² (n=3) The average value of the level of residual contamination after exposure to radiation for ..., PFU/cm ² (n=3)		
		15 с 15 s	30 с 30 s	60 с 60 s
Пластик (одноразовая чашка Петри из полистирола) Plastic (disposable polystyrene Petri dish)	6,8·10 ⁴	2,8	0,4	0
Бумага листовая (для офисной техники, А4, 80 г/м ²) Sheet paper (for office machinery, A4, 80 g/m ²)	2,6·10 ⁴	2,2·10 ¹	2,5	0

Таблица 2 / Table 2

Уровень контаминации коронавирусом SARS-CoV-2 различных поверхностей до и после применения УФ-фонаря с расстояния 70 см
The level of contamination of various surfaces with SARS-CoV-2 coronavirus before and after applying the UV lamp from a distance of 70 cm

Наименование поверхности (ее тип) Name of the surface (its type)	Среднее значение уровня исходной контаминации, БОЕ/см ² The average value of the initial contamination level, PFU/cm ²	Среднее значение уровня остаточной контаминации после облучения с экспозицией ..., БОЕ/см ² (n=3) The average value of the level of residual contamination after exposure to radiation for ..., PFU/cm ² (n=3)		
		30 с 30 s	60 с 60 s	90 с 90 s
Пластик (одноразовая чашка Петри из полистирола) Plastic (disposable polystyrene Petri dish)	6,8·10 ⁴	3,0·10 ¹	2,6	1,8
Бумага листовая (для офисной техники, А4, 80 г/м ²) Sheet paper (for office machinery, A4, 80 g/m ²)	2,6·10 ⁴	6,4·10 ¹	1,7·10 ¹	2,5

мать антимикробную эффективность УФ-облучения в соответствии с требованиями Руководства Р 3.5.1904-04, утвержденного и введенного в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 04.03.2004.

Результаты исследований свидетельствуют о высокой эффективности УФ-фонаря по обработке как гладкой (пластиковой), так и пористой (бумажной) поверхностей, контаминированных коронавирусом SARS-CoV-2. Для указанных поверхностей «бактерицидная» эффективность с расстояния 25 см и с экспозицией 60 с составила 100 %. При той же экспозиции, но с расстояния 70 см эффективность УФ-фонаря составила: для пластиковой поверхности – 99,996 %, для бумажной – 99,935 %.

Таким образом, использование компактных облучателей на базе РЛНД позволяет в короткие сроки обеспечить высокую степень дезинфекции пластиковой и бумажной поверхностей от коронавируса SARS-CoV-2 с эффективностью, близкой к 100 %.

Полученные результаты позволяют рекомендовать портативный УФ-облучатель с автономным питанием от компактного аккумулятора с продолжительностью работы 3–4 часа при производительности обеззараживания от 2 м²/мин для использования в практике профилактических мероприятий по борьбе с распространением заболевания, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, с целью дезинфекции:

пластиковых предметов перед утилизацией, бумажных носителей (медицинских карт, справок, журналов и др.) в случае необходимости их выноса из «защитной» зоны.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

References / Список литературы

1. van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H., Holbrook M.G., Gamble A., Williamson B.N., Tamin A., Harcourt J.L., Thornburg N.J., Gerber S.I., Lloyd-Smith J.O., de Wit E., Munster V.J. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Medicine*. 2020; 382(16):1564–7. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
2. Chin A.W.H., Chu J.T.S., Perera M.R.A., Hui K.P.Y., Yen H.L., Chan M.C.W., Peiris M., Poon L.L.M. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe*. 2020; 1(1):e10. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30003-3.
3. Seyer A., Sanlidag T. Solar ultraviolet radiation sensitivity of SARS-CoV-2. *Lancet Microbe*. 2020; 1(1):e8–e9. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30013-6.
4. Bai Y., Yao L., Wei T., Tian F., Jin D.Y., Chen L., Wang M. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020; 323(14):1406–7. DOI: 10.1001/jama.2020.2565.
5. Cevik M., Tate M., Lloyd O., Maraolo A.E., Schafers J., Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021; 2(1):e13–e22. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30172-5.
6. Gerlach M., Wolff S., Ludwig S., Schäfer W., Keiner B., Roth N.J., Widmer E. Rapid SARS-CoV-2 inactivation by common-

ly available chemicals on inanimate surfaces. *J. Hosp. Infect.* 2020; 106(3):633–4. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.09.001.

7. Meyers C., Kass R., Goldenberg D., Milici J., Alam J., Robinson R. Ethanol and isopropanol inactivation of human coronavirus on hard surfaces. *J. Hosp. Infect.* 2021; 107:45–9. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.09.026.

8. Kowalski W. Ultraviolet Germicidal Irradiation Handbook. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. 503 p. DOI: 10.1007/978-3-642-01999-9.

9. Reed N.G. The history of ultraviolet germicidal irradiation for air disinfection. *Public Health Rep.* 2010; 125(1):15–27. DOI: 10.1177/003335491012500105.

10. Hirano N., Hind S., Fujiwara K. Physico-chemical properties of mouse hepatitis virus (MHV-2) grown on DBT cell culture. *Microbiol. Immunol.* 1978; 22(7):377–90. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1978.tb00384.x.

11. Saknimit M., Inatsuki I., Sugiyama Y., Yagami K. Virucidal efficacy of physico-chemical treatments against coronaviruses and parvoviruses of laboratory animals. *Jikken Dobutsu. Experimental Animals.* 1988; 37(3):341–5. DOI: 10.1538/expanim1978.37.3_341.

12. Walker C., Ko G. Effect of ultraviolet germicidal irradiation on viral aerosols. *Environ. Sci. Technol.* 2007; 41(15):5460–5. DOI: 10.1021/es070056u.

13. Storm N., McKay L.G.A., Downs S.N., Johnson R.I., Birru D., de Samber M., Willaert W., Gennini G., Griffiths A. Rapid and complete inactivation of SARS-CoV-2 by ultraviolet-C irradiation. *Sci. Rep.* 2020; 10(1):22421. DOI: 10.1038/s41598-020-79600-8.

14. Heilingloh C.S., Aufderhorst U.W., Schipper L., Dittmer U., Witzke O., Yang D., Zheng X., Sutter K., Trilling M., Alt M., Steinmann E., Krawczyk A. Susceptibility of SARS-CoV-2 to UV irradiation. *Am. J. Infect. Control.* 2020; 48(10):1273–5. DOI: 10.1016/j.ajic.2020.07.031.

15. Ruetalo N., Businger R., Schindler M. Rapid, dose-dependent and efficient inactivation of surface dried SARS-CoV-2 by 254 nm UV-C irradiation. *Euro Surveill.* 2021; 26(42):2001718. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.42.2001718.

16. Inagaki H., Saito A., Sugiyama H., Okabayashi T., Fujimoto S. Rapid inactivation of SARS-CoV-2 with deep-UV LED irradiation. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9(1):1744–7. DOI: 10.1080/22221751.2020.1796529.

17. Kitagawa H., Nomura T., Nazmul T., Kawano R., Omori K., Shigemoto N., Sakaguchi T., Ohge H. Effect of intermittent irradiation and fluence-response of 222 nm ultraviolet light on SARS-CoV-2 contamination. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 2021; 33:102184. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2021.102184.

18. Buonanno M., Welch D., Shuryak I., Brenner D.J. Far-UVC light (222 nm) efficiently and safely inactivates airborne human coronaviruses. *Sci. Rep.* 2020; 10(1):10285. DOI: 10.1038/s41598-020-67211-2.

Authors:

Masyakin D.N., Alferov A.E., Androshchuk I.A., Kirillov V.B., Kirillova S.L., Koval'chuk E.A., Trufanova V.V., Chepurenkov N.Ya., Borisevich S.V. 48th Central Research Institute. 11, Oktybrskaya St., Sergiev Posad-6, Moscow Region, 141306, Russian Federation. E-mail: 48cnii@mail.ru.

Kikot' S.G. Directorate of the Chief of Radiation, Chemical and Biological Protection Troops of the Armed Forces of the Russian Federation. 2/2, Frunzenskaya Embankment, Moscow, 119526, Russian Federation.

Kotov M.A., Solov'ev N.G., Shemyakin A.N., Yakimov M.Yu. Ishlinsky Institute for Problems in Mechanics. 101, bld. 1, Vernadskogo Avenue, Moscow, 119526, Russian Federation. E-mail: ipm@ipmnet.ru.

Lopota V.A. Russian State Scientific Centre for Robotics and Technical Cybernetics. 21, Tikhoretsky Avenue, Saint-Petersburg, 194064, Russian Federation. E-mail: rtc@rtc.ru.

Rudoy I.G., Soroka A.M. Innovative Scientific and Technological Company "ProTech". 7, bld. 2, Svobodny Avenue, Moscow, 111555, Russian Federation. E-mail: protek@protek.ru.

Об авторах:

Масякин Д.Н., Алферов А.Е., Андришук И.А., Кириллов В.Б., Кириллова С.Л., Ковальчук Е.А., Труфанова В.В., Чепуренков Н.Я., Борисевич С.В. 48 Центральный научно-исследовательский институт. Российская Федерация, 141306, Московская обл., Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, 11. E-mail: 48cnii@mail.ru.

Кикот С.Г. Управление начальника войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных Сил Российской Федерации. Российская Федерация, 119160, Москва, Фрунзенская наб., 22/2.

Котов М.А., Соловьев Н.Г., Шемякин А.Н., Якимов М.Ю. Институт проблем механики им. А.Ю. Ишлинского. Российская Федерация, 119526, Москва, пр-т Вернадского, 101, корп. 1. E-mail: ipm@ipmnet.ru.

Лопота В.А. Центральный научно-исследовательский и опытно-конструкторский институт робототехники и технической кибернетики. Российская Федерация, 194064, Санкт-Петербург, Тихорецкий пр-т, 21. E-mail: rtc@rtc.ru.

Рудой И.Г., Сорока А.М. Инновационная научно-технологическая компания «ПроТек». Российская Федерация, 111555, Москва, Свободный пр-т, 7, корп. 2. E-mail: protek@protek.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-140-145

УДК 616.9:578.835(574)

А.К. Наханов, Х.Б. Абеуов, З.Д. Омарова, Т.Т. Ермекбай, Е.Д. Бурашев, М.Б. Орынбаев

Первый случай ящура О/МЕ-SA/IND-2001 в Казахстане*РГП на ПХВ «Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан, пгт. Гвардейский, Республика Казахстан*

В Казахстане вспышки ящура регистрировались в 2011–2013 гг. в южных и восточных областях, в которых проводится вакцинация от ящура. В январе 2022 г. в с. Киикты Шетского района Карагандинской области Республики Казахстан отмечены случаи заболевания крупного рогатого скота (КРС), клинически сходные с ящуром. **Целью** исследования явилось установление причины возникновения болезни и типирование возбудителя. **Материалы и методы.** Пробы от больных животных анализировали в ПЦР, секвенировали и типировали согласно протоколу, разработанному Международным эпизоотическим бюро. **Результаты и обсуждение.** В культуре клеток ВНК-21 выделен цитопатогенный агент, идентифицированный методом ОТ-ПЦР-РВ и электронномикроскопически как вирус ящура. С целью определения происхождения вирусов проведено секвенирование и анализ нуклеотидной последовательности. В результате проведенных молекулярно-генетических исследований установлено, что заболевание КРС в Карагандинской области вызвано вирусом ящура, циркулирующим на территории приграничных с Казахстаном стран (Китай, Россия, Монголия) и относящимся к типу О, топотипу МЕ-SA генетической линии Ind-2001. Выделенный на территории Казахстана вирус ящура генетически связан с линией ящура из Азии и является новым для Казахстана генотипом, отнесенным к топотипу МЕ-SA генетической линии Ind-2001. Настоящее исследование еще раз доказывает необходимость постоянного генетического типирования вирусов ящура для повышения эффективности профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ящур, ПЦР, секвенирование и типирование, топотип, генетическая линия.

Корреспондирующий автор: Наханов Азиз Куралбаевич, e-mail: aziz_nk@mail.ru.

Для цитирования: Наханов А.К., Абеуов Х.Б., Омарова З.Д., Ермекбай Т.Т., Бурашев Е.Д., Орынбаев М.Б. Первый случай ящура О/МЕ-SA/IND-2001 в Казахстане. Проблемы особо опасных инфекций. 2023; 2:140–145. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-140-145

Поступила 21.09.2022. Отправлена на доработку 29.11.2022. Принята к публ. 09.12.2022.

A.K. Nakhanov, Kh.B. Abeuov, Z.D. Omarova, T.T. Ermekbai, E.D. Burashev, M.B. Orynbayev

The First Case of Foot-and-Mouth Disease Caused by O/ME-SA/IND-2001 Virus in Kazakhstan*Research Institute for Biological Safety Problems, Gvardeysky, Republic of Kazakhstan*

Abstract. In Kazakhstan, foot-and-mouth disease (FMD) outbreaks were recorded in 2011–2013 in the southern and eastern regions where FMD vaccination is in place. In January 2022, in Kiikty village of the Shetsky district, Karaganda Region, Republic of Kazakhstan, cases among cattle clinically similar to foot-and-mouth disease were reported. **The aim** of the research was to establish the cause of the disease and to perform the typing of the pathogen. **Materials and methods.** Samples from sick animals were tested using PCR, sequenced and typed in compliance with the protocol developed by the International Office for Epizootic Diseases (OIE). **Results and discussion.** A cytopathogenic agent has been isolated from the BHK-21 cell culture, identified through real-time RT-PCR and electron microscopically as FMD virus. Molecular genetic studies have revealed that the infection of cattle in the Karaganda Region was caused by the FMD virus circulating in the territory of the countries bordering Kazakhstan (China, Russia, Mongolia) and belonging to type O, topotype ME-SA, genetic line Ind-2001. FMD virus isolated in Kazakhstan is genetically related to the FMD line from Asia and is a new FMDV genotype for Kazakhstan, assigned to the ME-SA topotype of the Ind-2001 genetic line. This study once again proves the need for continuous genetic typing of FMD viruses to improve the effectiveness of preventive measures.

Key words: foot-and-mouth disease, PCR, sequencing and typing, topotype, genetic line.

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

Funding: The work was carried out within the framework of the scientific and technical program “Biological safety of the Republic of Kazakhstan: threat assessment, scientific and technical foundations for their prevention and elimination” for 2021–2023.

Bioethics: All manipulations with animals were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (2013).

Acknowledgements: The authors express their gratitude to all the staff of the Laboratory for Monitoring of Infectious Diseases at the Research Institute for Biological Safety Problems, Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan.

Corresponding author: Aziz K. Nakhanov, e-mail: aziz_nk@mail.ru.

Citation: Nakhanov A.K., Abeuov Kh.B., Omarova Z.D., Ermekbai T.T., Burashev E.D., Orynbayev M.B. The First Case of Foot-and-Mouth Disease Caused by O/ME-SA/IND-2001 Virus in Kazakhstan. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:140–145. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-140-145

Received 21.09.2022. Revised 29.11.2022. Accepted 09.12.2022.

Nakhanov A.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6593-0271>
Abeuov Kh.B., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8123-9210>
Omarova Z.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4215-2638>

Ermekbai T.T., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1597-7784>
Burashev E.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4701-1992>
Orynbayev M.B., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5882-4964>

Ящур – широко известная трансграничная болезнь животных, признанная Руководящим комитетом Глобальной рамочной программы по прогрессивному контролю с трансграничными болезнями животных в Европе в качестве приоритетного заболевания. Ящур серьезно влияет на животноводство и нарушает региональную и международную торговлю животными и продуктами животного происхождения. Ящуром могут заболеть люди. Основным путем инфицирования людей – через сырое молоко больных животных и продукты его переработки, реже через мясо. У лиц, непосредственно контактирующих с больными животными, возможна прямая передача инфекции (при доении, уходе, лечении, убое), воздушно-капельный путь заражения (при дыхании, кашле животных), а также через предметы, загрязненные их выделениями. Однако от человека к человеку инфекция не передается. Болезнь циркулирует среди 77 % мирового поголовья скота: в Африке, на Ближнем Востоке и в Азии, а также на ограниченной территории в Южной Америке [1, 2]. Страны, в настоящее время свободные от ящура без вакцинации, остаются под постоянной угрозой проникновения этой болезни на их территорию. Стремительная генетическая эволюция вирусов, геополитическая ситуация, бесконтрольное перемещение скота между регионами или странами, эндемичными по ящуру, вызывают обеспокоенность по поводу инфицирования новым генотипом или серотипом ящура.

Территория Республики Казахстан считалась благополучной по ящуру. При этом в 2015 г. девять областей на западе, в центре и на севере были при-

знаны зоной, свободной от ящура без вакцинации. А в 2017 г. еще пять регионов на юге и востоке получили статус свободных от ящура с вакцинацией (рис. 1).

Целью нашего исследования явилось установление причины возникновения заболевания крупного рогатого скота (КРС) в Карагандинской области в 2022 г. и типирование возбудителя.

Материалы и методы

В работе использовали биологические пробы от больных животных с подозрением на ящур, доставленные в январе 2022 г. из Кииктинского сельского округа Шетского района Карагандинской области.

Пробы (соскобы из ротовой полости) от больных животных отбирали в хозяйствах ветеринарные врачи в ходе рутинного надзора и их доставляли в Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности Министерства здравоохранения Республики Казахстан (НИИПББ МЗ РК) для постановки диагноза и определения происхождения вируса.

Материал из зева отбирали, аккуратно прижимая язык шпатель и вводя стерильный ватный тампон. Движением тампона вперед и назад собирали материал с задней поверхности глотки, миндалин и участков воспаления или изъязвления.

Материал из носовой полости брали для выявления носительства вируса ящура. С этой целью вводили стерильный ватный тампон (предварительно смоченный в физиологическом растворе) в носовой

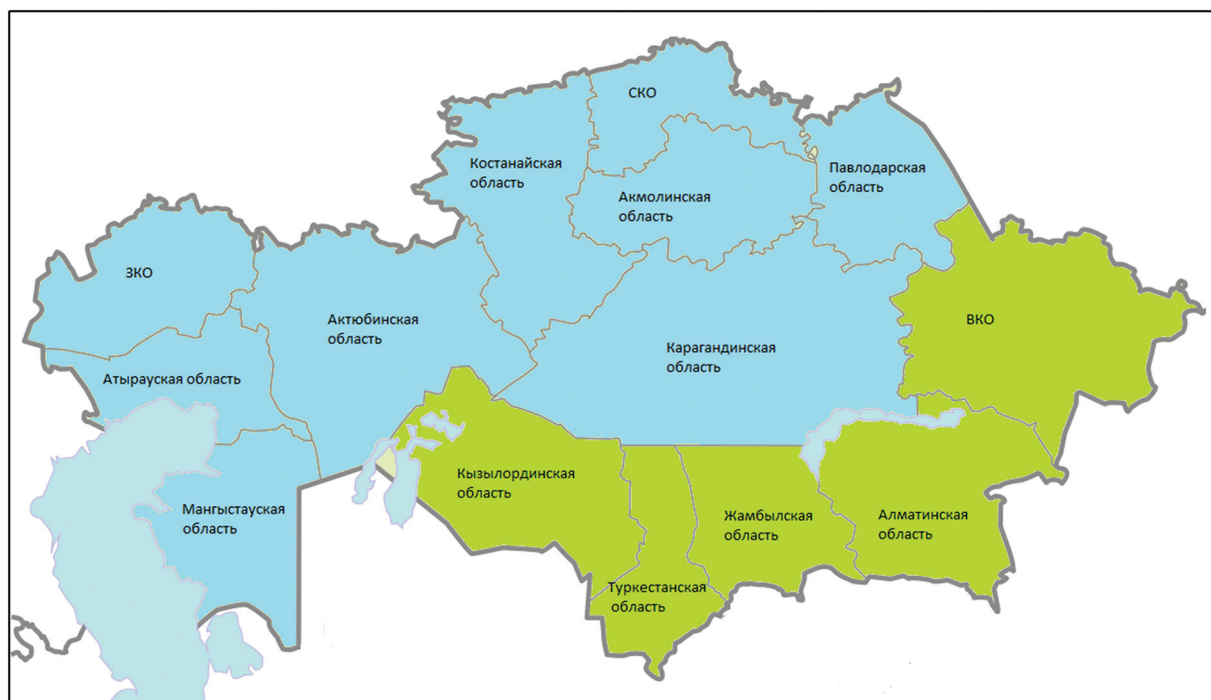


Рис. 1. Районирование территории Казахстана на зоны, свободные от ящура без вакцинации (выделены голубым цветом) и с вакцинацией (выделены зеленым цветом)

Fig. 1. Zoning of the territory of Kazakhstan into areas free from FMD without vaccination (highlighted in blue) and with vaccination (highlighted in green)

ход до упора на уровне носовой раковины и вращательными движениями тампона собирали материал со слизистой оболочки. Также процедуру повторяли в другом носовом ходу.

Выделение РНК вируса ящура, ПЦР, секвенирование и типирование проводили согласно протоколу RT-PCR and Sequencing Protocols for the Molecular Epidemiology of Exotic Virus Diseases of Animals, разработанному в OIE/FAO World Reference Laboratory for Foot-and-Mouth Disease, Institute for Animal Health, Pirbright Laboratory, United Kingdom [3].

Для выделения РНК вируса ящура из биоматериалов использованы наборы Viral RNA MiniKit фирмы Qiagen согласно рекомендациям изготовителя.

Обнаружение вируса ящура проводили методом ОТ-ПЦР-РВ с помощью набора «Вirus ящура-РВ» фирмы «Синтол». Реакции проводили в амплификаторе RotorGene фирмы Qiagen при следующих условиях: при температуре 55 °С в течение 900 с, 95 °С в течение 300 с, денатурации – 95 °С в течение 15 с и 60 °С в течение 40 с. Последние два шага повторены в течение 50 циклов с последующей выдержкой при температуре 4 °С согласно инструкции по применению набора.

Идентификацию вируса ящура проводили в ПЦР с последующим секвенированием наработанных ПЦР-продуктов. Для этого использовали специфические праймеры, а также набор для постановки ОТ-ПЦР OneStepRT-PCR Kit фирмы Qiagen.

Для наработки ПЦР-продуктов вируса ящура типа А использовали праймеры NK61 и A-1C562, а для типа О использовали праймеры NK61 и ARS-4 [4]: NK61 – GACATGTCCTCCTGCATCTG; A-1C562 – TACCAAATTACACACGGGAA; ARS-4 – ACCAACCTCCTTGATGTGGCT.

При использовании праймеров NK61 и A-1C562 должен нарабатываться ПЦР-продукт размером 863–866 п.о., характерный для вируса ящура типа А, тогда как для типа О, с праймерами NK61 и ARS-4, размер ПЦР-ампликонов должен соответствовать 1301 п.о.

ПЦР-анализ проводили с использованием OneStepRT-PCR kit (Qiagen). Реакционная смесь состояла из 20 пмоль/мкл прямых и обратных праймеров, использовали воду, свободную от РНКазы, и 5 мкл кДНК в реакционном объеме 25 мкл. Постановку ОТ-ПЦР проводили с праймерами NK61, ARS-4 и A-1C562, рекомендованными N.J. Knowles *et al.* [4]. Реакции проводили в амплификаторе MasterCycler фирмы Eppendorf при следующих условиях: при температуре 55 °С в течение 30 мин, 95 °С в течение 15 мин, денатурации – 94 °С в течение 10 с, 55 °С в течение 30 сек и 72 °С в течение 1 мин. Эти три шага повторены в 40 циклах с последующей выдержкой при температуре от 4 °С.

Электрофорез продуктов амплификации проводили в аппарате для горизонтального электрофореза BioRad при напряжении 10 В/см. Для электрофореза использовали 2,0 % (вес/объем) суспензию агарозы с 0,5 мкг/мл бромистого этидия. Разделение продуктов

амплификации проводили в ТАЕ-буфере. В качестве маркера молекулярных масс использовали GelPilot 1 kbPlusLadder фирмы Qiagen.

Документирование полученных результатов проводили при помощи системы фотодокументирования с трансиллюминатором и цифровой фотокамерой BioRad.

Секвенирование осуществляли методом терминирующих дидезоксинуклеотидов (метод Сенгера) на автоматическом 16-капиллярном секвенаторе GeneticAnalyser 3130xl, AppliedBiosystems. В качестве полимера для капилляров использовали POP-7. Нарботку терминирующих продуктов нуклеиновых кислот проводили методом циклического секвенирования.

Анализ нуклеотидных последовательностей генов или их отдельных фрагментов проводили с помощью различных пакетов компьютерных программ, таких как VectorNTISuite 9, BLAST, BioEdit 7.0.

Филогенетический анализ проведен посредством использования программного обеспечения MEGA 11 с использованием метода Neighbor-Joining. Консенсусное дерево начальной загрузки, полученное с использованием 1000 реплик (bootstrap test), взято для представления истории эволюции анализируемых таксонов. Эволюционные расстояния рассчитаны с использованием двухпараметрического метода Кимуры и выражены в единицах количества замен оснований на сайт [5, 6].

Результаты и обсуждение

В начале января 2022 г. в крестьянском хозяйстве села Киикты Шетского района Карагандинской области произошла вспышка ящура у КРС. Заболевание характеризовалось повышением температуры тела, угнетением дыхания, хромотой, обильными истечениями из ротовой полости, поражением слизистой оболочки ротовой полости (рис. 2). На основании клинических признаков поставлен предварительный диагноз «ящур».

Специалистами ветеринарной службы отобран биологический материал от больных животных и



Рис. 2. Клинические признаки заболевания КРС

Fig. 2. Clinical signs of the disease in cattle

передан в НИИПББ МЗ РК для подтверждения предварительного диагноза и типирования возбудителя. Поступившие образцы подвергнуты комплексному вирусологическому исследованию. В результате проведенных исследований методом ПЦР в реальном времени в образцах от больных животных выявлен вирус ящура. В культуре клеток ВНК-21 выделен цитопатогенный агент, идентифицированный методом ОТ-ПЦР-РВ и электронномикроскопически как вирус ящура.

С целью определения происхождения вирусов проведено секвенирование и анализ нуклеотидной последовательности. В результате проведенных молекулярно-генетических исследований установлено, что заболевание КРС в Карагандинской области вызвано вирусом ящура, относящимся к типу О, топотипу ME-SA генетической линии Ind-2001 (рис. 3). По результатам исследований все животные в очаге уничтожены, а в регионе проведена профилактическая вакцинация.

Существуют семь серотипов ящура: А, О, С, Азия 1, SAT1, SAT2 и SAT3, — среди которых серотип О имеет наибольшее распространение в мире. Линия О/ME-SA/Ind-2001, впервые зарегистрированная в Индии в 2001 г. [7], распространилась по всему миру и имеет 5 сублиний О/ME-SA/Ind-2001a-e [8, 9]. К 2009 г. линия О/ME-SA/Ind-2001 (Ind-2001d) стала преобладающим вирусом серотипа О, вызывающим эпидемии в Индии [10], и, по-видимому, вытеснила доминирующую линию О/ME-SA/PanAsia.

