

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 1

2024

САРАТОВ

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

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий 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. Лаишкова*
Технический редактор *Т.К. Меркулова*
Перевод на английский
А.П. Ножкиной, Т.Б. Караваевой

Проблемы особо опасных инфекций.
2024. Вып. 1. 198 с.

Подписано в печать 25.03.2024
Дата выхода в свет 29.03.2024
Формат 60×84 1/8
Бумага мелованная
Печать офсетная
Усл. печ. л. 23,0
Заказ № 1631-24

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, 2024

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

2024, Issue 1

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)

Mikerv 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

- Ерошенко Г.А., Куклева Л.М. Эволюция *Yersinia pestis* как возбудителя трансмиссивной болезни, переносимой с помощью артропод 6
- Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н., Куликалова Е.С., Холин А.В., Мазепа А.В., Борзенко М.А., Черепанова Е.А., Матвеева В.А., Транквилевский Д.В., Храмов М.В., Дятлов И.А. Анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по туляремии на территории Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. 17
- Малецкая О.В., Волянкина А.С., Шапошникова Л.И., Петровская В.В., Скударева О.Н., Журавель М.А., Лисицкая Я.В., Таран Т.В., Василенко Н.Ф., Прислегина Д.А., Манин Е.А., Куличенко А.Н. Крымская геморрагическая лихорадка в мире. Эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. 30
- Матросов А.Н., Гулмахмадзода З.Г., Тиллоева М.Х., Марцоха К.С., Слудский А.А., Кудратов Э.Р., Поршаков А.М., Муродов С.П., Назарова О.Д., Куклев Е.В., Шарова И.Н., Макашова М.А., Абдрашитова А.С., Михеева Е.А., Токаев Д.Т., Амонов А.Ш., Каримов Н.Г., Умаров О.Ф., Гиссиддинзода М.Г., Кондратьев Е.Н., Селенина А.Г. Оценка современного состояния Гиссарского высокогорного природного очага чумы в Республике Таджикистан 37
- Никитин А.Я., Андаев Е.И., Толмачёва М.И., Зарва И.Д., Бондарюк А.Н., Яценко Е.В., Матвеева В.А., Сидорова Е.А., Адельшин Р.В., Колесникова В.Ю., Балахонов С.В. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2014–2023 гг. и краткосрочный прогноз заболеваемости на 2024 г. 48
- Платонов М.Е., Липатникова Н.А., Дентовская С.В., Анисимов А.П. Бактериальные вакцины с регулируемой отсроченной аттенуацией 59
- Попов Н.В., Карнаухов И.Г., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Иванова А.В., Марцоха К.С., Куклев Е.В., Корзун В.М., Вержущий Д.Б., Чипанин Е.В., Холин А.В., Лопатин А.А., Дубянский В.М., Ашибокоев У.М., Газиева А.Ю., Кутырев И.В., Балахонов С.В., Куличенко А.Н., Кутырев В.В. Эпидемиологическая ситуация по чуме в мире. Прогноз эпизоотической активности природных очагов чумы Российской Федерации на 2024 г. 67
- Попова А.Ю., Носков А.К., Ежлова Е.Б., Кругликов В.Д., Монахова Е.В., Чемисова О.С., Лопатин А.А., Иванова С.М., Подойницына О.А., Водопьянов А.С., Левченко Д.А., Савина И.В. Эпидемиологическая ситуация по холере в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. 76
- Путинцева Е.В., Удовиченко С.К., Никитин Д.Н., Бородай Н.В., Антонов А.С., Топорков А.В. Лихорадка Западного Нила: анализ эпидемиологической ситуации в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. 89
- Пшеничная Н.Ю., Найденова Е.В., Гопаца Г.В., Кузнецова Д.А., Дмитриева Л.Н., Евтеев А.В., Тушинский А.А., Портенко С.А., Обисса Н., Мпмполо М., Elenga-Bongo Sh.L., Inana M., Mobousse Misse J.-C., Кутырев В.В., Смоленский В.Ю. Результаты работы инфекционистов и эпидемиологов Роспотребнадзора во время вспышки острых кишечных инфекций в Республике Конго (Браззавиль) в 2023 г. 102

Reviews

- Eroshenko G.A., Kukleva L.M. Evolution of *Yersinia pestis* as the Causative Agent of a Vector-Borne Disease Transmitted by Arthropods 6
- Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kulikalova E.S., Kholin A.V., Mazepa A.V., Borzenko M.A., Cherepanova E.A., Matveeva V.A., Trankvilevsky D.V., Khramov M.V., Dyatlov I.A. Analysis of the Epizootiological and Epidemiological Situation on Tularemia in the Territory of the Russian Federation in 2023 and Forecast for 2024 17
- Maletskaya O.V., Volynkina A.S., Shaposhnikova L.I., Petrovskaya V.V., Skudareva O.N., Zhuravel' M.A., Lisitskaya Ya.V., Taran T.V., Vasilenko N.F., Prislegina D.A., Manin E.A., Kulichenko A.N. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in the World. Epidemiological and Epizootiological Situation in the Russian Federation in 2023 and Forecast for 2024 30
- Matrosov A.N., Gulmakhmadzoda Z.G., Tilloeva M.Kh., Martsokha K.S., Sludsky A.A., Kudratov E.R., Porshakov A.M., Murodov S.P., Nazarova O.D., Kuklev E.V., Sharova I.N., Makashova M.A., Abdrashitova A.S., Mikheeva E.A., Tokaev D.T., Amonov A.Sh., Karimov N.G., Umarov O.F., Giesiddinzoda M.G., Kondrat'ev E.N., Selenina A.G. Assessment of the Current State of the Hissar High-Mountain Natural Plague Focus in the Republic of Tajikistan 37
- Nikitin A.Ya., Andaev E.I., Tolmacheva M.I., Zarva I.D., Bondaryuk A.N., Yatsmenko E.V., Matveeva V.A., Sidorova E.A., Adel'shin R.V., Kolesnikova V.Yu., Balakhonov S.V. Epidemiological Situation on Tick-Borne Encephalitis in the Russian Federation in 2014–2023 and Short-Term Forecast of the Incidence for 2024 48
- Platonov M.E., Lipatnikova N.A., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P. Bacterial Vaccines with Regulated Delayed Attenuation 59
- Popov N.V., Karnaukhov I.G., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Ivanova A.V., Martsokha K.S., Kuklev E.V., Korzun V.M., Verzhutsky D.B., Chipanin E.V., Kholin A.V., Lopatin A.A., Dubyansky V.M., Ashibokov U.M., Gazieva A.Yu., Kutyrev I.V., Balakhonov S.V., Kulichenko A.N., Kutyrev V.V. Epidemiological Situation on Plague around the World. Forecast of Epizootic Activity of Natural Plague Foci in the Russian Federation for 2024 67
- Popova A.Yu., Noskov A.K., Ezhlova E.B., Kruglikov V.D., Monakhova E.V., Chemisova O.S., Lopatin A.A., Ivanova S.M., Podoyntsina O.A., Vodop'yanov A.S., Levchenko D.A., Savina I.V. Epidemiological Situation on Cholera in the Russian Federation in 2023 and Forecast for 2024 76
- Putintseva E.V., Udovichenko S.K., Nikitin D.N., Boroday N.V., Antonov A.S., Toporkov A.V. West Nile Fever: Analysis of the Epidemiological Situation in the Russian Federation in 2023, Forecast for 2024 89
- Pshenichnaya N.Yu., Naidenova E.V., Gopatsa G.V., Kuznetsova D.A., Dmitrieva L.N., Evteev A.V., Tushinsky A.A., Portenko S.A., Obissa N., Mpompolo M., Elenga-Bongo Sh.L., Inana M., Mobousse Misse J.-C., Kutyrev V.V., Smolensky V.Yu. The Results of Work of Infectious Disease Specialists and Epidemiologists of the Rospotrebnadzor during the Outbreak of Acute Intestinal Infections in the Republic of the Congo (Brazzaville) in 2023 102

Савицкая Т.А., Иванова А.В., Зубова А.А., Решетникова И.Д., Исаева Г.Ш., Трифонов В.А., Маггеррамов Ш.В., Марцоха К.С., Транквилевский Д.В. Хантавирусные болезни: обзор эпидемиологической ситуации в мире. Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г.

113

Цапко Н.В., Климова Л.И. Особенности распространения иксодового клеща *Hyalomma marginatum* (Acari, Ixodidae) в очаге Крымской геморрагической лихорадки на территории России

125

Оригинальные статьи

Ашибокров У.М., Дубянский В.М., Семенко О.В., Газиева А.Ю., Белова О.А., Кесьян А.А., Халидов А.Х., Ветошкин А.А., Викторова Н.В., Кулик А.А. Опыт использования MaxEnt-модели для ранжирования территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы (43) по риску регистрации эпизоотий

135

Зайцева О.А., Волюнкина А.С., Васильева О.В., Чехвалова Е.В., Колосов А.В., Прислегина Д.А., Манин Е.А., Куличенко А.Н. Генетический состав боррелий, циркулирующих на территории Черноморского побережья Краснодарского края

141

Залевская О.С., Ширяев В.А., Климошкин Ю.Н., Семенов С.Ф., Родионова Л.П., Климович О.В., Лютина Я.В., Леонова М.В., Красько А.Г. Оценка воздействия полициклических производных каркасного ряда на репликативные свойства вируса SARS-CoV-2 в эксперименте *in vitro*

148

Кузнецова И.В., Ковалев Д.А., Писаренко С.В., Бобрышева О.В., Шапакон Н.А., Жиров А.М., Сафонова Н.С., Пономаренко Д.Г., Хачатурова А.А., Жилченко Е.Б., Сердюк Н.С., Куличенко А.Н. Генетическая характеристика штаммов *Brucella melitensis*, выделенных на территории Российской Федерации, на основе данных анализа единичных нуклеотидных полиморфизмов при полногеномном секвенировании

154

Toan Van Trinh, Cuong Viet Vo, Dat Van Nguyen, Lan Anh Thi Phan, Tan Ngoc Nguyen, Hung Viet Pham, Lan Anh Thi Le. Обнаружение видов *Rickettsia* у грызунов, добытых в северных провинциях Вьетнама в 2020–2022 гг.

162

Токмакова Е.Г., Галацевич Н.Ф., Базанова Л.П., Балган О.Л., Пономарёва А.С., Остяк А.С., Акимов И.С., Балахонов С.В. О микрофлоре энтомопаразитических нематод из блох длиннохвостого суслика в Тувинском природном очаге чумы

168

Федоров А.В., Краснов Я.М., Нарышкина Е.А., Соседова Е.А., Катышев А.Д., Ерошенко Г.А., Куклева Л.М., Осина Н.А., Кутырев В.В. Гибридная сборка полных геномов штаммов *Yersinia pestis*

176

Фисун Г.Ю., Семашко Т.А., Евсютина Д.В., Цой Е.А., Харрасов Д.Р., Гумаюнова К.С., Тучков И.В., Никифоров К.А., Рыбальченко Д.А., Кутырев В.В., Говорун В.М. Синтез генома бактериофага N4

182

Краткие сообщения

Салихов Р.Р., Кузнецова Е.М., Волох О.А. Оценка адсорбционной активности бактериальных клеток на модели *Yersinia pseudotuberculosis*

192

Юбилей

К юбилею Владимира Петровича Топоркова

196

Памяти коллег

Памяти Юрия Михайловича Федорова

197

Правила для авторов

198

Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Zubova A.A., Reshetnikova I.D., Isaeva G.Sh., Trifonov V.A., Magerramov Sh.V., Martsokha K.S., Trankvilevsky D.V. Hantavirus Infections: Review of the Epidemiological Situation around the World. Analysis of the Epidemiological Situation on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Russian Federation in 2023 and Forecast of Its Development for 2024

Tsapko N.V., Klimova L.I. Features of Distribution and Spread of *Hyalomma marginatum* (Acari, Ixodidae) Ticks in the Crimean Hemorrhagic Fever Focus in the Territory of Russia

Original articles

Ashibokov U.M., Dubyansky V.M., Semenko O.V., Gazieva A.Yu., Belova O.A., Kes'yan A.A., Khalidov A.Kh., Vetoshkin A.A., Viktorova N.V., Kulik A.A. The Experience in Using the MaxEnt Model to Rank the Territory of the Caspian Sandy Natural Plague Focus (43) according to the Risk of Epizooty Registration

Zaitseva O.A., Volynkina A.S., Vasil'eva O.V., Chekhvalova E.V., Kolosov A.V., Prislegina D.A., Manin E.A., Kulichenko A.N. Geno-Species Composition of *Borrelia* Circulating on the Black Sea Coast of the Krasnodar Territory

Zaleuskaya O.S., Shiryaev V.A., Klimochkin Yu.N., Semyonov S.F., Rodionova L.P., Klimovich O.V., Liutina Ya.V., Leonova M.V., Kras'ko A.G. Assessment of the Impact of Polycyclic Derivatives of the Frame Series on the Replicative Properties of the SARS-CoV-2 Virus in an *in vitro* Experiment

Kuznetsova I.V., Kovalev D.A., Pisarenko S.V., Bobrysheva O.V., Shapakov N.A., Zhirov A.M., Safonova N.S., Ponomarenko D.G., Khachaturova A.A., Zhilchenko E.B., Serdyuk N.S., Kulichenko A.N. Genetic Profile of *Brucella melitensis* Strains Isolated on the Territory of the Russian Federation, Based on Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms Following Whole Genome Sequencing

Toan Van Trinh, Cuong Viet Vo, Dat Van Nguyen, Lan Anh Thi Phan, Tan Ngoc Nguyen, Hung Viet Pham, Lan Anh Thi Le. Detection of *Rickettsia* species in rodents collected in the Northern provinces of Vietnam, 2020–2022

Tokmakova E.G., Galatsevich N.F., Bazanova L.P., Balgan O.L., Ponomareva A.S., Ostyak A.S., Akimova I.S., Balakhonov S.V. On Microflora of Entomoparasitic Nematodes from Long-Tailed Soudlik Fleas in Tuva Mountain Natural Plague Focus

Fedorov A.V., Krasnov Ya.M., Naryshkina E.A., Sosodova E.A., Katyshev A.D., Eroshenko G.A., Kukleva L.M., Osina N.A., Kutyrev V.V. Hybrid Assembly of Complete Genomes of *Yersinia pestis* Strains

Fisunov G.Yu., Semashko T.A., Evsyutina D.V., Tsoy E.A., Kharrasov D.R., Gumayunova K.S., Tuchkov I.V., Nikiforov K.A., Rybal'chenko D.A., Kutyrev V.V., Govorun V.M. Synthesis of the Genome of Bacteriophage N4

Brief communications

Salikhov R.R., Kuznetsova E.M., Volokh O.A. Assessment of the Adsorption Activity of Bacterial Cells Using *Yersinia pseudotuberculosis* Model

Anniversaries

To the Anniversary of Vladimir P. Toporkov

Revering the Memory of the Colleagues

Of blessed memory of Yuri M. Fedorov

To authors

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-6-16

УДК 616.98:579.842.23

Г.А. Ерошенко, Л.М. Куклева

Эволюция *Yersinia pestis* как возбудителя трансмиссивной болезни, переносимой с помощью артропод

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

В обзоре обобщены данные современных отечественных и зарубежных исследований по механизмам эволюционной адаптации возбудителя чумы к трансмиссивному распространению с помощью артропод. Приведены сведения по молекулярным основам быстрого образования высокопатогенной бактерии за счет приобретения новой генетической информации; структурно-функциональным изменениям генома, вызвавшим нарушение функциональности некоторых генов, препятствующих выживанию в переносчике. Рассматривается стадия сложного жизненного цикла возбудителя, связанная с особенностями пребывания в организме переносчика и выработанной им тактикой уклонения от действия образуемых блохой антибактериальных веществ. Обсуждается значение образования биопленки для эффективной трансмиссии возбудителя. Рассматривается сложный каскад транскрипционных регуляторов биопленки у *Yersinia pestis*, включающих активаторы и репрессоры образования биопленок, а также регуляторы синтеза или модификации/транспортировки экзополисахарида. Подробно описан *hms*-зависимый механизм образования биопленки у *Y. pestis*, а также воздействие на образование биопленки через регуляцию генов, связанных с липополисахаридом, и его роли в модификации и транспортировке экзополисахарида биопленки. Приводятся данные собственных исследований по вариативности генов, участвующих в образовании биопленки, у основного подвида в сравнении с неосновными подвидами возбудителя чумы, а также по способности штаммов разных подвигов образовывать биопленку не только в преджелудке блохи, но и на кутикуле почвенных нематод отрядов Tylenchida и Rhabditida, рода *Panagrolaimus*. Последнее позволяет предположить возможное участие почвенных и энтомопаразитических нематод в выносе биопленок *Y. pestis* из почвенного в наземный биоценоз природного очага чумы.

Ключевые слова: чума, возбудитель, блохи, трансмиссия, эволюция, биопленка.

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

Для цитирования: Ерошенко Г.А., Куклева Л.М. Эволюция *Yersinia pestis* как возбудителя трансмиссивной болезни, переносимой с помощью артропод. Проблемы особо опасных инфекций. 2024; 1:6–16. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-6-16
Поступила 05.03.2024. Принята к публ. 11.03.2024.

G.A. Eroshenko, L.M. Kukleva

Evolution of *Yersinia pestis* as the Causative Agent of a Vector-Borne Disease Transmitted by Arthropods

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

Abstract. The review summarizes the data of modern domestic and foreign studies on the mechanisms of evolutionary adaptation of the plague pathogen to transmissible spread by arthropods. The data on the molecular basis of the rapid formation of a highly pathogenic bacterium due to the acquisition of new genetic information; structural and functional changes in the genome, causing the disruption of functionality of some genes that prevent survival in the vector are presented. The stage of the complex life cycle of the pathogen associated with the peculiarities of its stay in the vector's organism and its tactics of evasion from the action of antibacterial substances formed by the flea is considered. The importance of biofilm formation for effective transmission of the pathogen is discussed. A complex cascade of transcriptional regulators of biofilm in *Yersinia pestis* is considered, which includes activators and repressors of biofilm formation, as well as regulators of synthesis or modification/transport of exopolysaccharide. The *hms*-dependent mechanism of biofilm formation in *Y. pestis* is described in detail, as well as the impact on biofilm formation through the regulation of LPS-related genes and its role in the modification and transport of biofilm exopolysaccharide. The data from our own studies on the variability of genes involved in biofilm formation in the main subspecies of the plague pathogen in comparison with non-main subspecies of the plague pathogen, as well as on the ability of strains of different subspecies to form biofilm not only in the proventriculus of the flea, but also on the cuticle of soil nematodes of the Tylenchida and Rhabditida orders and the genus *Panagrolaimus* are presented. The latter allows us to assume the possible participation of soil and entomoparasitic nematodes in the removal of *Y. pestis* biofilms from the soil to the above-ground biocoenosis of the natural plague focus.

Key words: plague, causative agent, fleas, transmission, evolution, biofilm.

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: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Eroshenko G.A., Kukleva L.M. Evolution of *Yersinia pestis* as the Causative Agent of a Vector-Borne Disease Transmitted by Arthropods. *Problemny Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2024; 1:6–16. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-6-16

Received 05.03.2024. Accepted 11.03.2024.

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

Kukleva L.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2438-8364>

Чума – природно-очаговая особо опасная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Природные очаги чумы расположены на большинстве континентов на территории более чем 50 государств. Возбудитель чумы патогенен для 363 видов животных (грызуны, дикие и домашние животные, человек), а также для 5 видов птиц. Переносчиками чумы в природе являются 280 видов и подвидов блох, другие кровососущие артроподы, такие как клещи и вши [1].

Происхождение и эволюция *Yersinia pestis*. Возбудитель чумы – бактерия *Yersinia pestis*, отнесенная недавно вместе с другими патогенными иерсиниями к семейству *Yersiniaceae* [2]. *Y. pestis* – ветвь эволюции псевдотуберкулезного микроба, от которого возбудитель чумы отделился несколько тысяч лет назад. Предшественник возбудителя чумы – повсеместно распространенная в почве и воде сапрофитная бактерия *Yersinia pseudotuberculosis*, некоторые штаммы которой могут вызывать заболевания желудочно-кишечного тракта человека и животных. Патогенность штаммов *Y. pseudotuberculosis* связывают в первую очередь с наличием плазмиды кальцийзависимости pCad (синонимы pCD, pYV), кодирующей мощный фактор патогенности – систему секреции третьего типа (ССЗТ) с генами синтеза эффекторных белков внешней мембраны Yop (от англ. *Yersinia outer proteins*), способных разрушать клетки фагоцитов теплокровного организма. Возбудитель чумы произошел от ветви псевдотуберкулезного микроба, штаммы которой содержали плазмиду pCad.

В процессе эволюции из энтеропатогенной бактерии в возбудителя особо опасной системной инфекции чумной микроб пережил значительные изменения генома, вызванные приобретением относительно небольшого количества новой генетической информации, с последовавшими за этим внутригеномными перестройками и утратой функций многих генов, что характерно для бактерий, вступивших на паразитический путь [3, 4].

Ключевым событием в становлении возбудителя чумы было получение двух внехромосомных элементов – плазмид pPst (синонимы pPla, pPCP) и pFga (pMT), которые кодируют ряд важнейших факторов патогенности. Приобретение этих двух видоспецифических плазмид в сочетании с геномом предшественника открыло возможность образовавшейся бактерии освоить новые экологические ниши – пищеварительный тракт насекомого и кровяное русло млекопитающего. Процесс адаптации *Y. pestis* к новой среде обитания – организм хозяина и переносчика – сопровождался потерей функциональности многих генов. В процессе редуктивной эволюции

произошло образование большого числа псевдогенов, которые составляют до 10 % генома бактерии [3, 5]. В результате произошедших эволюционных событий сформировался новый высокопатогенный микроорганизм с уникальным набором факторов вирулентности, которые позволили ему перейти в новую среду обитания, заражать блох и с их помощью переноситься в организм млекопитающих и успешно подавлять иммунные реакции хозяина.

Изменения генома, обеспечившие трансмиссию *Y. pestis* с помощью артропод. Относительно небольшие изменения генома по сравнению с *Y. pseudotuberculosis* привели к формированию трансмиссивности *Y. pestis* с помощью артропод (рис. 1). Принципиальным шагом на этом пути было приобретение гена *ymt* (от англ. *Yersinia murine toxin*), обеспечившего возможность стабильно колонизировать новую экологическую нишу с обильными ресурсами и низкой бактериальной конкуренцией в средней кишке блох. Ген *ymt* расположен на плазмиде pFga и кодирует субъединицу (61 кДа) белка Ymt размером около 120–240 кДа. Этот белок обладает свойствами экзо-

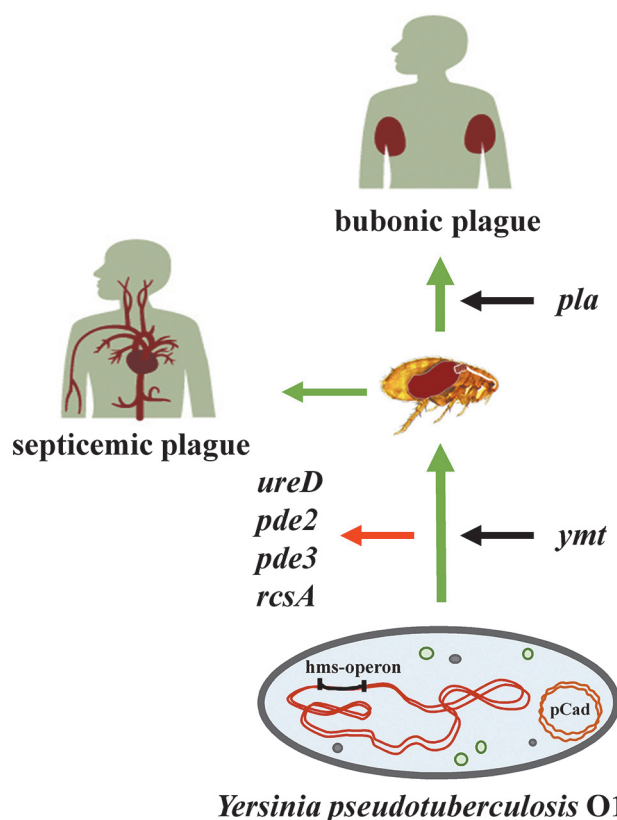


Рис. 1. Эволюция трансмиссивного пути передачи *Y. pestis* с помощью артропод. Черными стрелками отмечено приобретение генов, красной – потеря функции генов

Fig. 1. Evolution of the vector-borne route of transmission of *Y. pestis* by arthropods. Black arrows indicate the acquisition of genes, red arrow – loss of gene function

и эндотоксина, токсичен для мышей и крыс, но не для морских свинок, кроликов, собак, обезьян. Синтез белка происходит при 28 °C и ниже. Установлено, что *Ymt* обладает активностью фосфолипазы D [6].

После заражения блох попавшие в преджелудок эритроциты быстро перевариваются, образующийся побочный бактерицидный продукт накапливается в течение первых нескольких часов до уровня проявления цитотоксичного эффекта. Считается, что фосфолипаза D нейтрализует антибактериальные факторы в пищеварительной системе блох и тем самым обеспечивает длительное выживание *Y. pestis* в переносчиках [7, 8]. Клетки *Y. pestis*, лишенные функционального белка *Ymt*, в пищеварительном тракте блохи принимают сферическую форму из-за потери целостности внешней мембраны и быстро элиминируются из средней кишки блох. *Y. pestis* может оставаться в сгустках крови в пищеварительном тракте блохи до 8 месяцев, тогда как *Y. pseudotuberculosis* способен сохраняться в умеренных количествах в задней кишке блох и вызывать хроническую инфекцию в течение по крайней мере пяти недель, постоянно выделяясь с блошиными экскрементами. *Y. pestis*, напротив, колонизирует преджелудок и среднюю кишку, но никогда – заднюю кишку блох [9]. Однако недавнее исследование показало, что важность гена *ymt* для выживания в кишечнике блох зависит от происхождения кровяной пищи [8].

Реконструкция геномов древних штаммов *Y. pestis* периода позднего неолита и бронзового века (более 5000 лет назад) показала, что штаммы линии LNBA (от англ. Late Neolithic Bronze Age) были лишены гена *ymt*, который приобретен *Y. pestis* позже, в эпоху поздней бронзы. LNBA-штаммы еще не были адаптированы к трансмиссии с помощью блох ввиду отсутствия гена *ymt*, а также из-за наличия функционального гена уреазы *ureD*, продукт которого токсичен для блох, и функционального гена *rcaA* – отрицательного регулятора образования биопленки (чумной блок) в блохах [10]. Приобретение гена *ymt* обеспечило выживание, размножение, длительное сохранение *Y. pestis* в переносчике и способность вызывать септицемическую чуму при попадании блохи при укусе в кровеносный сосуд. Такой путь заражения был, вероятно, малоэффективен. Эффективность заражения существенно повысилась с приобретением гена *pla*, кодирующего протеазу Pla – активатор плазминогена. Ее наличие обеспечило возможность диссеминации *Y. pestis* в тканях хозяина с быстрым достижением ближайшего регионального узла. Это привело к появлению бубонной формы чумы и существенно повысило эффективность заражения и эпидемическую значимость инфекции.

Реализация пути трансмиссии возбудителя с помощью блох потребовала утраты функций генов *rcaA*, *pde2* и *pde3*, участвующих в негативной регуляции образования биопленки. Эта последовательная потеря функций данных генов, связанных с регуляцией

циклического c-di-GMP, повысила эффективность трансмиссии за счет увеличения образования биопленки и блока преджелудка блохи. Потеря функций этих генов была результатом инсерции, точечной мутации и сдвига рамки считывания на ранней стадии эволюции *Y. pestis* [9, 11].

В процессе эволюционной адаптации к организму блох у возбудителя чумы также произошло нарушение ряда генов, продукты которых вредны для переносчика. Так, при заражении блох клетками *Y. pseudotuberculosis* наблюдается высокая смертность блох, вызванная уреазной активностью. Важным событием в эволюции трансмиссивного пути передачи чумы была потеря *Y. pestis* функции гена *ureD*, продукт которого необходим для сборки комплекса активации уреазы [12]. Бактериальные уреазы связаны с проявлением вирулентности, поскольку их активность защищает энтеропатогенные бактерии от кислой среды, с которой они сталкиваются во время прохождения через желудок. Уреаза представляет собой белок, фермент с атомом никеля в активном центре, который катализирует гидролиз мочевины до CO₂ и аммиака. Предположительно, аммиак, который выделяется в результате гидролиза мочевины, присутствующей в кровяной массе, достигает цитотоксического уровня и является причиной заболеваемости и смертности блох. Кластер генов уреазы состоит из семи генов. Гены *ureA*, *ureB* и *ureC* кодируют структурные субъединицы, а *ureE*, *ureF*, *ureG* и *ureD* детерминируют синтез вспомогательных белков, необходимых для включения ионов никеля в каталитический центр. В гене *ureD* у возбудителя чумы произошла мутация – вставка гуанина, вызвавшая сдвиг рамки считывания, образование стоп-кодона и преждевременное прекращение считывания последовательности гена с укорочением белка на 54 аминокислоты [13].

Активность уреазы была утрачена на очень раннем этапе эволюционного перехода патогенной иерсинии от фекально-орального пути передачи к трансмиссии с помощью блох. Сравнение гена *ureD* у всех изученных штаммов *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis* показало, что все штаммы *Y. pestis*, в том числе относящиеся к древним ветвям эволюции, несут мутацию в гене *ureD* [10]. В то же время все секвенированные штаммы возбудителя псевдотуберкулеза содержат интактный ген *ureD* [12]. Эволюционная потеря активности уреазы не повлияла на вирулентность возбудителя или патогенез бубонной чумы, а также на способность *Y. pestis* заражать или блокировать блох. Таким образом, наличие уреазы полезно для кишечных патогенов и нейтрально для *Y. pestis* в период нахождения в организме млекопитающих, но являлось препятствием для развития трансмиссивного пути передачи инфекции через блох, поскольку фермент вызывает высокую смертность вектора, от которого зависит распространение патогена. Ввиду этого возникшая мутация в гене *ureD* была эволюционно закреплена в геноме *Y. pestis*.

Секвенирование геномов патогенных иерсиний выявило наличие в хромосоме *Y. pestis* и *Y. pseudotuberculosis* гомологов бактериальных генов *tca* и *tcc* комплекса инсектицидных токсинов. Это высокомолекулярные энтомоцидные вещества белковой природы, названные токсинами комплексами (Tc's). Участок генома, содержащий эти локусы, консервативен у обеих бактерий и состоит из генов *tcaABC – tccC* [14]. Функции энтомоцидных белков у двух иерсиний остаются малопонятными, хотя для *Y. pseudotuberculosis* они могут быть полезны, поскольку микроб широко распространен во внешней среде, где должен защищаться от поедания беспозвоночными хищниками и сам уничтожать их для получения доступа к питательным ресурсам. В то же время сохранение активности белков Tc's может быть невыгодно для *Y. pestis*, поскольку инсектицидные токсины могут оказывать негативное воздействие на блох, которые являются переносчиками возбудителя. На основе выявленной вариабельности генов Tc's сделано предположение о том, что приспособление чумного микроба к организму блохи и тканям теплокровного хозяина сопровождалось изменением функций генов комплекса инсектицидных токсинов в сторону повышения токсичности их продуктов для макроорганизма, но не деградацией самих генов [15].

Возбудитель чумы в организме переносчиков.

После попадания в организм блохи с зараженной кровью млекопитающего возбудитель *Y. pestis* должен преодолеть иммунитет насекомых, переключить экспрессию своих генов в соответствии с изменениями условий существования, чтобы обеспечить выживание и размножение бактерий, передачу инфекции [11, 16, 17]. Первичным иммунным ответом блох на заражение является выработка антимикробных пептидов и сериновой протеазы. Однако транскриптомный анализ показал, что в целом в ответ на оральное заражение *Y. pestis* у блохи происходит дифференциальная регуляция достаточно небольшого количества транскриптомов (23 охарактеризованных и 11 неохарактеризованных генов). Это позволяет предположить, что возбудитель в процессе эволюции выработал механизмы уклонения от обнаружения и элиминации насекомым, как он сделал это и в своей стратегии патогенеза в организме млекопитающего. После попадания в пищеварительный тракт блохи отдельные планктонные клетки *Y. pestis* начинают слипаться с образованием плотных многоклеточных агрегатов. Агрегаты покрыты аморфным вязким материалом коричневого цвета, вероятно полученным из компонентов крови, включая белки и липиды, а также из компонентов блох. Этот материал предотвращает прямое взаимодействие бактерий с эпителием пищеварительного тракта блох и маскирует бактериальные сигналы, которые могут вызвать реакцию блох на инфекцию [18]. Быстрая агрегация клеток *Y. pestis* представляет собой начальную стадию образования биопленки, необходимой для эффективной

трансмиссии возбудителя. Болеют ли блохи чумой? Бактериальная инфекция потенциально вредна для здоровья блохи. Однако с точки зрения эволюции было бы контрпродуктивно, если бы возбудитель вызывал значительную заболеваемость и смертность у переносчиков – блох, используемых для передачи инфекции между грызунами. Экспериментально показано, что заражение средней кишки *Y. pestis* не приносит значительного вреда блохам, и они могут оставаться инфицированными и жизнеспособными в течение нескольких месяцев [11].