Линия О/ME-SA/Ind-2001, аборигенная для Индийского субконтинента, вызвала вспышки в Северной Африке, на Ближнем Востоке, в Юго-Восточной Азии, на Дальнем Востоке и на острове Маврикий, свободном от ящура, в период с 2013 по 2017 г. После единичной вспышки 2009 г. в Иране [11] линия Ind-2001 также стала причиной масштабных эпидемий в Северной Африке и на Ближнем Востоке в 2013–2014 гг. и в Юго-Восточной Азии в 2015 г. [12].

В 2017 г. А.М. Тимина и соавт. сообщают о вспышке ящура в населенных пунктах Среднеаргунск, Падь Широкая и Кайластуй Забайкальского края Российской Федерации, причиной которой явилась линия О/ME-SA/Ind-2001d, которая ранее никогда не регистрировалась в России [13]. S. Ryoo *et al.* сообщают о вспышке ящура в Камбодже в период с января по март 2019 г., причиной которой также явилась линия О/ME-SA/Ind-2001e, хотя предыдущие вспышки ящура были вызваны линиями PanAsia и Муа-98 серотипа О и линией Sea-97 серотипа А [8]. В период 2019–2020 гг. вспышки ящура указанной линии регистрировались и в десяти районах двух провинций на северо-востоке и северо-западе Пакистана [14]. С марта 2021 г. регистрируется эпизоотия ящура, вызванная вирусом типа О/ME-SA/Ind-2001e в 20 провинциях Монголии [15]. В декабре 2021 г. вспышка ящура типа О/ME-SA/Ind-2001e зарегистрирована вблизи границы с Казахстаном в г. Карагач Беляевского района Оренбургской об-

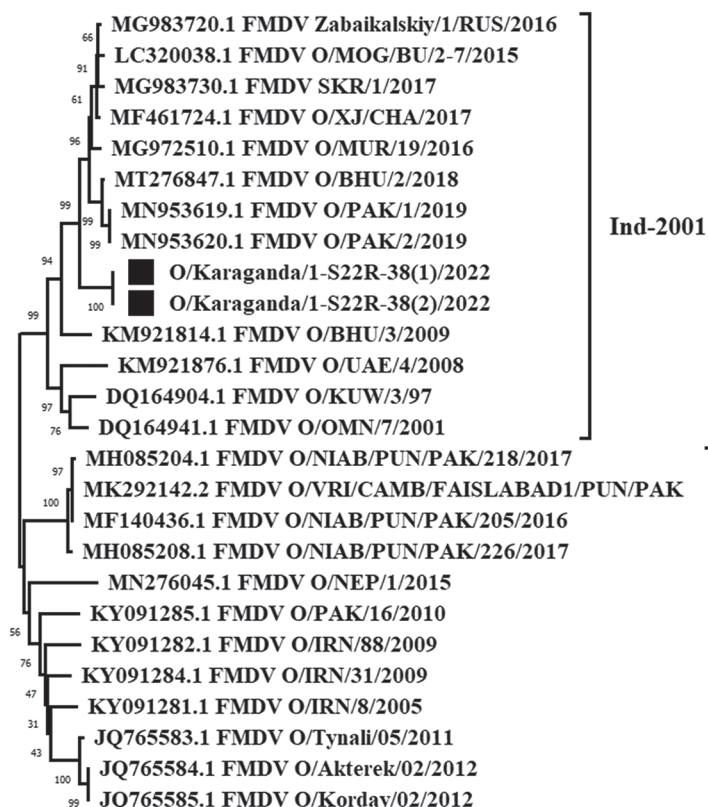


Рис. 3. Филогенетическое древо на основе VP-1 гена вируса ящура. Квадратом выделены казахстанские штаммы вируса ящура, принадлежащие к генетической линии О/ME-SA/Ind-2001

Fig. 3. Phylogenetic tree based on the FMDV VP-1 gene. Kazakhstan strains of FMDV belonging to the O/ME-SA/Ind-2001 genetic lineage are marked with a square

ласти [16]. Эти данные показывают способность этой линии не только закрепляться на эндемическом уровне, но и быстро распространяться на большие расстояния [17, 18].

Как показано нами ранее, последние вспышки ящура в Казахстане в период 2011–2013 гг. были вызваны 4 различными вариантами вируса ящура. А именно: 8 вспышек вызваны вирусом ящура O/PanAsia-2, 7 вспышек – вирусом O/PanAsia, 2 вспышки – вирусом A/Iran-05 и 4 вспышки – вирусом A/SEA-97 топотипа ME-SA [19]. Результаты исследований, представленные в данной работе показали, что вспышка в Карагандинской области вызвана генетической линией O/ME-SA/Ind-2001.

В квартальном отчете Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН указано, что линия вируса ящура, вызвавшая вспышки в Монголии, России и Казахстане, представляет собой дальнейшее распространение линии O/ME-SA/Ind-2001e, и отмечена вероятность новых угроз, исходящих от пути из Восточной в Среднюю Азию [15, 16].

Учитывая вышесказанное, можно ожидать доминирующую роль этой линии в последующем и на основании этого определять приоритетные штаммы для вакцинации скота против ящура.

Таким образом, результаты наших исследований подтверждают, что причиной заболевания КРС в Карагандинской области является новый для Казахстана вирус ящура, отнесенный к топотипу ME-SA генетической линии Ind-2001. Исследования показали, что выделенный на территории Казахстана вирус ящура генетически связан с линией ящура из Азии. Вспышка ящура связана с трансграничным переносом заболевания из соседних неблагополучных стран и бесконтрольным передвижением животных. Учитывая тот факт, что в северных регионах вакцинация не проводится, существует высокий риск распространения заболевания. Данное исследование еще раз доказывает необходимость постоянного генетического типирования вирусов ящура.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках научно-технической программы «Биологическая безопасность Республики Казахстан: оценка угроз, научно-технические основы их предупреждения и ликвидации» на 2021–2023 гг.

Биоэтика. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с Хельсинской декларацией 2013 г.

Благодарность. Авторы выражают признательность всем сотрудникам лаборатории мониторинга инфекционных болезней Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Список литературы

1. WOAH – Foot-and-mouth-disease. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.woah.org/en/disease/foot-and-mouth-disease/>.
2. OIE/FAO Reference Laboratory Network for Foot-and-Mouth Disease. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.foot-and-mouth.org>.
3. WRLFMD – FMDV Genome. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.wrlfmd.org/foot-and-mouth-disease/fmdv-genome>.
4. Knowles N.J., Samuel A.R. Molecular techniques in foot-and-mouth disease epidemiology. In: Towards Livestock Disease Diagnosis and Control in the 21st Century. Proceedings of an International Symposium on Diagnosis and Control of Livestock Diseases Jointly Organized by the International Atomic Energy Agency and the Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vienna, 1997 Apr 7–11. Vienna: International Atomic Energy Agency; 1998. P. 185–201.
5. Kimura M. A simple method for estimating evolutionary rates of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences. *J. Mol. Evol.* 1980; 16(2):111–20. DOI: 10.1007/BF01731581.
6. Tamura K., Stecher G., Kumar S. MEGA11: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 11. *Mol. Biol. Evol.* 2021; 38(7):3022–27. DOI: 10.1093/molbev/msab120.
7. Hemadri D., Tosh C., Sanyal A., Venkataramanan R. Emergence of a new strain of type O foot-and-mouth disease virus: its phylogenetic and evolutionary relationship with the PanAsia pandemic strain. *Virus Genes.* 2002; 25(1):23–34. DOI: 10.1023/a:1020165923805.
8. Ryoo S., Lee H., Lim D.R., Lee J.W., Bunnary S., Tum S., Lee D.S., Hwang H., Jeong S., Nah J., Ku B.K., Kim J.M., Cha S.H. Identification of the O/ME-SA/Ind-2001e sublineage of foot-and-mouth disease virus in Cambodia. *Front. Vet. Sci.* 2021; 8:749966. DOI: 10.3389/fvets.2021.749966.
9. Blacksell S.D., Siengsan-Lamont J., Kamolsiripichai P., Gleeson L.J., Windsor P.A. A history of FMD research and control programmes in Southeast Asia: lessons from the past informing the future. *Epidemiol. Infect.* 2019; 147:e171. DOI: 10.1017/S0950268819000578.
10. Subramaniam S., Mohapatra J.K., Sharma G.K., Biswal J.K., Ranjan R., Rout M., Das B., Dash B.B., Sanyal A., Pattnaik B. Evolutionary dynamics of foot-and-mouth disease virus O/ME-SA/Ind2001 lineage. *Vet. Microbiol.* 2015; 178(3–4):181–9. DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.05.015.
11. Knowles N.J., Bachanek-Bankowska K., Wadsworth J., Mioulet V., Valdazo-González B., Eldaghayes I.M., Dayhum A.S., Kammon A.M., Sharif M.A., Waight S., Shamia A.M., Tenzin S., Wernery U., Grazioli S., Brocchi E., Subramaniam S., Pattnaik B., King D.P. Outbreaks of foot-and-mouth disease in Libya and Saudi Arabia during 2013 due to an exotic O/ME-SA/Ind-2001 lineage virus. *Transbound. Emerg. Dis.* 2016; 63(5):e431–5. DOI: 10.1111/tbed.12299.
12. Qiu Y., Abila R., Rodtian P., King D.P., Knowles N.J., Ngo L.T., Le V.T., Khounsy S., Bounma P., Lwin S., Verin B.C., Widders P. Emergence of an exotic strain of serotype O foot-and-mouth disease virus O/ME-SA/Ind-2001d in South-East Asia in 2015. *Transbound. Emerg. Dis.* 2018; 65(1):e104–e112. DOI: 10.1111/tbed.12687.
13. Тимина А.М., Зиняков Н.Г., Щербakov А.В., Лозовой Д.А. Филогенетический анализ изолятов вируса ящура, выявленных на постсоветском пространстве и в Монголии в 2016 году. *Ветеринария сегодня.* 2017; 4:3–8.
14. Jamal S.M., Khan S., Knowles N.J., Wadsworth J., Hicks H.M., Mioulet V., Bin-Tarif A., Ludi A.B., Shah S.A.A., Abubakar M., Manzoor S., Afzal M., Eschbaumer M., King D.P., Belsham G.J. Foot-and-mouth disease viruses of the O/ME-SA/Ind-2001e sublineage in Pakistan. *Transbound. Emerg. Dis.* 2021; 68(6):3126–35. DOI: 10.1111/TBED.14134.
15. Bodisaikhan Kh. FMD Situation and its Prevention & Control. MONGOLIA [Электронный ресурс]. URL: https://tr-asia.woah.org/wp-content/uploads/2022/03/05_mongolia.pdf.
16. FAO. Foot-and-Mouth Disease. Quarterly Report, January–March 2022. Rome. DOI: 10.4060/cc0196en.
17. Bachanek-Bankowska K., Wadsworth J., Gray A., Abouchoaib N., King D.P., Knowles N.J. Genome sequence of foot-and-mouth disease virus serotype O isolated from Morocco in 2015. *Genome Announc.* 2016; 4(2):e01746–15. DOI: 10.1128/genomeA.01746-15.
18. Valdazo-González B., Knowles N.J., King D.P. Genome sequences of foot-and-mouth disease virus O/ME-SA/Ind-2001 lineage from outbreaks in Libya, Saudi Arabia, and Bhutan during 2013. *Genome Announc.* 2014; 2(2):e00242–14. DOI: 10.1128/genomeA.00242-14.
19. Орынбаев М.Б., Закарья К.Д., Хайруллин Б.М., Керимбаев А.А., Омарова З.Д., Копеев С.К., Строчков В.М., Султанкулова К.Т. Молекулярная эпидемиология ящура в Республике Казахстан в 2011–2013 годы. *Биобезопасность и биотехнология.* 2021; 6:19–30.

References

1. WOA – Foot-and-mouth-disease. [Internet]. Available from: <https://www.woah.org/en/disease/foot-and-mouth-disease/>.
2. OIE/FAO Reference Laboratory Network for Foot-and-Mouth Disease. [Internet]. Available from: <https://www.foot-and-mouth.org>.
3. WRLFMD – FMDV Genome. [Internet]. Available from: <https://www.wrlfmd.org/foot-and-mouth-disease/fmdv-genome>.
4. Knowles N.J., Samuel A.R. Molecular techniques in foot-and-mouth disease epidemiology. In: Towards Livestock Disease Diagnosis and Control in the 21st Century. Proceedings of an International Symposium on Diagnosis and Control of Livestock Diseases Jointly Organized by the International Atomic Energy Agency and the Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vienna, 1997 Apr 7–11. Vienna: International Atomic Energy Agency; 1998. P. 185–201.
5. Kimura M. A simple method for estimating evolutionary rates of base substitutions through comparative studies of nucleotide sequences. *J. Mol. Evol.* 1980; 16(2):111–20. DOI: 10.1007/BF01731581.
6. Tamura K., Stecher G., Kumar S. MEGA11: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 11. *Mol. Biol. Evol.* 2021; 38(7):3022–27. DOI: 10.1093/molbev/msab120.
7. Hemadri D., Tosh C., Sanyal A., Venkataramanan R. Emergence of a new strain of type O foot-and-mouth disease virus: its phylogenetic and evolutionary relationship with the PanAsia pandemic strain. *Virus Genes.* 2002; 25(1):23–34. DOI: 10.1023/a:1020165923805.
8. Ryoo S., Lee H., Lim D.R., Lee J.W., Bunnary S., Tum S., Lee D.S., Hwang H., Jeong S., Nah J., Ku B.K., Kim J.M., Cha S.H. Identification of the O/ME-SA/Ind-2001e sublineage of foot-and-mouth disease virus in Cambodia. *Front. Vet. Sci.* 2021; 8:749966. DOI: 10.3389/fvets.2021.749966.
9. Blacksell S.D., Siengsan-Lamont J., Kamolsiripichaiorn S., Gleeson L.J., Windsor P.A. A history of FMD research and control programmes in Southeast Asia: lessons from the past informing the future. *Epidemiol. Infect.* 2019; 147:e171. DOI: 10.1017/S0950268819000578.
10. Subramaniam S., Mohapatra J.K., Sharma G.K., Biswal J.K., Ranjan R., Rout M., Das B., Dash B.B., Sanyal A., Pattnaik B. Evolutionary dynamics of foot-and-mouth disease virus O/ME-SA/Ind2001 lineage. *Vet. Microbiol.* 2015; 178(3–4):181–9. DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.05.015.
11. Knowles N.J., Bachanek-Bankowska K., Wadsworth J., Mioulet V., Valdazo-González B., Eldaghayes I.M., Dayhum A.S., Kammon A.M., Sharif M.A., Waight S., Shamia A.M., Tenzin S., Wernery U., Grazioli S., Brocchi E., Subramaniam S., Pattnaik B., King D.P. Outbreaks of foot-and-mouth disease in Libya and Saudi Arabia during 2013 due to an exotic O/ME-SA/Ind-2001 lineage virus. *Transbound. Emerg. Dis.* 2016; 63(5):e431–5. DOI: 10.1111/tbed.12299.
12. Qiu Y., Abila R., Rodtian P., King D.P., Knowles N.J., Ngo L.T., Le V.T., Khounsy S., Bounma P., Lwin S., Verin B.C., Widders P. Emergence of an exotic strain of serotype O foot-and-mouth disease virus O/ME-SA/Ind-2001d in South-East Asia in 2015. *Transbound. Emerg. Dis.* 2018; 65(1):e104–e112. DOI: 10.1111/tbed.12687.
13. Timina A.M., Zinyakov N.G., Shcherbakov A.V., Lozovoy D.A. [Phylogenetic analysis of foot-and-mouth disease virus isolates identified in the post-Soviet space and in Mongolia in 2016]. *Veterinariya Segodnya [Veterinary Science Today]*. 2017; (4):3–8.
14. Jamal S.M., Khan S., Knowles N.J., Wadsworth J., Hicks H.M., Mioulet V., Bin-Tarif A., Ludi A.B., Shah S.A.A., Abubakar M., Manzoor S., Afzal M., Eschbaumer M., King D.P., Belsham G.J. Foot-and-mouth disease viruses of the O/ME-SA/Ind-2001e sublineage in Pakistan. *Transbound. Emerg. Dis.* 2021; 68(6):3126–35. DOI: 10.1111/TBED.14134.
15. Bodisaikhan Kh. FMD Situation and its Prevention & Control. MONGOLIA [Internet]. Available from: https://tr-asia.woah.org/wp-content/uploads/2022/03/05_mongolia.pdf.
16. FAO. Foot-and-Mouth Disease. Quarterly Report, January–March 2022. Rome. DOI: 10.4060/cc0196en.
17. Bachanek-Bankowska K., Wadsworth J., Gray A., Abouchoaib N., King D.P., Knowles N.J. Genome sequence of foot-and-mouth disease virus serotype O isolated from Morocco in 2015. *Genome Announc.* 2016; 4(2):e01746–15. DOI: 10.1128/genomeA.01746–15.
18. Valdazo-González B., Knowles N.J., King D.P. Genome sequences of foot-and-mouth disease virus O/ME-SA/Ind-2001 lineage from outbreaks in Libya, Saudi Arabia, and Bhutan during 2013. *Genome Announc.* 2014; 2(2):e00242–14. DOI: 10.1128/genomeA.00242–14.
19. Orynbayev M.B., Zakar'ya K.D., Khairullin B.M., Kerimbaev A.A., Omarova Z.D., Kopeev S.K., Storchkov V.M., Sultankulova K.T. [Molecular epidemiology of FMD in the Republic of Kazakhstan in 2011–2013]. *Biobezopasnost' i Biotekhnologiya [Biosafety and Biotechnology]*. 2021; (6):19–30.

Authors:

Nakhanov A.K., Abeuov Kh.B., Omarova Z.D., Ermekbai T.T., Burashev E.D., Orynbayev M.B. Research Institute for Biological Safety Problems, 15, B. Momysuly St., 080409, Gvardeisky, Kordaysky District, Zhambyl Region, 080409, Republic of Kazakhstan. E-mail: ribsp@biosafety.kz.

Об авторах:

Наханов А.К., Абеуов Х.Б., Омарова З.Д., Ермакбай Т.Т., Бурашев Е.Д., Орынбаев М.Б. Научно-исследовательский институт проблем биологической безопасности Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Республика Казахстан, 080409, Жамбылская область, Кордайский район, пгт. Гвардейский, ул. Б. Момышулы, 15. E-mail: ribsp@biosafety.kz.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-146-152

УДК 616.92:579.844.91

А.Ю. Попова^{1,2}, А.А. Плоскирева³, Н.Г. Куликова³, Л.А. Битюмина³, А.Ф. Чемеденко³, В.В. Сафандеев⁴,
М.А. Порошин⁴, Н.Д. Евдокимов⁴, М.В. Вострикова⁴, А.И. Виноградова⁴, Р.И. Латипова⁴,
М.В. Бидевкина⁴, А.В. Богданова⁴, Т.А. Синицкая⁴, С.В. Кузьмин⁴, А.В. Горелов³

Патогенетические эффекты бактерий рода *Desulfovibrio*. Экспериментальное исследование. Часть первая. Обмен железа

¹Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Российская Федерация;

³ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», Москва, Российская Федерация;

⁴ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана», Мытищи, Российская Федерация

Цель работы – изучение специфического системного влияния сульфатредуцирующих бактерий рода *Desulfovibrio* на системы организма путем создания экспериментальной модели внутрижелудочной бактериальной инвазии на фоне дисбиотических состояний желудочно-кишечного тракта грызунов. **Материалы и методы.** Экспериментальное исследование проведено на крысах линии Wistar. Дисбиоз кишечника моделировался с помощью антибиотиков амоксициллина и метронидазола. В качестве инфекционного агента использован типовой штамм *Desulfovibrio desulfuricans* subsp. *desulfuricans* VKM B-1799^T. **Результаты и обсуждение.** В результате проведенного эксперимента в период острой инфекции (на 15-й день эксперимента) наблюдалась прямая корреляция между концентрацией вводимой суспензии бактерий *D. desulfuricans* VKM B-1799^T с уровнем сывороточного железа: чем выше заражающая доза инфекционного агента, тем ниже наблюдалась концентрация сывороточного железа. В период отдаленных последствий (38-й день эксперимента) при оценке концентрации уровня *D. desulfuricans* VKM B-1799^T в кишечнике грызунов выявлена обратная корреляционная зависимость между концентрациями инфекционного агента и уровнем сывороточного железа: при увеличении концентрации *D. desulfuricans* VKM B-1799^T от 10³ КОЕ/г и выше уровень железа снижается с 43,5 до 38,5 мкмоль/л. В период острой инфекции и период отдаленных последствий у всех групп крыс при сравнении уровня трансферрина и ненасыщенной железосвязывающей способности наблюдалось повышение этих показателей, а процент насыщения трансферрина железом снижался, что свидетельствует о возникшем дефиците железа на фоне воздействия инфекционного агента. Дисбиоз кишечника способствует колонизации условно-патогенной флорой, в том числе *Desulfovibrio* spp. Изменения со стороны маркеров обмена железа в организме подопытных животных на фоне инвазии *D. desulfuricans* VKM B-1799^T выше 10³ КОЕ/г и способность данного микроорганизма к связыванию железа в недоступную форму позволяют думать, что бактерии рода *Desulfovibrio* являются одним из ключевых этиологических факторов развития железодефицитной анемии.

Ключевые слова: микробиоценоз, железодефицитная анемия, *Desulfovibrio desulfuricans*.

Корреспондирующий автор: Плоскирева Антонина Александровна, e-mail: antoninna@mail.ru.

Для цитирования: Попова А.Ю., Плоскирева А.А., Куликова Н.Г., Битюмина Л.А., Чемеденко А.Ф., Сафандеев В.В., Порошин М.А., Евдокимов Н.Д., Вострикова М.В., Виноградова А.И., Латипова Р.И., Бидевкина М.В., Богданова А.В., Синицкая Т.А., Кузьмин С.В., Горелов А.В. Патогенетические эффекты бактерий рода *Desulfovibrio*. Экспериментальное исследование. Часть первая. Обмен железа. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:146–152. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-146-152

Поступила 14.04.2023. Принята к публ. 03.05.2023.

A.Yu. Popova^{1,2}, A.A. Ploskireva³, N.G. Kulikova³, L.A. Bityumina³, A.F. Chemedenko³,
V.V. Safandeev⁴, M.A. Poroshin⁴, N.D. Evdokimov⁴, M.V. Vostrikova⁴, A.I. Vinogradova⁴,
R.I. Latipova⁴, M.V. Bidevkina⁴, A.V. Bogdanova⁴, T.A. Sinitskaya⁴, S.V. Kuz'min⁴, A.V. Gorelov³

Pathogenetic Effects of Bacteria of the Genus *Desulfovibrio*. Experimental Study. Part One: Iron Metabolism

¹Federal Service for Surveillance on Consumers' Rights Protection and Human Well-being, Moscow, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation;

³Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

⁴Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishchi, Russian Federation

Abstract. The aim of the work was to study specific systemic effect of sulfate-reducing bacteria of the genus *Desulfovibrio* on organism systems through creating an experimental model of intragastric bacterial invasion against the background of dysbiotic conditions of rodent gastrointestinal tract. **Materials and methods.** The experimental study was conducted on Wistar rats. Intestinal dysbiosis was modeled with the help of antibiotics, amoxicillin and metronidazole. Typical strain *Desulfovibrio desulfuricans* subsp. *desulfuricans* VKM B-1799^T was used as an infectious agent. **Results and discussion.** As a result of the experiment performed, during the period of acute infection (on day 15 of the experiment), a direct correlation between the concentration of the injected *D. desulfuricans* VKM B-1799^T bacteria suspension and the serum iron level was observed: the higher the infectious agent dose, the lower the serum iron concentration. During the phase of remote effects (day 38 of the experiment), the inverse correlation between the concentrations of *D. desulfuricans* VKM B-1799^T in the intestines of rodents was revealed: when the concentration of the infecting agent increased from 10³ CFU/g and higher, the iron level decreased from 43.5 μmol/l to 38.5 μmol/l. When comparing the level of transferrin and unsaturated iron binding capacity (UIBC), an increase in those parameters was observed in all

groups of rats both during the period of acute infection and the period of long-term effects, and the percentage of transferrin iron saturation decreased, indicating the occurrence of iron deficiency against the background of exposure to the infectious agent. Intestinal dysbiosis promotes colonization by opportunistic flora, including *Desulfovibrio* sp. Changes in the iron metabolism markers in experimental animals against the background of *D. desulfuricans* VKM B-1799^T infestation above 10³ CFU/g and the ability of this microorganism to bind iron into an unavailable form suggest that the bacteria *Desulfovibrio* sp. are one of the key etiological factors of iron deficiency anemia.

Key words: micro-bioecoenosis, iron deficiency anemia, *Desulfovibrio desulfuricans*.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Bioethics: Experiments were conducted in strict compliance with the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of 22 September 2010 on protection of animals used for scientific purposes and approved by the Committee for the control of care and use of laboratory animals at the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Rospotrebnadzor.

Corresponding author: Antonina A. Ploskireva, e-mail: antoninna@mail.ru.

Citation: Popova A.Yu., Ploskireva A.A., Kulikova N.G., Bityumina L.A., Chemedenko A.F., Safandeev V.V., Poroshin M.A., Evdokimov N.D., Vostrikova M.V., Vinogradova A.I., Latipova R.I., Bidevkina M.V., Bogdanova A.V., Sinitskaya T.A., Kuz'min S.V., Gorelov A.V. Pathogenetic Effects of Bacteria of the Genus *Desulfovibrio*. Experimental Study. Part One: Iron Metabolism. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2023; 2:146–152. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-146-152

Received 14.04.2023. Accepted 03.05.2023.

Popova A.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-5307>
Ploskireva A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>
Kulikova N.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1716-6969>
Bityumina L.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5378-0827>
Safandeev V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0073-1677>
Poroshin M.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9668-8361>
Evdokimov N.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4080-6060>

Vostrikova M.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4090-5202>
Vinogradova A.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3253-4571>
Latipova R.I., ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4148-8439>
Bidevkina M.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6433-899X>
Bogdanova A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3070-5901>
Sinitskaya T.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1344-3866>
Gorelov A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9257-017>

Бактерии рода *Desulfovibrio* представляют собой не образующую спор, изогнутую грамотрицательную палочку, которая относится к сульфатредуцирующим бактериям (СРБ). Для бактерий рода *Desulfovibrio* характерно наличие пигмента десульфовиридина, который флуоресцирует в длинноволновом ультрафиолетовом свете красным при щелочном pH и синезеленым при кислом pH. Также характерно наличие сильного запаха сероводорода, который появляется в процессе дыхания бактерий при восстановлении сульфата и серы посредством сульфитредуктазы десульфовиридина [1, 2]. Бактерии рода *Desulfovibrio* являются строгими анаэробами, растут медленно, для образования видимых колоний в питательных средах им требуется от 4 до 7 дней [3].

Сероводород, образующийся в процессе жизнедеятельности бактерий, связывается с ионами металлов и образует сульфиды [4]. Известны данные о том, что *Desulfovibrio desulfuricans* в некоторых средах образует кристаллические сульфиды железа: пирит, марказит, грейгит и макинавит [5]. Возможным механизмом воздействия *Desulfovibrio* spp. на организм человека является превращение железа в биологически недоступные формы сульфидов, вызывающие его дефицит [6].