Эффективными переносчиками чумы являются заблокированные блохи, хотя возможен перенос чумы и на ранней фазе инфекции без образования чумного блока. Феномен чумного блока впервые описали A.W. Vacot и C.J. Martin [19]. Позже с открытием явления биопленки выяснилось, что чумной блок – это массивная бактериальная биопленка, образованная на акантах преджелудка блохи. По определению биопленка является сообществом бактерий, окруженных внеклеточным матриксом, который синтезируют сами бактерии. В состав матрикса биопленки могут входить различные полимерные соединения: полисахариды, белки, нуклеиновые кислоты, липиды. Биопленка служит способом защиты, в том числе и от антибактериальных пептидов блох, что позволяет бактериям выживать и размножаться в неблагоприятных условиях. Кроме того, вполне вероятно, что белки блох или побочные продукты переваривания крови включаются в биопленку и могут играть важную роль на начальных стадиях колонизации [16, 20, 21]. Показано, что штаммы *Y. pestis* как основного, так и неосновных подвидов обладают способностью к образованию биопленки не только в преджелудке блохи, но и на кутикуле почвенных нематод отрядов Tylenchida и Rhabditida, рода *Panagrolaimus* [22–24]. Сформулирована гипотеза «вертикальной» трансмиссии, которая предполагает участие почвенных и энтомопаразитических нематод в выносе биопленок *Y. pestis* из почвенного в наземный биоценоз путем транслярального заражения личинок блох личинками инфицированных паразитических нематод с инициацией эпизоотического процесса в природном очаге чумы [25].

Генетические механизмы регуляции образования биопленки *Y. pestis*. Гены, ответственные за образование биопленки, расположены в хромосомной области пигментации, которую чумной микроб получил от своего предка *Y. pseudotuberculosis*. Хромосомная область пигментации (*pgm*-область) имеет размер 102 т.п.н. и содержит два важных участка: остров высокой патогенности HPI (от англ. high pathogenicity island) и *hms*-оперон (от англ. hemin storage). Остров HPI включает гены сидерофорзависимой системы потребления железа, экспрессия которых необходима для выживания бактерий в условиях дефицита ионов железа в макроорганизме. Гены *hmsHFRS* оперона отвечают за проявление трех фенотипических признаков: образование пигменти-

рованных колоний на среде с геминем (фенотипы Hms⁺ или Pgm⁺) [26], образование блока в преджелудке блохи и образование биопленки на различных типах поверхностей.

Кроме оперона *hmsHFRS* за проявление этих признаков отвечают регуляторные гены *hmsT* и *hmsP*, расположенные за пределами *pgm*-области. Оперон *hmsHFRS* кодирует синтез экзополисахарида поли-β-1,6-п-ацетил-D-глюкозамина, ключевого компонента матрикса, необходимого для образования биопленок и блокирования блох, а также для проявления фенотипа Pgm⁺ *Y. pestis*. HmsH и HmsF являются белками внешней мембраны, тогда как HmsR и HmsS расположены во внутренней мембране. HmsR представляет собой основной белок внутренней мембраны с гликозилтрансферазным доменом и четырьмя трансмембранными доменами. HmsS – самый маленький из этих белков и содержит два трансмембранных домена. HmsS и HmsR образуют ферментативный комплекс, который необходим для биосинтеза экзополисахарида биопленок. HmsH функционирует как порин, участвующий в экспорте экзополисахарида на поверхность клеток. HmsF обладает доменами полисахарид-деацетилазы и гликозилгидролазы, обеспечивает модификацию/экспорт экзополисахарида на поверхность бактерии [27, 28].

Важную роль в регуляции вирулентности бактерий, клеточном цикле, подвижности и образовании биопленок играет молекула вторичного мессенджера – 3,5'-циклическая дигуаниловая кислота c-di-GMP. Молекула c-di-GMP у *Y. pestis* участвует в биосинтезе экзополисахарида биопленок на посттранскрипционном уровне. Высокая концентрация внутриклеточного c-di-GMP способствует образованию биопленок и подавляет проявление вирулентности [29]. Циклический c-di-GMP аллостерически

активирует синтез поли-β-1,6-N-ацетилглюкозамина (поли-GlcNAc), напрямую связываясь с комплексом белков HmsR-HmsS (рис. 2).

Синтез c-di-GMP осуществляют две дигуанилатциклазы – HmsT и HmsD, входящие в состав внутренней мембраны, экспрессия которых максимальна в кишечнике блох при температуре 26 °С. HmsT играет более заметную роль в формировании биопленок *in vitro*, тогда как HmsD, по-видимому, участвует в образовании биопленок у блох-переносчиков [30]. Единственный фермент, отвечающий за деградацию c-di-GMP, – фосфодиэстераза HmsP, которая оказывает ингибирующее действие на образование биопленок [31, 32].

Установлено, что для формирования биопленки *Y. pestis* необходимы также гены, входящие в оперон *hmsCDE*. HmsE представляет собой липопротеин, расположенный в наружной мембране, HmsC – цитоплазматический белок, а HmsD является белком внутренней мембраны с цитоплазматическим каталитическим доменом. В ответ на понижение температуры (при попадании в организм блохи) HmsE связывает HmsC, ослабляя его ингибирующее действие на HmsD и, таким образом, усиливая дигуанилатциклязную активность HmsD и индуцируя синтез c-di-GMP. HmsC-зависимое ингибирование и HmsE-зависимая активация HmsD присутствуют у всех биофаров и подвидов *Y. pestis* [33]. В условиях организма блох активность HmsT превышает фосфодиэстеразную активность HmsP, что приводит к повышению уровня c-di-GMP, активации HmsR, продукции поли-β-1,6-GlcNAc и формированию биопленки. В организме млекопитающего (37 °С) уровни c-di-GMP снижаются за счет повышения активности HmsP и деградации HmsT специфическими протеазами (Lon, ClpP и/или ClpX) [31, 32]. Периплазматический бе-

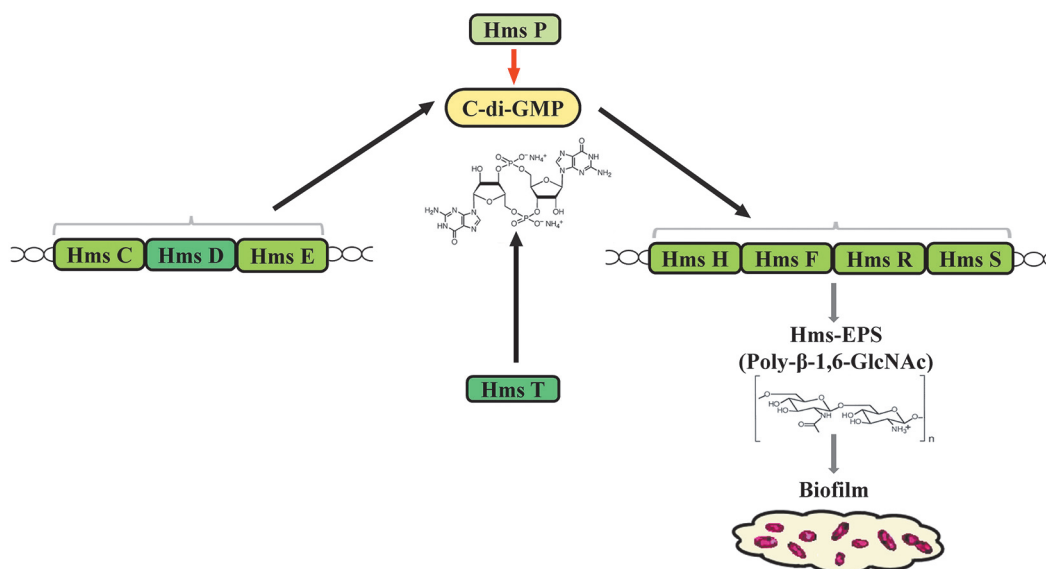


Рис. 2. Модель регуляции *hms*-зависимого механизма образования биопленки. Черными стрелками указана позитивная регуляция, красной – негативная. Hms-EPS – экзополисахарид

Fig. 2. Model of regulation of *hms*-dependent biofilm formation mechanism. Black arrows indicate positive regulation, red – negative regulation. Hms-EPS – exopolysaccharide

лок HmsC стабилизирует HmsD, тем самым регулирует клеточные уровни c-di-GMP.

Большую роль в образовании биопленки *Y. pestis* играет липополисахарид (ЛПС). Ключевыми факторами, участвующими в синтезе ЛПС выступают белки GmhA, YrbH и WaaA. Утрата этих ферментов приводит к резкому снижению продукции биопленки *Y. pestis* [34, 35].

Существует целый комплекс белков, осуществляющих транскрипционную регуляцию образования биопленки в ответ на сигналы, поступающие из внешней среды. В качестве активаторов транскрипции описаны PhoP-PhoQ, CRP, CsrA, OxyR-EnvZ, RovM, BfvR, YfbA (рис. 3). PhoP-PhoQ представляет собой двухкомпонентную регуляторную систему, которая состоит из сенсора PhoQ – белка внутренней мембраны – и цитоплазматического регулятора PhoP. Эта система обычно индуцируется в ответ на стресс окружающей среды, такой как низкий уровень Mg^{2+} или pH, катионные антимикробные пептиды. У *Y. pestis* система PhoP/PhoQ в ответ на снижение pH, характерное для кишечника блох, опосредует модификацию липида A (составной части ЛПС), защищающую бактерию от антимикробных пептидов и способствующую выживанию возбудителя в блохах. Одновременно PhoP/PhoQ усиливает образование биопленок *Y. pestis*. Показано, что система PhoP/PhoQ регулирует образование биопленок *Y. pestis*, контролируя транскрипцию не генов *hms*, а оперона *waaAE-coaD*, участвующего в синтезе ЛПС [36–38]. У штаммов *Y. pseudotuberculosis* с функциональным белком PhoP снижается экспрессия дигуанилатцик-

лазы HmsT, которая положительно регулирует образование биопленки. Консенсусные последовательности PhoP расположены в промоторной области *hmsT*, что указывает на то, что этот ген может служить прямой мишенью PhoP.

CRP (от англ. cyclic AMP receptor protein) представляет собой регулятор рецептора цАМФ, участвующего в метаболизме источников углерода у *Y. pestis*. CRP стимулирует образование биопленок, напрямую стимулируя транскрипцию гена *gmhA* и косвенно усиливая транскрипцию генов *waaAE-coaD*; однако он не оказывает регуляторного влияния на гены *hms*. Образование биопленок у *Y. pestis* может быть усилено РНК-связывающим белком CsrA, но потеря CsrA не меняет транскрипцию генов *hms* [39, 40]. Еще один белок, OxyR (от англ. oxidative stress regulator), является регулятором окислительного стресса, который действует в отношении устойчивости к активным формам кислорода у *Y. pestis* и увеличивает эффективную колонизацию во время передачи блохами [41, 42]. Кроме того, возможно, что *hmsT* напрямую зависит от OxyR, стимулирующего образование биопленок у *Y. pestis* [43]. RovM представляет собой регулятор транскрипции типа LysR, необходимый для нормального образования биопленок у *Y. pestis* в организме блох. RovM может способствовать образованию биопленок, напрямую воздействуя на *hmsT* и *hmsCDE* и опосредованно воздействуя на *hmsHFRS* и *hmsP*. Еще один регулятор, BfvR семейства AraC, усиливает образование биопленок и подавляет транскрипцию генов антигена pH6 у *Y. pestis* посредством BfvR-зависимой стиму-

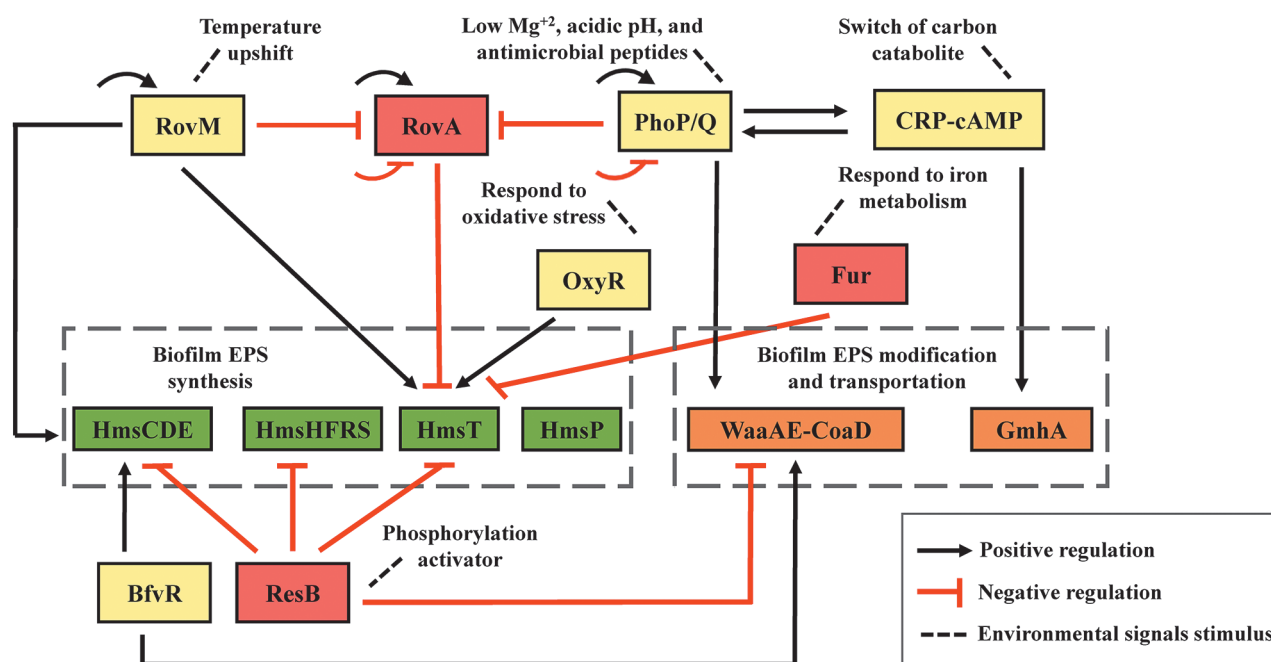


Рис. 3. Каскад транскрипционных регуляторов образования биопленки у *Y. pestis*. Желтым и красным цветом отмечены регуляторы, которые являются активаторами или репрессорами биопленок соответственно. Зеленым и оранжевым цветом выделены регуляторы, участвующие в синтезе или модификации и транспортировке экзополисахарида соответственно [43]

Fig. 3. Cascade of transcriptional regulators of biofilm formation in *Y. pestis*. Regulators that are activators or repressors of biofilms are marked in yellow and red, respectively. Green and orange colors indicate regulators involved in the synthesis or modification and transport of exopolysaccharide, respectively [43]

ляции *hmsHFRS*, *hmsCDE* и *waaAE-coaD* и ингибирования *psaABC* и *psaEF* [44].

Двухкомпонентная система передачи сигнала Rcs состоит из сенсорной киназы RcsC, фосфопереносящего белка RcsD и регулятора ответа RcsB. RcsB может действовать как регулятор транскрипции отдельно или в сочетании со вспомогательным белком RcsA [45, 46]. RcsB репрессирует образование биопленок *Y. pestis* путем прямого ингибирования транскрипции *hmsHFRS*, *hmsT* и *hmsCDE* и косвенно репрессирует транскрипцию *hmsP* [47]. Функциональный RcsA в комплексе с RcsB способен ингибировать образование биопленки *Y. pseudotuberculosis*, отчасти путем подавления экспрессии генов синтеза c-di-GMP – *hmsT* и *hmsD*. У *Y. pestis* ген *rcsA* был разрушен в результате инсерции (~30 п.н.), что привело к усилению способности образования биопленок. Ген *rcsD* у *Y. pestis*, предположительно, также является псевдогеном из-за делеции одного нуклеотида, но он сохраняет ограниченную способность модулировать образование биопленок *in vitro* [36, 48, 49].

Установлено, что у *Y. pestis* всех подвидов присутствуют основные структурные гены, транскрипционные и посттранскрипционные регуляторы образования биопленки. У штаммов основного подвида в отличие от всех неосновных подвидов выявлены мутации – единичные нуклеотидные замены в генах *waaA*, *hmsT*, *rcsC* и *phoP*, которые могут отвечать за различия у них в регуляции этого свойства. У беспигментных природных штаммов *Y. pestis* и у мутантов, дефектных по образованию биопленки, идентифицированы новые типы мутаций, такие как делеция единичного нуклеотида (-A) в гене *hmsH*, вставка четырех нуклеотидов (+ATGA) в гене *hmsS*, протяженная делеция участка *upo1969-upo1926* хромосомной области пигментации, включающая *ast*, *hms* и прилегающие к ним гены [50, 51].

Fur (от англ. ferric uptake regulator) преимущественно контролирует метаболизм железа у *Y. pestis* и отрицательно регулирует образование биопленок посредством прямой репрессии транскрипции *hmsT* [52]. В регуляции образования биопленок *Y. pestis* также участвуют некоторые РНК-связывающие белки, такие как CsrA и Hfq [40, 53]. В последние годы стало известно, что малые некодирующие РНК (sРНК) служат важными компонентами разнообразных регуляторных цепей у бактерий. Для возбудителя чумы установлена роль в регуляции образования биопленок таких sРНК, как RyhB, HmsA и HmsB [54, 55].

Вышеперечисленные регуляторные факторы обычно контролируют образование биопленок, регулируя экспрессию основных генов, связанных с биопленками, таких как *hmsCDE*, *hmsT*, *hmsHFRS* и *hmsP*. Однако у *Y. pestis* также выявлена реципрокная и положительная регуляция между PhoP/Q и CRP, а также репрессия RovA, PhoP/Q и RovM, которая связывает разные регулоны, образуя таким образом сложные регуляторные цепи [56]. Регуляторы транс-

крипции главным образом регулируют образование биопленок *Y. pestis*, влияя на синтез экзополисахарида биопленки и/или влияя на его модификацию и транспортировку. Такие регуляторы, как OxyR, BfvR, RovM, RovA, RcsB и Fur, могут влиять на уровень синтеза c-di-GMP, непосредственно контролируя экспрессию *hmsT* и/или *hmsCDE* с последующим влиянием на синтез экзополисахарида биопленок [41, 44, 47, 52, 57]. В то же время регуляторы CRP и PhoP не влияют на синтез c-di-GMP и экзополисахарида биопленки *Y. pestis*, хотя их потеря приводит к заметным дефектам в формировании биопленок [38, 57]. Воздействие этих регуляторов на формирование биопленок объясняется регуляцией генов, связанных с ЛПС. Продукты, кодируемые генами *gmhA* и *waaAE-coaD*, необходимы для синтеза ЛПС и его нормальной биологической функции. Более того, полный ЛПС и его структурные гены могут играть решающую роль в модификации и транспортировке экзополисахарида биопленки. Соответственно, CRP- и PhoP-зависимая регуляция образования биопленок *Y. pestis* может преимущественно зависеть от модуляции модификации и/или транспортировки экзополисахарида биопленки.

Механизмы трансмиссии *Y. pestis*. Заражение возбудителем чумы может происходить различными путями: алиментарным, контактным (через поврежденные кожные покровы), респираторным и трансмиссивным [11]. Хотя *Y. pestis* иногда может передаваться при прямом контакте, проглатывании или аэрозоле, возбудитель чумы эволюционно адаптирован к передаче через блох. Передача через укус блохи может происходить различными способами. Возможна передача бактерий чумы в ранние сроки (в течение первой недели после заражения) без образования блока в преджелудке блохи после питания на млекопитающем с высоким уровнем бактериемии, когда при повторном кормлении вымываются бактерии, оставшиеся на поверхности ротового аппарата блох. Эффективность этого способа передачи низка и зависит от уровня бактериемии в крови хозяина [58, 59]. Этот способ передачи первоначально назывался массовой передачей, поскольку он не наблюдается, если на хозяине питаются менее 5–10 инфицированных блох. В последнее время его стали называть передачей на ранней фазе [16, 60]. Этот способ передачи малоэффективен, чтобы вызвать эпизоотию. Вместо этого он способствует уменьшению числа восприимчивых особей в популяции.

Другие способы передачи реализуются после того, как *Y. pestis* образует бактериальную биопленку в преджелудке, клапане между пищеводом и средней кишкой. Вскоре после проглатывания крови кишечник блох начинает перистальтику, смешивая кровяную массу, свободно плавающие планктонные клетки чумы, ферменты или противомикробные вещества, вырабатываемые блохами. Изменение температуры при переходе возбудителя от организма млекопитающего к блохе-хозяину приводит к тому, что бактерии

начинают агрегировать, и вскоре после кормления в пищеварительном тракте образуется большая плотная масса, которая прилипает к выростам, выстилающим желудочковый клапан в передней кишке, способствуя начальной колонизации [16]. По мере роста биопленки она постепенно ограничивает прохождение крови через желудочек и затрудняет функцию клапанов. В этом частично заблокированном состоянии блохи могут проглотить некоторое количество крови, но поскольку преджелудочный клапан не может полностью закрыться, кровь, загрязненная бактериями из пищеварительного тракта блохи, может обратно течь в место укуса [16, 58].

В конечном итоге биопленка может заполнить желудок блох, создавая физический барьер для проглатывания. У полностью заблокированных блох свежая кровь не может достичь средней кишки (желудка), в связи с чем заблокированные блохи увеличивают частоту кровососания, вызывая вытеснение бактерий из биопленки. Отрывание фрагментов биопленки с кровью в место укуса приводит к заражению млекопитающего. Образование блока преджелудка блохи наступает через 1–2 недели после инфицирования переносчика в зависимости от количества бактерий, попавших в организм с инфекционной кровью, частоты кормления блох и других факторов [16].

Таким образом, формирование механизма передачи инфекции с помощью блох по классическому механизму «грызун – блоха – грызун» было результатом приобретения относительно небольшого количества новой генетической информации с помощью горизонтального переноса двух плазмид – pFga и pPst. Содержащийся во фракционной плазмиде ген *ymt* (фосфолипаза Д) обеспечил выживание в блохах и, как следствие, возможность вызывать септическую форму чумы. Однако этот способ передачи возбудителя был, вероятно, малоэффективен. Приобретение плазмиды пестициногенности с геном протеазы *pla* позволило возбудителю распространяться от места укуса до региональных лимфоузлов и вызывать бубонную чуму, что существенно повысило эффективность заражения и эпидемическую значимость заболевания. Процесс адаптации к новой среде обитания – пищеварительному тракту блох – сопровождался потерей функции ряда генов, а также формированием сложной каскадной сети регуляции метаболических процессов на этой стадии жизненного цикла возбудителя 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

1. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Атлас природных очагов чумы России и зарубежных государств. Калининград: ПА Полиграфичъ; 2022. 348 с.

2. Adeolu M., Alnajjar S., Naushad S., Gupta R.S. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2016; 66(12):5575–99. DOI: 10.1099/ijsem.0.001485.
3. Parkhill J., Wren B.W., Thomson N.R., Titball R.W., Holden M.T., Prentice M.B., Sebahia M., James K.D., Churcher C., Mungall K.L., Baker S., Basham D., Bentley S.D., Brooks K., Cerdeño-Tarraga A.M., Chillingworth T., Cronin A., Davies R.M., Davis P., Dougan G., Feltwell T., Hamlin N., Holroyd S., Jagels K., Karlyshev A.V., Leather S., Moule S., Oyston P.C., Quail M., Rutherford K., Simmonds M., Skelton J., Stevens K., Whitehead S., Barrell B.G. Genome sequence of *Yersinia pestis*, the causative agent of plague. *Nature.* 2001; 413(6855):523–7. DOI: 10.1038/35097083.
4. Wren B.D. The yersiniae – a model genus to study the rapid evolution of bacterial pathogen. *Nat. Rev. Microbiol.* 2003; 1(1):55–64. DOI: 10.1038/nrmicro730.
5. McNally A., Thomson N.R., Reuter S., Wren B.W. 'Add, stir and reduce': *Yersinia* spp. as model bacteria for pathogen evolution. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; 14(3):177–90. DOI: 10.1038/nrmicro.2015.29.
6. Проценко О.А., Анисимов П.И., Можаров О.Т., Коннов Н.П., Попов Ю.А., Кокушкин А.М. Выявление и характеристика плазмид чумного микроба, детерминирующих синтез пестицина I и экзотоксина «мышинного» токсина. *Генетика.* 1983; 19:1081–90.
7. Hinnebusch J., Cherepanov P., Du Y., Rudolph A., Dixon J.D., Schwan T., Forsberg A. Murine toxin of *Yersinia pestis* shows phospholipase D activity but is not required for virulence in mice. *J. Med. Microbiol.* 2000; 290(4-5):483–7. DOI: 10.1016/S1438-4221(00)80070-3.
8. Bland D.M., Miarinjar 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.
9. 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.
10. 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., Tikhbatova 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.
11. Hinnebusch B.J., Jarrett C.O., Bland D.M. Molecular and genetic mechanisms that mediate transmission of *Yersinia pestis* by fleas. *Biomolecules.* 2021; 11(2):210. DOI: 10.3390/biom11020210.
12. 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.
13. Sebbane F., Devalckenaere A., Foulon J., Carniel E., Simonet M. Silencing and reactivation of urease in *Yersinia pestis* is determined by one G residue at a specific position in the ureD gene. *Infect. Immun.* 2001; 69(1):170–6. DOI: 10.1128/IAI.69.1.170-176.2001.
14. Waterfield N., Hares M., Hinchliffe S., Wren B., French-Constant R. The insect toxin complex of *Yersinia*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007; 603:247–57. DOI: 10.1007/978-0-387-72124-8_22.
15. Одинокоев Г.Н., Ерошенко Г.А., Краснов Я.М., Гусева Н.П., Кутырев В.В. Анализ варибельности генов комплекса инсектицидных токсинов у штаммов *Yersinia pestis* и *Yersinia pseudotuberculosis*. *Генетика.* 2011; 47(1):10–7.
16. Hinnebusch B.J., Jarrett C.O., Bland D.M. "Fleaing" the plague: adaptations of *Yersinia pestis* to its insect vector that lead to transmission. *Annu. Rev. Microbiol.* 2017; 71:215–32. DOI: 10.1146/annurev-micro-090816-093521.
17. Chouikha I., Sturdevant D.E., Jarrett C., Sun Y.C., Hinnebusch B.J. Differential gene expression patterns of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* during infection and biofilm formation in the flea digestive tract. *mSystems.* 2019; 4(1):e00217-18. DOI: 10.1128/mSystems.00217-18.
18. Bland D.M., Martens C.A., Virtaneva K., Kanakabandi K., Long D., Rosenke R., Saturday G.A., Hoyt F.H., Bruno D.P., Ribeiro J.M., Hinnebusch B.J. Transcriptomic profiling of the digestive tract of the rat flea, *Xenopsylla cheopis*, following blood feeding and infection with *Yersinia pestis*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020; 14(9):e0008688. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008688.

19. Bacot A.W., Martin C.J. LXVII. Observations on the mechanism of the transmission of plague by fleas. *J. Hyg. (Lond)*. 1914; 13(Suppl.):423–39. PMID: 20474555.
20. Jarrett C.O., Deak E., Isherwood K.E., Oyston P.C., Fischer E.R., Whitney A.R., Kobayashi S.D., DeLeo F.R., Hinnebusch B.J. Transmission of *Yersinia pestis* from an infectious biofilm in the flea vector. *J. Infect. Dis.* 2004; 190(4):783–92. DOI: 10.1086/422695.
21. Darby C. Uniquely insidious: *Yersinia pestis* biofilms. *Trends Microbiol.* 2008; 16(4):158–64. DOI: 10.1016/j.tim.2008.01.005.
22. Eroshenko G.A., Vidyayeva N.A., Kuttyrev V.V. Comparative analysis of biofilm formation by main and non-main subspecies *Yersinia pestis* strains. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2010; 59(3):513–20. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00719.x.
23. 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.
24. 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; 2:127–33. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-127-133.
25. 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.
26. Kuttyrev V.V., Filippov A.A., Oparina O.S., Protchenko O.A. Analysis of *Yersinia pestis* chromosomal determinants Pgm⁺ and Pst⁺ associated with virulence. *Microb. Pathog.* 1992; 12(3):177–86. DOI: 10.1016/0882-4010(92)90051-o.
27. Bobrov A.G., Kirillina O., Forman S., Mack D., Perry R.D. Insights into *Yersinia pestis* biofilm development: topology and co-interaction of Hms inner membrane proteins involved in exopolysaccharide production. *Environ. Microbiol.* 2008; 10(6):1419–32. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2007.01554.x.
28. Abu Khweek A., Fetherston J.D., Perry R.D. Analysis of HmsH and its role in plague biofilm formation. *Microbiology (Reading)*. 2010; 156(Pt. 5):1424–38. DOI: 10.1099/mic.0.036640-0.
29. Hengge R. Principles of c-di-GMP signalling in bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7(4):263–73. DOI: 10.1038/nrmicro2109.
30. Sun Y.C., Koumoutsis A., Jarrett C., Lawrence K., Gherardini F.C., Darby C., Hinnebusch B.J. Differential control of *Yersinia pestis* biofilm formation *in vitro* and in the flea vector by two c-di-GMP diguanylate cyclases. *PLoS One*. 2011; 6(4):e19267. DOI: 10.1371/journal.pone.0019267.
31. Kirillina O., Fetherston J.B., Bobrov A.G., Abney J., Perry R.D. HmsP, a putative phosphodiesterase, and HmsT, a putative diguanylate cyclase, control Hms-dependent biofilm formation in *Yersinia pestis*. *Mol. Microbiol.* 2004; 54(1):75–88. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2004.04253.x.
32. Bobrov A.G., Kirillina O., Ryjenkov D.A., Waters C.M., Price P.A., Fetherston J.D., Mack D., Goldman W.E., Gomelsky M., Perry R.D. Systematic analysis of cyclic di-GMP signaling enzymes and their role in biofilm formation and virulence in *Yersinia pestis*. *Mol. Microbiol.* 2011; 79(2):533–51. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2010.07470.x.
33. Bobrov A.G., Kirillina O., Vadyvaloo V., Koestler B.J., Hinz A.K., Mack D., Waters C.M., Perry R.D. The *Yersinia pestis* HmsCDE regulatory system is essential for blockage of the oriental rat flea (*Xenopsylla cheopis*), a classic plague vector. *Environ. Microbiol.* 2015; 17(4):947–59. DOI: 10.1111/1462-2920.12419.
34. Darby C., Ananth S.L., Tan L., Hinnebusch B.J. Identification of *gmhA*, a *Yersinia pestis* gene required for flea blockage, by using a *Caenorhabditis elegans* biofilm system. *Infect. Immun.* 2005; 73(11):7236–42. DOI: 10.1128/IAI.73.11.7236-7242.2005.
35. 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.
36. Liu L., Fang N., Sun Y., Yang H., Zhang Y., Han Y., Zhou D., Yang R. Transcriptional regulation of the *waaAE-coaD* operon by PhoP and RcsAB in *Yersinia pestis* biovar Microtus. *Protein Cell.* 2014; 5(12):940–4. DOI: 10.1007/s13238-014-0110-8.
37. Reibel R., Jarrett C.O., Driver J.D., Ernst R.K., Oyston P.C., Hinnebusch B.J. Induction of the *Yersinia pestis* PhoP-PhoQ regulatory system in the flea and its role in producing a transmissible infection. *J. Bacteriol.* 2013; 195(9):1920–30. DOI: 10.1128/JB.02000-12.
38. Zhang Y., Wang L., Han Y., Yan Y., Tan Y., Zhou L., Cui Y., Du Z., Wang X., Bi Y., Yang H., Song Y., Zhang P., Zhou D., Yang R. Autoregulation of PhoP/PhoQ and positive regulation of the cyclic AMP receptor protein-cyclic AMP complex by PhoP in *Yersinia pestis*. *J. Bacteriol.* 2013; 195(5):1022–30. DOI: 10.1128/JB.01530-12.
39. Willias S.P., Chauhan S., Lo C.C., Chain P.S., Motin V.L. CRP-mediated carbon catabolite regulation of *Yersinia pestis* biofilm formation is enhanced by the carbon storage regulator protein, CsrA. *PLoS One*. 2015; 10(8):e0135481. DOI: 10.1371/journal.pone.0135481.
40. Silva-Rohwer A.R., Held K., Yakhnin H., Babitzke P., Vadyvaloo V. CsrA-mediated translational activation of the *hmsE* mRNA enhances HmsD-dependent c-di-GMP-enabled biofilm production in *Yersinia pestis*. *J. Bacteriol.* 2023; 205(6):e0010523. DOI: 10.1128/jb.00105-23.
41. Earl S.C., Rogers M.T., Keen J., Bland D.M., Houppert A.S., Miller C., Temple I., Anderson D.M., Marketon M.M. Resistance to innate immunity contributes to colonization of the insect gut by *Yersinia pestis*. *PLoS One*. 2015; 10(7):e0133318. DOI: 10.1371/journal.pone.0133318.
42. Zhou W., Russell C.W., Johnson K.L., Mortensen R.D., Erickson D.L. Gene expression analysis of *Xenopsylla cheopis* (Siphonaptera: Pulicidae) suggests a role for reactive oxygen species in response to *Yersinia pestis* infection. *J. Med. Entomol.* 2012; 49(2):364–70. DOI: 10.1603/me11172.
43. Liu L., Zheng S. Transcriptional regulation of *Yersinia pestis* biofilm formation. *Microb. Pathog.* 2019; 131:212–7. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.04.011.
44. Fang H., Liu L., Zhang Y., Yang H., Yan Y., Ding X., Han Y., Zhou D., Yang R. BfrR, an AraC-family regulator, controls biofilm formation and pH6 antigen production in opposite ways in *Yersinia pestis* biovar microtus. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018; 8:347. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00347.
45. Guo X.P., Sun Y.C. New insights into the non-orthodox two component Rcs phosphorelay system. *Front. Microbiol.* 2017; 8:2014. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02014.
46. Wall E., Majdalan N., Gottesman S. The complex Rcs regulatory cascade. *Annu. Rev. Microbiol.* 2018; 72:111–39. DOI: 10.1146/annurev-micro-090817-062640.
47. Fang N., Yang H., Fang H., Liu L., Zhang Y., Wang L., Han Y., Zhou D., Yang R. RcsAB is a major repressor of *Yersinia* biofilm development through directly acting on hmsCDE, hmsT, and hmsH-FRS. *Sci. Rep.* 2015; 5:9566. DOI: 10.1038/srep09566.
48. Sun Y.C., Hinnebusch B.J., Darby C. Experimental evidence for negative selection in the evolution of a *Yersinia pestis* pseudogene. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2008; 105(23):8097–101. DOI: 10.1073/pnas.0803525105.
49. Guo X.P., Yan H.Q., Yang W., Yin Z., Vadyvaloo V., Zhou D., Sun Y.C. A frameshift in *Yersinia pestis* *rdsD* alters canonical Rcs signalling to preserve flea-mammal plague transmission cycles. *Elife*. 2023; 12:e83946. DOI: 10.7554/eLife.83946.
50. Ерошенко Г.А., Кошель Е.И., Одинокоев Г.Н., Шавинга Н.Ю., Краснов Я.М., Гусева Н.П., Кутырев В.В. Вариативность нуклеотидных последовательностей генов *phoP/phoQ* и *rovA* – глобальных регуляторов жизненного цикла возбудителя чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012; 2:25–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2012-2(112)-25-28.
51. 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.
52. Sun F., Gao H., Zhang Y., Wang L., Fang N., Tan Y., Guo Z., Xia P., Zhou D., Yang R. Fur is a repressor of biofilm formation in *Yersinia pestis*. *PLoS One*. 2012; 7(12):e52392. DOI: 10.1371/journal.pone.0052392.
53. Rempe K.A., Hinz A.K., Vadyvaloo V. Hfq regulates biofilm gut blockage that facilitates flea-borne transmission of *Yersinia pestis*. *J. Bacteriol.* 2012; 194(8):2036–40. DOI: 10.1128/JB.06568-11.
54. Liu Z., Gao X., Wang H., Fang H., Yan Y., Liu L., Chen R., Zhou D., Yang R., Han Y. Plasmid pPCP1-derived sRNA HmsA promotes biofilm formation of *Yersinia pestis*. *BMC Microbiol.* 2016; 16(1):176. DOI: 10.1186/s12866-016-0793-5.
55. Ni B., Wu H.S., Xin Y.Q., Zhang Q.W., Zhang Y.Q. Reciprocal regulation between fur and two RyhB homologs in *Yersinia pestis*, and roles of RyhBs in biofilm formation. *Biomed. Environ. Sci.* 2021; 34(4):299–308. DOI: 10.3967/bes2021.039.
56. Zhang Y., Gao H., Wang L., Xiao X., Tan Y., Guo Z., Zhou D., Yang R. Molecular characterization of transcriptional regulation of *rovA* by PhoP and *rovA* in *Yersinia pestis*. *PLoS One*. 2011; 6(9):e25484. DOI: 10.1371/journal.pone.0025484.
57. Liu L., Fang H., Yang H., Zhang Y., Han Y., Zhou D., Yang R. CRP is an activator of *Yersinia pestis* biofilm formation that operates via a mechanism involving *gmhA* and *waaAE-coaD*. *Front. Microbiol.* 2016; 7:295. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00295.
58. Eisen R.J., Dennis D.T., Gage K.L. The role of early-phase transmission in the spread of *Yersinia pestis*. *J. Med. Entomol.* 2015; 52(6):1183–92. DOI: 10.1093/jme/tjv128.
59. Mitchell C.L., Schwarzer A.R., Miarinjar A., Jarrett C.O., Luis A.D., Hinnebusch B.J. A role for early-phase transmission in the enzootic maintenance of plague. *PLoS Pathog.* 2022; 18(12):e1010996. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010996.
60. Eisen R.J., Wilder A.P., Bearden S.W., Monteneri J.A., Gage K.L. Early-phase transmission of *Yersinia pestis* by unblocked *Xenopsylla cheopis* (Siphonaptera: Pulicidae) is as efficient as trans-