Бактерии рода *Desulfovibrio* широко распространены в окружающей среде и являются преобладающими среди сульфатредуцирующих бактерий в микробиоценозе кишечника человека [2, 7].

В некоторых исследованиях было установлено, что у пациентов с когнитивными и психическими расстройствами бактерии рода *Desulfovibrio* в образцах кала выделяются в значительно большей концентрации по сравнению со здоровыми пациентами. В исследованиях наблюдалась прямая корреляция

между концентрацией бактерий *Desulfovibrio* spp. и тяжестью протекания заболеваний. В психических и когнитивных расстройствах могут быть общие биомаркеры риска на уровне кишечного микробиоценоза, в роли которых, возможно, выступают сульфатредуцирующие бактерии рода *Desulfovibrio* [8–10].

Ось «микробиоценоз – кишечник – мозг» имеет большее значение в областях, изучающих биологические и физиологические основы психических, неврологических, возрастных и нейродегенеративных расстройств [11]. В то же время микробиоценоз кишечника подвержен ряду неблагоприятных факторов, таких как инфекции и антибиотикотерапия, в результате чего наблюдаются потеря бактериального разнообразия, уменьшение комменсальных и увеличение условно-патогенных микроорганизмов [12].

До настоящего времени не описано экспериментальных исследований по изучению влияния сульфатредуцирующих бактерий *Desulfovibrio* spp. *in vivo*. В связи с этим целью исследования являлось изучение специфического системного влияния сульфатредуцирующих бактерий рода *Desulfovibrio* на различные системы организма путем создания экспериментальной модели внутрижелудочной бактериальной инвазии на фоне дисбиотических состояний желудочно-кишечного тракта грызунов.

Материалы и методы

Характеристика инфекционного агента.

В роли инфекционного агента использован типовой штамм рода *Desulfovibrio* из Всероссийской коллекции микроорганизмов (Пушино): *Desulfovibrio desulfuricans* subsp. *desulfuricans* VKM B-1799^T.

Согласно паспорту культуры, источником выделения коллекционного штамма была смесь смолы и песка вокруг проржавевшего газопровода.

Бактерии культивировали на питательной среде, рекомендованной ФГБУН «Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина» РАН (г/л): KH_2PO_4 – 0,5; NH_4Cl – 1,0; Na_2SO_4 – 2,0; $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ – 0,5; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ – 0,1; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 1,0; дрожжевой экстракт – 1,0; резазурин – 0,001; раствор витаминов [13] – 10 мл/мл; DL-На-лактат – 3,0; раствор микроэлементов SL-10 – 1 мл/мл; $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,1; Na-тиогликолят – 0,1; аскорбиновая кислота – 0,1; дистиллированная вода – 1000 мл/мл, pH=7,5, в течение 5–7 дней при температуре 37 °C в анаэробных условиях. Анаэробные условия создавали в специальных системах типа ГазПак производства фирмы Oxoid (Thermo Fisher Scientific, США), работающих на принципе химической адсорбции кислорода, или в термостате с концентрацией CO_2 – 5 %.

Животные и условия их содержания. Экспериментальное исследование выполнено на 80 здоровых самцах крыс линии Wistar, одного возраста, массой тела 180–200 г на начало эксперимента. Животные получены из филиала «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Содержание, питание, уход и выведение животных из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Все животные во время карантина (12 дней) и эксперимента содержались при одинаковых условиях в отношении

температуры (22±3 °C), влажности (30–70 %) и освещения в течение 12-часового цикла «свет/темнота» (свет с 8 до 20 ч), а также рациона питания (комбикорм ООО «Провими», рецепт ПК-120, Россия).

Дизайн исследования. В ходе эксперимента моделировали развитие дисбиоза, вызванного разными концентрациями антибиотических средств и инфекционного агента *D. desulfuricans* VKM B-1799^T.

Животных разделили на 8 групп по 10 крыс в каждой в зависимости от схем внутрижелудочного введения противомикробных препаратов и инфекционного агента *D. desulfuricans* VKM B-1799^T (табл. 1).

В течение 3 дней животным вводили растворы противомикробных препаратов в субтерапевтической и терапевтической дозах. Затем в течение 7 дней крысам проводили внутрижелудочное введение суспензии, содержащей различные концентрации *D. desulfuricans* VKM B-1799^T.

В ходе эксперимента у всех животных был единый план обследования: ежедневно отслеживали наличие диспепсических симптомов, вес животных измеряли 6 раз (1, 5, 7, 11, 14, 38-й дни эксперимента), частоту дыхательных движений регистрировали 1 раз на 5-й день эксперимента. Для оценки показателей маркеров статуса железа произведен забор крови у подопытных животных 2 раза (15-й и 39-й дни эксперимента). Для бактериологического исследования микробиоценоза кишечника произведен сбор болюсов крыс 5 раз (1, 3, 5, 11, 38-й дни эксперимента). Когнитивные функции подопытных животных оценивались 4 раза (1, 4, 14, 36-й дни эксперимента).

Таблица 1 / Table 1

Дизайн исследования

Research design

Группа крыс Group of rats	1–3-й дни эксперимента 1–3 days of the experiment	4–11-й дни эксперимента 4–11 days of the experiment	Количество животных Number of animals
1	АБс / ABs	<i>D. desulfuricans</i> VKM B-1799 ^T (0,01 КОЕ/мл / 0,01 КОЕ/ml)	10
2	АБс / ABs	<i>D. desulfuricans</i> VKM B-1799 ^T (10 ² КОЕ/мл / 10 ² КОЕ/ml)	10
3	АБс / ABs	<i>D. desulfuricans</i> VKM B-1799 ^T (10 ⁴ КОЕ/мл / 10 ⁴ КОЕ/ml)	10
4	АБс / ABs	<i>D. desulfuricans</i> VKM B-1799 ^T (10 ⁸ КОЕ/мл / 10 ⁸ КОЕ/ml)	10
5	АБт / ABt	<i>D. desulfuricans</i> VKM B-1799 ^T (0,01 КОЕ/мл / 0,01 КОЕ/ml)	10
6	АБт / ABt	<i>D. desulfuricans</i> VKM B-1799 ^T (10 ² КОЕ/мл / 10 ² КОЕ/ml)	10
7	АБт / ABt	<i>D. desulfuricans</i> VKM B-1799 ^T (10 ⁴ КОЕ/мл / 10 ⁴ КОЕ/ml)	10
8	АБт / ABt	<i>D. desulfuricans</i> VKM B-1799 ^T (10 ⁸ КОЕ/мл / 10 ⁸ КОЕ/ml)	10

Примечание: АБс – антибиотики в следовых количествах 0,01 от терапевтической дозы; АБт – антибиотики в лечебных дозах 75 мг/кг амоксицилина и 50 мг/кг метронидазола; 0,01 КОЕ/мл – следовые количества *D. desulfuricans* VKM B-1799^T.

Note: ABs – antibiotics in trace amounts of 0.01 of the therapeutic dose; ABt – antibiotics in therapeutic doses of 75 mg/kg amoxicillin and 50 mg/kg metronidazole; 0.01 CFU/ml – trace amounts of *D. desulfuricans* VKM B-1799^T.

Забор органов для морфологического исследования производился в день забоя животных.

Экспериментальная модель дисбиоза у крыс.

Дисбиоз индуцировали с помощью трехдневного внутрижелудочного введения различных доз антибиотиков амоксициллина («Хемофарм», Сербия) и метронидазола (ООО «Озон», Россия): субтерапевтические дозы (следовые количества) составили 0,01 от терапевтической дозы, терапевтическая доза – 75 и 50 мг/кг соответственно.

Бактериологические исследования. Болюсы крыс отбирали и доставляли в лабораторию в стерильных пробирках. Для приготовления суспензии 1 г биоматериала эмульгировали в 0,9 % хлорида натрия. Затем готовили ряд последовательных десятикратных разведений материала на том же буфере и засеивали на чашки Петри с готовыми питательными средами: агар Эндо и Плоскирева для изоляции бактерий семейства *Enterobacteriales*, желточно-солевой агар – для бактерий семейства *Staphylococcaceae*, энтерококковый агар – для культур рода *Enterococcus*, среда МРС с сорбиновой кислотой – для лактобактерий, Бифидум-среда – для бифидобактерий, среда Шедлера – для выделения основной группы анаэробных бактерий и 5 % кровяной агар – для бактерий *Streptococcus* spp., *Clostridium* spp., а также для других видов микроорганизмов, нуждающихся для своего роста в крови или гемолизирующих ее, среда Sulphate API Agar w/o Sodium Lactate – для обнаружения сульфатредуцирующих бактерий. Анаэробные бактерии культивировали в специальных системах типа ГазПак производства фирмы Oxoid (Thermo Fisher Scientific, США), работающих на принципе химической адсорбции кислорода.

Идентификацию выделенных штаммов бактерий осуществляли традиционными методами и методом матрично-активированной лазерной ионизации – времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) с применением системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper Compass v. 4.1.80 (Bruker Daltonics, Германия). После определения вида микроорганизма производили пересчет количества его колоний на 1 г фекалий (КОЕ/г).

Оценка показателей обмена железа в крови.

Оценку уровня сывороточного железа, трансферрина, ненасыщенной железосвязывающей способности сыворотки (НЖСС) и процента насыщения трансферрина железом проводили на приборе Architect 16000 (Abbott, США), а ферритина – на Architect 2000 (Abbott, США). Кровь брали из подъязычной вены крыс двукратно: на 11-й день после затравки и по окончании эксперимента.

Статистический анализ. Все экспериментальные группы содержали по десять крыс. Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью стандартных методов описательной статистики Microsoft Office Excel 2010. Совместное воздействие различных факторов на организм подопытных животных рассчитано согласно

распределению Гаусса. Статистические различия между группами рассчитаны с помощью дисперсионного анализа с последующей проверкой среднего квадратичного отклонения. Статистическую значимость различий сравниваемых показателей оценивали с помощью t-критерия Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$ ($t > 2$).

Результаты и обсуждение

В данной части работы мы представляем результаты влияния *D. desulfuricans* VKM B-1799^T на маркеры железа в организме подопытных животных.

Известно, что железодефицитная анемия (ЖДА) связана с дисбактериозом желудочно-кишечного тракта [14–19]. В исследованиях Н. Seo *et al.* выявлено, что по мере улучшения показателей уровня железа в организме пациентов с ЖДА кишечный микробиоценоз восстанавливался [14].

В наших исследованиях на момент окончания эксперимента *D. desulfuricans* VKM B-1799^T выявлен у всех крыс, независимо от вводимой дозы инфекционного агента. Сравнив количественные данные содержания *D. desulfuricans* VKM B-1799^T в микробиоценозе толстого кишечника крыс и показателей крови, указывающих на обмен железа в организме подопытных животных, мы получили следующие результаты.

В период острой инфекции (на 15-й день эксперимента) наблюдалась прямая корреляция между концентрацией вводимой суспензии бактерий *D. desulfuricans* VKM B-1799^T и уровнем сывороточного железа: чем выше была заражающая доза инфекционного агента, тем ниже наблюдалась концентрация сывороточного железа (рис. 1).

В период отдаленных последствий (38-й день эксперимента) при оценке концентрации уровня *D. desulfuricans* VKM B-1799^T в кишечнике экспериментальных животных выявлена обратная корреляционная зависимость между концентрациями инфекционного агента и уровнем сывороточного железа. Так, при увеличении концентрации *D. desulfuricans* VKM B-1799^T от 10^3 КОЕ/г и выше – уровень железа снижается с 43,5 до 38,5 мкмоль/л (рис. 2). Вследствие этого концентрация инфекционного агента 10^3 КОЕ/г определена нами как инфицирующая доза, при которой происходят изменения показателей крови, свидетельствующие о влиянии *D. desulfuricans* VKM B-1799^T на обмен железа в организме крыс.

Концентрация ферритина в сыворотке является маркером ретикулоэндотелиальных запасов железа. Снижение ферритина является наиболее специфическим биохимическим индикатором дефицита железа [20]. Согласно данным научных публикаций, при восстановлении нормальной микрофлоры кишечника происходило увеличение ферритина – белка, который регулирует внутриклеточный гомеостаз железа в толстой кишке [14]. В наших исследованиях содержание ферритина снижается при повышении кон-

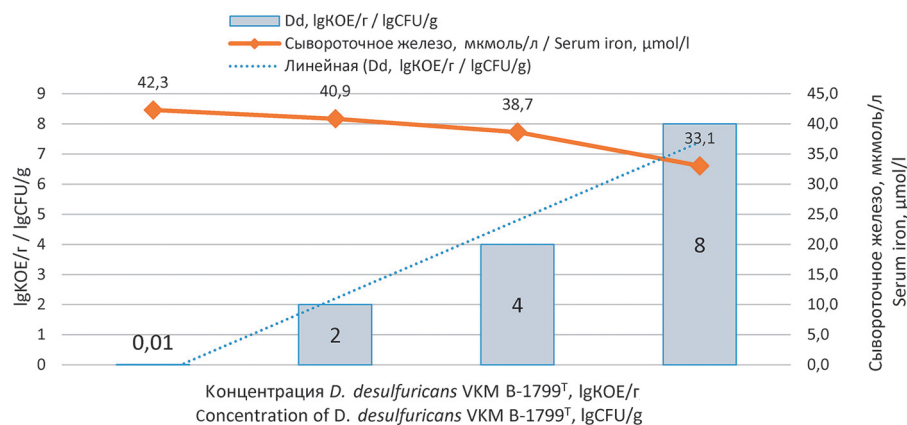


Рис. 1. Зависимость уровня сывороточного железа от концентрации инфекционного агента:

Dd – *D. desulfuricans* VKM B-1799^T; lgKOE/г – количество бактерий *D. desulfuricans* VKM B-1799^T в lg колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 г болусов крыс

Fig. 1. Dependence of serum iron levels on the concentration of the infectious agent:

Dd – *D. desulfuricans* VKM B-1799^T; lgCFU/g – number of *D. desulfuricans* VKM B-1799^T bacteria in lg colony-forming units (CFU) per 1 g of rat boluses

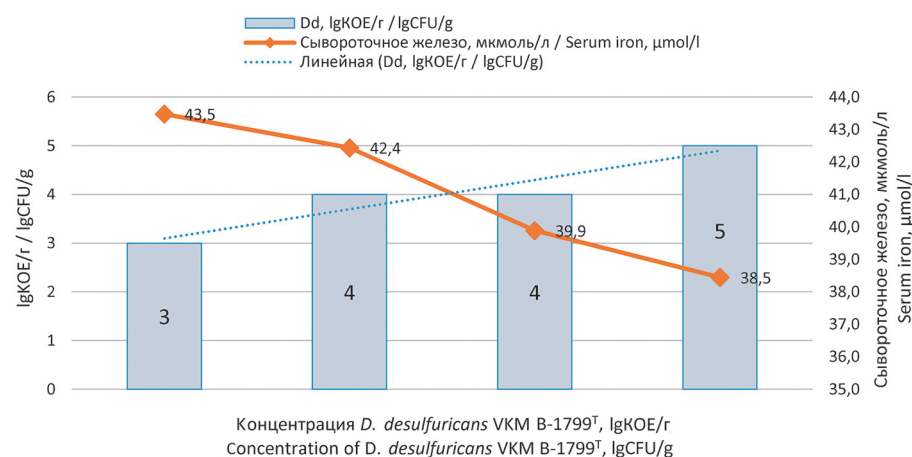


Рис. 2. Зависимость уровня сывороточного железа от концентрации инфекционного агента в кишечнике экспериментальных животных:

Dd – *D. desulfuricans* VKM B-1799^T; lgKOE/г – количество бактерий *D. desulfuricans* VKM B-1799^T в lg колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 г болусов крыс

Fig. 2. Dependence of serum iron levels on the concentration of the infectious agent in the intestine of experimental animals:

Dd – *D. desulfuricans* VKM B-1799^T; lgCFU/g – number of *D. desulfuricans* VKM B-1799^T bacteria in lg colony-forming units (CFU) per 1 g of rat boluses

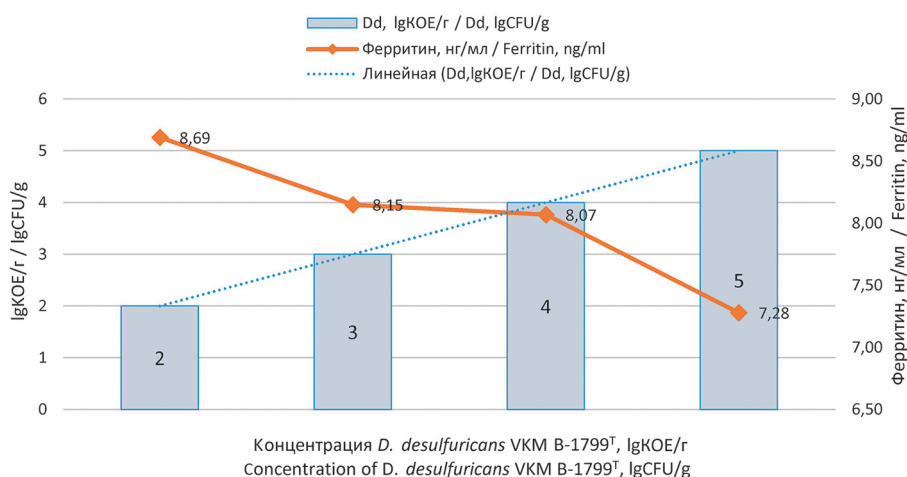


Рис. 3. Зависимость уровня ферритина от концентрации инфекционного агента в кишечнике экспериментальных животных:

Dd – *D. desulfuricans* VKM B-1799^T; lgKOE/г – количество бактерий *D. desulfuricans* VKM B-1799^T в lg колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 г болусов крыс

Fig. 3. Dependence of ferritin levels on the concentration of the infectious agent in the intestine of experimental animals:

Dd – *D. desulfuricans* VKM B-1799^T; lgCFU/g – number of *D. desulfuricans* VKM B-1799^T bacteria in lg colony-forming units (CFU) per 1 g of rat boluses

центрации бактериального патогена *D. desulfuricans* VKM B-1799^T в микробиоценозе кишечника крыс (рис. 3).

Помимо сывороточного железа и ферритина, оценку воздействия инфекционного агента на маркеры железа в организме подопытных животных проводили по следующим показателям крови: белка трансферрина, ненасыщенной железосвязывающей способности, процента насыщения трансферрина железом. Повышение трансферрина, НЖСС и уменьшение процента насыщения трансферрина

железом – признак анемии, связанной с дефицитом железа. В период острой инфекции и период отдаленных последствий у всех групп крыс при сравнении уровня трансферрина и НЖСС наблюдалось повышение этих показателей, а процент насыщения трансферрина железом снижался, что свидетельствует о возникшем дефиците железа после воздействия инфекционного агента (табл. 2).

Железодефицитная анемия достигла масштабов эпидемии в развивающихся странах и стала серьезной глобальной проблемой общественного

Таблица 2 / Table 2

Показатели трансферрина, НЖСС и процент насыщения трансферрина железом
Transferrin indicators, UIBC and the percentage of transferrin saturation with iron

Dd, lgKOE/g Dd, lgCFU/g	Трансферрин, г/л Transferrin, g/l		НЖСС, мкмоль/л UIBC, mmol/l		Процент насыщения трансферрина железом Percentage of transferrin saturation with iron	
	15 д.э. 15 d.e.	39 д.э. 39 d.e.	15 д.э. 15 d.e.	39 д.э. 39 d.e.	15 д.э. 15 d.e.	39 д.э. 39 d.e.
2	1,28±0,01	1,54±0,01	37,19±0,18	57,57±0,29	123,43±0,61	108,38±0,54
3	1,25±0,01	1,51±0,01	40,44±0,20	56,34±0,28	114,40±0,57	113,52±0,56
4	1,29±0,01	1,56±0,01	37,61±0,12	58,88±0,19	122,69±0,40	109,61±0,35
5	1,29±0,01	1,53±0,02	40,40±0,43	57,73±0,62	122,47±1,32	101,04±1,09

Примечание: Dd – *Desulfovibrio desulfuricans* VKM B-1799^T; lgKOE/g – количество бактерий *D. desulfuricans* VKM B-1799^T в lg колониеобразующих единиц (KOE) на 1 г болюсов крыс; д.э. – дни эксперимента; НЖСС – ненасыщенная железосвязывающая способность сыворотки.

Note: Dd – *D. desulfuricans* VKM B-1799^T; lgCFU/g – the number of bacteria *D. desulfuricans* VKM B-1799^T in lg colony-forming units (CFU) per 1 g of rat boluses; d.e. – day of the experiment; UIBC – unsaturated iron binding capacity of serum.

здравоохранения [21]. В связи с этим Всемирной организацией здравоохранения борьба с анемией признана глобальным приоритетом здравоохранения с целью снижения распространенности анемии у женщин [17]. ЖДА возникает, когда нарушается синтез гемоглобина и железосодержащих ферментов из-за недостатка железа [14]. Факторами риска развития ЖДА являются диеты, инфекции, генетика, воспалительные состояния, метаболические заболевания и нарушения микробиоценоза кишечника [21]. ЖДА является одной из основных проблем общественного здравоохранения в мире. Элементарное железо участвует в нескольких фундаментальных биологических процессах, таких как дыхание, репликация ДНК, производство энергии и пролиферация клеток. Дефицит железа может привести к снижению физической силы, одышке, нарушению терморегуляции, нарушению иммунной функции и нейрокогнитивным нарушениям. Более того, ЖДА, вызванная дефицитом железа, может спровоцировать задержку двигательного, когнитивного развития и роста у детей [14]. В исследованиях микробиоценоза кишечника О.В. Karnachuk *et al.* из фекалий детей с диагностированным расстройством аутистического спектра (РАС) выделили две чистые культуры *D. desulfuricans* и экспериментально доказали, что эти бактерии образуют нерастворимые комплексы железа в биореакторах [22]. Имеются данные, что у детей с РАС желездефицитная анемия и бактерии рода *Desulfovibrio* встречаются чаще, чем в общей популяции [23, 24]. Согласно этим исследованиям, можно предположить, что дефицит железа у экспериментальных животных, возникающий при инвазии *D. desulfuricans* VKM B-1799^T больше 10³ КОЕ/г может быть связан с образованием нерастворимых для организма форм сульфида железа. Наши исследования впервые установили значение *D. desulfuricans* VKM B-1799^T в кишечнике, при котором происходит сдвиг показателей маркеров дефицита железа, – 10³ КОЕ/г. Известны случаи, когда установленная концентрация инфекционного агента

10³ КОЕ/г была ассоциирована со случаями бактериемии у людей [25].

Сульфатредуцирующие бактерии являются представителями желудочно-кишечного тракта млекопитающих и, согласно научным данным, наиболее распространены в области наибольшей плотности бокаловидных клеток, содержащих сульфомуцин [26]. Таким образом, сульфомуцин может являться субстратом для бактерий рода *Desulfovibrio*, а образовавшиеся в кишечнике в результате их метаболизма сульфиды связывают железо в нерастворимую форму, что и приводит к ЖДА.

Ввиду того, что в наших исследованиях прослеживается обратная корреляционная зависимость между *D. desulfuricans* VKM B-1799^T и маркерами уровня железа, возможно предположить, что железо и его гомеостаз тесно связаны с ростом *D. desulfuricans* VKM B-1799^T в толстом кишечнике. На фоне антимикробной терапии антибиотики могут выступать триггерами в развитии ЖДА даже в остаточных количествах (<0,01 от терапевтической дозы), так как вызывают дисбиоз кишечника с преобладанием условно-патогенной флоры.

Итак, дисбиоз кишечника, вызванный воздействием противомикробных препаратов, даже в субтерапевтических дозах, способствует колонизации условно-патогенной флорой, в том числе *Desulfovibrio* spp. Изменения со стороны маркеров обмена железа в организме подопытных животных на фоне инвазии *D. desulfuricans* VKM B-1799^T выше 10³ КОЕ/г и способность данного микроорганизма к связыванию железа в недоступную форму позволяют думать, что бактерии рода *Desulfovibrio* являются одним из ключевых этиологических факторов развития желездефицитной анемии.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Биоэтика. Эксперименты проведены в полном соответствии с Директивой Европейского Совета (The European Council Directive 2010/63/EU) по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными и одобрены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при ФБУН ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора.

References / Список литературы

- Postgate J.R., Campbell L.L. Classification of *Desulfovibrio* species, the nonsporulating sulfate-reducing bacteria. *Bacteriol. Rev.* 1966; 30(4):732–8. DOI: 10.1128/br.30.4.732-738.1966.
- Marquis T.J., Williams V.J., Banach D.B. Septic arthritis caused by *Desulfovibrio desulfuricans*: A case report and review of the literature. *Anaerobe.* 2021; 70:102407. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2021.102407.
- Machaca M., Bodean M.L., Montaña S., García S.D., Stecher D., Vay C.A., Almuzara M.N. [Description of a case of abdominal sepsis due to *Desulfovibrio desulfuricans*]. *Rev. Argent. Microbiol.* 2022; 54(4):314–7 (In Spanish). DOI: 10.1016/j.ram.2022.05.002.
- Neal A.L., Techkarnjanaruk S., Dohnalkova A., McCready D., Peyton B.M., Geesey G.G. Iron sulfides and sulfur species produced at hematite surfaces in the presence of sulfate-reducing bacteria. *Geochim. Cosmochim. Acta.* 2001; 65(2):223–35. DOI: 10.1016/S0016-7037(00)00537-8.
- Rickard D. The microbiological formation of iron sulphides. *Stockh. Contrib. Geol.* 1969; 20(3):49–66.
- Ikkert O.P., Ivanov M.V., Ukhova A., Zyusman V.S., Glukhova L.B., Avakyan M.R., Karnachuk O.V. *Desulfovibrio* isolate from the microbiome of children with autistic spectrum disorders immobilizes iron in poorly soluble crystalline sulfides. *Microbiology.* 2021; 90:268–71. DOI: 10.1134/S0026261721020041.
- Chen Y.R., Zhou L.Z., Fang S.T., Long H.Y., Chen J.Y., Zhang G.X. Isolation of *Desulfovibrio* spp. from human gut microbiota using a next-generation sequencing directed culture method. *Lett. Appl. Microbiol.* 2019; 68(6):553–61. DOI: 10.1111/lam.13149.
- Christophersen C.T., Morrison M., Conlon M.A. Overestimation of the abundance of sulfate-reducing bacteria in human feces by quantitative PCR targeting the *Desulfovibrio* 16S rRNA gene. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011; 77(10):3544–6. DOI: 10.1128/AEM.02851-10.
- Murros K.E., Huynh V.A., Takala T.M., Saris P.E.J. *Desulfovibrio* bacteria are associated with Parkinson's disease. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2021; 11:652617. DOI: 10.3389/fcimb.2021.652617.
- Murros K.E. Hydrogen sulfide produced by gut bacteria may induce Parkinson's disease. *Cells.* 2022; 11(6):978. DOI: 10.3390/cells11060978.
- Cryan J.F., O'Riordan K.J., Cowan C.S.M., Sandhu K.V., Bastiaansen T.F.S., Boehme M., Codagnone M.G., Cusotto S., Fulling C., Golubeva A.V., Guzzetta K.E., Jaggar M., Long-Smith C.M., Lyte J.M., Martin J.A., Molinero-Perez A., Moloney G., Morelli E., Morillas E., O'Connor R., Cruz-Pereira J.S., Peterson V.L., Rea K., Ritz N.L., Sherwin E., Spichak S., Teichman E.M., van de Wouw M., Ventura-Silva A.P., Wallace-Fitzsimons S.E., Hyland N., Clarke G., Dinan T.G. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol. Rev.* 2019; 99(4):1877–2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
- Kazmierczak-Siedlecka K., Vitale E., Makarewicz W. COVID-19 – gastrointestinal and gut microbiota-related aspects. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24(20):10853–9. DOI: 10.26355/eurrev_202010_23448.
- Wolin E.A., Wolin M.J., Wolfe R.S. Formation of methane by bacterial extracts. *J. Biol. Chem.* 1963; 238:2882–6.
- Seo H., Yoon S.Y., Ul-Haq A., Jo S., Kim S., Rahim M.A., Park H.A., Ghorbanian F., Kim M.J., Lee M.Y., Kim K.H., Lee N., Won J.H., Song H.Y. The effects of iron deficiency on the gut microbiota in women of childbearing age. *Nutrients.* 2023; 15(3):691. DOI: 10.3390/nu15030691.
- Kumar R., Sharma V., Das S., Patial V., Srivatsan V. *Arthrospira platensis* (Spirulina) fortified functional foods ameliorate iron and protein malnutrition by improving growth and modulating oxidative stress and gut microbiota in rats. *Food Funct.* 2023; 14(2):1160–78. DOI: 10.1039/d2fo02226e.
- Deschemin J.C., Noordine M.L., Remot A., Willemetz A., Afif C., Canonne-Hergaux F., Langella P., Karim Z., Vaulont S., Thomas M., Nicolas G. The microbiota shifts the iron sensing of intestinal cells. *FASEB J.* 2016; 30(1):252–61. DOI: 10.1096/fj.15-276840.
- Malesza I.J., Bartkowiak-Wieczorek J., Winkler-Galicki J., Nowicka A., Dzieciolowska D., Błaszczyk M., Gajniak P., Słowińska K., Niepolski L., Walkowiak J., Mądry E. The dark side of iron: The relationship between iron, inflammation and gut microbiota in selected diseases associated with iron deficiency anaemia – A narrative review. *Nutrients.* 2022; 14(17):3478. DOI: 10.3390/nu14173478.
- Zakrzewski M., Wilkins S.J., Helman S.L., Brilli E., Tarantino G., Anderson G.J., Frazer D.M. Supplementation with Sucrosomial® iron leads to favourable changes in the intestinal microbiome when compared to ferrous sulfate in mice. *Biometals.* 2022; 35(1):27–38. DOI: 10.1007/s10534-021-00348-3.
- Soriano-Lerma A., García-Burgos M., Alférez, M.J.M., Pérez-Carrasco V., Sanchez-Martin V., Linde-Rodríguez A., Ortiz-González M., Soriano M., García-Salcedo J.A., López-Aliaga I. Gut microbiome-short-chain fatty acids interplay in the context of iron deficiency anaemia. *Eur. J. Nutr.* 2022; 61(1):399–412. DOI: 10.1007/s00394-021-02645-6.
- Means R.T. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients.* 2020; 12(2):447. DOI: 10.3390/nu12020447.
- Kumar S.B., Arnipalli S.R., Mehta P., Carrau S., Ziouzenkova O. Iron deficiency anemia: efficacy and limitations of nutritional and comprehensive mitigation strategies. *Nutrients.* 2022; 14(14):2976. DOI: 10.3390/nu14142976.
- Karnachuk O.V., Ikkert O.P., Avakyan M.R., Knyazev Y.V., Volochaev M.N., Zyusman V.S., Panov V.L., Kadnikov V.V., Mardanov A.V., Ravin N.V. *Desulfovibrio desulfuricans* AY5 isolated from a patient with autism spectrum disorder binds iron in low-soluble greigite and pyrite. *Microorganisms.* 2021; 9(12):2558. DOI: 10.3390/microorganisms9122558.
- Sidrak S., Yoong T., Woolfenden S. Iron deficiency in children with global developmental delay and autism spectrum disorder. *J. Paediatr. Child Health.* 2014; 50(5):356–61. DOI: 10.1111/jpc.12483.
- Bezawada N., Phang T.H., Hold G.L., Hansen R. Autism spectrum disorder and the gut microbiota in children: A systematic review. *Ann. Nutr. Metab.* 2020; 76(1):16–29. DOI: 10.1159/000505363.
- Nasreddine R., Argudin M.A., Herpol M., Miendje Deyi V.Y., Dauby N. First case of *Desulfovibrio desulfuricans* bacteraemia successfully identified using MALDI-TOF MS. *New Microbes New Infect.* 2019; 32:100614. DOI: 10.1016/j.nmni.2019.100614.
- Deplancke B., Hristova K.R., Oakley H.A., McCracken V.J., Aminov R., Mackie R.I., Gaskins H.R. Molecular ecological analysis of the succession and diversity of sulfate-reducing bacteria in the mouse gastrointestinal tract. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000; 66:2166–74. DOI: 10.1128/AEM.66.5.2166-2174.2000.

Authors:

Popova A.Yu. Federal Service for Surveillance on Consumer's Rights Protection and Human Well-being; 18, Bld. 5 and 7, Vadkovsky Lane, Moscow, 127994, Russian Federation. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russian Federation.

Ploskireva A.A., Kulikova N.G., Bitiyumina L.A., Chemedenko A.F., Gorelov A.V. Central Research Institute of Epidemiology, 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russian Federation. E-mail: crie@pcr.ru.

Safandeev V.V., Poroshin M.A., Evdokimov N.D., Vostrikova M.V., Vinogradova A.I., Latipova R.I., Bidevkina M.V., Bogdanova A.V., Sinititskaya T.A., Kuz'min S.V. Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, 2, Semashko St., Mytishchi, Moscow Region, 141014, Russian Federation. E-mail: fncg@fferisman.ru.

Об авторах:

Попова А.Ю. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Российская Федерация, 127994, Москва, Вадковский пер., 18, строение 5 и 7. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; Российская Федерация, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1.

Плоскирева А.А., Куликова Н.Г., Битюмина Л.А., Чемедеко А.Ф., Горелов А.В. Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. Российская Федерация, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. E-mail: crie@pcr.ru.

Сафандеев В.В., Порошин М.А., Евдокимов Н.Д., Вострикова М.В., Виноградова А.И., Латипова Р.И., Бидевкина М.В., Богданова А.В., Ситникова Т.А., Кузьмин С.В. Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана. Российская Федерация, 141014, Московская обл., Мытищи, ул. Семашко, 2. E-mail: fncg@fferisman.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-153-159

УДК 614.38:616.9(477.75)

Е.Г. Соболева¹, Д.А. Кузнецова¹, В.Д. Кругликов¹, Н.Л. Пичурина¹, О.П. Добровольский¹,
Е.Н. Сокиркина¹, С.Н. Тихонов², Н.А. Пеньковская³, А.К. Носков¹

Тактические особенности функционирования СПЭБ Роспотребнадзора на территории Республики Крым в условиях, характерных для чрезвычайной ситуации сочетанного характера

¹ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону, Российская Федерация;

²ФКУЗ «Противочумная станция Республики Крым», Симферополь, Российская Федерация; ³Межрегиональное управление
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Крым и городу
федерального значения Севастополю, Симферополь, Российская Федерация

Тактика деятельности специализированной противоэпидемической бригады (СПЭБ) Роспотребнадзора на территории Республики Крым определялась условиями чрезвычайной ситуации (ЧС) санитарно-эпидемиологического и природного характера. **Цель** работы – анализ особенностей и эффективности функционального реагирования СПЭБ Роспотребнадзора на динамику эпидемиологических рисков, обусловленных ЧС сочетанного характера на территории Республики Крым в 2020–2021 гг. **Материалы и методы.** Использованы отчетные материалы СПЭБ Роспотребнадзора, информационные материалы Межрегионального управления Роспотребнадзора по Республике Крым и городу федерального значения Севастополю, данные сервиса «Коронавирус-монитор». **Результаты и обсуждение.** Тактические решения по работе СПЭБ на территории Республики Крым имели этапный характер. При осложнении эпидемиологической ситуации по новой коронавирусной инфекции была задействована мобильная группа СПЭБ, которая совместно со специалистами Противочумной станции Республики Крым провела 21148 исследований клинического материала по обнаружению РНК возбудителя SARS-CoV-2 методом ПЦР в период 2020–2021 гг. В ответ на возникновение дополнительных рисков, вызванных последствиями опасного метеорологического явления, осуществлено усиление группы специалистов СПЭБ, а затем выдвижение мобильного комплекса (МК) СПЭБ Роспотребнадзора. В течение всего периода работы осуществлялась пролонгированная целевая ротация кадрового состава для адекватного лабораторного обеспечения мониторинга по эпидемиологическим показателям в соответствии с характером возникающих рисков. Особенности тактики функционирования позволили провести 18591 скрининговое исследование клинического материала на острые респираторные вирусные инфекции, природно-очаговые и острые кишечные инфекции, а также исследование 280 проб воды на холеру. В результате использования адаптированной для работы в условиях ЧС последовательности операционных процедур из водных объектов было выделено 10 штаммов *Vibrio cholerae* O1 *ctxA-tcpA*. Поэтапное задействование мобильной группы специалистов СПЭБ, а затем МК СПЭБ в сочетании с последовательной оперативной целевой ротацией кадрового состава с целью адекватного лабораторного обеспечения мониторинговых исследований определило тактические особенности функционирования СПЭБ. Оперативное изучение, обоснование потенциальных и реагирование на реализованные (фактические) эпидемиологические риски, связанные с экстраординарной ситуацией, позволили не допустить осложнения эпидемиологической ситуации на территории туристического кластера РФ.

Ключевые слова: специализированные противоэпидемические бригады, COVID-19, чрезвычайная ситуация сочетанного типа, острые кишечные инфекции, острые респираторные вирусные инфекции, природно-очаговые инфекции, SARS-CoV-2, *Vibrio cholerae*.

Корреспондирующий автор: Соболева Евгения Григорьевна, e-mail: yanovich_eg@antiplague.ru.

Для цитирования: Соболева Е.Г., Кузнецова Д.А., Кругликов В.Д., Пичурина Н.Л., Добровольский О.П., Сокиркина Е.Н., Тихонов С.Н., Пеньковская Н.А., Носков А.К. Тактические особенности функционирования СПЭБ Роспотребнадзора на территории Республики Крым в условиях, характерных для чрезвычайной ситуации сочетанного характера. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:153–159. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-153-159
Поступила 24.02.2022. Отправлена на доработку 03.03.2022. Принята к публ. 23.03.2022.

E.G. Soboleva¹, D.A. Kuznetsova¹, V.D. Kruglikov¹, N.L. Pichurina¹, O.P. Dobrovolsky¹,
E.N. Sokirkina¹, S.N. Tikhonov², N.A. Pen'kovskaya³, A.K. Noskov¹

Tactical Features of Operation of the Specialized Anti-Epidemic Team of the Rospotrebnadzor on the Territory of the Republic of Crimea under Conditions Characteristic of a Combined Emergency

¹Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation;

²Plague Control Station in the Republic of Crimea, Simferopol, Russian Federation;

³Interregional Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Crimea and the Federal City of Sevastopol, Simferopol, Russian Federation

Abstract. The tactics of activities of the specialized anti-epidemic team (SAET) of the Rospotrebnadzor on the territory of the Republic of Crimea has been determined by the conditions of emergency situation of sanitary-epidemiological and natural character. **The aim** of the work was to analyze the features and effectiveness of the functional response of the Rospotrebnadzor SAET to the dynamics of epidemiological risks caused by emergency of combined nature in the Republic of Crimea in 2020–2021. **Materials and methods.** We used report materials of the Rospotrebnadzor SAET; information materials of the Interregional Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Crimea and the Federal city

of Sevastopol; “Coronavirus Monitor” service data. **Results and discussion.** Tactical decisions on the work of the SAET on the territory of the Republic of Crimea had the stage-by-stage nature. In the event of a complication of the epidemiological situation on the new coronavirus infection, a mobile group of the SAET was involved. Together with specialists from the Plague Control Station of the Republic of Crimea, it conducted 211 148 studies of clinical material to detect SARS-CoV-2 RNA using PCR during the period of 2020–2021. In response to the emergence of additional risks caused by the consequences of a dangerous meteorological phenomenon, the group of SAET specialists was reinforced and mobile complex (MC) of the SAET was deployed. During the entire course of work, a prolonged target rotation of personnel was implemented in order to provide for adequate laboratory support for monitoring upon epidemiological indications in accordance with the nature of emerging risks. That tactics of operation made it possible to conduct 18 591 screening studies of clinical material for acute respiratory viral infections (ARVI), natural-focal and acute intestinal infections (AII), as well as the study of 280 water samples for cholera. Introduction of the sequence of operational procedures adapted for work in emergency situations resulted in isolation of 10 *Vibrio cholerae* O1 *ctxA-tcpA* strains from water bodies. The phased involvement of the mobile group of SAET specialists, and later the MC of the SAET, in combination with the consistent operational target rotation of personnel in order to provide adequate laboratory support for monitoring studies, determined the tactical features of the SAET functioning. Prompt investigation, substantiation of potential and response to realized (actual) epidemiological risks associated with the extraordinary situation made it possible to prevent complications of the epidemiological situation in the territory of the tourist cluster of the Russian Federation.

Key words: specialized anti-epidemic teams, COVID-19, combined emergency, acute intestinal infections, acute respiratory viral infections, natural-focal infections, SARS-CoV-2, *Vibrio cholerae*.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Evgeniya G. Soboleva, e-mail: yanovich_eg@antiplague.ru.

Citation: Soboleva E.G., Kuznetsova D.A., Kruglikov V.D., Pichurina N.L., Dobrovol'sky O.P., Sokirkina E.N., Tikhonov S.N., Pen'kovskaya N.A., Noskov A.K. Tactical Features of Operation of the Specialized Anti-Epidemic Team of the Rospotrebnadzor on the Territory of the Republic of Crimea under Conditions Characteristic of a Combined Emergency. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:153–159. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-153-159

Received 24.02.2022. **Revised** 03.03.2022. **Accepted** 23.03.2022.

Soboleva E.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7571-7848>
Kuznetsova D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4198-0629>
Kruglikov V.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6540-2778>
Pichurina N.L., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1876-5397>
Dobrovol'sky O.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0306-8724>

Sokirkina E.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4864-9576>
Tikhonov S.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3924-5817>
Pen'kovskaya N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0749-6286>
Noskov A.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>

Специализированные противозидемические бригады (СПЭБ) как формирования Роспотребнадзора экстренного реагирования показали действенность своего использования по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения при чрезвычайных ситуациях (ЧС) санитарно-эпидемиологического [1–3] и природного [3–5] характера.

С начала 2020 г. на территории Республики Крым и города федерального значения Севастополя возникли эпидемиологические риски, связанные с пандемическим распространением новой коронавирусной инфекции COVID-19. В связи с этим, в соответствии с приказом руководителя Роспотребнадзора, в Республику Крым была командирована мобильная группа специалистов СПЭБ Ростовского-на-Дону противочумного института Роспотребнадзора (СПЭБ Роспотребнадзора) для проведения лабораторной диагностики SARS-CoV-2 в рамках мероприятий по недопущению распространения COVID-19 на указанной территории.

Вместе с тем в середине июня 2021 г. территория Республики Крым была подвержена воздействию сильных и продолжительных ливней с ураганным ветром, что привело к подтоплению городских округов (г.о.) Керчь, Ялта, Феодосия, а также территорий Ленинского и Кировского районов Крыма. В результате резкого подъема воды было подтоплено

43 населенных пункта в шести муниципальных образованиях республики.

Таким образом, развитие событий, связанных с последствиями опасного метеорологического явления (ОЯ), обусловило генерацию новых эпидемиологических рисков, вызванных трансформацией условий, характерных для ЧС санитарно-эпидемиологического характера в условиях ЧС сочетанного типа: санитарно-эпидемиологического и природного. Необходимость адекватного ответа на имеющиеся и возникшие дополнительные риски определила особенности целевого задействования СПЭБ Роспотребнадзора в рамках лабораторного обеспечения комплекса санитарно-противозидемических (профилактических) мероприятий, проводимых на территории Республики Крым.

Цель работы – анализ особенностей и эффективности функционального реагирования СПЭБ Роспотребнадзора на динамику потенциальных и фактических эпидемиологических рисков, обусловленных ЧС сочетанного характера на территории Республики Крым в 2020–2021 гг.

Материалы и методы

В работе использованы отчетные материалы Ростовского-на-Дону противочумного института: 579 оперативных донесений о деятельности СПЭБ и

145 донесений о деятельности СПЭБ в условиях ЧС. Аналитическая оценка рисков осложнения эпидемиологической ситуации по острым кишечным инфекциям (ОКИ), острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ) и природно-очаговым инфекциям проводилась по информационным материалам, представленным Межрегиональным управлением Роспотребнадзора по Республике Крым и городу федерального значения Севастополю. Оперативный и ретроспективный анализ заболеваемости новой коронавирусной инфекцией в Республике Крым и городе федерального значения Севастополе осуществлялся с использованием данных сервиса «Коронавирус-монитор» [6]. Эффективность лабораторного обеспечения комплекса санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий оценивалась по результатам, представленным в 357 протоколах лабораторных исследований СПЭБ. Статистическая обработка данных проведена общепринятыми методами (StatSoft STATISTICA 6.1.478 Russian).

Результаты и обсуждение

Республика Крым в настоящий момент является одним из приоритетных туристических и рекреационных направлений в Российской Федерации. По данным министерства курортов и туризма Республики Крым, в период 2014–2020 гг. территорию субъекта ежегодно посещали в среднем более 5,8 млн туристов. Начало эпидемических проявлений COVID-19 в Республике Крым и г. Севастополе было отмечено в

конце марта 2020 г. [7], а на 31.12.2021 в Республике Крым зарегистрировано 126877 больных, в том числе 4349 умерших, в г. Севастополе – 52700 и 1840 соответственно [6].

При оценке динамики эпидемического процесса выявлены ряд периодов, характеризующихся увеличением заболеваемости: с 33-й календарной недели (к.н.) 2020 г. по 3-ю к.н. 2021 г. и с 25-й к.н. по 47-ю к.н. 2021 г. Это совпало с увеличением притока туристов. Так, в 2021 г. (I–III кварталы) число прибывших составило 8,3 млн, что на 25,0 % превышает этот показатель за аналогичный период 2019 г. [8]. С 8-й к.н. по 24-ю к.н. 2021 г. отмечалась относительная стабилизация эпидемиологической ситуации, а с 48-й к.н. по 53-ю к.н. наблюдалось устойчивое снижение заболеваемости со средним еженедельным темпом минус 0,05 (данные на 31.12.2021), пришедшее на завершение сезона отпусков (рис. 1).

Ввиду возникших эпидемиологических рисков, связанных с распространением новой коронавирусной инфекции, направлена мобильная группа СПЭБ Роспотребнадзора, работа которой была организована на базе Противочумной станции Республики Крым. Координацию деятельности СПЭБ осуществлял оперативный штаб института. Определена структура внутриведомственного взаимодействия [4, 5]. Проводилась ежемесячная целевая ротация специалистов.

Всего за время функционирования СПЭБ в рамках мероприятий по своевременному выявлению инфицированных и недопущению распростра-

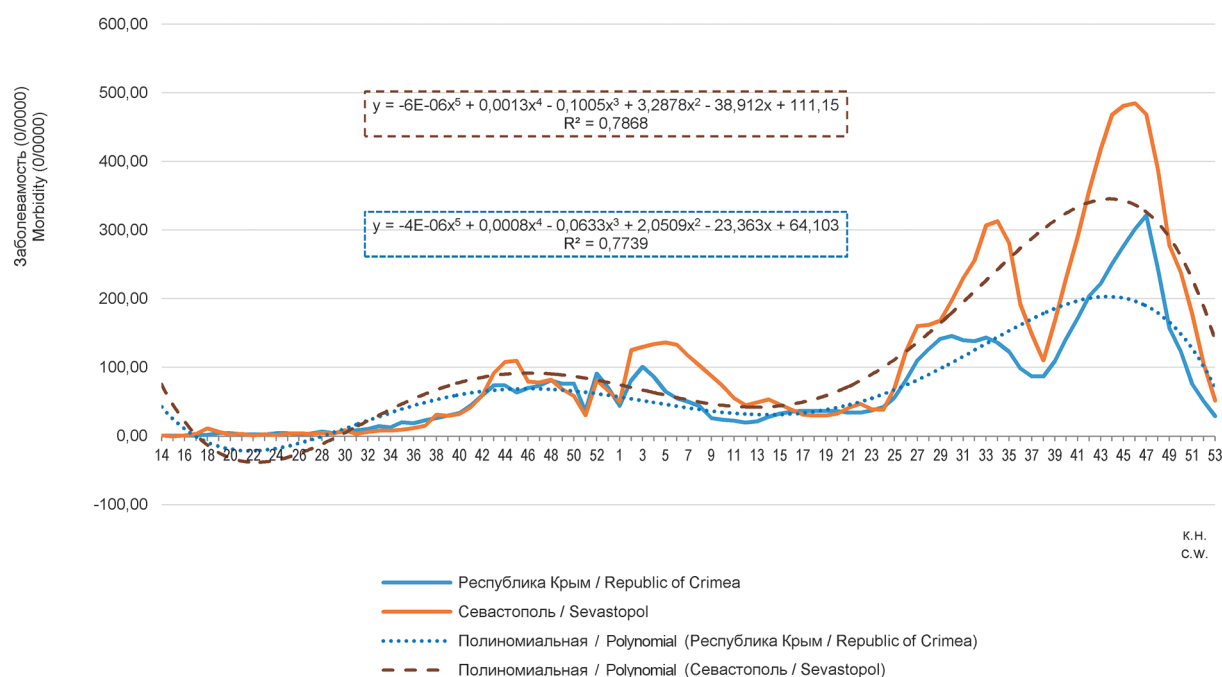


Рис. 1. Динамика заболеваемости новой коронавирусной инфекцией на территории Республики Крым и города федерального значения Севастополя (0/0000) в период с 14-й к.н. 2020 г. по 53-ю к.н. 2021 г.

Fig. 1. The dynamics of the incidence of the new coronavirus infection in the Republic of Crimea and the Federal city of Sevastopol (0/0000). 14th c.w. 2020 – 53rd c.w. 2021; c.w. – calendar week

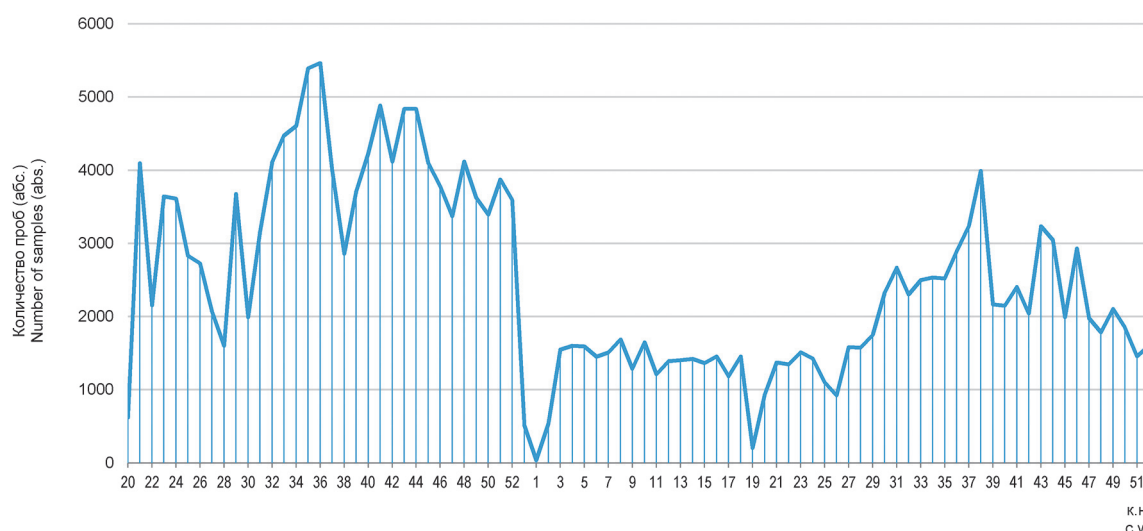


Рис. 2. Еженедельное количество проб, исследованных специалистами СПЭБ на обнаружение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР в период 16.05.2020–29.12.2021 (абс.)

Fig. 2. Weekly number of samples examined by SAET specialists to detect SARS-CoV-2 RNA using PCR in the period of 16 May 2020–29 Dec 2021 (abs.)

нения COVID-19 в Республике Крым произведено 212751 исследование клинического материала по обнаружению РНК возбудителя (SARS-CoV-2) методом ПЦР: 120127 – на 30.12.2020 и 92624 – на 29.12.2021. Количественная динамика исследованных проб представлена на рис. 2.

Возникшее на территории Республики Крым ОЯ привело к формированию ЧС сочетанного типа с особенностями появления новых эпидемиологических рисков. Так, на фоне ЧС по COVID-19 появились новые риски осложнения эпидемиологической ситуации по ОКИ, в том числе холере, ОРВИ и природно-очаговым инфекциям.

С целью предотвращения реализации рисков по ОКИ проведены мониторинговые исследования водных объектов для выявления генетических маркеров возбудителей этих инфекций бактериальной, в том числе холерных вибрионов, и вирусной (*Adenovirus F* и *Astrovirus*) этиологии.

В рамках реализации поставленных задач в оперативном порядке во взаимодействии со специалистами территориальных организаций Роспотребнадзора по санитарно-эпидемиологическим показателям определена 31 дополнительная точка отбора проб воды из поверхностных водоемов (26 – в г.о. Ялта, пять – в г. Керчи). Всего исследовано 280 проб воды.

Проведенный ретроспективный анализ результатов мониторинга холеры показал, что последний факт выделения из водного объекта окружающей среды на территории Республики Крым штамма *Vibrio cholerae* O1 был зарегистрирован только пять лет назад (г. Ялта, р. Водопадная, 2016 г., сброс хозяйственно-бытовых сточных вод). Указанный штамм был нетоксигенным [9].

Исследования проб воды на наличие холерных вибрионов серогрупп O1 и O139 проводились по

адаптированной для работы в условиях ЧС последовательности операционных процедур с преимущественным использованием методов ускоренной диагностики при скрининговых исследованиях по эпидемиологическим показателям, отработанной в ходе плановых тактико-специальных учений специалистами МК СПЭБ института. Модифицированный алгоритм учитывал данные по ПЦР-скринингу генетических детерминант *V. cholerae* в обогащенных на питательных средах (1 % пептонная вода) пробах из поверхностных водоемов [10] и предусматривал проведение ПЦР-исследований как на этапе выделения культуры, так и на этапе идентификации. В случае получения отрицательных результатов ПЦР-анализа (ДНК *V. cholerae* не обнаружена) аликвот из первого пептона дальнейшее исследование проб не проводилось. При положительном результате осуществлялось дальнейшее бактериологическое исследование с целью выделения культуры. Идентификация изолированных культур по определению родовой, видовой, серогрупповой принадлежности, а также по установлению эпидемической значимости осуществлялась по сочетанию результатов ускоренного метода (ПЦР), а также реакции слайд-агглютинации.