mission by blocked fleas. *J. Med. Entomol.* 2007; 44(4):678–82. DOI: 10.1603/0022-2585(2007)44[678:etoypb]2.0.co;2.

References

1. Popova A.Yu., Kuttyrev V.V., editors. [Atlas of Natural Plague Foci in Russia and Foreign Countries]. Kaliningrad: "RA Poligrafich"; 2022. 348 p.
2. Adeolu M., Alnajjar S., Naushad S., Gupta R.S. Genome-based phylogeny and taxonomy of the 'Enterobacteriales': proposal for Enterobacterales ord. nov. divided into the families Enterobacteriaceae, Erwiniaceae fam. nov., Pectobacteriaceae fam. nov., Yersiniaceae fam. nov., Hafniaceae fam. nov., Morganellaceae fam. nov., and Budviciaceae fam. nov. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2016; 66(12):5575–99. DOI: 10.1099/ijsem.0.001485.
3. Parkhill J., Wren B.W., Thomson N.R., Titball R.W., Holden M.T., Prentice M.B., Sebahia M., James K.D., Churcher C., Mungall K.L., Baker S., Basham D., Bentley S.D., Brooks K., Cerdeño-Tarraga A.M., Chillingworth T., Cronin A., Davies R.M., Davis P., Dougan G., Feltwell T., Hamlin N., Holroyd S., Jagels K., Karlyshev A.V., Leather S., Moule S., Oyston P.C., Quail M., Rutherford K., Simmonds M., Skelton J., Stevens K., Whitehead S., Barrell B.G. Genome sequence of *Yersinia pestis*, the causative agent of plague. *Nature*. 2001; 413(6855):523–7. DOI: 10.1038/35097083.
4. Wren B.D. The yersiniae – a model genus to study the rapid evolution of bacterial pathogen. *Nat. Rev. Microbiol.* 2003; 1(1):55–64. DOI: 10.1038/nrmicro730.
5. McNally A., Thomson N.R., Reuter S., Wren B.W. 'Add, stir and reduce': *Yersinia* spp. as model bacteria for pathogen evolution. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016; 14(3):177–90. DOI: 10.1038/nrmicro.2015.29.
6. Protsenko O.A., Anisimov P.I., Mozharov O.T., Konnov N.P., Popov Yu.A., Kokushkin A.M. [Identification and characterization of plague microbe plasmids that determine the synthesis of pesticin I and "murine" toxin exotoxin]. *Genetika [Genetics]*. 1983; (19):1081–90.
7. Hinnebusch J., Cherepanov P., Du Y., Rudolph A., Dixon J.D., Swan T., Forsberg A. Murine toxin of *Yersinia pestis* shows phospholipase D activity but is not required for virulence in mice. *J. Med. Microbiol.* 2000; 290(4-5):483–7. DOI: 10.1016/S1438-4221(00)80070-3.
8. Bland D.M., Miarinara 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.
9. 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.
10. 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., Haluszko 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.
11. Hinnebusch B.J., Jarrett C.O., Bland D.M. Molecular and genetic mechanisms that mediate transmission of *Yersinia pestis* by fleas. *Biomolecules*. 2021; 11(2):210. DOI: 10.3390/biom11020210.
12. 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.
13. Sebbane F., Devalckenaere A., Foulon J., Carniel E., Simonet M. Silencing and reactivation of urease in *Yersinia pestis* is determined by one G residue at a specific position in the ureD gene. *Infect. Immun.* 2001; 69(1):170–6. DOI: 10.1128/IAI.69.1.170-176.2001.
14. Waterfield N., Hares M., Hinchliffe S., Wren B., French-Constant R. The insect toxin complex of *Yersinia*. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007; 603:247–57. DOI: 10.1007/978-0-387-72124-8_22.
15. Odínokov G.N., Eroshenko G.A., Krasnov Ya.M., Guseva N.P., Kuttyrev V.V. [Analysis of the gene variability of the insecticidal toxin complex in strains of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis*]. *Genetika [Genetics]*. 2011; 47(1):10–7.
16. Hinnebusch B.J., Jarrett C.O., Bland D.M. "Fleaing" the plague: adaptations of *Yersinia pestis* to its insect vector that lead to transmission. *Annu. Rev. Microbiol.* 2017; 71:215–32. DOI: 10.1146/annurev-micro-090816-093521.
17. Chouikha I., Sturdevant D.E., Jarrett C., Sun Y.C., Hinnebusch B.J. Differential gene expression patterns of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* during infection and biofilm formation in the flea digestive tract. *mSystems*. 2019; 4(1):e00217-18. DOI: 10.1128/mSystems.00217-18.
18. Bland D.M., Martens C.A., Virtaneva K., Kanakabandi K., Long D., Rosenke R., Saturday G.A., Hoyt F.H., Bruno D.P., Ribeiro J.M., Hinnebusch B.J. Transcriptomic profiling of the digestive tract of the rat flea, *Xenopsylla cheopis*, following blood feeding and infection with *Yersinia pestis*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2020; 14(9):e0008688. DOI: 10.1371/journal.pntd.0008688.
19. Bacot A.W., Martin C.J. LXVII. Observations on the mechanism of the transmission of plague by fleas. *J. Hyg. (Lond)*. 1914; 13(Suppl.):423–39. PMID: 20474555.
20. Jarrett C.O., Deak E., Isherwood K.E., Oyston P.C., Fischer E.R., Whitney A.R., Kobayashi S.D., DeLeo F.R., Hinnebusch B.J. Transmission of *Yersinia pestis* from an infectious biofilm in the flea vector. *J. Infect. Dis.* 2004; 190(4):783–92. DOI: 10.1086/422695.
21. Darby C. Uniquely insidious: *Yersinia pestis* biofilms. *Trends Microbiol.* 2008; 16(4):158–64. DOI: 10.1016/j.tim.2008.01.005.
22. Eroshenko G.A., Vidyayeva N.A., Kuttyrev V.V. Comparative analysis of biofilm formation by main and non-main subspecies *Yersinia pestis* strains. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2010; 59(3):513–20. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2010.00719.x.
23. Koshel' E.I., Eroshenko G.A., Vidyayeva N.A., Anisimova L.V., Novichkova L.A., Kuttyrev V.V. [Features of biofilm formation in *Yersinia pestis* strains of the main and non-main subspecies]. *Infektsionnye Bolezni [Infectious Diseases]*. 2012; 10(S1):201.
24. Makashova M.A., Oglodin E.G., Sharapova N.A., Samoilov A.E., Eroshenko G.A., Kuttyrev 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):127–33. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-127-133.
25. Kuttyrev V.V., Eroshenko G.A., Popov N.V., Vidyayeva N.A., Konnov N.P. [Molecular mechanisms of interaction between the plague pathogen and invertebrate animals]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]*. 2009; (4):6–13.
26. Kuttyrev V.V., Filippov A.A., Oparina O.S., Protsenko O.A. Analysis of *Yersinia pestis* chromosomal determinants Pgm⁺ and Pst⁺ associated with virulence. *Microb. Pathog.* 1992; 12(3):177–86. DOI: 10.1016/0882-4010(92)90051-0.
27. Bobrov A.G., Kirillina O., Forman S., Mack D., Perry R.D. Insights into *Yersinia pestis* biofilm development: topology and co-interaction of Hms inner membrane proteins involved in exopolysaccharide production. *Environ. Microbiol.* 2008; 10(6):1419–32. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2007.01554.x.
28. Abu Khweek A., Fetherston J.D., Perry R.D. Analysis of HmsH and its role in plague biofilm formation. *Microbiology (Reading)*. 2010; 156(Pt. 5):1424–38. DOI: 10.1099/mic.0.036640-0.
29. Hengge R. Principles of c-di-GMP signalling in bacteria. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009; 7(4):263–73. DOI: 10.1038/nrmicro2109.
30. Sun Y.C., Koumoutsis A., Jarrett C., Lawrence K., Gherardini F.C., Darby C., Hinnebusch B.J. Differential control of *Yersinia pestis* biofilm formation *in vitro* and in the flea vector by two c-di-GMP diguanylate cyclases. *PLoS One*. 2011; 6(4):e19267. DOI: 10.1371/journal.pone.0019267.
31. Kirillina O., Fetherston J.B., Bobrov A.G., Abney J., Perry R.D. HmsP, a putative phosphodiesterase, and HmsT, a putative diguanylate cyclase, control Hms-dependent biofilm formation in *Yersinia pestis*. *Mol. Microbiol.* 2004; 54(1):75–88. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2004.04253.x.
32. Bobrov A.G., Kirillina O., Ryjenkov D.A., Waters C.M., Price P.A., Fetherston J.D., Mack D., Goldman W.E., Gomelsky M., Perry R.D. Systematic analysis of cyclic di-GMP signaling enzymes and their role in biofilm formation and virulence in *Yersinia pestis*. *Mol. Microbiol.* 2011; 79(2):533–51. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2010.07470.x.
33. Bobrov A.G., Kirillina O., Vadyvaloo V., Koestler B.J., Hinz A.K., Mack D., Waters C.M., Perry R.D. The *Yersinia pestis* HmsCDE regulatory system is essential for blockage of the oriental rat flea (*Xenopsylla cheopis*), a classic plague vector. *Environ. Microbiol.* 2015; 17(4):947–59. DOI: 10.1111/1462-2920.12419.
34. Darby C., Ananth S.L., Tan L., Hinnebusch B.J. Identification of *gmhA*, a *Yersinia pestis* gene required for flea blockage, by using a *Caenorhabditis elegans* biofilm system. *Infect. Immun.* 2005; 73(11):7236–42. DOI: 10.1128/IAI.73.11.7236-7242.2005.
35. 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.
36. Liu L., Fang N., Sun Y., Yang H., Zhang Y., Han Y., Zhou D., Yang R. Transcriptional regulation of the *waaAE-coaD* operon by PhoP and RcsAB in *Yersinia pestis* biovar Microtus. *Protein Cell*. 2014; 5(12):940–4. DOI: 10.1007/s13238-014-0110-8.