Использованная последовательность операционных процедур позволила оптимизировать исследования с сохранением их эпидемиологической эффективности. Было сокращено количество исследуемых бактериологическим методом проб за счет исключения ПЦР-отрицательных проб; уменьшены в два раза требуемые производственные объемы оборудования, в том числе за счет снижения объемов исследуемых проб; сокращено время на исследования по идентификации за счет преимущественного применения ускоренных методов – как следствие, снижены трудозатраты. Эффективность использования адаптированного для работы в условиях ЧС алгорит-

Результаты исследования проб воды из поверхностных водоемов в городском округе Ялта и г. Керчи на контаминацию возбудителями ОКИ методом ПЦР

The results of the study of water samples from surface water bodies in the urban district of Yalta and the city of Kerch for contamination by AII pathogens using PCR

Наименование возбудителя Pathogen	Число положительных проб Number of positive samples
г.о. Ялта u.d. of Yalta	
<i>Campylobacter</i> spp.	2
<i>Salmonella</i> spp.	1
г.о. Керчь u.d. of Kerch	
<i>V. cholerae</i> O1	25*
<i>V. cholerae</i> неO1/неO139	64
<i>Campylobacter</i> spp.	1
<i>Adenovirus F</i>	1
<i>Astrovirus</i>	1

Примечание: * из 10 проб бактериологическим методом выделены нетоксигенные штаммы *V. cholerae* O1 *ctxA-tcpA*⁻.

Notes: * non-toxigenic strains of *V. cholerae* O1 *ctxA-tcpA*⁻ were isolated from 10 samples using bacteriological method; u.d. – urban district.

ма выразилось в результатах проведенных исследований, а именно: выделено 10 штаммов *V. cholerae* O1 *ctxA-tcpA*⁻: серовара Огава – 6, серовара Инаба – 4 (таблица).

В связи с особенностями развития эпидемиологической ситуации и во исполнение распоряжения руководителя Роспотребнадзора в Республику Крым был выдвинут МК СПЭБ второго поколения в составе индикационной и бактериологической лабораторий. В рамках работы предусматривалось обеспечение диагностических исследований клинического материала методом иммуноферментного анализа (ИФА) по выявлению иммуноглобулинов классов М и G к возбудителю новой коронавирусной инфекции, а также обнаружение генетических маркеров возбудителей ОРВИ и ОКИ бактериальной и вирусной этиологии, в том числе в пробах из водных объектов окружающей среды.

Силами специалистов МК СПЭБ проведено лабораторное исследование 4005 проб клинического материала (18591 исследование) (на 19.12.2021). Кроме того, исследовано восемь проб из объектов окружающей среды (56 анализов). Наибольший удельный вес проб приходился на обнаружение специфических антител к SARS-CoV-2 методом ИФА (рис. 3).

Организованный мониторинг природных очагов инфекционных болезней свидетельствовал о том, что затопление территорий оказывает негативное влияние на биоценозы, способно сформировать предпосылки к реализации санитарно-эпидемиологических рисков для населения, находящегося в зоне наводнения [11]. Эндемичность по природно-очаговым инфекциям вирусной и бактериальной этиологии территории Республики Крым [12] и сопряженные с

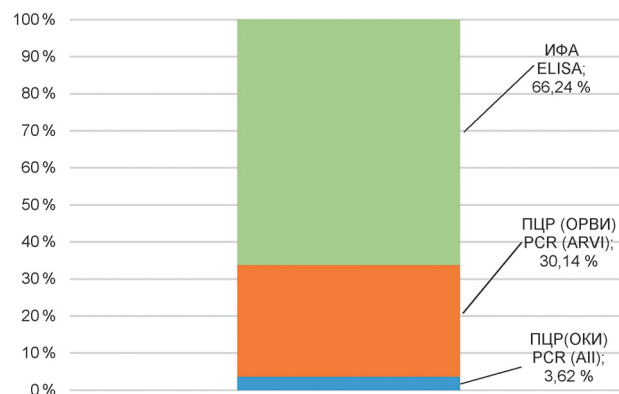


Рис. 3. Удельный вес проб клинического материала, исследуемого в МК СПЭБ в период 28.07–19.12.2021

Fig. 3. Specific gravity of clinical material samples examined in the MC SAET between July 28 and December 19, 2021

этим риски осложнения эпидемической и эпизоотической ситуации на пострадавших от паводка территориях определили необходимость кадрового целевого усиления группы специалистов СПЭБ.

В результате проведенного обследования установлено, что в условиях сложившейся ЧС на фоне высоких показателей температуры воздуха и влажности в возникших мелких заводах стоячей воды сложились благоприятные условия для выплода комаров – переносчиков вирусов трансмиссивных зоонозов. В рамках совместной работы со специалистами территориальных организаций Роспотребнадзора проведено полевое эпизоотологическое обследование вовлеченных в зону ЧС территорий. Дополнительно, с учетом возникшего эпидемиологического риска осложнения ситуации по лихорадке Западного Нила, проведено обследование северной части полуострова на территории Джанкойского района. Всего в ходе проведения эпизоотологического обследования добыто 883 экземпляра имаго комаров восьми видов и 81 – имаго клещей двух видов. Несмотря на наличие потенциальных эпидемиологических рисков, при лабораторном исследовании добытого полевого материала методом ПЦР возбудители природно-очаговых инфекций не обнаружены.

Таким образом, работа СПЭБ Роспотребнадзора на территории Республики Крым в течение 2020–2021 гг. проходила в условиях сложной эпидемиологической обстановки по новой коронавирусной инфекции и последующей генерации эпидемиологических рисков осложнения эпидемиологической ситуации по ОРВИ, ОКИ, в том числе по холере, и природно-очаговым инфекциям.

В соответствии с динамикой и характером фактических и прогнозируемых рисков тактические особенности функционирования СПЭБ заключались в поэтапном задействовании мобильной группы специалистов СПЭБ и МК СПЭБ в сочетании с последовательной оперативной целевой ротацией кадрового состава для адекватного лабораторного обеспечения мониторинговых исследований в формате реализа-

ции комплекса профилактических (противоэпидемических) мероприятий.

Скрининговые лабораторные исследования клинического материала и проб из водных объектов окружающей среды проводились в рамках внутриведомственного взаимодействия с территориальными органами и организациями Роспотребнадзора. По эпидемиологическим показаниям осуществлялся ПЦР-анализ клинического материала на РНК SARS-CoV-2 (всего – 211148 анализов), на генетические маркеры возбудителей ОРВИ и ОКИ бактериальной и вирусной этиологии, а также определялись специфические антитела к возбудителю COVID-19 (всего – 18591). С использованием адаптированной для работы в условиях ЧС последовательности операционных процедур из водных объектов окружающей среды изолировано 10 штаммов *V. cholerae* O1 *ctxA tcpA*, что подтвердило ее эффективность при скрининговых исследованиях по эпидемиологическим показаниям. Результаты исследований определяли объемы и характер мероприятий по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Таким образом, тактика функционирования СПЭБ Ростовского-на-Дону противочумного института на территории Республики Крым в рамках лабораторного обеспечения эпидемиологического надзора позволила оперативно изучить, обосновать потенциальные и отреагировать на реализованные эпидемиологические риски, связанные с экстраординарной ситуацией, на территории туристического кластера РФ.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Ликвидация эпидемии Эбола в Гвинейской Республике: опыт работы специализированной противоэпидемической бригады Роспотребнадзора. М.: Творческий информационно-издательский центр; 2016. 354 с.
2. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Рязанова А.Г., Кузнецова И.В., Гнусарева О.А., Михайлова М.Е., Сирица Ю.В., Манин Е.А., Портенко С.А., Красовская Т.Ю., Куклев В.Е., Казакова Е.С., Данилевская М.М., Сафонова М.В., Тельнова Н.В., Иванова С.М., Лопатин А.А. Мобильные комплексы СПЭБ Роспотребнадзора как действенный инструмент при реализации мероприятий по противодействию новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; 4:92–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-92-98.
3. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., Топорков В.П., Карнаухова И.Г., Куличенко А.Н., Балахонов С.В., Топорков А.В. Современные мобильные противоэпидемические комплексы при предупреждении и оперативном реагировании на чрезвычайные ситуации биологического характера. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение*. 2016; 1(14):93–101.
4. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Специализированные противоэпидемические бригады (СПЭБ): эволюция научной концепции и практического применения. Саратов: Буква; 2014. 572 с.
5. Онищенко Г.Г., Балахонов С.В., редакторы. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения при ликвидации последствий наводнения на Дальнем Востоке. Новосибирск: Наука-Центр; 2014. 648 с.

6. Коронавирус-монитор. [Электронный ресурс]. URL: <https://coronavirus-monitor.info> (дата обращения 15.01.2022).
7. Попова А.Ю., редактор. COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации. Саратов: Амрит; 2021. 608 с.
8. Мамина Д.А., Месхи Б.Б. Миграционная привлекательность Республики Крым. *Гуманитарий Юга России*. 2020; 2:203–15. DOI: 10.18522/2227-8656.2020.2.14.
9. Москвитина Э.А., Тюленева Е.Г., Самородова А.В., Кругликов В.Д., Титова С.В., Иванова С.М., Ковалева Т.В., Анисимова Г.Б. Эпидемиологическая обстановка по холере в мире и России в 2007–2016 гг., прогноз на 2017 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017; 1:13–20. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-1-13-20.
10. Миронова Л.В., Пономарева А.С., Басов Е.А., Федотова И.С., Хунхеева Ж.Ю., Фортунатова А.В., Бочалгин Н.О., Гладких А.С., Урбанович Л.Я., Балахонов С.В. Оценка эффективности детекции генетических детерминант *Vibrio cholerae* в системе мониторинга вибриофлоры водных объектов. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; 3:89–97. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-89-97.
11. Онищенко Г.Г., Салдан И.П., Трибунский С.И., Колядо В.Б., Колядо Е.В. Ретроспективная оценка эпидемиологической ситуации по острым кишечным инфекциям бактериальной и вирусной этиологии в предпадовковый период. *Бюллетень медицинской науки*. 2017; 2(6):3–7.
12. Попова А.Ю., Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Василенко Н.Ф., Шапошникова Л.И., Котенев Е.С., Дубянский В.М., Волынкина А.С., Лисицкая Я.В., Самарина И.В., Пеньковская Н.А., Евстафьев И.Л., Товпинец Н.Н., Цапко Н.В., Белова О.А., Агапиев Д.С., Самодед Т.Н., Надольный А.А., Коваленко И.С., Якунин С.Н., Шварсалон Н.К., Зинич Л.С., Тихонов С.Н., Лямкин Г.И., Жарникова И.В., Евченко Ю.М. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекциям в Крымском федеральном округе в 2014–2015 гг. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016; 2:62–9. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-2-62-69.

References

1. Popova A.Yu., Kutyrev V.V., editors. [Eradication of the Ebola Epidemic in the Republic of Guinea: Operational Experience of the Specialized Anti-Epidemic Team of the Rospotrebnadzor]. Moscow: LLC "Creative Information and Publishing Center"; 2016. 354 p.
2. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Kulichenko A.N., Maletskaya O.V., Ryzanova A.G., Kuznetsova I.V., Gnasareva O.A., Mikhailova M.E., Siritsa Yu.V., Manin E.A., Portenko S.A., Krasovskaya T.Yu., Kuklev V.E., Kazakova E.S., Danilevskaya M.M., Safonova M.V., Tel'nova N.V., Ivanova S.M., Lopatin A.A. [Mobile complexes of the specialized anti-epidemic teams (SAET) of the Rospotrebnadzor as an effective tool in the implementation of measures to counter new coronavirus infection COVID-19]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (4):92–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-4-92-98.
3. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., Toporkov V.P., Karnaukhov I.G., Kulichenko A.N., Balakhonov S.V., Toporkov A.V. [Modern mobile anti-epidemic complexes in the prevention and prompt response to emergency situations of a biological nature]. *Infektsionnye Bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie [Infectious Diseases. News. Opinions. Training]*. 2016; 1(14):93–101.
4. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Specialized Anti-Epidemic Teams (SAETs): Evolution of the Scientific Concept and Practical Application]. Saratov: "Bukva"; 2014. 572 p.
5. Onishchenko G.G., Balakhonov S.V., editors. [Ensuring the Sanitary-Epidemiological Well-Being of the Population during Elimination of the Consequences of Floods in the Far East]. Novosibirsk: "Nauka-Tsent"; 2014. 648 p.
6. [Coronavirus Monitor]. (Cited 15 Jan 2022). [Internet]. Available from: <https://coronavirus-monitor.info>.
7. Popova A.Yu., editor. [COVID-19: Scientific and Practical Aspects of the Fight against the Pandemic in the Russian Federation]. Saratov: "Amirit"; 2021. 608 p.
8. Mamina D.A., Meskhi B.B. [Migration attractiveness of the Republic of Crimea]. *Gumanitarniy Yuga Rossii [Humanities of the South of Russia]*. 2020; (2):203–15. (In Russ.) DOI: 10.18522/2227-8656.2020.2.14.
9. Moskvitina E.A., Tyuleneva E.G., Samorodova A.V., Kругликов V.D., Titova S.V., Ivanova S.M., Kovaleva T.V., Anisimova G.B. [Epidemiological situation on cholera across the globe and in the Russian Federation in 2007–2016. Forecast for 2017]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2017; (1):13–20. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-1-13-20.
10. Mironova L.V., Ponomareva A.S., Basov E.A., Fedotova I.S., Khunkheeva Z.Yu., Fortunatova A.V., Bochalgin N.O., Gladkikh A.S., Urbanovich L.Ya., Balakhonov S.V. [Assessing the efficiency of

detection of *Vibrio cholerae* genetic determinants through waterbody vibrioflora monitoring system]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; (3):89–97. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-89-97.

11. Onishchenko G.G., Saldan I.P., Tribunsky S.I., Kolyado V.B., Kolyado E.V. [Retrospective assessment of the epidemiological situation for acute intestinal infections of bacterial and viral etiology during the flood period]. *Byulleten' Meditsinskoi Nauki [Bulletin of the Medical Science]*. 2017; 2(6):3–7.

12. Popova A.Yu., Kulichenko A.N., Maletskaya O.V., Vasilenko N.F., Shaposhnikova L.I., Kotenev E.S., Dubyansky V.M., Volynkina A.S., Lisitskaya Ya.V., Samarina I.V., Pen'kovskaya N.A., Evstaf'ev I.L., Tovpinets N.N., Tsapko N.V., Belova O.A., Agapitov D.S., Samoded T.N., Nadol'ny A.A., Kovalenko I.S., Yakunin S.N., Shvarsalon N.K., Zinich L.S., Tikhonov S.N., Lyamkin G.I., Zharnikova I.V., Evchenko Yu.M. [Epidemiological situation on natural focal infections in the Crimean Federal District in 2014–2015]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2016; (2):62–9. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-2-62-69.

Authors:

Soboleva E.G., Kuznetsova D.A., Kruglikov V.D., Pichurina N.L., Dobrovolsky O.P., Sokirina E.N., Noskov A.K. Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute. 117/40, M. Gor'kogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: plague@aaanet.ru.

Tikhonov S.N. Plague Control Station in the Republic of Crimea. 42, Promyshlennaya St., Simferopol, 295023, Russian Federation. E-mail: krimpchs@mail.ru.

Pen'kovskaya N.A. Interregional Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Crimea and the Federal City of Sevastopol. 67, Naberezhnaya St., Simferopol, 295034, Russian Federation. E-mail: crimea@82.rospotrebnadzor.ru.

Об авторах:

Соболева Е.Г., Кузнецова Д.А., Кругликов В.Д., Пичурина Н.Л., Добровольский О.П., Сокиркина Е.Н., Носков А.К. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40. E-mail: plague@aaanet.ru.

Тихонов С.Н. Противочумная станция Республики Крым. Российская Федерация, 295023, Симферополь, ул. Промышленная, 42. E-mail: krimpchs@mail.ru.

Пеньковская Н.А. Межрегиональное управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Крым и городу федерального значения Севастополю. Российская Федерация, 295034, Симферополь, ул. Набережная, 67. E-mail: crimea@82.rospotrebnadzor.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-160-166

УДК 616.98:578.8(470.61)

А.В. Тришина, Е.А. Березняк, Н.Л. Пичурина, Л.А. Егiazарян, И.Р. Симонова, О.П. Добровольский, И.В. Орехов, А.К. Носков

Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Ростовской области

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) регистрируется в различных географических регионах Российской Федерации и занимает одно из первых мест среди природно-очаговых заболеваний человека в России. **Цель работы** – оценка эпидемиологической ситуации по ГЛПС в Ростовской области. **Материалы и методы.** Лабораторную диагностику полевого материала (проб от грызунов) на наличие антигенов возбудителей ГЛПС и скрининговое исследование сывороток крови доноров, жителей региона, на наличие антител класса G к вирусам, вызывающим ГЛПС, проводили методом иммуноферментного анализа в течение 2020 и 2021 гг. **Результаты и обсуждение.** Антигены хантавирусов в 2020 г. выявлены в пяти административных районах области, инфицированность вирусом ГЛПС мелких мышевидных грызунов составила 7,1 %. В 2021 г. спонтанная инфицированность носителей вируса выявлена в 2,8 % проб, обнаруженных в четырех районах области. Наличие маркеров вируса регистрировали в популяциях пяти видов мелких мышевидных грызунов: домовая мышь, лесная мышь, обыкновенная полевка, малая лесная мышь, желтобрюхая мышь. Изучение иммунной прослойки здорового населения показало, что на обследованных территориях антитела класса G в 2020 г. регистрировались у 6,8 %, в 2021 г. – 4,5 % жителей. Данные о выявлении маркеров вируса в пробах носителей и наличие естественной иммунной прослойки населения по отношению к вирусам – возбудителям ГЛПС могут свидетельствовать о возможности существования на территории Ростовской области природного очага ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, Ростовская область, мониторинг, серологическая диагностика.

Корреспондирующий автор: Тришина Алена Викторовна, e-mail: labbiobez@mail.ru.

Для цитирования: Тришина А.В., Березняк Е.А., Пичурина Н.Л., Егiazарян Л.А., Симонова И.Р., Добровольский О.П., Орехов И.В., Носков А.К. Современное состояние проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом в Ростовской области. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:160–166. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-160-166

Поступила 20.05.2022. Отправлена на доработку 22.06.2022. Принята к публ. 27.06.2022.

A.V. Trishina, E.A. Bereznayak, N.L. Pichurina, L.A. Egiazaryan, I.R. Simonova, O.P. Dobrovol'sky, I.V. Orekhov, A.K. Noskov

Current State of the Issue of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Rostov Region

Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is registered in various geographical regions of the Russian Federation and occupies one of the leading positions among natural-focal human diseases in Russia. **The aim** of the study was to assess the epidemiological situation on HFRS in the Rostov Region. **Materials and methods.** Laboratory diagnostics of field material (samples from wild rodents) for the presence of antigens of HFRS pathogens and screening of blood sera from donors, residents of the region, for the presence of class G antibodies to viruses that cause HFRS were carried out by enzyme immunoassay during 2020 and 2021. **Results and discussion.** Hantavirus antigens were identified in five administrative districts of the Region in 2020, infection with HFRS virus in small mouse-like rodents was 7.1 %. In 2021, spontaneous infection of carriers was detected in 2.8 % of the samples, found in four districts of the Region. The presence of the virus markers was recorded in populations of five species of mouse-like rodents: house mouse, wood mouse, common vole, small wood mouse, yellow-bellied mouse. Among healthy population, class G antibodies were registered in 6.8 % in the surveyed territories in 2020, and 4.5 % in 2021. Detection of virus markers in carriers and the presence of a natural immune layer of the population as regards HFRS agents suggest the existence of a natural HFRS focus in the Rostov Region.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, Rostov Region, monitoring, serological diagnostics.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Bioethics: All blood donors gave their informed consent.

Corresponding author: Alena V. Trishina, e-mail: labbiobez@mail.ru.

Citation: Trishina A.V., Bereznayak E.A., Pichurina N.L., Egiazaryan L.A., Simonova I.R., Dobrovol'sky O.P., Orekhov I.V., Noskov A.K. Current State of the Issue of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Rostov Region. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:160–166. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-160-166

Received 20.05.2022. Revised 22.06.2022. Accepted 27.06.2022.

Trishina A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8249-6577>
Bereznayak E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9416-2291>
Pichurina N.L., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1876-5397>
Egiazaryan L.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9006-0151>

Simonova I.R., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8261-2294>
Dobrovol'sky O.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0306-8724>
Orekhov I.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7404-4792>
Noskov A.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>

За последние десятилетия хантавирусные инфекции вошли в круг актуальных и приоритетных нозологий во всем мире [1]. Изменения окружающей среды влияют на численность и динамику видов-носителей, а следовательно – расширение нозоареала этой инфекции [2, 3]. Хантавирусные болезни включены в перечень так называемых непредсказуемых инфекций, грозящих сложными эпидемическими ситуациями [4].

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) занимает одно из ведущих мест среди природно-очаговых вирусных болезней в мире. Самые высокие показатели заболеваемости этой инфекцией фиксируют в Китайской Народной Республике – до 50 тыс. случаев [5]. С 2001 по 2017 г. в Республике Корея зарегистрировано 7048 пациентов с ГЛПС [6]. В Европе высокий уровень заболеваемости отмечается в Финляндии и Германии [7, 8]. Единичные случаи регистрируются во Франции, Бельгии, Великобритании, Пакистане, Иране, Балканских странах, Малайзии, Японии, Польше. Серологические исследования, проведенные в ряде стран, показали наличие специфических антител к антигенам вируса *Hantaan* у жителей Кореи, Китая, Таиланда, Монголии, Греции, Италии, Латвии, Литвы, Молдовы, Испании и Великобритании [9, 10].

В последнее время на территории Российской Федерации сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация по природно-очаговым вирусным болезням, в структуре которых доля ГЛПС достигает 90 % [11]. Показатель заболеваемости ГЛПС в 2019 г. явился самым высоким за последние 10 лет. Всего зарегистрировано 13996 случаев (9,53 на 100 тыс. населения) в 60 субъектах [12]. В 2020 г. в РФ зафиксировано 6850 случаев заболеваний ГЛПС, из них 10 в Южном федеральном округе (ЮФО), наибольшее число больных зарегистрировано в Краснодарском крае [13]. В последние годы регистрируются единичные случаи ГЛПС на юге европейской части России: в Волгоградской, Астраханской областях, Краснодарском и Ставропольском краях, Республике Калмыкия [14, 15].

В Ростовской области (РО) первый лабораторно подтвержденный случай заболевания зарегистрирован в Песчанокопском районе в 2018 г. В 2019 г. один больной выявлен в Сальском районе [16]. В 2020–2021 гг. официальных данных о случаях заболевания ГЛПС в РО не зафиксировано.

Эпизоотологический мониторинг ГЛПС, проведенный в 2019 г., подтвердил активность природных очагов в семи субъектах ЮФО (Краснодарский край, Астраханская, Ростовская и Волгоградская области, Республика Адыгея, Республика Крым и город федерального значения Севастополь) и двух субъектах Северо-Кавказского федерального округа (Ставропольский край и Республика Дагестан) [17].

Обнаружение серопозитивных доноров в Крыму зафиксировано в шести регионах, что свидетельствует о контакте населения с непатогенны-

ми для человека хантавирусами [18]. Обследование реконвалесцентов с давностью заболевания ГЛПС от 5 до 25 лет позволило установить наличие антител к хантавирусу у 98 % обследованных лиц в Башкирии и 95 % – в Приморском крае, что указывает на длительный, вероятно, пожизненный иммунитет к этой инфекции [19].

Для оценки риска и степени эпидемиологической опасности распространения инфекции ГЛПС на территории РО необходимо комплексное изучение эпидемиологических предпосылок (существование природных очагов) и определение иммунной прослойки здорового населения к возбудителям ГЛПС.

Цель работы – проведение на территории Ростовской области эпизоотологического мониторинга и иммуносерологических исследований сывороток крови местного населения к возбудителям ГЛПС для оценки эпидемиологической ситуации по ГЛПС в 2020 и 2021 гг.

Материалы и методы

Сбор полевого материала и формирование проб от мелких млекопитающих проводили в течение 2020 и 2021 гг. в соответствии с действующими нормативными документами (СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»).

Полевой материал отбирался в границах 26 административных районов РО и окрестностях г. Ростова-на-Дону.

Объекты эпизоотологического исследования объединяли в пробы с учетом вида животного, места отлова и даты сбора. Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ (МР 3.1.7.0250-21 «Эпидемиология. Профилактика инфекционных болезней. Инфекции, общие для человека и животных. Тактика и объемы зоологических работ в природных очагах инфекционных болезней»), международным этическим нормам, нормативным документам по биоэтике Ростовского-на-Дону противочумного института.

Пробы проверяли на наличие антигенов хантавирусов с применением иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью зарегистрированной иммуноферментной тест-системы «ХАНТАГНОСТ» (производство ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», регистрационное удостоверение от 10.05.2017 № ФСР 2010/09139).

Скрининговое исследование сывороток крови жителей РО осуществляли методом ИФА. Биоматериал получен в соответствии с принципами законности, соблюдения этических норм, открытости. Выявляли иммуноглобулины класса G (IgG) к хантавирусам в сыворотке крови. Пробы сывороток крови, в которых обнаруживались IgG, дополнительно исследовали на наличие иммуноглобулинов класса M (IgM). В рабо-

те использовали тест-системы «ВектоХанта-IgM» и «ВектоХанта-IgG» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск) согласно инструкции производителя. Результаты реакции учитывали на регистрирующем фотометре Infinite F50 (TECAN, Австрия).

Доверительные интервалы для доли положительных проб определяли по методу Уилсона при доверительной вероятности $p \geq 0,95$ с использованием программных средств, предоставляемых сайтом <https://epitools.ausvet.com.au>.

Результаты и обсуждение

В 2020 г. отловлены и исследованы 356 экз. млекопитающих семи видов, объединенных в 155 проб: полевка обыкновенная *Microtus arvalis* – 151 экз. (67 проб), мышь лесная малая *Sylvaeus uralensis* – 70 экз. (27 проб), мышь домовая *Mus musculus* – 37 экз. (18 проб), полевка общественная *M. socialis* – 21 экз. (4 пробы), мышь желтогорлая *S. flavicollis* – 1 экз. (1 проба), белозубка малая *Crocidura suaveolens* – 7 экз. (5 проб), мышь лесная *S. sylvaticus* – 69 экз. (33 пробы).

По результатам иммуноферментного исследования проб мышевидных грызунов, собранных на 13 административных территориях РО, маркеры возбудителей ГЛПС выявлены в 5 районах области (табл. 1). Положительные находки обнаружены в пробах, собранных в Азовском, Мясниковском, Неклиновском, Пролетарском и Сальском районах, относящихся к степной ландшафтной зоне. Установлено, что инфицированность вирусом ГЛПС мелких мышевидных грызунов составила 7,1 % (11 положительных находок).

Анализируя видовой состав инфицированных хантавирусами мелких млекопитающих, следует отметить, что в Азовском, Пролетарском, Мясниковском, Неклиновском районах доминировали положительные пробы от домовой мыши, что позволяет предположить ее основную роль в качестве носителя этиологического агента на территории РО в 2020 г.

В 2020 г. в Куйбышевском, Матвеево-Курганском, Веселовском, Песчанокопском, Каменском, Аксайском, Ремонтненском районах и окрестностях г. Ростова-на-Дону маркеры возбудителя ГЛПС не выявлены.

В 2021 г. проведен эпизоотологический мониторинг в 25 административных районах РО (табл. 1). За период исследования отловлено 422 экз. мелких млекопитающих 14 видов (грызунов, насекомоядных и зайцеобразных), объединенных в 215 проб: мышь домовая *M. musculus* – 49 экз. (26 проб), мышь лесная *S. sylvaticus* – 195 экз. (108 проб), полевка восточно-европейская *M. rossiaemeridionalis* – 2 экз. (2 пробы), белозубка малая *C. suaveolens* – 1 экз. (1 проба), мышь курганчиковая *M. spicilegus* – 49 экз. (8 проб), полевка общественная *M. socialis* – 1 экз. (1 проба), бурозубка обыкновенная *Sorex araneus* – 3 экз.

(3 пробы), хомячок серый *Cricetulus migratorius* – 5 экз. (3 пробы), заяц-русак *Lepus europaeus* – 9 экз. (9 проб), мышь желтогорлая *S. flavicollis* – 9 экз. (6 проб), мышь желтобрюхая *S. fulvipectus* – 1 экз. (1 проба), полевка обыкновенная *M. arvalis* – 64 экз. (37 проб), рыжая полевка *Myodes glareolus* – 5 экз. (5 проб), мышь малая лесная *S. uralensis* – 29 экз. (5 проб).

Положительные пробы обнаружены в Сальском (2 – от полевки обыкновенной, 1 – желтобрюхой мыши), Обливском (1 – мышь лесная), Морозовском (1 – полевка обыкновенная), Неклиновском (1 – мышь лесная) районах. Спонтанная инфицированность выявлена в 2,8 % проб (6).

Выявление антигенов хантавирусов у диких грызунов является прямым доказательством циркуляции возбудителя ГЛПС в обследуемом районе. Частота выявления положительных проб может меняться в различные временные промежутки в пределах одной территории, что связано с особенностями эпизоотического процесса у животных, который периодически может активизироваться или затухать [18].

Выявление антител к возбудителю хантавирусной инфекции в сыворотках крови людей, постоянно проживающих на определенной территории, является одним из показателей, подтверждающих циркуляцию хантавирусов в данной местности, позволяя выявлять легкие, субклинические, латентные формы заболевания. По результатам изучения уровня иммунной прослойки населения определенной территории можно сделать достоверное заключение о степени активности природных очагов и распространенности возбудителя [3, 20].

Для оценки предполагаемой распространенности ГЛПС в РО в 2020 и 2021 гг. проведено целевое исследование сывороток крови (табл. 2). Изучение уровня иммунной прослойки населения на наличие антител G к возбудителям ГЛПС в 2020 г. проводили с участием жителей пяти городских округов РО: Ростов-на-Дону, Шахты, Таганрог, Каменск-Шахтинский, Волгодонск, – численность населения которых составляет 44,6 % от общего числа жителей области (около 2 млн человек), и двух административных районов: Сальский район – 2,52 % (численность населения – 100,2 тыс. человек), Ремонтненский – 0,43 % (17770 человек).

В 2020 г. в исследование включены представители возрастных групп от 3 до 87 лет (медианный возраст – 46 лет), из которых 168 (60,2 %) – женщины, 111 (39,8 %) – мужчины. Вирусоспецифические антитела класса G в сыворотках крови доноров ($n=279$) обнаружены в городах Таганрог (10,8 %), Волгодонск (4,1 %), Ростов-на-Дону (2,8 %), а также Ремонтненском (13,5 %) и Сальском (12,2 %) районах. Ни в одной из положительных проб не зафиксировано одновременное присутствие IgM и IgG к возбудителям ГЛПС.

В структуре серопозитивных лиц доминировали жители небольших городов с преобладанием част-

Таблица 1 / Table 1

Показатели инфицированности мелких млекопитающих вирусом ГЛПС на территории РО в 2020–2021 гг.

Infection with the HFRS virus of small mammals captured in the Rostov Region in 2020–2021

Административные районы РО / Administrative districts of the Rostov Region	2020		2021	
	Число проб Number of samples	Количество положительных проб Number of positive samples	Число проб Number of samples	Количество положительных проб Number of positive samples
Азовский / Azovsky	28	5	35	0
Аксайский / Aksaysky	3	0	1	0
Весёловский / Veselovsky	3	0	4	0
Верхнедонской / Verkhnedonsky	–	–	9	0
Заветинский / Zavetinsky	–	–	1	0
Зимовниковский / Zimovnikovsky	–	–	9	0
Каменский / Kamensky	2	0	11	0
Константиновский / Konstantinovsky	–	–	4	0
Красносулинский / Krasnosulinsky	–	–	5	0
Куйбышевский / Kuibyshevsky	1	0	5	0
Матвеево-Курганский / Matveevo-Kurgansky	3	0	5	0
Миллеровский / Millerovsky	–	–	30	0
Морозовский / Morozovsky	–	–	18	1
Мясниковский / Myasnikovsky	4	1	–	–
Неклиновский / Neklinovsky	11	2	4	1
Обливский / Oblivsky	–	–	19	1
Октябрьский / Oktyabrsky	–	–	4	0
Орловский / Orlovsky	–	–	1	0
Песчанокоспский / Peschanokopsky	12	0	–	–
Пролетарский / Proletarsky	7	1	6	0
Ремонтненский / Remontnensky	1	0	2	0
Родиново-Несветайский / Rodinovo-Nesvetaisky	–	–	7	0
Сальский / Sal'sky	76	2	4	3
Тацинский / Tatsinsky	–	–	1	0
Усть-Донецкий / Ust-Donetsky	–	–	8	0
Шолоховский / Sholokhovsky	–	–	19	0
Окрестности г. Ростова-на-Дону / Suburbs of Rostov-on-Don	4	0	3	0
Всего / Total	155	11	215	6
Доля положительных проб, % / Proportion of positive samples, %	7,1 [4,0–2,3]*		2,8 [1,3–6,0]*	

Примечание: * в квадратных скобках указан доверительный интервал для доли положительных проб при $p \geq 0,95$; «–» исследование не проводилось.

Note: * the confidence interval for the proportion of positive samples at $p \geq 0.95$ is indicated in square brackets; “–” the study was not conducted.

ных домовладений и приусадебных хозяйств, средний возраст которых составил 48 лет. Среди них женщины составили 58,5 %, мужчины – 41,5 %.

В 2021 г. исследованы 424 образца сыворотки крови здоровых доноров из трех административных районов (Сальский, Неклиновский, Азовский) и семи городских округов (Ростов-на-Дону, Шахты, Таганрог, Каменск-Шахтинский, Волгодонск, Зерноград, Морозовск), население которых составляет 52,7 % от общего населения РО. В исследование взяты образцы сыворотки крови 246 (58,0 %) женщин и 178 (42,0 %) мужчин. По результатам проведенного исследования подтверждено наличие специфических антител класса G к возбудителям ГЛПС на различных территориях с частотой от 1,9 до 14,3 % (табл. 2). Вирусоспецифические антитела выявлены в Таганроге (14,3 %), Морозовске (11,8 %), Шахтах (5,4 %), Зернограде (5,0 %), единичные случаи фиксировались в Ростове-на-Дону, Каменске-Шахтинском, Волгодонске. Всего обнаружено 19 положительных проб. В 2 пробах (женщина 20 лет, проживающая в Зернограде, и мужчина 60 лет из

женщин и 178 (42,0 %) мужчин. По результатам проведенного исследования подтверждено наличие специфических антител класса G к возбудителям ГЛПС на различных территориях с частотой от 1,9 до 14,3 % (табл. 2). Вирусоспецифические антитела выявлены в Таганроге (14,3 %), Морозовске (11,8 %), Шахтах (5,4 %), Зернограде (5,0 %), единичные случаи фиксировались в Ростове-на-Дону, Каменске-Шахтинском, Волгодонске. Всего обнаружено 19 положительных проб. В 2 пробах (женщина 20 лет, проживающая в Зернограде, и мужчина 60 лет из

Таблица 2 / Table 2

Результаты скрининга здорового населения РО на наличие IgG к хантавирусам в 2020–2021 гг.

Results of the screening among the healthy population of the Rostov Region for the presence of IgG to hantaviruses in 2020–2021

Административные районы РО / Administrative districts of the Rostov Region	2020			2021		
	Общее количество проб Total number of samples	Количество положительных проб Number of positive samples	Доля положительных проб, % Proportion of positive samples, %	Общее количество проб Total number of samples	Количество положительных проб Number of positive samples	Доля положительных проб, % Proportion of positive samples, %
Ростов-на-Дону / Rostov-on-Don	36	1	2,8	51	2	3,9
Таганрог / Taganrog	37	4	10,8	49	6	14,3
Шахты / Shakhty	19	0	0	56	3	5,4
Волгодонск / Volgodonsk	49	2	4,1	40	1	4,0
Каменск-Шахтинский / Kamensk-Shakhtinsky	45	0	0	54	1	1,9
Ремонтненский р-н / Remontnensky district	52	7	13,5	—	—	—
Сальский р-н / Sal'sky district	41	5	12,2	35	0	0
Зерноград / Zernograd	—	—	—	40	2	5,0
Морозовск / Morozovsk	—	—	—	34	4	11,8
Азовский р-н / Azovsky district	—	—	—	30	0	0
Неклиновский р-н / Neklinovsky district	—	—	—	35	0	0
Всего / Total	279	19	6,8 [4,4–10,4]*	424	19	4,5 [2,9–6,9]*

Примечание: * в квадратных скобках указан доверительный интервал для доли положительных проб при $p \geq 0,95$; «—» исследование не проводилось.

Note: * the confidence interval for the proportion of positive samples at $p \geq 0.95$ is indicated in square brackets; “—” the study was not conducted.

Морозовска) одновременно присутствовали антитела классов М и G. Медианный возраст серопозитивных доноров составил 54 года.

Изучение иммунной прослойки здорового населения РО показало, что на обследованных территориях антитела класса G в 2020 г. регистрировались у 6,8 %, в 2021 г. – 4,5 % жителей. В течение двух лет наличие специфических антител к хантавирусам выявлено на территориях городских округов: Ростов-на-Дону (2,8 %; 3,9 %), Таганрог (10,8 %; 14,3 %), Волгодонск (4,1 %; 4,0 %) соответственно. Антитела класса G к возбудителям ГЛПС обнаруживались преимущественно в старшей возрастной группе – от 41 года до 75 лет.

В результате двухлетнего мониторинга обнаружена циркуляция вирусов ГЛПС в популяции мелких млекопитающих в ряде районов Ростовской области: Мясниковском, Неклиновском, Азовском, Сальском, Пролетарском, Обливском, Морозовском. Носителями вируса являлся комплекс мелких мышевидных грызунов: мышь домовая, мышь лесная, полевка обыкновенная, мышь лесная малая, мышь желтобрюхая.

В 2020 г. высокая доля серопозитивных сывороток доноров регистрировалась в Сальском, Ремонтненском районах и г. Таганроге. В 2021 г. наибольшее количество положительных проб зафиксировано в городах Морозовск и Таганрог.

Полученные данные согласуются с эпизоотолого-эпидемиологической ситуацией по ГЛПС на сопредельных с РО территориях. Обливский и Морозовский районы граничат с Волгоградской областью, где расположена обширная площадь природного очага ГЛПС на юге России. Пролетарский и Сальский районы граничат с Республикой Калмыкия, где установлено существование природных очагов хантавируса *Dobrava* [14]. Неклиновский район граничит в юго-восточной части с Мясниковским районом, а на западе – с Украиной, где эпидемический процесс ГЛПС обусловлен циркуляцией в природных очагах хантавирусов серогруппы *Puumala* и *Dobrava* [21]. Азовский район находится в юго-западной части Ростовской области и граничит с Краснодарским краем, где в начале 2000-х гг. обнаружен уникальный природный очаг хантавирусной инфекции [18].

Регистрация случаев заболевания людей ГЛПС в 2018 и 2019 гг. в РО, данные о систематическом выявлении маркеров вируса в пробах мышевидных грызунов – носителей хантавирусов и наличие естественной иммунной прослойки населения по отношению к вирусам – возбудителям ГЛПС свидетельствуют о наличии на территории РО природных очагов ГЛПС, границы которых нуждаются в уточнении.

Исследование проводилось в рамках научно-исследовательской темы № 214-1-20.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Биоэтика. От каждого донора получено информированное добровольное согласие.

Список литературы

1. Tariq M., Kim D.M. Hemorrhagic fever with renal syndrome: Literature review, epidemiology, clinical picture and pathogenesis. *Infect. Chemother.* 2022; 54(1):1–19. DOI: 10.3947/ic.2021.0148.
2. Avšič-Zupanc T., Saksida A., Korva M. Hantavirus infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 21S:e6–e16. DOI: 10.1111/1469-0691.12291.
3. Kim Y.R. There is still seasonal variation of hemorrhagic fever with renal syndrome in Gyeonggi province. *Infect. Chemother.* 2018; 50(3):280–2. DOI: 10.3947/ic.2018.50.3.280.
4. Howard C.R., Fletcher N.F. Emerging virus diseases: can we ever expect the unexpected? *Emerg. Microb. Infect.* 2012; 1(12):e46. DOI: 10.1038/emi.2012.47.
5. He J., Wang Y., Mu D., Xu Z., Qian Q., Chen G., Wen L., Yin W., Li S., Zhang W., Guo Y. The impacts of climatic factors and vegetation on hemorrhagic fever with renal syndrome transmission in China: A study of 109 counties. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16(18):3434. DOI: 10.3390/ijerph16183434.
6. Park Y. Epidemiologic study on changes in occurrence of hemorrhagic fever with renal syndrome in Republic of Korea for 17 years according to age group: 2001–2017. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19(1):153. DOI: 10.1186/s12879-019-3794-9.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Hantavirus infection. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019; Stockholm: ECDC; 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-hantavirus-2019.pdf>. (дата обращения 10.05.2022).
8. Faber M., Krüger D.H., Auste B., Stark K., Hofmann J., Weiss S. Molecular and epidemiological characteristics of human Puumala and Dobrava-Belgrade hantavirus infections, Germany, 2001 to 2017. *Euro Surveill.* 2019; 24(32):1800675. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.32.1800675.
9. Ling J., Verner-Carlsson J., Eriksson P., Plyusina A., Löhmus M., Järhult J.D., van de Goot F., Plyushin A., Lundkvist Å., Sironen T. Genetic analyses of Seoul hantavirus genome recovered from rats (*Rattus norvegicus*) in the Netherlands unveils diverse routes of spread into Europe. *J. Med. Virol.* 2019; 91(5):724–30. DOI: 10.1002/jmv.25390.
10. Hangaragi P.S. Hantavirus: An emerging global threat. *Asian J. Oral Health Allied Sci.* 2020; 10:4. DOI: 10.25259/AJOHAS_6_2020.
11. Дзагурова Т.К., Ишмухаметов А.А., Бахтина В.А., Морозов В.Г., Баловнева М.В., Курашова С.С., Клеппа Б., Кругер Д., Ткаченко Е.А. Анализ групповой вспышки геморрагической лихорадки с почечным синдромом, вызванной вирусом Сочин. *Вопросы вирусологии.* 2019; 64(1):36–41. DOI: 10.18821/0507-4088-2019-64-1-36-41.
12. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020. 299 с.
13. Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Прислегина Д.А., Махова В.В., Таран Т.В., Василенко Н.Ф., Ашибов У.М. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в 2020 г. Аналитический обзор. Ставрополь; 2021. 91 с.
14. Малецкая О.В., Таран Т.В., Прислегина Д.А., Платонов А.Е., Дубянский В.М., Волынкина А.С., Василенко Н.Ф., Тохов Ю.Н., Цапко Н.В. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2019; 4:79–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-79-84.
15. Доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Воронежской области в 2019 году». Воронеж: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Воронежской области; 2020. 200 с. [Электронный ресурс]. URL: https://36.gospotrebnadzor.ru/download/archiv/doklad_sanepid2019.pdf.
16. Люкшина Е.Ю., Баташев В.В., Ковалев Е.В., Карпушенко Г.В., Балахнова В.В., Панасюк Н.В., Алиева А.А., Сидельников В.В., Швагер М.М., Половинка Н.В., Полонский А.В., Логвин Ф.В., Тютюнькова Н.Г., Носков А.К. Результаты эпизоотологического мониторинга за природными очагами осо-

бо опасных инфекционных заболеваний, общих для человека и животных, на территории Ростовской области. *Медицинский вестник Юга России.* 2021; 12(4):83–90. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-4-83-90.

17. Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Прислегина Д.А., Василенко Н.Ф., Семенов О.В., Газиева А.Ю., Ашибов У.М. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в 2019 г. Аналитический обзор. Ставрополь: Литера; 2020. 96 с.

18. Зинич Л.С., Коваленко И.С., Пидченко Н.Н., Тихонов С.Н. Эпидемиологическая значимость хантавирусной инфекции в Крыму. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2019; 2:69–73. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-69-73.

19. 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. DOI: 10.31631/2073-3046-2016-15-3-23-34.

20. Негоденко А.О., Лучинин Д.Н., Коновалов П.Ш., Павлюкова О.А., Скрынникова Е.А., Прилепская Д.Р., Молчанова Е.В., Баркова И.А., Викторов Д.В., Топорков А.В. Скрининг маркеров арбовирусных инфекций в образцах сывороток крови здоровых доноров на территории Волгоградской области. *Инфекция и иммунитет.* 2019; 9(5-6):743–9. DOI: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-743-749.

21. Небогаткин И.В., Новохатний Ю.О., Демчишина И.В., Андрущенко Н.С., Глузд О.А., Куцева В.В., Родина Р.А., Сенюк Н.В., Лозинский И.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Украине. *Актуальная инфектология.* 2020; 8(3-4):7–12. DOI: 10.22141/2312-413x.8.3-4.2020.212654.

References

1. Tariq M., Kim D.M. Hemorrhagic fever with renal syndrome: Literature review, epidemiology, clinical picture and pathogenesis. *Infect. Chemother.* 2022; 54(1):1–19. DOI: 10.3947/ic.2021.0148.
2. Avšič-Zupanc T., Saksida A., Korva M. Hantavirus infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 21S:e6–e16. DOI: 10.1111/1469-0691.12291.
3. Kim Y.R. There is still seasonal variation of hemorrhagic fever with renal syndrome in Gyeonggi province. *Infect. Chemother.* 2018; 50(3):280–2. DOI: 10.3947/ic.2018.50.3.280.
4. Howard C.R., Fletcher N.F. Emerging virus diseases: can we ever expect the unexpected? *Emerg. Microb. Infect.* 2012; 1(12):e46. DOI: 10.1038/emi.2012.47.
5. He J., Wang Y., Mu D., Xu Z., Qian Q., Chen G., Wen L., Yin W., Li S., Zhang W., Guo Y. The impacts of climatic factors and vegetation on hemorrhagic fever with renal syndrome transmission in China: A study of 109 counties. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16(18):3434. DOI: 10.3390/ijerph16183434.
6. Park Y. Epidemiologic study on changes in occurrence of hemorrhagic fever with renal syndrome in Republic of Korea for 17 years according to age group: 2001–2017. *BMC Infect. Dis.* 2019; 19(1):153. DOI: 10.1186/s12879-019-3794-9.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Hantavirus infection. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019; Stockholm: ECDC; 2021. (Cited 10 May 2022). [Internet]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-hantavirus-2019.pdf>.
8. Faber M., Krüger D.H., Auste B., Stark K., Hofmann J., Weiss S. Molecular and epidemiological characteristics of human Puumala and Dobrava-Belgrade hantavirus infections, Germany, 2001 to 2017. *Euro Surveill.* 2019; 24(32):1800675. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.32.1800675.
9. Ling J., Verner-Carlsson J., Eriksson P., Plyusina A., Löhmus M., Järhult J.D., van de Goot F., Plyushin A., Lundkvist Å., Sironen T. Genetic analyses of Seoul hantavirus genome recovered from rats (*Rattus norvegicus*) in the Netherlands unveils diverse routes of spread into Europe. *J. Med. Virol.* 2019; 91(5):724–30. DOI: 10.1002/jmv.25390.
10. Hangaragi P.S. Hantavirus: An emerging global threat. *Asian J. Oral Health Allied Sci.* 2020; 10:4. DOI: 10.25259/AJOHAS_6_2020.
11. Dzagurova T.K., Ishmukhametov A.A., Bakhtina V.A., Morozov V.G., Balovneva M.V., Kurashova S.S., Klempa B., Kruger D., Tkachenko E.A. [Hemorrhagic fever with renal syndrome group outbreak caused by Sochi virus]. *Voprosy Virusologii [Problems of Virology]*. 2019; 64(1):36–41. DOI: 10.18821/0507-4088-2019-64-1-36-41.
12. [State report “On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019”]. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumers’ Rights Protection and Human Well-being; 2020. 299 p.

13. Kulichenko A.N., Maletskaya O.V., Prislegina D.A., Makhova V.V., Taran T.V., Vasilenko N.F., Ashibokov U.M. [Epidemiological situation on natural-focal infectious diseases in the Southern and North-Caucasian Federal Districts in 2020. Analytical Review]. Stavropol; 2021. 91 p.
14. Maletskaya O.V., Taran T.V., Prislegina D.A., Platonov A.E., Dubyansky V.M., Volynkina A.S., Vasilenko N.F., Tokhov Yu.N., Tsapko N.V. [Natural-focal viral fevers in the south of the European part of Russia. Hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; (4):79–84. DOI:10.21055/0370-1069-2019-4-79-84.
15. [Report “On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Voronezh Region in 2019”]. Voronezh: Department of the Federal Service for Surveillance on Consumers’ Rights Protection and Human Well-being in the Voronezh Region; 2020. 200 p. [Internet]. Available from: https://36.rospotrebnadzor.ru/download/apxiv/doklad_sanepid2019.pdf.
16. Lukshina E.Yu., Batashev V.V., Kovalev E.V., Karpushchenko G.V., Balakhnova V.V., Panasyuk N.V., Alieva A.A., Sidelnikov V.V., Shwager M.M., Polovinka N.V., Polonsky A.V., Logvin F.V., Tutunkova N.G., Noskov A.K. [Results of epizootic monitoring of natural foci of particularly dangerous infections common to humans and animals in Rostov Region]. *Meditsinsky Vestnik Yuga Rossii [Medical Herald of the South of Russia]*. 2021; 12(4):83–90. DOI: 10.21886/2219-8075-2021-12-4-83-90.
17. Kulichenko A.N., Maletskaya O.V., Prislegina D.A., Vasilenko N.F., Semenko O.V., Gazieva A.Yu., Ashibokov U.M. [Epidemiological situation on natural-focal infectious diseases in the South and North-Caucasus Federal Districts in 2019. Analytical Review]. Stavropol; 2020. 96 p.
18. Zinich L.S., Kovalenko I.S., Pidchenko N.N., Tikhonov S.N. [Epidemiological significance of hantavirus infection in Crimea]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; (2):69–73. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-69-73.
19. Tkachenko E.A., Dzagurova J.K., Bernshtein A.D., Korotina N.A., Okulova N.M., Mutnykh E.S., Ivanov A.P., Ishmukhametov A.A., Yunicheva Yu.V., Pilikova O.M., Morozov V.G., Trankvilevsky D.V., Gorodin V.N., Bakhtina V.A., Sotskova S.E. [Hemorrhagic fever with renal syndrome (History, problems, and prospects of research)]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2016; 15(3):23–34. DOI: 10.31631/2073-3046-2016-15-3-23-34.
20. Negodenko A.O., Luchinin D.N., Konovalov P.Sh., Pavlyukova O.A., Skrynnikova E.A., Prilepskaya D.R., Molchanova E.V., Barkova I.A., Viktorov D.V., Toporkov A.V. [A screening for serum markers of arbovirus infections in healthy blood donors from the Volgograd Region]. *Infektsiya i Immunitet [Russian Journal of Infection and Immunity]*. 2019; 9(5-6):743–9. DOI:10.15789/2220-7619-2019-5-6-743-749.
21. Nebogatkin I.V., Novokhatny Yu.O., Demchishina I.V., Andrushchenko N.S., Gluzd O.A., Kutseva V.V., Rodina R.A., Senyuk N.V., Lozinsky I.M. [Hemorrhagic fever with renal syndrome in Ukraine]. *Aktual'naya Infektologiya [Relevant Infectology]*. 2020; 8(3-4):7–2. DOI: 10.22141/2312-413x.8.3-4.2020.212654.

Authors:

Trishina A.V., Berezhnyak E.A., Pichurina N.L., Egiazaryan L.A., Simonova I.R., Dobrovolsky O.P., Orekhov I.V., Noskov A.K. 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:

Тришина А.В., Березняк Е.А., Пичурина Н.Л., Егиазарян Л.А., Симонова И.Р., Добровольский О.П., Орехов И.В., Носков А.К. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40. E-mail: plague@aaanet.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-167-172

УДК 569.32+569.33:578.834.1

Л.Н. Яшина¹, Н.А. Сметанникова¹, В.В. Панов²**Совместная циркуляция коронавирусов среди грызунов и насекомоядных**

¹ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», р.п. Кольцово, Российская Федерация;
²ФГБУН «Институт систематики и экологии животных» Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Российская Федерация

Коронавирусы (семейство *Coronaviridae*, роды *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus*) являются возбудителями респираторных, кишечных и неврологических заболеваний человека и животных. Природные резервуары коронавирусов включают летучих мышей, грызунов и насекомоядных, однако в Российской Федерации циркуляция коронавирусов среди грызунов и насекомоядных не исследована. **Цель** работы – исследование многообразия коронавирусов среди грызунов и насекомоядных, совместно обитающих в природных биотопах. **Материалы и методы.** Грызуны (68 особей) и бурозубки рода *Sorex* (23 особи) отловлены на ограниченной лесной территории, не превышающей 1,5 кв. км, в окрестностях Новосибирска. Все образцы проанализированы методом обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием. **Результаты и обсуждение.** В 4 видах отловленных мелких млекопитающих обнаружены 4 различных коронавируса. Ассоциированные с грызунами коронавирусы относились к роду *Betacoronavirus*, подрод *Embecovirus*, и демонстрировали филогенетическое группирование в соответствии с видом природного носителя. Уровень гомологии между новыми РНК-изолятами от красной полевки (*Myodes rutilus*), полевки-экономки (*Microtus oeconomus*) и полевой мыши (*Apodemus agrarius*) составлял 85,5–87,7 %. Нуклеотидные последовательности сибирских изолятов коронавируса близки (>93 % гомологии) ранее опубликованным последовательностям в каждой из групп носителей, обнаруженных на территории Европы и Китая, что предполагает их общее эволюционное происхождение. Коронавирус, выявленный в обыкновенной бурозубке (*Sorex araneus*), относился к роду *Alphacoronavirus*, однако значительно отличался (>36 % различий) от ранее выявленных штаммов, включенных в состав рода. Показано, что различные коронавирусы совместно циркулируют на ограниченной территории среди грызунов и насекомоядных.