37. Rebeil R., Jarrett C.O., Driver J.D., Ernst R.K., Oyston P.C., Hinnebusch B.J. Induction of the *Yersinia pestis* PhoP-PhoQ regulatory system in the flea and its role in producing a transmissible infection. *J. Bacteriol.* 2013; 195(9):1920–30. DOI: 10.1128/JB.02000-12.
38. Zhang Y., Wang L., Han Y., Yan Y., Tan Y., Zhou L., Cui Y., Du Z., Wang X., Bi Y., Yang H., Song Y., Zhang P., Zhou D., Yang R. Autoregulation of PhoP/PhoQ and positive regulation of the cyclic AMP receptor protein-cyclic AMP complex by PhoP in *Yersinia pestis*. *J. Bacteriol.* 2013; 195(5):1022–30. DOI: 10.1128/JB.01530-12.
39. Willis S.P., Chauhan S., Lo C.C., Chain P.S., Motin V.L. CRP-mediated carbon catabolite regulation of *Yersinia pestis* biofilm formation is enhanced by the carbon storage regulator protein, CsrA. *PLoS One.* 2015; 10(8):e0135481. DOI: 10.1371/journal.pone.0135481.
40. Silva-Rohwer A.R., Held K., Yakhnin H., Babitzke P., Vadyvaloo V. CsrA-mediated translational activation of the *hmsE* mRNA enhances HmsD-dependent c-di-GMP-enabled biofilm production in *Yersinia pestis*. *J. Bacteriol.* 2023; 205(6):e0010523. DOI: 10.1128/jb.00105-23.
41. Earl S.C., Rogers M.T., Keen J., Bland D.M., Houppert A.S., Miller C., Temple I., Anderson D.M., Marketon M.M. Resistance to innate immunity contributes to colonization of the insect gut by *Yersinia pestis*. *PLoS One.* 2015; 10(7):e0133318. DOI: 10.1371/journal.pone.0133318.
42. Zhou W., Russell C.W., Johnson K.L., Mortensen R.D., Erickson D.L. Gene expression analysis of *Xenopsylla cheopis* (Siphonaptera: Pulicidae) suggests a role for reactive oxygen species in response to *Yersinia pestis* infection. *J. Med. Entomol.* 2012; 49(2):364–70. DOI: 10.1603/mel1172.
43. Liu L., Zheng S. Transcriptional regulation of *Yersinia pestis* biofilm formation. *Microb. Pathog.* 2019; 131:212–7. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.04.011.
44. Fang H., Liu L., Zhang Y., Yang H., Yan Y., Ding X., Han Y., Zhou D., Yang R. BfvR, an AraC-family regulator, controls biofilm formation and pH6 antigen production in opposite ways in *Yersinia pestis* biovar microtus. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018; 8:347. DOI: 10.3389/fcimb.2018.00347.
45. Guo X.P., Sun Y.C. New insights into the non-orthodox two component Rcs phosphorelay system. *Front. Microbiol.* 2017; 8:2014. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02014.
46. Wall E., Majdalani N., Gottesman S. The complex Rcs regulatory cascade. *Annu. Rev. Microbiol.* 2018; 72:111–39. DOI: 10.1146/annurev-micro-090817-062640.
47. Fang N., Yang H., Fang H., Liu L., Zhang Y., Wang L., Han Y., Zhou D., Yang R. RcsAB is a major repressor of *Yersinia* biofilm development through directly acting on hmsCDE, hmsT, and hmsH-FRS. *Sci. Rep.* 2015; 5:9566. DOI: 10.1038/srep09566.
48. Sun Y.C., Hinnebusch B.J., Darby C. Experimental evidence for negative selection in the evolution of a *Yersinia pestis* pseudogene. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2008; 105(23):8097–101. DOI: 10.1073/pnas.0803525105.
49. Guo X.P., Yan H.Q., Yang W., Yin Z., Vadyvaloo V., Zhou D., Sun Y.C. A frameshift in *Yersinia pestis* *rcsD* alters canonical Rcs signalling to preserve flea-mammal plague transmission cycles. *Elife.* 2023; 12:e83946. DOI: 10.7554/eLife.83946.
50. Eroshenko G.A., Koshel' E.I., Odnokov G.N., Shavina N.Yu., Krasnov Ya.M., Guseva N.P., Kuttyrev V.V. [Variability of *phoP/phoQ* and *rovA* genes sequences – global regulators of the plague agent life span]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2012; (2):25–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2012-2(112)-25-28.
51. Eroshenko G.A., Vidyayeva N.A., Kukleva L.M., Koshel' E.I., Odnokov G.N., Shavina N.Yu., Knyazeva T.V., Mokrousova T.V., Krasnov Ya.M., Anisimova L.V., Novichkova L.A., Erokhin P.S., Boiko A.V., Kuttyrev 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.
52. Sun F., Gao H., Zhang Y., Wang L., Fang N., Tan Y., Guo Z., Xia P., Zhou D., Yang R. Fur is a repressor of biofilm formation in *Yersinia pestis*. *PLoS One.* 2012; 7(12):e52392. DOI: 10.1371/journal.pone.0052392.
53. Rempe K.A., Hinz A.K., Vadyvaloo V. Hfq regulates biofilm gut blockage that facilitates flea-borne transmission of *Yersinia pestis*. *J. Bacteriol.* 2012; 194(8):2036–40. DOI: 10.1128/JB.06568-11.
54. Liu Z., Gao X., Wang H., Fang H., Yan Y., Liu L., Chen R., Zhou D., Yang R., Han Y. Plasmid pPCP1-derived sRNA HmsA promotes biofilm formation of *Yersinia pestis*. *BMC Microbiol.* 2016; 16(1):176. DOI: 10.1186/s12866-016-0793-5.
55. Ni B., Wu H.S., Xin Y.Q., Zhang Q.W., Zhang Y.Q. Reciprocal regulation between fur and two RyhB homologs in *Yersinia pestis*, and roles of RyhBs in biofilm formation. *Biomed. Environ. Sci.* 2021; 34(4):299–308. DOI: 10.3967/bes2021.039.
56. Zhang Y., Gao H., Wang L., Xiao X., Tan Y., Guo Z., Zhou D., Yang R. Molecular characterization of transcriptional regulation of *rovA* by PhoP and RovA in *Yersinia pestis*. *PLoS One.* 2011; 6(9):e25484. DOI: 10.1371/journal.pone.0025484.
57. Liu L., Fang H., Yang H., Zhang Y., Han Y., Zhou D., Yang R. CRP is an activator of *Yersinia pestis* biofilm formation that operates via a mechanism involving *gmhA* and *waaAE-coaD*. *Front. Microbiol.* 2016; 7:295. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00295.
58. Eisen R.J., Dennis D.T., Gage K.L. The role of early-phase transmission in the spread of *Yersinia pestis*. *J. Med. Entomol.* 2015; 52(6):1183–92. DOI: 10.1093/jme/tjv128.
59. Mitchell C.L., Schwarzer A.R., Miarinjara A., Jarrett C.O., Luis A.D., Hinnebusch B.J. A role for early-phase transmission in the enzootic maintenance of plague. *PLoS Pathog.* 2022; 18(12):e1010996. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010996.
60. Eisen R.J., Wilder A.P., Bearden S.W., Monteneri J.A., Gage K.L. Early-phase transmission of *Yersinia pestis* by unblocked *Xenopsylla cheopis* (Siphonaptera: Pulicidae) is as efficient as transmission by blocked fleas. *J. Med. Entomol.* 2007; 44(4):678–82. DOI: 10.1603/0022-2585(2007)44[678:etoypb]2.0.co;2.

Authors:

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

Об авторах:

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

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-17-29

УДК 616.98:579.841.95

Т.Ю. Кудрявцева¹, В.П. Попов², А.Н. Мокриевич¹, Е.С. Куликалова³, А.В. Холин³, А.В. Мазепа³,
М.А. Борзенко³, Е.А. Черепанова⁴, В.А. Матвеева⁴, Д.В. Транквилевский⁴, М.В. Храмов¹, И.А. Дятлов¹

Анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по туляремии на территории Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г.

¹ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», р.п. Оболensk, Российская Федерация;
²ФКУЗ «Противочумный центр», Москва, Российская Федерация; ³ФКУЗ «Научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока», Иркутск, Российская Федерация; ⁴ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии», Москва, Российская Федерация

В 2023 г. на территории Российской Федерации зарегистрировано 305 случаев инфицирования человека возбудителем туляремии. Эпизоотические проявления инфекции различной степени интенсивности выявлены в 65 субъектах Федерации, а спорадические случаи заболевания людей туляремией зарегистрированы в 15 регионах страны. Неблагоприятная эпидемическая обстановка продолжается на территориях Республики Карелия (189 больных туляремией), Ставропольского края (35 человек), а также регистрируется всплеск заболеваемости на территории Донецкой Народной Республики (53 заболевших), что вместе составляет 91 % от всех случаев заболевания туляремией в стране. Всего выделено 82 культуры *Francisella tularensis* в 9 субъектах Российской Федерации. На территории Российской Федерации в 2023 г. вакцинировано и ревакцинировано против туляремии 923 729 человек. На основании анализа данных, полученных в 2023 г., наиболее вероятны в 2024 г. эпидемические осложнения в виде спорадических случаев заболевания среди невакцинированного населения на территориях: Центрального федерального округа – во Владимирской, Орловской, Рязанской и Тверской областях и г. Москве; Северо-Западного федерального округа – в Республике Карелия, Архангельской, Вологодской областях и г. Санкт-Петербурге; Южного федерального округа – в Республике Крым, Волгоградской и Ростовской областях; Северо-Кавказского федерального округа – в Ставропольском крае; Приволжского федерального округа – в Республике Мордовия, а также в Кировской и Саратовской областях; Уральского федерального округа – в Ямало-Ненецком, Ханты-Мансийском автономных округах и Тюменской области; Сибирского федерального округа – на территориях отдельных районов Красноярского края, Омской, Кемеровской, Томской, Новосибирской и Иркутской областей; Дальневосточного федерального округа – в Республике Саха (Якутия).

Ключевые слова: туляремия, *Francisella tularensis*, природные очаги, эпидемические вспышки, зоолого-эпидемиологический материал, иммунопрофилактика.

Корреспондирующий автор: Мокриевич Александр Николаевич, e-mail: mokrievich@obolensk.org.

Для цитирования: Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н., Куликалова Е.С., Холин А.В., Мазепа А.В., Борзенко М.А., Черепанова Е.А., Матвеева В.А., Транквилевский Д.В., Храмов М.В., Дятлов И.А. Анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по туляремии на территории Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:17–29. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-17-29
Поступила 29.02.2024. Принята к публ. 14.03.2024.

T.Yu. Kudryavtseva¹, V.P. Popov², A.N. Mokrievich¹, E.S. Kulikalova³, A.V. Kholin³, A.V. Mazepa³,
M.A. Borzenko³, E.A. Cherepanova⁴, V.A. Matveeva⁴, D.V. Trankvilevsky⁴, M.V. Khramov¹,
I.A. Dyatlov¹

Analysis of the Epizootiological and Epidemiological Situation on Tularemia in the Territory of the Russian Federation in 2023 and Forecast for 2024

¹State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russian Federation;

²Plague Control Center, Moscow, Russian Federation;

³Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, Irkutsk, Russian Federation;

⁴Federal Center of Hygiene and Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Abstract. In 2023, 305 cases of human infection with tularemia agent were registered in the Russian Federation. Epizootic manifestations of the infection, varying in the degree of intensity, were identified in 65 constituent entities of the country, and sporadic cases of human tularemia were reported in 15 regions of Russia. The unfavorable epidemic situation persists in the Republic of Karelia (189 patients with tularemia), Stavropol Territory (35 people), and a surge in the incidence is also recorded in the Donetsk People's Republic (53 patients), which accounts for 91 % of all tularemia cases in the country. A total of 82 *Francisella tularensis* cultures were isolated in 9 entities of the Russian Federation. 923,729 people were vaccinated and revaccinated against tularemia in 2023. Based on the data analysis, obtained in 2023, epidemic complications in the form of sporadic cases of the disease among the unvaccinated population in the following territories are most likely to occur in 2024: the Central Federal District – in the Vladimir, Oryol, Ryazan and Tver Regions, and Moscow city; Northwestern Federal District – in the Republic of Karelia, Arkhangelsk, Vologda Regions and in St. Petersburg; Southern Federal District – in the Republic of Crimea, Volgograd and Rostov Regions; North Caucasus Federal District – in the Stavropol Territory; Volga Federal District – in the Republic of Mordovia, as well as in the Kirov and Saratov Regions; Ural Federal District – in the Yamal-Nenets Autonomous District, Khanty-Mansi Autonomous District and Tyumen Region; Siberian Federal District – in the territories of certain districts of the Krasnoyarsk Territory, Omsk, Kemerovo, Tomsk, Novosibirsk and Irkutsk Regions; Far Eastern Federal District – in the Republic of Sakha (Yakutia).

Key words: tularemia, *Francisella tularensis*, natural foci, epidemic outbreaks, zoological and entomological material, immunophylaxis.

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

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

Corresponding author: Alexander N. Mokrievich, e-mail: mokrievich@obolensk.org.

Citation: Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kulikalova E.S., Kholin A.V., Mazepa A.V., Borzenko M.A., Cherepanova E.A., Matveeva V.A., Trankvilevsky D.V., Khramov M.V., Dyatlov I.A. Analysis of the Epizootiological and Epidemiological Situation on Tularemia in the Territory of the Russian Federation in 2023 and Forecast for 2024. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; 1:17–29. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-17-29

Received 29.02.2024. Accepted 14.03.2024.

Kudryavtseva T.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0707-2376>
 Popov V.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4476-7831>
 Mokrievich A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3675-8780>
 Kulikalova E.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7034-5125>
 Kholin A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9344-3542>
 Mazepa A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0843-4757>

Borzenko M.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-6201>
 Cherepanova E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0046-5612>
 Matveeva V.A., ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9063-867X>
 Trankvilevsky D.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4896-9369>
 Khramov M.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1816-0462>
 Dyatlov I.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1078-4585>

В Российской Федерации с 2000 по 2023 г. зарегистрировано 3956 случаев туляремии в 67 субъектах Российской Федерации (рис. 1).

Ежегодно в процессе мониторинга эпизоотическая активность туляремии различной степени интенсивности регистрируется на территориях от 51 до 67 субъектов Российской Федерации, а случаи инфицирования возбудителем туляремии людей происходят на территориях от 11 до 26 субъектов Федерации (рис. 1). Выявляется в среднем около сотни заболевших и более 60 видов мелких млекопитающих, клещей и насекомых, инфицированных возбудителем

туляремии [1]. Туляремия является особо опасной инфекцией, природно-очаговым зоонозом, и данные эпизоотологического обследования природного очага, а именно выявленные заболевшие и павшие дикие животные, инфицированные клещи, насекомые или пробы воды и другие объекты окружающей среды, контаминированные возбудителем, сигнализируют об интенсивности эпизоотической активности в данном регионе. Однако нередко только выявление возбудителя туляремии у больных людей обнаруживает наличие эпизоотической активности природного очага туляремии. В лечебные учреждения обраща-

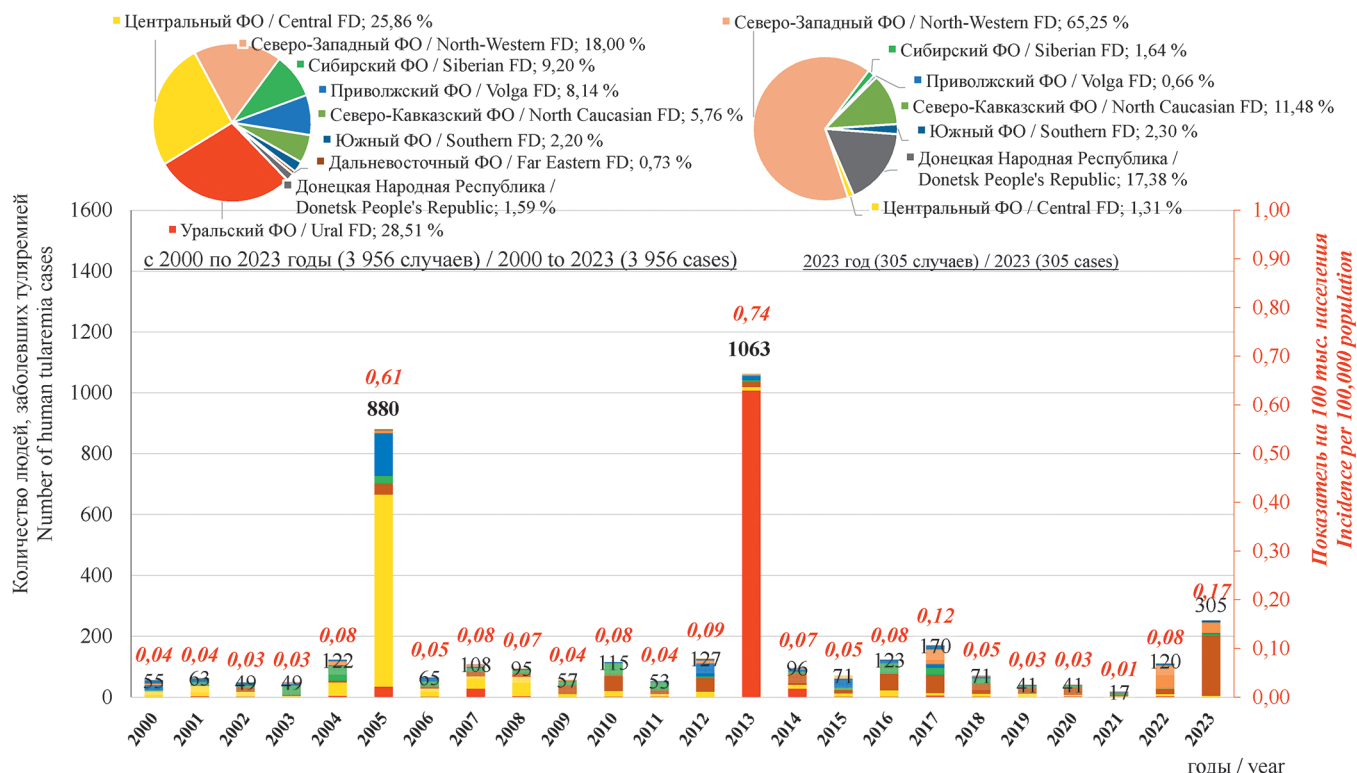


Рис. 1. Число случаев туляремии с 2000 по 2023 г. в территориях Российской Федерации (данные формы государственной статистической отчетности № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», в том числе по Республике Крым – с 2014 г., по Донецкой Народной Республике – с 2022 г., относительный показатель представлен без учета случаев в ДНР). По основной оси ординат приведено число случаев заболеваний, по вспомогательной оси ординат – относительные показатели заболеваемости (курсив)

Fig. 1. The number of tularemia cases in the territories of the Russian Federation between 2000 and 2023 (data from state statistical reporting form No. 2 “Information on infectious and parasitic diseases”, including for the Republic of Crimea – since 2014, for the Donetsk People’s Republic – since 2022, the relative indicator is presented excluding cases in the DPR). The main ordinate axis shows the number of disease cases, and the auxiliary ordinate axis shows the relative incidence rates (italics)

ются больные с продолжающимися, как правило, от нескольких дней до нескольких недель симптомами разных клинических форм туляремии в виде лихорадки, лимфаденита, конъюнктивита, тонзиллита, пневмонии, болей в животе. Тяжелое и среднетяжелое течение туляремии имеет место в основном у не иммунизированных туляреминой вакциной лиц.

Инфицированные пробы от мелких млекопитающих выявлены во всех округах в 53 субъектах Российской Федерации (в 45 – в 2022 г.) (рис. 2).

Инфицированные иксодовые клещи обнаружены в 20 субъектах Российской Федерации (в 16 – 2022 г.) пяти федеральных округов, а также в Донецкой (ДНР) и Луганской (ЛНР) народных республиках (рис. 3).