Ключевые слова: коронавирус, грызуны, насекомоядные, Сибирь.

Корреспондирующий автор: Яшина Людмила Николаевна, e-mail: yashina@vector.nsc.ru.

Для цитирования: Яшина Л.Н., Сметанникова Н.А., Панов В.В. Совместная циркуляция коронавирусов среди грызунов и насекомоядных. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 2:167–172. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-167-172

Поступила 12.07.2022. Отправлена на доработку 21.09.2022. Принята к публ. 18.11.2022.

L.N. Yashina¹, N.A. Smetannikova¹, V.V. Panov²**Co-Circulation of Coronaviruses among Rodents and Insectivores**

¹State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Kol'tsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation;

²Institute of Systematics and Ecology of Animals, Siberian Branch of RAS, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Coronaviruses (family *Coronaviridae*, genera *Alphacoronavirus* and *Betacoronavirus*) are the causative agents of respiratory, intestinal and neurological diseases in humans and animals. Natural reservoirs of coronaviruses include bats, rodents and insectivores, however, the circulation of coronaviruses among rodents and insectivores in the Russian Federation has been unexplored. **The aim** of the study was to investigate the diversity of coronaviruses among rodents and insectivores co-inhabiting natural biotopes. **Materials and methods.** Rodents (68 specimens) and shrews of the genus *Sorex* (23 specimens) were caught in a limited forest area not exceeding 1.5 sq. km, in the vicinity of Novosibirsk. All samples were screened using reverse transcription polymerase chain reaction followed by sequencing. **Results and discussion.** Four distinct coronaviruses have been detected in four species of small mammals. Rodent-borne coronaviruses were classed within subgenera *Embecovirus*, genus *Betacoronavirus*, and demonstrated host-associated phylogenetic clustering. The level of homology between the new RNA isolates from red-backed vole (*Myodes rutilus*), root vole (*Microtus oeconomus*) and field mouse (*Apodemus agrarius*) is 85.5–87.7 %. The nucleotide sequences of Siberian coronavirus isolates are closely related (>93 % homology) to previously published sequences in each of the carrier groups found in Europe and China, which suggests their common evolutionary origin. The coronavirus identified in the common shrew (*Sorex araneus*) belongs to the genus *Alphacoronavirus*, but is significantly different (>36 % difference) from earlier identified strains included in the genus. It has been shown that different coronaviruses co-circulate in a limited area among rodents and insectivores.

Key words: coronavirus, rodents, insectivores, Siberia.

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

Funding: The results of the study were obtained with the support of the Russian Science Foundation grant No. 22-24-00377.

Corresponding author: Lyudmila N. Yashina, e-mail: yashina@vector.nsc.ru.

Citation: Yashina L.N., Smetannikova N.A., Panov V.V. Co-Circulation of Coronaviruses among Rodents and Insectivores. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2023; 2:167–172. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-167-172

Received 12.07.2022. Revised 21.09.2022. Accepted 18.11.2022.

Yashina L.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2844-7835>
Smetannikova N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5082-8071>

Panov V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9728-2985>

Коронавирусы (семейство *Coronaviridae*) являются возбудителями респираторных, кишечных и неврологических заболеваний животных и человека [1], имеют одноцепочечный РНК-геном положительной полярности и филогенетически разделяются на четыре рода: *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus* [2].

После открытия вируса – возбудителя SARS (SARS-CoV) начался активный поиск и изучение новых коронавирусов, способных инфицировать людей и животных [3, 4]. Результатом этих исследований стало открытие ряда новых коронавирусов, наиболее важным из которых был MERS-CoV, обусловивший вспышку нового тяжелого респираторного заболевания, названного ближневосточным респираторным синдромом (MERS) [5]. Поскольку обе вспышки вызваны ранее неизвестными коронавирусами, предполагалось, что данное семейство вирусов останется проблемой здравоохранения на ближайшие годы. Это предположение оправдалось в 2019 г., когда в Китае началась пандемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2 [6]. Глобальное распространение возбудителя COVID-19 поставило перед научным сообществом ряд задач, включающих изучение географического ареала SARS-подобных вирусов, определение круга их природных носителей, установление промежуточных хозяев и потенциальных возбудителей новых эпидемий.

Основное число известных коронавирусов ассоциировано с летучими мышами, но их выявляют и среди других видов млекопитающих, включая грызунов, насекомых и домашних животных [7–9]. Филогенетический анализ геномов SARS-CoV и SARS-CoV-2 показал их принадлежность к группе SARS-подобных коронавирусов (род *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*), куда входят многочисленные вирусы, ранее выявленные среди летучих мышей [10]. Передача коронавирусов человеку происходит через промежуточных хозяев: источниками заражения людей вирусом SARS-CoV стали пальмовые цвететты [9], а MERS-CoV – верблюды [11]. Для вируса SARS-CoV-2 первичный источник инфицирования к настоящему времени не установлен [12]. Первоначально предполагали, что его роль могли сыграть панголины, у которых выявлен коронавирус, схожий с SARS-CoV-2 [13]. Однако детальный сравнительный анализ вирусных геномов показал, что в популяциях летучих мышей (азиатских подковоносов) циркулирует еще более близкородственный вирус, поэтому вопрос остается открытым [14]. Вместе с тем данные о промежуточном хозяине критически важны для предотвращения новых эпидемий, так как до настоящего времени неизвестно, существуют ли в природе зоонозные очаги инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в дополнение к его активной циркуляции среди людей [15].

Помимо высокопатогенных вирусов выявлены еще четыре возбудителя значительно более легких респираторных заболеваний человека, имеющих

происхождение как от летучих мышей (HCoV-NL63, HCoV-229E), так и от грызунов (HCoV-OC43, HKU1) [16].

Сходство между коронавирусами, найденными у летучих мышей, и патогенными для человека SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 явилось основанием для поиска и изучения коронавирусов рукокрылых. Свыше 70 альфа- и бета-коронавирусов, циркулирующих среди летучих мышей, обнаружено на территории Китая [17]. Исследовали также другие потенциальные природные резервуары. Новые коронавирусы идентифицированы в разных регионах мира в популяциях многочисленных видов грызунов [18–20]. Ассоциированные с грызунами коронавирусы составляют основную долю вирусов, относящихся к подроду *Embecovirus*, род *Betacoronavirus*, к которому относят и штаммы, вызывающие кишечные и респираторные заболевания человека (HKU1 и OC43). Циркулирующие среди грызунов и летучих мышей коронавирусы входят и в состав рода *Alphacoronavirus*, также включающего возбудителей заболеваний человека (HCoV-229E и HCoV-NL63). Важным результатом исследований экологии и эволюции коронавирусов было открытие широкого спектра природных носителей, включающего насекомых. Так, значительно отличающиеся друг от друга представители рода *Alphacoronavirus* обнаружены при исследовании популяций насекомых в Китае (CoV/Wencheng-58, Shrew-CoV/Tibet2014) [21, 22].

Проблема изучения коронавирусов еще более актуальна для России, поскольку исследования по их выявлению в природных резервуарах и типированию до начала пандемии не проводились. Лишь недавно открыты SARS-подобные коронавирусы в двух видах летучих мышей на юге европейской части России [23] и доказана циркуляция на территории Республики Алтай (GenBank MZ322309).

Целью настоящего исследования стало выявление и изучение коронавирусов среди грызунов и насекомых, совместно обитающих в природных биотопах на территории Новосибирской области.

Материалы и методы

Мелких млекопитающих отлавливали в окрестностях Новосибирска (54,82484° с.ш. / 83,09392° в.д.). Отлов животных осуществляли в соответствии с протоколом и рекомендациями по безопасной работе согласно МУ 3.1.1029-01 (утв. 06.04.2001), для забора смывов из ротоглотки использовали ватные зонд-тампоны.

В пробирки со смывами добавляли 0,2 мл стерильного 0,9 % раствора NaCl для последующего выделения РНК набором «РИБО-преп» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия) и ее анализа методом обратной транскрипции – полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). Скрининг образцов проводили методом двухраундовой ОТ-ПЦР с использованием RevertAid Premium

РНК-полимеразы (Thermo Fisher Scientific, США), Hot start Taq ДНК-полимеразы («СибЭнзим», Россия) по протоколу и с праймерами на консервативную область гена РНК-зависимой РНК-полимеразы (*RdRp*) коронавируса (фрагмент 397 н.о.), описанными ранее [18]. Определение нуклеотидных последовательностей каждой из цепей ампликонов проводили на автоматическом анализаторе ABI Prism 310, используя набор BigDye Terminator Cycle Sequencing kit (Applied Biosystems, США). Таксономическая идентификация коронавирусов и их природных носителей основана на определении и сравнении с базой данных GenBank нуклеотидных последовательностей фрагментов вирусных геномов и гена цитохрома b митохондриальной ДНК носителей.

Выравнивание нуклеотидных последовательностей осуществляли с помощью алгоритма MUSCLE в программе MEGAX. Для построения филогенетического дерева использовали метод максимального правдоподобия (ML) с моделью эволюции GRT+G+I. Вычисления проводили для 1000 повторов.

Результаты и обсуждение

В период с июня по октябрь 2021 г. на территории лесного участка, расположенного в окрестностях Новосибирска, отловлены 68 грызунов и 23 бурозуб-

ки, относящиеся к 12 видам мелких млекопитающих (таблица). Все отловленные животные протестированы на наличие РНК коронавирусов.

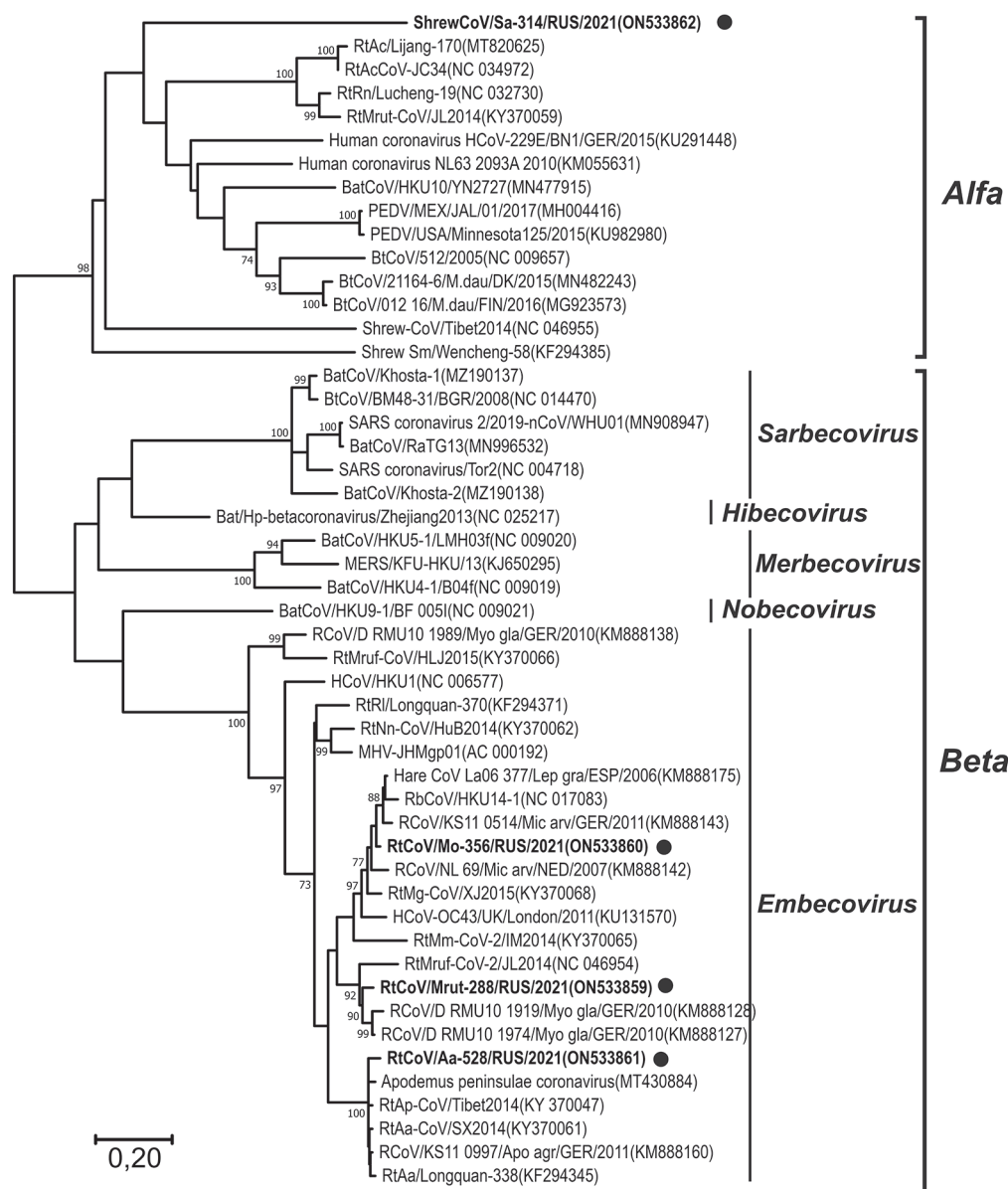
Положительными на коронавирусы оказались 4,3 % (1/23) бурозубок и 4,4 % (3/68) грызунов (таблица). Вирусная РНК выявлена у одной из 16 *Sorex araneus*, одной из 16 *Myodes rutilus*, одной из 18 *Apodemus agrarius* и одной из двух *Microtus oeconomus*. Полученные нуклеотидные последовательности депонированы в GenBank (ON533859 – ON533862, ON858830 – ON858831).

По результатам филогенетического анализа три коронавируса, переносимые грызунами (*M. rutilus*, *A. agrarius* и *M. oeconomus*), отнесены к подроду *Embecovirus* рода *Betacoronavirus*. В то же время вирус, обнаруженный у представителя отряда насекомых, *S. araneus*, включен в состав рода *Alfacoronavirus* (рисунок).

Новые коронавирусы, выявленные у грызунов, по нуклеотидным последовательностям фрагмента гена *RdRp* имеют уровень гомологии между изолятами 85,5–87,7 % и демонстрируют близкое сходство с ранее опубликованными последовательностями коронавирусов, обнаруженных в каждой из групп носителей. В частности, для нового изолята коронавируса от *M. rutilus* (RtMrut-288/RUS/2021) обнаружен уровень сходства 93,1–94,3 % со штаммами,

Видовой состав бурозубок и грызунов, исследованных на наличие РНК коронавирусов
Species composition of shrews and rodents studied for the presence of coronavirus RNA

Носитель Host	Вид Species	Коронавирус РНК+/исследованы Coronavirus RNA+/tested
Бурозубки Shrews	Обыкновенная бурозубка (<i>Sorex araneus</i>) Eurasian common shrew (<i>Sorex araneus</i>)	1/16
	Тажная бурозубка (<i>Sorex isodon</i>) Taiga shrew (<i>Sorex isodon</i>)	0/4
	Средняя бурозубка (<i>Sorex caecutiens</i>) Laxmann's shrew (<i>Sorex caecutiens</i>)	0/3
Грызуны Rodents	Восточноазиатская мышь (<i>Apodemus peninsulae</i>) Korean field mouse (<i>Apodemus peninsulae</i>)	0/3
	Полевая мышь (<i>Apodemus agrarius</i>) Eurasian field mouse (<i>Apodemus agrarius</i>)	1/18
	Пашенная полевка (<i>Microtus agrestis</i>) Short-tailed field vole (<i>Microtus agrestis</i>)	0/3
	Полевка-экономка (<i>Microtus oeconomus</i>) Root vole (<i>Microtus oeconomus</i>)	1/2
	Обыкновенная полевка (<i>Microtus arvalis</i>) Common vole (<i>Microtus arvalis</i>)	0/1
	Красно-серая полевка (<i>Myodes rufocanus</i>) Gray red-backed vole (<i>Myodes rufocanus</i>)	0/9
	Красная полевка (<i>Myodes rutilus</i>) Northern red-backed vole (<i>Myodes rutilus</i>)	1/16
	Рыжая полевка (<i>Myodes glareolus</i>) Bank vole (<i>Myodes glareolus</i>)	0/11
	Мышь-малютка (<i>Micromys minutus</i>) European harvest mouse (<i>Micromys minutus</i>)	0/1
	Лесная мышовка (<i>Sicista betulina</i>) Northern birch mouse (<i>Sicista betulina</i>)	0/4



Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей фрагмента гена *RdRp* коронавирусов, соответствующих позициям 15429–15825 изолята HKU-1 (Genbank NC_006577). Новые коронавирусы, полученные от *Myodes rutilus* (RtMrnt-288/RUS/2021), *Microtus oeconomus* (RtMo-356/RUS/2021), *Apodemus agrarius* (RtAa-528/RUS/2021) и *Sorex araneus* (Shrew_Sa-314/RUS/2021), сопоставлены с известными CoV, относящимися к родам *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus*. Дерево построено с применением метода максимального правдоподобия и модели эволюции GRT+G+I. Индексы поддержки рассчитаны для 1000 повторов, индексы поддержки (>70 %) отображены в соответствующих узлах. Масштабная линейка указывает количество нуклеотидных замен на сайт. Новые изоляты выделены жирным шрифтом и кружком

Phylogenetic analysis of the nucleotide sequences of the *RdRp* gene fragment of coronaviruses, corresponding to positions 15429–15825 of the HKU-1 isolate (Genbank NC_006577). New coronaviruses obtained from *Myodes rutilus* (RtMrnt-288/RUS/2021), *Microtus oeconomus* (RtMo-356/RUS/2021), *Apodemus agrarius* (RtAa-528/RUS/2021) and *Sorex araneus* (Shrew_Sa-314/RUS/2021) are compared to known CoVs belonging to the genera *Alphacoronavirus* and *Betacoronavirus*. The phylogenetic tree was constructed using the maximum likelihood method and the GRT+G+I evolution model. Support indices are calculated for 1000 repetitions, support indices (>70%) are displayed in the respective nodes. The scale bar indicates the number of nucleotide substitutions per site. New isolates are shown in bold and circled

идентифицированными от *M. glareolus* в Германии (D_RMUI0_1974/Myo_gla/GER и D_RMUI0_1919/Myo_gla/GER); для коронавируса от *M. oeconomus* (RtMo-356/RUS/2021) уровни гомологии составили 94,6–95,9 % со штаммами, обнаруженными в Европе от *Microtus arvalis* (KS11_0514/Mic_arv/GER/2011) и *Microtus agrestis* (D_RMUI0_1182/Mic_agr/GER/2010), а также в Китае от *Microtus gregalis* (RtMg-CoV/XJ2015). Для сибирского изолята коронавируса от *A. agrarius* (RtAa-528/RUS/2021)

выявлен высокий уровень гомологии, 94,6–96,8 %, со штаммами от *A. agrarius* из Китая (RtAa/SX2014, RtAa/SD2016) и Германии (KS11_0997/Apo_agr/GER/2011).

В то же время коронавирус, обнаруженный у обыкновенной бурозубки (Shrew_Sa-314/RUS/2021), по нуклеотидной последовательности отличается более чем на 36,0 % от других представителей рода *Alphacoronavirus*, включая штамм, выявленный ранее в Китае от бурозубок того же вида (Shrew-CoV/

Tibet2014). Для нового сибирского изолята Shrew_Sa-314/RUS/2021 показан минимальный уровень различия нуклеотидных последовательностей с вирусом эпидемической диареи свиней (PEDV/USA/Minnesota125/2015) из США и коронавирусом, переносимым летучими мышами в европейских странах (BtCoV21164-6/M.dau/DK/ 2015).

Нами впервые установлена циркуляция коронавирусов среди грызунов и бурозубок на территории Российской Федерации и исследовано их разнообразие в природных биотопах, расположенных на территории Новосибирской области. Для одной и той же локации показана совместная циркуляция четырех коронавирусов. Все исследованные животные отловлены на участке леса, занимающем территорию не более 1,5 кв. км. Тем не менее в этой ограниченной зоне показана совместная циркуляция трех коронавирусов, переносимых грызунами, и одного коронавируса, переносимого насекомоядным хозяином, обыкновенной бурозубкой. Корреляции между инфицированностью животных разных видов и их распространенностью в биотопе не наблюдалось. Среди коронавирус-позитивных видов наиболее многочисленными были *M. rutilus* (17,6 % от отловленных мелких млекопитающих), *A. agrarius* (19,8 %) и *S. araneus* (17,6 %), в то время как доля *M. oeconomus* была минимальной (2,2 %).

Ранее показано, что коронавирусы, ассоциированные с природными носителями, относящимися к родам *Myodes*, *Microtus* и *Apodemus*, подразделяются на два рода: *Alfacoronavirus* и *Betacoronavirus* [6]. Новые сибирские изоляты, отнесенные к подроду *Embecovirus* рода *Betacoronavirus*, характеризуются высокой (>93 %) гомологией с ранее известными штаммами в каждой группе, причем их филогенетическая кластеризация коррелирует с родовой принадлежностью хозяина. Мы предполагаем, что выявленная корреляция может отражать общее эволюционное происхождение коронавирусов, циркулирующих среди *M. rutilus* в Сибири и *M. glareolus* в Европе, *M. oeconomus* в Сибири и *Microtus* spp. в Европе и Азии, *A. agrarius* в Сибири, странах Европы и Азии. Высокий уровень различий частичных нуклеотидных последовательностей гена *RdRp* (>36 %) и различное филогенетическое группирование коронавирусов, выявленных у *S. araneus* в Сибири и Китае, скорее всего, свидетельствует о различном эволюционном происхождении этих вирусов.

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

Финансирование. Результаты исследования получены при поддержке гранта Российского научного фонда № 22-24-00377.

References / Список литературы

1. Masters P., Perlman S. Coronaviridae. In: Knipe D.M., Cohen J.I., Griffin D.E., Lamb R.A., Martin M.A., Racaniello V.R., Roizman B., editors. *Fields Virology*. Vol. I. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA; 2013. P. 825–58.

2. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomy 2017. (Cited 29 June 2022). [Internet]. Available from: <http://talk.ictvonline.org/taxonomy>.

3. Cui J., Li F., Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2019; 17(3):181–92. DOI: 10.1038/s41579-018-0118-9.

4. Woo P.C., Lau S.K., Lam C.S., Lau C.C., Tsang A.K., Lau J.H., Bai R., Teng J.L., Tsang C.C., Wang M., Zheng B.J., Chan K.H., Yuen K.Y. Discovery of seven novel mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavirus. *J. Virol.* 2012; 86(7):3995–4008. DOI: 10.1128/JVI.06540-11.

5. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367(19):1814–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1211721.

6. Wu F., Zhao S., Yu B., Chen Y.M., Wang W., Song Z.G., Hu Y., Tao Z.W., Tian J.H., Pei Y.Y., Yuan M.L., Zhang Y.L., Dai F.H., Liu Y., Wang Q.M., Zheng J.J., Xu L., Holmes E.C., Zhang Y.Z. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020; 579(7798):265–9. DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3.

7. Wong A.C.P., Li X., Lau S.K.P., Woo P.C.Y. Global epidemiology of bat coronaviruses. *Viruses*. 2019; 11(2):174. DOI: 10.3390/v11020174.

8. Hu B., Zeng L.P., Yang X.L., Ge X.Y., Zhang W., Li B., Xie J.Z., Shen X.R., Zhang Y.Z., Wang N., Luo D.S., Zheng X.S., Wang M.N., Daszak P., Wang L.F., Cui J., Shi Z.L. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog.* 2017; 13(11):e1006698. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006698.

9. Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q., Liu X.L., Zhuang Z.X., Cheung C.L., Luo S.W., Li P.H., Zhang L.J., Guan Y.J., Butt K.M., Wong K.L., Chan K.W., Lim W., Shortridge K.F., Yuen K.Y., Peiris J.S., Poon L.L. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*. 2003; 302(5643):276–8. DOI: 10.1126/science.1087139.

10. Li W., Shi Z., Yu M., Ren W., Smith C., Epstein J.H., Wang H., Cramer G., Hu Z., Zhang H., Zhang J., McEachern J., Field H., Daszak P., Eaton B.T., Zhang S., Wang L.F. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005; 310(5748):676–9. DOI: 10.1126/science.1118391.

11. Alagaili A.N., Briesse T., Mishra N., Kapoor V., Sameroff S.C., Burbelo P.D., de Wit E., Munster V.J., Hensley L.E., Zalmout I.S., Kapoor A., Epstein J.H., Karesh W.B., Daszak P., Mohammed O.B., Lipkin W.I. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *mBio*. 2014; 5(2):e00884–14. DOI: 10.1128/mBio.00884-14.

12. Jo W.K., de Oliveira-Filho E.F., Rasche A., Greenwood A.D., Osterrieder K., Drexler J.F. Potential zoonotic sources of SARS-CoV-2 infections. *Transbound Emerg. Dis.* 2021; 68(4):1824–34. DOI: 10.1111/tbed.13872.

13. Lam T.T., Jia N., Zhang Y.W., Shum M.H., Jiang J.F., Zhu H.C., Tong Y.G., Shi Y.X., Ni X.B., Liao Y.S., Li W., Jiang B.G., Wei W., Yuan T.T., Zheng K., Cui X.M., Li J., Pei G.Q., Qiang X., Cheung W.Y., Li L.F., Sun F.F., Qin S., Huang J.C., Leung G.M., Holmes E.C., Hu Y.L., Guan Y., Cao W.C. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020; 583(7815):282–5. DOI: 10.1038/s41586-020-2169-0.

14. Li X., Zai J., Zhao Q., Nie Q., Li Y., Foley B.T., Chaillon A. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J. Med. Virol.* 2020; 92(6): 602–11. DOI: 10.1002/jmv.25731.

15. Lundstrom K., Seyran M., Pizzol D., Adadi P., Mohamed Abd El-Aziz T., Hassan S.S., Soares A., Kandimalla R., Tambuwala M.M., Aljabali A.A.A., Kumar Azad G., Pal Choudhury P., Uversky V.N., Sherchan S.P., Uhal B.D., Rezaei N., Brufsky A.M. Viewpoint: Origin of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020; 12(11):1203. DOI: 10.3390/v12111203.

16. Corman V.M., Baldwin H.J., Tateno A.F., Zerbini R.M., Annan A., Owusu M., Nkrumah E.E., Maganga G.D., Oppong S., Adu-Sarkodie Y., Vallo P., da Silva Filho L.V., Leroy E.M., Thiel V., van der Hoek L., Poon L.L., Tschapka M., Drosten C., Drexler J.F. Evidence for an ancestral association of human coronavirus 229E with bats. *J. Virol.* 2015; 89(23):11858–70. DOI: 10.1128/JVI.01755-15.

17. Lin X.D., Wang W., Hao Z.Y., Wang Z.X., Guo W.P., Guan X.Q., Wang M.R., Wang H.W., Zhou R.H., Li M.H., Tang G.P., Wu J., Holmes E.C., Zhang Y.Z. Extensive diversity of coronaviruses in bats from China. *Virology*. 2017; 507:1–10. DOI: 10.1016/j.virol.2017.03.019.