На 6 территориях при исследовании комаров выявлены положительные пробы (в 2022 г. – 5): в Орловской (род *Culex*), Волгоградской (р. *Aedes* и *Culex*), Ростовской (р. *Aedes*) и Кировской (подрод *Ochlerotatus*) областях, в ЛНР (*Aedes excrucians*) и ДНР (*Aedes caspius*). Положительные результаты получены при исследовании слепней на 2 территориях (в 2022 г. – 5): в Республике Татарстан (р. *Tabanus*) и Саратовской области (р. *Tabanus*, *Hybomitra*). Мошек исследовали на 10 территориях (в 2022 г. – 11), при этом инфицированные пробы выявили в Волгоградской области (выявляли в 2022 г. на 2 территориях). Блох исследовали на 11 территориях (в 2022 г. – 12). Положительные результаты получены

в Ставропольском крае (*Nosopsyllus*, *Ctenophthalmus*) и ЛНР (за последние 3 года были отрицательные результаты).

Положительные результаты получены при исследовании проб: – погадок хищных птиц на 27 территориях (в 2022 г. – 27): в г. Санкт-Петербурге, Брянской, Воронежской, Липецкой, Московской, Орловской, Рязанской, Смоленской, Вологодской, Ростовской, Пензенской, Челябинской, Иркутской, Новосибирской областях, республиках Крым, Северная Осетия – Алания, Марий Эл, Мордовия, Татарстан, Чувашия и Саха (Якутия), в Краснодарском, Ставропольском, Красноярском и Приморском краях, в ЛНР и ДНР; – помета хищных млекопитающих на 9 территориях (в 2022 г. – 7): в Брянской, Рязанской, Смоленской, Саратовской и Иркутской областях, Республике Саха (Якутия), Хабаровском крае, Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (ХМАО) и ЛНР; – помета мелких млекопитающих в Республике Саха (Якутия) (в 2022 г. – 4); – воды и ила из открытых водоемов на 11 территориях (в 2022 г. – 14): в г. Санкт-Петербурге, Орловской, Архангельской, Ростовской, Свердловской, Новосибирской и Сахалинской областях, Ставропольском и Алтайском краях, республиках Алтай и Саха (Якутия); – гнезд грызунов на 13 территориях (в 2022 г. – 13): в Санкт-Петербурге, Орловской, Рязанской, Смоленской, Вологодской и Ульяновской областях, Республике

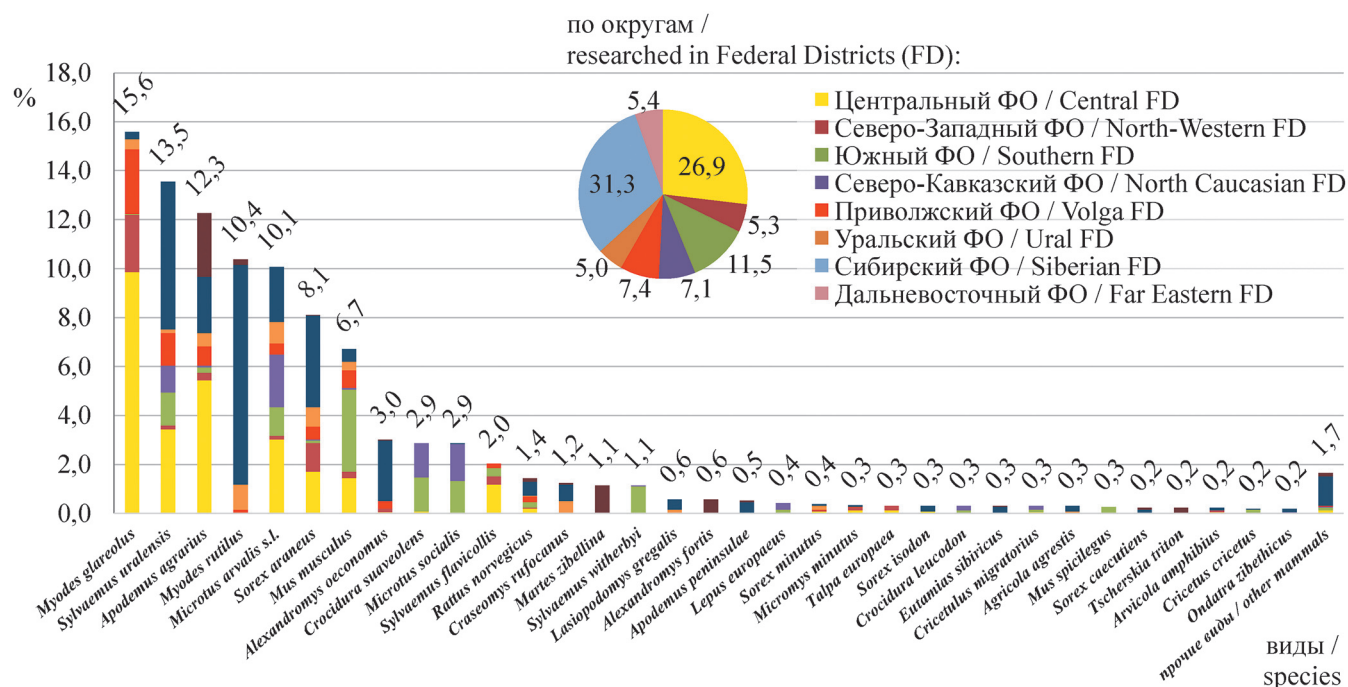


Рис. 2. Структура инфицированных возбудителем туляремии проб от млекопитающих в Российской Федерации в 2023 г. (по информации формы 29-23). Прочие 14 видов: обыкновенная кутора, лесная мышовка, барабинский хомячок, плоскочерепная (бурая) бурозубка, уссурийская белозубка, кустарниковая полевка, европейский еж, тундрная бурозубка, бурозубка Волнухина, корсак, колонок, обыкновенная летяга, длиннохвостый суслик, европейская лесная мышь, без определения вида

Fig. 2. Structure of samples from mammals infected with tularemia in the Russian Federation in 2023 (according to form 29-23). Other 14 species: *Neomys fodiens*, *Sicista betulina*, *Cricetulus barabensis*, *Sorex roboratus*, *Crocidura lasiura*, *Microtus majori*, *Erinaceus europaeus*, *Sorex tundrensis*, *Sorex volnuchini*, *Vulpes corsac*, *Mustela sibirica*, *Pteromys volans*, *Urocyon undulatus*, *Sylvaeomys sylvaticus*, without species identification

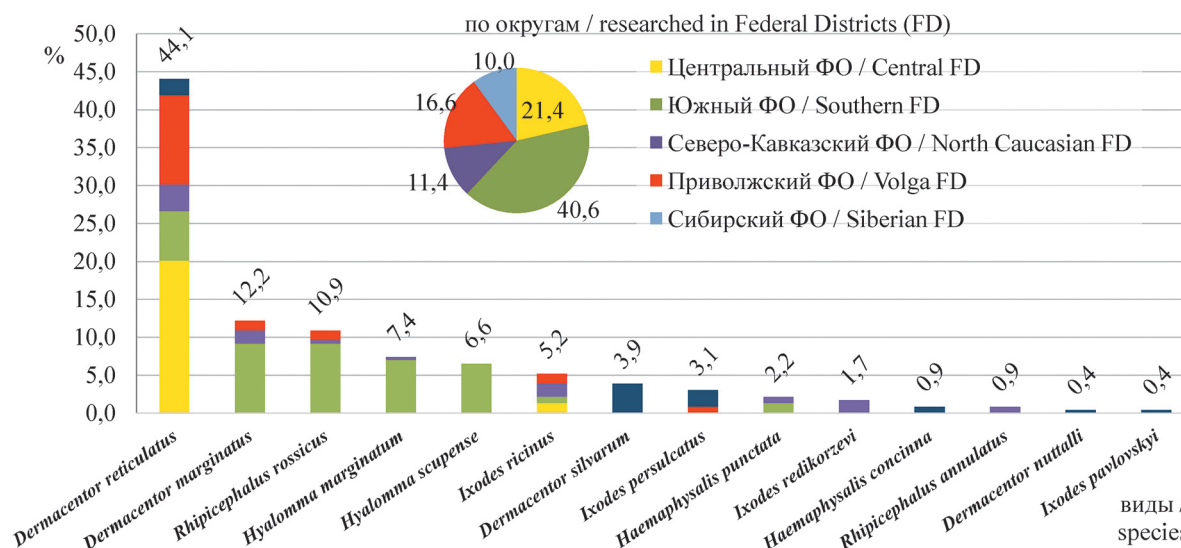


Рис. 3. Структура инфицированных возбудителем туляремии проб иксодовых клещей в Российской Федерации в 2023 г. (по информации формы 29-23)

Fig. 3. Structure of samples of Ixodidae ticks infected with the causative agent of tularemia in the Russian Federation in 2023 (according to form 29-23)

Татарстан, Приморском, Хабаровском, Алтайском и Красноярском краях, ЛНР и ДНР; – сена и соломы на 2 территориях (в 2022 г. – 4): в Орловской и Ростовской областях.

Наиболее часто в последние 10 лет регистрировали случаи туляремии в следующих 12 субъектах Российской Федерации: в Рязанской области, г. Москве, Республике Карелия, Архангельской, Вологодской областях, г. Санкт-Петербурге, Краснодарском, Ставропольском краях, Кировской, Нижегородской, Челябинской и Омской областях.

Не зарегистрировано случаев заболевания туляремии в последние 10 лет в следующих 33 субъектах РФ, однако почти во всех этих регионах ежегодно регистрируется эпизоотическая активность разной степени интенсивности, и исключать заражение людей нельзя: в Курской, Липецкой, Смоленской, Тамбовской, Тверской областях, республиках Адыгея, Калмыкия, Астраханской, Волгоградской областях, республиках Ингушетия, Северная Осетия – Алания, Чеченской Республике, Республике Татарстан, Удмуртской Республике, Республике Мордовия, Пензенской области, республиках Алтай, Хакасия, Иркутской, Магаданской, Амурской областях, Чукотском автономном округе, Забайкальском крае, Республике Бурятия, Калининградской, Новгородской, Псковской областях, Карачаево-Черкесской Республике, Курганской области, Республике Саха (Якутия), Камчатском крае, Кабардино-Балкарской Республике, Еврейской автономной области.

За 2023 г. зарегистрировано 305 случаев (показатель заболеваемости на 100 тыс. населения – 0,2), за 2022 г. – 113 случаев (показатель заболеваемости на 100 тыс. населения – 0,08). Наибольший «вклад» в заболеваемость туляремии в 2023 г. внесли Республика

Карелия (189 больных туляремией), Ставропольский край (35) и ДНР (53), что составило 91 % от всех случаев заболевания туляремией в стране.

На территории Российской Федерации в 2023 г. вакцинировано против туляремии 232 635 человек (в том числе 119 060 детей) и ревакцинировано – 691 094 (в том числе 102 120 детей), всего 923 729 (в 2022 г. – 930 999).

Центральный федеральный округ (ЦФО). За 2023 г. зарегистрировано 4 случая туляремии на территории округа: по 2 больных в Рязанской области и Москве (за 2022 г. – 7 случаев).

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 10,0 % попаданий на 100 ловушко-суток (в 2022 г. – 10,1 %). Положительные результаты лабораторных исследований объектов биологического материала и окружающей среды зарегистрированы в 12 субъектах округа. При помощи иммунологических и молекулярно-биологических методов среди грызунов и насекомых положительные пробы выявлены в 12 областях: в Рязанской, Владимирской, Тульской, Калужской, Орловской, Тверской, Липецкой, Курской, Смоленской, Тамбовской, Брянской и Воронежской (в 10 субъектах – в 2022 г.). На долю инфицированных проб органов рыжей полевки приходится 33 % от всех положительных на туляремию проб, полевой мыши – 21 %, малой лесной мыши – 15 %, серых полевок – 11 %, бурозубок – 8 %, домовый и желтогорлой мышей – по 5 %. Единичные инфицированные особи зарегистрированы при исследовании материала от полевки-экономки, обыкновенной куторы, серого хомячка, мыши-малютки, малой белозубки, серой крысы, крота и водяной полевки. Инфицированная особь водяной полевки выявлена в Тверской области. Антиген возбудителя при исследовании клещей выяв-

лен в Тульской (*Dermacentor reticulatus*), Калужской (*D. reticulatus*) и Орловской (*D. reticulatus*, *Ixodes ricinus*) областях; комаров – в Орловской области (р. *Culex*); погадок хищных птиц – в Смоленской, Орловской, Брянской и Рязанской областях; помета млекопитающих – в Рязанской и Смоленской областях; гнезд и субстрата грызунов, проб сена и соломы, погрызов грызунов – в Орловской области; воды – в Орловской области.

В 2023 г. в ЦФО против туляремии привито 240 027 человек (вакцинировано – 76 304 и ревакцинировано – 163 723), в том числе 41 189 детей.

Наиболее неблагоприятная эпизоотическая ситуация по туляремии прогнозируется в 2024 г. на территориях Владимирской, Орловской, Рязанской и Тверской областей и г. Москвы. Во Владимирской области эпизоотии туляремии выявлены в Александровском, Киржачском, Ковровском, Меленковском, Селивановском, Судогодском и Юрьев-Польском районах. Антиген возбудителя туляремии выявлен в 40 % проб суспензий органов мелких млекопитающих. В Орловской области следы прошедших эпизоотий выявлены в 19 из 24 районов и в г. Орле. Кроме высокой инфицированности проб органов грызунов и насекомых (17 % проб) возбудитель туляремии выявлен в клещах, комарах, погадках хищных птиц, воде и других объектах внешней среды. В Рязанской области эпизоотии туляремии выявлены на 18 из 25 административных территорий, а инфицированность проб органов мелких млекопитающих составляла 30 %. В Тверской области в эпизоотии вовлечены обыкновенная, водяная и рыжая полевки, домовая, малая лесная, полевая и желтогорлые мыши, обыкновенная бурозубка, серая крыса, крот, добытые в 12 из 35 районов, и получено 21 % положительных серологических результатов. Количество вакцинированных в 2023 г. в этих регионах составляет 3940 человек во Владимирской области, 4852 – в Орловской, 3404 – в Тверской и 26 631 – в Рязанской (вакцинировано – 5556, ревакцинировано – 21 075), что не исключает спорадических случаев туляремии, но, возможно, позволит избежать тяжелых и средней тяжести случаев этого особо опасного заболевания.

Северо-Западный федеральный округ (СЗФО). За 2023 г. на территории округа зарегистрировано 199 больных туляремией (за 2022 г. – 18). В Республике Карелия заболели 189 человек, 6 – в Архангельской области, по 1 заболевшему в Вологодской области и Республике Коми и 2 заболевших в г. Санкт-Петербурге.

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 6,2 % попаданий на 100 ловушко-суток (в 2022 г. – 7,1 %). Положительные результаты лабораторных исследований объектов биологического материала и окружающей среды зарегистрированы в 7 субъектах округа. Инфицированные мелкие млекопитающие обнаружены в 6 субъектах СЗФО: в Архангельской,

Псковской и Ленинградской областях, республиках Карелия, Коми и г. Санкт-Петербурге. Среди положительных находок, выявленных при исследовании проб органов от мелких млекопитающих, на долю рыжей полевки приходится 32 %, бурозубок – 26 %, желтогорлой мыши – 8 %, полевой мыши – 8 %, малой лесной мыши и кротов – по 5 %, серых полевок – 4 %, мыши-малютки и полевки-экономки – по 3 %, домовая мышь и водяная полевка – по 2 %. Также единичные инфицированные особи выявлены при исследовании материала от серой крысы. В Архангельской области зарегистрированы инфицированные особи водяной полевки, которых не выявляли в 2022 г. В Архангельской области получены также положительные результаты при исследовании воды открытых водоемов, а в Вологодской области – погадок и гнезд грызунов. Эпизоотии туляремии обнаружены в Колпинском, Курортном, Московском, Петродворцовом и Пушкинском районах Санкт-Петербурга. Из проб воды проточных водоемов, взятых в Московском районе Санкт-Петербурга, выделено 3 культуры туляремии. В Ленинградской области получено 22,2 % положительных серологических результатов от мелких млекопитающих, добытых во Всеволожском и Гатчинском районах. По заболеваемости Ленинградская область выглядит несколько благополучнее, чем Санкт-Петербург, но возможно только потому, что жители города заражаются в загородных домах, а лечатся в городе. Поэтому необходимо в дачных поселках Ленинградской области активнее проводить вакцинацию и оповещение о тяжелом особо опасном заболевании, способном поразить каждого невакцинированного жителя.