18. Wang W., Lin X.D., Guo W.P., Zhou R.H., Wang M.R., Wang C.Q., Ge S., Mei S.H., Li M.H., Shi M., Holmes E.C., Zhang Y.Z. Discovery, diversity and evolution of novel coronaviruses sampled from rodents in China. *Virology*. 2015; 474:19–27. DOI: 10.1016/j.virol.2014.10.017.

19. Monchatre-Leroy E., Boué F., Boucher J.M., Renault C., Moutou F., Ard Gouilh M., Umhang G. Identification of alpha and beta

coronavirus in wildlife species in France: bats, rodents, rabbits, and hedgehogs. *Viruses*. 2017; 9(12):364. DOI: 10.3390/v9120364.

20. Tsoleridis T., Chappell J.G., Onianwa O., Marston D.A., Fooks A.R., Monchatre-Leroy E., Umhang G., Müller M.A., Drexler J.F., Drosten C., Tarlinton R.E., McClure C.P., Holmes E.C., Ball J.K. Shared common ancestry of rodent alphacoronaviruses sampled globally. *Viruses*. 2019; 11(2):125. DOI: 10.3390/v11020125.

21. Wang W., Lin X.D., Liao Y., Guan X.Q., Guo W.P., Xing J.G., Holmes E.C., Zhang Y.Z. Discovery of a highly divergent coronavirus in the Asian house shrew from China illuminates the origin of the alphacoronaviruses. *J. Virol.* 2017; 91(17):e00764–17. DOI: 10.1128/JVI.00764-17.

22. Wu Z., Lu L., Du J., Yang L., Ren X., Liu B., Jiang J., Yang J., Dong J., Sun L., Zhu Y., Li Y., Zheng D., Zhang C., Su H., Zheng Y., Zhou H., Zhu G., Li H., Chmura A., Yang F., Daszak P., Wang J., Liu Q., Jin Q. Comparative analysis of rodent and small mammal viromes to better understand the wildlife origin of emerging infectious diseases. *Microbiome*. 2018; 6(1):178. DOI: 10.1186/s40168-018-0554-9.

23. Alkhovsky S., Lenshin S., Romashin A., Vishnevskaya T., Vyshemirsky O., Bulychева Y., Lvov D., Gitelman A. SARS-like

coronaviruses in horseshoe bats (*Rhinolophus* spp.) in Russia, 2020. *Viruses*. 2022; 14(1):113. DOI: 10.3390/v14010113.

Authors:

Yashina L.N., Smetannikova N.A. State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”. Kol'tsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Panov V.V. Institute of Systematics and Ecology of Animals, Siberian Branch of RAS. 11, Frunze St., Novosibirsk, 630091, Russian Federation. E-mail: office@eco.nsc.ru.

Об авторах:

Яшина Л.Н., Сметанникова Н.А. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Российская Федерация, 630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

Панов В.В. Институт систематики и экологии животных Сибирского отделения РАН. Российская Федерация, 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 11. E-mail: office@eco.nsc.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-173-176

УДК 616.98:579.841.93(575.2)

Ж.С. Казыбаева¹, З.Ш. Нурматов²

Эпидемическая и эпизоотическая ситуация по бруцеллезу в Кыргызской Республике

¹Республиканский центр карантинных и особо опасных инфекций Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика; ²Национальный институт общественного здоровья Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика

Цель работы – эпизоотолого-эпидемиологический анализ ситуации по бруцеллезу в Кыргызской Республике. **Материалы и методы.** При анализе показателей заболеваемости бруцеллезом в Кыргызской Республике за 1983–2021 гг. использованы официальные данные Республиканского центра карантинных и особо опасных инфекций, Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Государственной инспекции по ветеринарной и фитосанитарной безопасности Кыргызской Республики, Национального статистического комитета Кыргызской Республики. Полученные материалы обработаны с использованием Microsoft Excel 2010. **Результаты и обсуждение.** Показано, что в стране сохраняется неблагоприятная ситуация по бруцеллезу среди населения: в исследуемый период средний уровень заболеваемости составил 29,3 случая на 100 тыс. населения. Нестабильная ситуация по бруцеллезу связана с постоянно протекающими эпизоотиями среди сельскохозяйственных животных, особенно мелкого рогатого скота, являющегося основным источником заражения людей. Отмечена выраженная летняя сезонность заболевания бруцеллезом, обусловленная участием людей в кампании окота и отела животных. С 2008 г. отмечено постепенное снижение уровня заболеваемости бруцеллезом среди людей после начала систематического проведения массовой вакцинации против бруцеллеза мелкого рогатого скота. Для стабилизации эпидемической и эпизоотической обстановки в стране необходимо проведение всего комплекса противо-бруцеллезных мероприятий и социальной мобилизации населения. Успешной реализации поставленной задачи будет способствовать разработка Государственной программы по борьбе с бруцеллезом для межведомственной интеграции всех усилий по профилактике этой опасной инфекционной болезни.

Ключевые слова: Кыргызская Республика, бруцеллез, заболеваемость, факторы риска, сезонность, профилактика.

Корреспондирующий автор: Казыбаева Жаркынай Сыныбековна, e-mail: kazybaeva94@inbox.ru.

Для цитирования: Казыбаева Ж.С., Нурматов З.Ш. Эпидемическая и эпизоотическая ситуация по бруцеллезу в Кыргызской Республике. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023; 2:173–176. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-173-176

Поступила 03.10.2022. Отправлена на доработку 14.12.2022. Принята к публ. 30.05.2023.

Zh.S. Kazybaeva¹, Z.Sh. Nurmatov²

Epidemic and Epizootic Situation on Brucellosis in the Kyrgyz Republic

¹Republican Center of Quarantine and Particularly Dangerous Infections of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic;

²National Institute of Public Health, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract. The aim of the study was to perform the epidemiological and epizootic analysis of the situation on brucellosis in the Kyrgyz Republic. **Materials and methods.** When assessing the incidence of brucellosis in the Kyrgyz Republic over the period between 1983 and 2021, official data of the Republican Center of Quarantine and Particularly Dangerous Infections, the Department of Disease Prevention and State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, the State Inspectorate for Veterinary and Phytosanitary Safety of the Kyrgyz Republic, and the National Statistical Committee of the Kyrgyz Republic were used. The obtained materials were processed applying Microsoft Excel 2010. **Results and discussion.** It is shown that the adverse situation on brucellosis among the population persists in the country: during the study period, the average incidence rate was 29.3 cases per 100 000 of the population. It is associated with constantly occurring epizootics among farm animals, especially small ruminants, which are the main source of human infection. A pronounced summer seasonality of brucellosis cases is noted, due to the participation of people in lambing and calving of animals. Since 2008, there has been a gradual decrease in the incidence of brucellosis among people, after the start of systematic mass vaccination against brucellosis in small ruminants. It is necessary to carry out the entire complex of anti-brucellosis measures and social mobilization of the population to stabilize the epidemic and epizootic situation in the country. The realization of the task will be facilitated by the development of the State Program to combat brucellosis for the interdepartmental integration of all efforts to prevent this dangerous infectious disease.

Key words: Kyrgyz Republic, brucellosis, incidence, risk factors, seasonality, prevention.

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

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Zharkynai S. Kazybaeva, e-mail: kazybaeva94@inbox.ru.

Citation: Kazybaeva Zh.S., Nurmatov Z.Sh. Epidemic and Epizootic Situation on Brucellosis in the Kyrgyz Republic. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 2:173–176. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-173-176

Received 03.10.2022. *Revised* 14.12.2022. *Accepted* 30.05.2023.

Kazybaeva Zh.S., ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1110-3253>
Nurmatov Z.Sh. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3481-227X>

Бруцеллез – одна из самых распространенных зоонозных инфекций в мире, приносящая значительный экономический ущерб и обуславливающая значительные проблемы для здравоохранения более чем 170 стран [1].

В Кыргызстане за 2006–2011 гг. экономический ущерб от бруцеллеза оценивался в 32,5 млн долл. США, что составляет 23 % от общих затрат государства, из которых расходы на здравоохранение составляют 7,4 млн долл. США [2].

Бруцеллез на современном этапе рассматривается Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как один из наиболее опасных и распространенных зоонозов в мире. Ежегодно регистрируется свыше 500 тыс. новых случаев заболевания бруцеллезом людей. По данным экспертов ВОЗ, истинное количество заболевших бруцеллезом ежегодно может составлять 5–12,5 млн случаев [3].

Кыргызстан расположен в Центральной Азии, его население составляет 7 млн человек. Более 17 % населения заняты в сельском хозяйстве и животноводстве. Крупный рогатый скот (КРС), овцы, козы являются основными видами домашнего скота, и их продукция вносит существенный вклад в национальную экономику страны. Также необходимо учитывать, что 66 % населения Кыргызстана, проживая в сельской местности, в большей или меньшей степени подвергаются риску заражения бруцеллезом [4].

В Кыргызстане распространенность бруцеллеза среди людей и животных выше, чем в других странах Центральной Азии, что представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения и сельскохозяйственного сектора.

Цель исследования – оценить эпидемическую и эпизоотическую ситуацию и факторы риска распространения бруцеллеза в Кыргызской Республике.

Материалы и методы

Проанализированы показатели заболеваемости бруцеллезом в Кыргызской Республике за период с 1983 по 2021 г. При этом использованы официальные учетные и отчетные документы по заболеваемости людей Республиканского центра карантинных и особо опасных инфекций (РЦКиООИ), Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (ДПЗиГСЭН) (Форма №1 «Отчет о движении инфекционных и паразитарных заболеваний»). Данные о заболеваемости бруцеллезом сельскохозяйственных животных получены от

Государственной инспекции по ветеринарной и фитосанитарной безопасности Кыргызской Республики (ГИВиФС). В работе также использованы официальные данные Национального статистического комитета Кыргызской Республики. Полученные материалы обработаны с использованием Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение

В многолетней динамике заболеваемости бруцеллезом в Кыргызской Республике прослеживается три этапа: первый этап (1950–1990 гг.), в период Советского Союза, характеризуется низкой заболеваемостью; второй этап (1991–2011 гг.), после обретения страной независимости, отмечен высокой заболеваемостью и третий этап (с 2012 г. по настоящее время) показал снижение уровня заболеваемости бруцеллезом [5]. По оценкам РЦКиООИ, в последние десятилетия ежегодно регистрируется 500–900 случаев впервые выявленного бруцеллеза, а самый высокий исторический показатель заболеваемости бруцеллезом человека составил 80 случаев на 100 тыс. населения в 2011 г.

Неуклонное снижение и последующая стабилизация уровня заболеваемости бруцеллезом, отмеченные в динамике с 2011 г., были связаны в основном с проведением массовой вакцинации мелкого рогатого скота (МРС) вакциной *Brucella melitensis* Rev1. Первая пилотная программа по борьбе с бруцеллезом запущена в 2008 г. в Ак-Талинском районе Нарынской области, а в следующем году эта программа внедрена в Нарынской и Иссык-Кульской областях. В 2011 г. программа по борьбе с бруцеллезом уже функционировала по всей стране, при этом особое внимание уделяли вакцинации мелкого рогатого скота.

Высокий уровень заболеваемости людей, как правило, обуславливает неблагоприятная эпизоотическая обстановка, так как единственным источником инфекции здесь являются больные животные. Анализ современной эпизоотической ситуации показал, что в Кыргызской Республике бруцеллез широко распространен среди животных. По данным ГИВиФС с 2010 по 2020 г., официальные скрининговые тесты по всей стране показали, что 0,35 % из 10874642 исследованных сывороток КРС и 0,71 % из 8540570 исследованных проб от МРС были положительными.

Ежегодная серопревалентность к возбудителю бруцеллеза у мелкого рогатого скота была выше, чем у крупного рогатого скота. У КРС она постепенно увеличивалась с 2015 по 2020 г., у МРС она начала

снижаться в 2012 г. Самый высокий процент серопозитивных среди МРС после 2012 г. был зарегистрирован в 2017 г. – 0,53 %.

При анализе внутригодового колебания показателей заболеваемости бруцеллезом населения с 2015 по 2020 г. установлено, что заболеваемость регистрируется круглый год, сезонный подъем начинался в марте, при этом наибольшее количество случаев бруцеллеза регистрировалось в мае – июле с пиком заболеваемости в июне [5]. Это можно объяснить тем фактом, что состояние сезонных колебаний заболеваемости бруцеллезом определяет повышение ее уровня после завершения периода окота и отела животных.

Одной из важнейших задач эпидемиологического надзора за бруцеллезом является выявление особенностей эпидемиологического анамнеза. Распознавание причин и условий развития конкретной ситуации по бруцеллезу невозможно без определения факторов риска заболеваемости среди населения. За последнее десятилетие в Ошской, Баткенской, Нарынской и Джалал-Абадской областях Кыргызской Республики было проведено всего три исследования методом «случай – контроль». Результаты этих исследований показали, что ведущими факторами риска заражения людей бруцеллезом в этих областях явились: контакт с абортировавшими животными, употребление непастеризованной домашней сметаны, уборка стойл, стрижка овец, убой животных и содержание скота в домашних условиях. Также результаты исследований свидетельствуют, что знание и применение каких-либо мер личной профилактики бруцеллеза являлось защитным фактором для заболевания бруцеллезом, это еще раз подчеркивает эффективность просветительской работы в данных регионах [6–8]. Таким образом, в Кыргызской Республике передача бруцеллеза человеку происходит двумя основными путями: контактным и алиментарным.

Анализ и оценка эпидемической ситуации по бруцеллезу показали, что по статистически достоверным данным в период с 1983 по 2021 г. средний уровень заболеваемости населения Кыргызской Республики составил 29,3 случая на 100 тыс. населения. Выявленные в динамике высокие интенсивные показатели заболеваемости населения, регистрируемые вплоть до 2011 г., свидетельствуют о неэффективности проводившихся противобруцеллезных мероприятий. Начавшееся с 2008 г. постепенное снижение уровня заболеваемости населения бруцеллезом связано с реализацией программы массовой вакцинации МРС [1]. Основной путь защиты человека от бруцеллеза – это профилактика инфекции среди сельскохозяйственных животных (устранение источника) и мероприятия, направленные на остановку процесса передачи возбудителя от животных к человеку. Это требует постоянной совместной, взаимосогласованной практической деятельности санитарно-эпидемиологической и ветери-

нарной служб на основе нормативно-методических установок.

Таким образом, на территории Кыргызской Республики сохраняется неблагоприятная эпидемическая ситуация по бруцеллезу, связанная с циркуляцией инфекции среди сельскохозяйственных животных, являющихся основным источником заражения для людей.

Для стабилизации эпидемической и эпизоотической ситуации в стране необходимо проведение всего комплекса противобруцеллезных мероприятий и социальной мобилизации населения. Как показали результаты исследования, самым эффективным мероприятием профилактики в местных условиях является массовая вакцинация против бруцеллеза мелкого рогатого скота. Важной становится разработка Государственной программы по борьбе с бруцеллезом для межведомственной интеграции всех усилий по профилактике этой опасной инфекционной болезни.

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

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Пономаренко Д.Г., Скударева О.Н., Хачатурова А.А., Германова А.Н., Лукашевич Д.Е., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Костюченко М.В., Зинченко Д.А., Семенко О.В., Малецкая О.В., Куличенко А.Н. Об эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в мире в 2011–2020 гг. и прогноз на 2021 г. в Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; 2:41–51. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-41-51.
2. Kasymbekov J. Epidemiology, Cost and Surveillance of Brucellosis in People and Livestock of Kyrgyzstan. University of Basel; 2014. DOI: 10.5451/unibas-006623193.
3. Corbel M.J. Brucellosis in humans and animals. World Health Organization; 2006. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43597>.
4. Национальный статистический комитет Кыргызской Республики. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.stat.kg/ru/>.
5. Kydyshov K., Usenbaev N., Sharshenbekov A., Aitkuluev N., Abdyraev M., Chegirov S., Kazybaeva J., Brangsch H., Melzer F., Neubauer H., Pletz M.W. Brucellosis in humans and animals in Kyrgyzstan. *Microorganisms*. 2022; 10(7):1293. DOI: 10.3390/microorganisms10071293.
6. Абдикаримов С.Т., Кыдышов К., Усенбаев Н.Т., Дуйшеналиева Э.М. Полевое эпидемиологическое исследование факторов риска заболеваемости бруцеллезом в Джалал-Абадской области Кыргызской Республики. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; 1:103–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-103-106.
7. Абдикаримов С.Т., Кыдышов К., Усенбаев Н.Т., Дуйшеналиева Э.М. Полевое эпидемиологическое исследование факторов риска заболеваемости бруцеллезом в Акталинском районе Нарынской области Кыргызской Республики. *Евразийский союз ученых (ЕСУ)*. 2019; 4(61):39–43. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.61.28.
8. Kozukeev T.B., Ajeilat S., Maes E., Favorov M. Risk factors for brucellosis – Leylek and Kadamjay districts, Batken Oblast, Kyrgyzstan, January–November, 2003. *MMWR Suppl*. 2006; 55(1):31–4.

References

1. Ponomarenko D.G., Skudareva O.N., Khachaturova A.A., Germanova A.N., Lukashevich D.E., Logvinenko O.V., Rakitina E.L., Kostyuchenko M.V., Zinchenko D.A., Semenko O.V., Maletskaya O.V., Kulichenko A.N. [Epizootiological and epidemiological situation on brucellosis around the world in 2011–2020 and forecast for the Russian Federation for 2021]. *Problemy Osobo Opasnykh*

Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2021; (2):41–51. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-41-51.

2. Kasymbekov J. Epidemiology, Cost and Surveillance of Brucellosis in People and Livestock of Kyrgyzstan. University of Basel; 2014. DOI: 10.5451/unibas-006623193.

3. Corbel M.J. Brucellosis in humans and animals. World Health Organization; 2006. [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43597>.

4. [National Statistics Committee of the Kyrgyz Republic]. [Internet]. Available from: <http://www.stat.kg/ru/>.

5. Kidyshov K., Usenbaev N., Sharshenbekov A., Aitkuluev N., Abdyaev M., Chegirov S., Kazybaeva J., Brangsch H., Melzer F., Neubauer H., Pletz M.W. Brucellosis in humans and animals in Kyrgyzstan. *Microorganisms*. 2022; 10(7):1293. DOI: 10.3390/microorganisms10071293.

6. Abdikarimov S.T., Kidyshov K., Usenbaev N.T., Duishenalieva E.M. [Field epidemiological study of the risk factors of brucellosis incidence in the Jalal-Abad Region of Kyrgyz Republic]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; (1):103–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-103-106.

7. Abdikarimov S.T., Kidyshov K., Usenbaev N.T., Duishenalieva E.M. [Field epidemiological study of risk factors for the incidence of brucellosis in the Ak-Tala district of the

Naryn Region of the Kyrgyz Republic]. *Evrasiyskiy Soyuz Uchenykh [Eurasian Union of Scientists (ESU)]*. 2019; 4(61):39–43. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2019.4.61.28.

8. Kozukeev T.B., Ajeilat S., Maes E., Favorov M. Risk factors for brucellosis – Leylek and Kadamjay districts, Batken Oblast, Kyrgyzstan, January–November, 2003. *MMWR Suppl.* 2006; 55(1):31–4.

Authors:

Kazybaeva Zh.S. Republican Center of Quarantine and Particularly Dangerous Infections. 34, Baatyr Baitik St., Bishkek, 720005, Kyrgyz Republic. E-mail: zuridin@mail.ru.

Nurmatov Z.Sh. National Institute of Public Health. 34, Baatyr Baitik St., Bishkek, 720005, Kyrgyz Republic. E-mail: zuridin@mail.ru.

Об авторах:

Казыбаева Ж.С. Республиканский центр карантинных и особо опасных инфекций. Кыргызская Республика, 720005, Бишкек, ул. Скрябина, 92. E-mail: kazybaeva94@inbox.ru.

Нурматов З.Ш. Национальный институт общественного здоровья. Кыргызская Республика, 720005, Бишкек, ул. Байтика Баатыра, 34. E-mail: zuridin@mail.ru.

Памяти Татьяны Михайловны Тараненко

29 мая 2023 г. на 88-м году жизни скончалась Татьяна Михайловна Тараненко, доктор биологических наук, профессор, проработавшая в институте «Микроб» более 50 лет (1959–2013 гг.).

После окончания в 1967 г. аспирантуры Татьяна Михайловна работала в лаборатории биохимии младшим, а затем старшим научным сотрудником, с 1993 г. – ведущим научным сотрудником отдела биохимии, реорганизованного в 1996 г. в отдел биохимии и биофизики.

Основное направление научной работы Т.М. Тараненко было связано с изучением структуры и функций специфических антигенов возбудителей особо опасных инфекционных болезней и разработкой на этой основе эффективных методов выделения очищенных видоспецифических и протективных антигенных компонентов бактерий с целью рационального конструирования профилактических и диагностических препаратов. Она являлась одним из разработчиков аллергена пестина ПП, используемого в аллергодиагностике при чуме для постановки внутрикожной пробы. Кроме того, предложенные ею методические приемы выделения и стандартизации углеводсодержащих антигенов возбудителей чумы и псевдотуберкулеза явились основой для создания в институте «Микроб» чумной химической вакцины, эффективной в качестве ревакцинирующего препарата. Предложенная Т.М. Тараненко методика опреде-



ления содержания О-специфического антигена чумного микроба по его серологической активности до настоящего времени используется в научных исследованиях.

Т.М. Тараненко – автор более 200 научных работ, под ее руководством выполнено 6 кандидатских диссертаций, она была членом проблемной комиссии «Биомедицинские аспекты особо опасных и других инфекционных заболеваний» Межведомственного научного совета по санитарно-эпидемиологической охране территории РФ, членом дис-

сертационного совета, Биохимического общества, читала лекции по биохимии чумного микроба на курсах специализации врачей, долгие годы являлась членом редакционной коллегии журнала «Проблемы особо опасных инфекций».

Высокая квалификация исследователя, талант ученого и педагога, четкая научная позиция, профессионализм, трудолюбие и творческая работоспособность, принципиальность, честность, доброжелательное и уважительное отношение к коллегам принесли Татьяне Михайловне заслуженную известность, любовь и признание сотрудников.

Сотрудники института «Микроб», редакционный совет и редакционная коллегия журнала «Проблемы особо опасных инфекций» выражают глубокие соболезнования семье и близким Татьяны Михайловны Тараненко.

Правила для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Проблемы особо опасных инфекций» следует соблюдать следующие правила:

1. Электронная версия статьи высылается через сайт журнала, по электронной почте или СЭД на адрес ФКУН Российский противочумный институт «Микроб». Оригинал статьи с подписями всех авторов и сопроводительные документы высылаются на почтовый адрес редакции: 410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46. Каждая статья должна иметь направление от учреждения, в котором она выполнена, экспертное заключение, лицензионный договор о предоставлении права использования произведения и согласие авторов на обработку данных.

2. Размер статей (включая таблицы, рисунки, резюме и список литературы) не должен превышать у оригинальных – 12 с. (шрифт Times New Roman, размер шрифта – 12, межстрочный интервал – 1,5, поля – по 2 см), обзоров – 20 с., кратких сообщений – 6 с. Краткие сообщения не должны содержать таблицы и рисунки.

3. Оригинальная статья должна состоять из разделов: цель исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение. Обзоры должны быть структурированы на разделы: цель, разделы по содержанию обзора, заключение.

4. К статьям должны прилагаться резюме и ключевые слова на русском и английском языках. У оригинальных статей резюме должно содержать от 200 до 250 слов и состоять из разделов: цель, материалы и методы, результаты и обсуждение. Использование сокращений и условных обозначений в резюме не рекомендуется. Для кратких сообщений объем резюме – 150 слов. Для обзоров резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. После резюме приводятся ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках (не более 8) в порядке значимости.

5. В начале статьи указываются: инициалы и фамилия авторов, название работы, названия учреждений – мест работы всех авторов, их должности и контактная информация (почтовый адрес с указанием индекса, телефон, адрес электронной почты). Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения приводится цифровой индекс. Корреспондирующий автор должен указать персональные контактные данные для редакции (адрес личной электронной почты и телефон). Все авторы должны указать свой идентификационный код автора научных трудов (ORCID).

В конце статьи должно быть приведено заявление об отсутствии/наличии конфликта финансовых либо иных интересов, связанных с написанием статьи. Заявление об отсутствии конфликта интересов может быть сформулировано следующим образом: авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи. Если статья была написана в результате работы, которая финансировалась из дополнительных источников (грант, контракт, ФЦП и т.д.), это должно быть указано в конце статьи.

6. Если в работе имело место участие животных или людей как объектов исследования, авторы должны указать в рукописи, что все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам учреждения, а также одобре-

ны соответствующими комитетами. В рукописи должно быть четко отражено, что от всех людей, ставших объектами исследований, получено информированное согласие.

7. Количество иллюстраций и таблиц не должно превышать 5 (либо 5 рис., либо 5 табл., либо 5 в совокупности). Иллюстрации необходимо вставить в текст статьи после ссылки на них, а также приложить файл в формате tif или pdf. Рисунки должны быть четкими. Количество обозначений должно быть сведено к минимуму. Все объяснения следует давать в подрисуночной подписи на русском и английском языках. Текст внутри рисунка также должен быть на двух языках – русском и английском.

8. Таблицы не должны дублировать графики, должны иметь краткое название, быть компактными, с шапками, точно отражающими содержание графа, весь материал должен быть продублирован на английском языке. Данные в таблицах должны быть статистически обработаны. Цифровой материал из таблиц не должен повторяться в тексте статьи.

9. Названия таблиц и рисунков, подрисуночные подписи должны быть переведены на английский язык.

12. Фамилии иностранных авторов при упоминании в тексте статьи даются в иностранной транскрипции.

10. В списке литературы (в оригинальных статьях – не более 25 источников, проблемных и обзорах – не более 60, кратких сообщениях – не более 10) приводятся работы отечественных и зарубежных авторов за последние 10 лет в порядке упоминания в тексте (независимо от языка, на котором дана работа), а не по алфавиту. В тексте дается ссылка на порядковый номер списка (в квадратных скобках), а не на фамилию и годы.

Требования к оформлению списка литературы представлены на сайте журнала: <https://journal.microbe.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>.

Количество ссылок на собственные работы (самоцитирование) – не более трех. Под самоцитированием подразумевается цитирование не только первого, но и каждого из соавторов статьи.

11. Требования к электронным вариантам статей: файлы с текстом и подрисуночными подписями должны быть в формате doc; рисунки и фотографии – в отдельных файлах в формате tiff или jpg (разрешение – 300 пикс/дюйм); диаграммы и графики должны быть выполнены в программе Excel (в отдельных файлах в формате xls).

12. При невыполнении настоящих правил статьи не принимаются и отсылаются авторам на дооформление.

13. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи, сокращать или исправлять, а также публиковать их в виде кратких сообщений. Вся работа проводится по авторскому оригиналу. После сокращения статья направляется на согласование автору.

14. Присланные в редакцию статьи проверяются системой «Антиплагиат», проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ. Рецензии, содержащие замечания, высылаются авторам. Фамилии рецензентов не разглашаются.

15. В случае отклонения статьи по рецензии редакция направляет автору мотивированный отказ.

16. Публикация – бесплатная.