Идет третья с 2016 г. волна трансмиссивной эпидемической вспышки туляремии в Республике Карелия. Здесь показатель заболеваемости туляремией на 100 тыс. населения превысил показатель по Российской Федерации в 200 раз (рис. 4). Карелия имеет протяженные границы с Финляндией и Архангельской областью, на территориях которых имеются сотни природных очагов, в основном пойменно-болотного типа, и ежегодно регистрируется заболеваемость туляремией. Пик заболевания при трансмиссивных вспышках туляремии, происходящих на этих территориях, наблюдается в период массового лёта насекомых или сразу же после него, как правило, это в июле – октябре [2]. Пик заболеваемости людей обычно предшествует рост популяции грызунов и эпизоотической активности. Загрязнение павшими грызунами окружающей среды, особенно многочисленных водоемов в этих регионах, вызывает массовое инфицирование личинок, а затем и взрослых особей комаров. Население Архангельской области ежегодно активно вакцинируется – заболеваемость туляремией там регистрируется ежегодно, но не превышает в последние годы 1–6 случаев в год (рис. 4, 5). Заболеваемость в Финляндии колебалась в эти же годы от 7 до 699, в среднем около 160 случаев в год [3]. Заболеваемость туляремией на территории

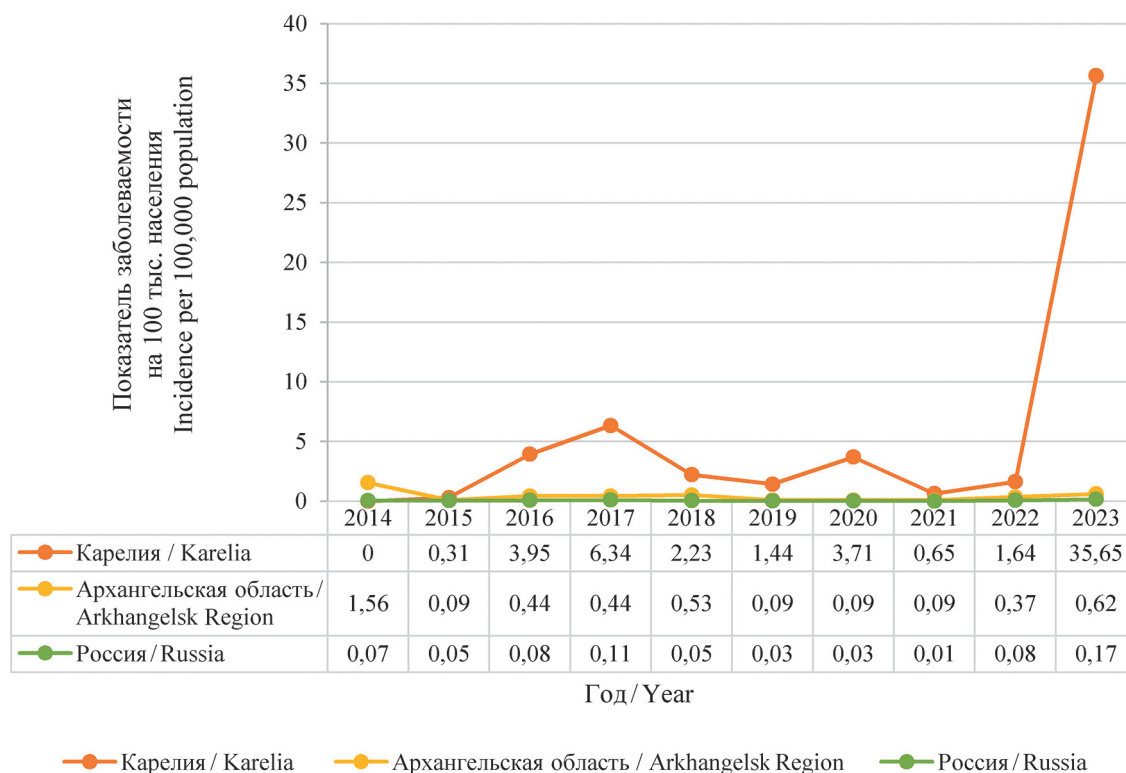


Рис. 4. Сравнение заболеваемости в Республике Карелия, Архангельской области и России

Fig. 4. Comparison of incidence in the Republic of Karelia, Arkhangelsk Region and Russia

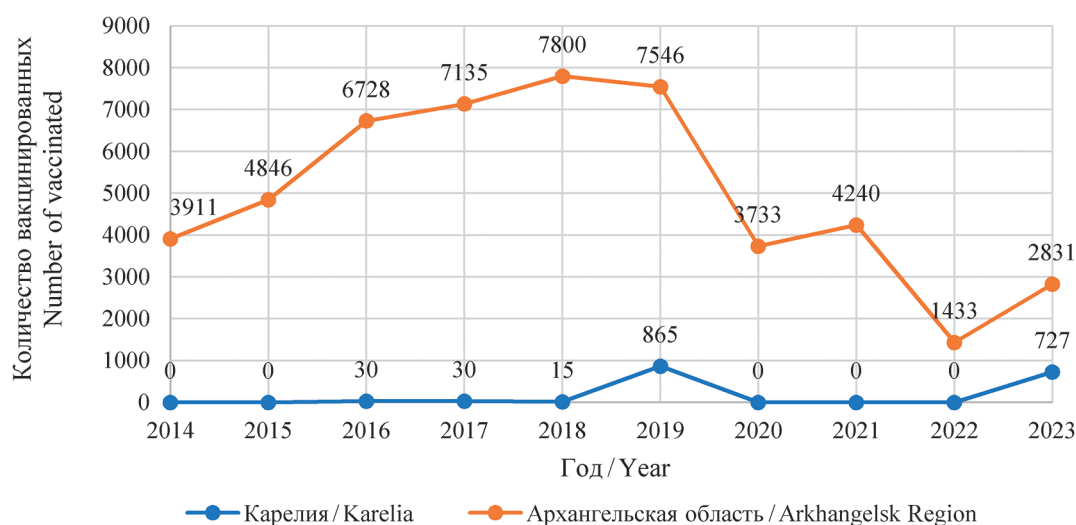


Рис. 5. Сравнение количества вакцинированных в Республике Карелия и Архангельской области

Fig. 5. Comparison of the number of vaccinated people in the Republic of Karelia and the Arkhangelsk Region

Карелии, расположенной между регионами с высокой степенью потенциальной эпидемиологической опасности заражения людей возбудителем туляремии, не регистрировали с 1982 по 2010 г., затем были отмечены единичные случаи, а с 2016 г. – десятки и, наконец, с 2023 г. – больше сотни случаев в год.

На территории Республики Карелия имеются природные очаги туляремии пойменно-болотного,

луго-полевого, лесного и смешанного типов [4]. Эндемичными по туляремии долгое время считались 11 территорий республики: Кемский, Кондопожский, Лахденпохский, Сегежский, Олонецкий, Питкярантский, Прионежский, Пряжинский, Пудожский районы и города Петрозаводск и Сортавала. При проведении исследований зоолого-энтомологического материала в последние годы отмечена циркуляция

возбудителя туляремии также в природных биотопах Калевальского, Лоухского и Суоярвского районов. Таким образом, очаги туляремии выявлены на 14 из 18 территорий административных единиц республики. Вакцинация против туляремии в Карелии практически не проводилась с 1976 г. (47 лет) [5]. В настоящее время идет уже третья, возрастающая волна туляремии в регионе, так как не происходило ни оздоровления очагов, ни развития невосприимчивости населения к данной инфекции.

В 2023 г. в Карелии зарегистрировано 189 случаев туляремии, в том числе у 68 детей, из них только 5 случаев завозных: 3 – из Архангельской области, 1 – из Мурманска и 1 – из Смоленской области, что подтверждает эндемичность этого заболевания. Форма заболевания: ulceroglandularная – 103 случая, желудочно-кишечная – 11, оculo-glandularная – 4, легочная – 4, неуточненная – 27, другие формы – 40. Легкая степень тяжести отмечена у 94 человек (50 %), средняя степень тяжести – у 95 (50 %). Госпитализировано 43 человека, в том числе 19 детей до 17 лет. Заболевшие (95 %) проживают в Пудожском (102), Пряжинском (45), Прионежском (12), Кондопожском (9), Сортавальском (3) районах и Петрозаводске (8).

В Петрозаводске в 2023 г. впервые провели серологический мониторинг, обследовано более тысячи жителей юга Карелии. В среднем 12 % обследованных уже встречались с возбудителем туляремии и у них сформирован иммунитет к этой инфекции. Это очень низкий уровень иммунной прослойки населения, находящегося в активном природном очаге. В 2023 г. вакцинировано 727 человек в 6 районах республики, в том числе 22 ребенка (рис. 5).

Стойкость природных очагов поддерживается высокой обводненностью территорий и большой численностью мелких млекопитающих и членистоногих (комары, слепни, мошки и клещи). Несмотря на высокую заболеваемость туляремией в регионе в течение последних 7 лет, нет настороженности врачей и обязательной постановки иммунологических реакций на возможное инфицирование возбудителем туляремии для больных с пневмониями, ангинами и конъюнктивитами, сопровождающимися лихорадкой и лимфаденитами, особенно в эпидемический сезон, с июня по ноябрь. Поэтому правильный первоначальный диагноз «туляремия» поставлен не более чем в 25–30 % случаев заболевания, что привело к тому, что 50 % заболевших перенесли инфекцию тяжело или со средней степенью тяжести. Именно отсутствие регистрируемой заболеваемости, то есть постановки диагноза «туляремия», в течение нескольких лет в существующих активных природных очагах создавало иллюзию благоприятной обстановки и привело к прекращению вакцинопрофилактики этой особо опасной инфекции. В настоящее время на территории Карелии планируется расширенное строительство дорог и сооружений с привлечением дополнительной рабочей силы из разных регионов

страны. При определении контингентов, подлежащих вакцинации против туляремии, необходимо включить кроме граждан, проживающих на энзоотических по туляремии территориях, также прибывающих на эти территории лиц, выполняющих следующие работы: экспедиционные, строительные, сельскохозяйственные, гидромелиоративные, заготовительные, промысловые, геологические, изыскательские, дератизационные и дезинсекционные. Также привлекательность Карелии в качестве туристического кластера требует обязательного проведения дезинсекционных, акарицидных, дератизационных и лесотехнических работ, особенно на территориях проживания, деятельности и отдыха населения, а также информирования живущих в Карелии и путешествующих по региону о риске заражения этой тяжелой инфекционной болезнью, о необходимости соблюдения санитарно-гигиенических норм и обязательном использовании репеллентов, особенно в период массового лёта насекомых. Необходима популяризация вакцинации населения в регионе в связи со стойкими, длительно существующими на данной территории природными очагами туляремии, высокой численностью грызунов и насекомых.

Прогноз эпидемической обстановки по туляремии в Карелии зависит от выполнения оперативного плана – комплекса санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по локализации и ликвидации очагов туляремии на 2024 г., который включает проведение эпизоотологического обследования активных природных очагов туляремии, проведение дератизационных и дезинсекционных мероприятий, обучение медицинских работников клинике, диагностике и лечению туляремии, а также проведение существенной вакцинации населения против туляремии. За счет регионального бюджета Министерством здравоохранения Республики Карелия закуплено 5700 доз вакцины против туляремии с целью привить не менее 3000 человек.

В 2023 г. в СЗФО против туляремии привито 12 058 человек (вакцинировано – 2880 и ревакцинировано – 9178), в том числе 2168 детей. Необходимо активизировать работу с населением по разъяснению рисков, связанных с заболеванием туляремией, и необходимости вакцинации, особенно в Ленинградской области (в 2023 г. вакцинировано всего 25 человек) и Санкт-Петербурге (в 2023 г. вакцинировано 227 человек).

Наиболее неблагоприятная ситуация по туляремии прогнозируется в 2024 г. на территориях Республики Карелия, Архангельской и Вологодской областей и в Санкт-Петербурге.

Южный федеральный округ (ЮФО). За 2023 г. на территории округа зарегистрировано 7 больных туляремией (за 2022 г. – 6). В Краснодарском крае зарегистрировано 5 случаев заболевания туляремией и в Ростовской области – 2.

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 10,8 % по-

паданий на 100 ловушко-суток (в 2022 г. – 10,0 %). Положительные результаты лабораторных исследований биологического материала и объектов окружающей среды зарегистрированы в 4 субъектах округа. При помощи иммунологических и молекулярно-биологических исследований материала от мелких млекопитающих положительные на туляремию результаты получены в республиках Крым и Адыгея, Волгоградской и Ростовской областях (в 5 субъектах – в 2022 г.). Среди положительных проб от мелких млекопитающих на долю проб от малой лесной мыши приходится 17 %, общественной полевки – 16 %, домовый мыши – 15 %, серых полевок – 12 %, степной мыши – 11 %, белозубок – 10 %, желтогорлой мыши – 4 %, полевой мыши и серой крысы – по 3 %. Также зарегистрированы единичные положительные результаты при исследовании материала от курганчиковой мыши, кустарниковой и рыжей полевок, бурозубок, обыкновенного хомяка и серого хомячка. При исследовании клещей положительные результаты получены в Волгоградской (*Dermacentor reticulatus*, *D. marginatus*, *Hyalomma marginatum*, *Rhipicephalus rossicus*) и Ростовской (*R. rossicus*) областях, в Республике Крым (*Haemaphysalis punctata*, *I. ricinus*). В анализируемом и предшествующем году антиген возбудителя обнаружен при исследовании комаров в Волгоградской области (*Ae. cinereus*, *Ae. excrucians*, *Ae. vexans*, *Culex modestus*, *C. pipiens*), а также в Ростовской области (*Ae. caspius*), мошек – в Волгоградской области и погадок – в Ростовской.

ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора на территории Ростовской области от мелких млекопитающих и клещей выделено 10 культур *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* II EryR (эритромицин-устойчивых), в том числе от малой белозубки (3), домовый мыши (2), курганчиковой мыши (1), зайца-русака (1), обыкновенной полевки, не определенной до вида (1), клещей *D. marginatus* (2).

В 2023 г. в ЮФО против туляремии привито 413 613 человек (вакцинировано – 73 599 и ревакцинировано – 340 014), в том числе 89 274 ребенка.

Наиболее неблагоприятная ситуация по туляремии прогнозируется в 2024 г. на территориях Республики Крым, Волгоградской и Ростовской областей. На территории Ростовской области эпизоотии туляремии выявлены в Азовском, Заветинском, Зимовниковском, Целинском, Ремонтненском, Неклиновском, Сальском районах и в Ростове-на-Дону. Эпизоотии туляремии выявлены в 11 районах Волгоградской области и в городах Волгограде и Волжском. В Республике Крым эпизоотии выявлены на территориях 13 районов и в городах Армянск, Керчь, Судак и Феодосия.

Донецкая Народная Республика. В настоящее время наблюдается всплеск заболеваемости туляремией на территории ДНР. Отсутствие возможности соблюдать санитарно-гигиенические нормы во время военных действий при круглосуточном нахожде-

нии в полуразрушенных зданиях, подвалах, траншеях и блиндажах, при разрушенной инфраструктуре водоснабжения и канализации, а также при распространении и стабильно высокой численности грызунов приводит к траншейным вспышкам туляремии [6–8].

За 2023 г. зарегистрировано 53 случая заболевания человека туляремией, из них 18 – у военнослужащих. В январе 2023 г. зарегистрировано 7 случаев в Тельмановском районе. В феврале 2023 г. произошло 11 случаев заражения в Тельмановском и Новоазовском районах. В марте 2023 г. зарегистрирован 21 случай в Тельмановском, Новоазовском, Старобешевском и Волновахском районах и в г. Амвросиевка. В апреле зарегистрировано 5 случаев – в Старобешевском (2), Тельмановском (2) и Амвросиевском (1) районах. В мае зафиксировано 2 больных туляремией в Новоазовском районе, затем в августе – 1, октябре – 2, декабре – 4. Наиболее распространенные первичные диагнозы: пневмония, ОРВИ, бронхит, лихорадка неясного генеза. Заражение происходило или по месту жительства, или по месту дислокации, в обоих случаях отмечено большое количество мышевидных грызунов. Механизмы передачи – алиментарный и аэрогенный. Диагноз установлен при помощи реакции агглютинации (РА) и реакции непрямой гемагглютинации (РНГА), в 7 случаях – иммуноферментным анализом (ИФА). Отмечались следующие степени тяжести течения заболевания: легкая форма (20), средней тяжести (23), тяжелая (2) и генерализованная (1).

Выделены 6 культур *F. tularensis* subsp. *holarctica* II EryR (эритромицин-устойчивых), в ДНР от клещей *R. rossicus* (5) и из воды открытых водоемов (1), 1 культура – на территории ЛНР от клещей *H. marginatum*, а также культура от общественной полевки на территории Запорожской области.

Проведено исследование иммунной прослойки населения по РА и РНГА: из 125 исследованных сывороток жителей Старобешевского (50 человек), Тельмановского (40) и Новоазовского (35) районов ДНР, только 10 сывороток показали положительные титры, что составляет 8 % от исследованных. Это очень низкий уровень.

Весной 2023 г. в ДНР вакцинировано 600 человек. Прогноз по туляремии неблагоприятный, так как условия не позволяют соблюдать все санитарно-гигиенические правила, сложно сразу привить большое число населения, не вакцинируемого многие годы, и невозможно провести дератизацию на всех необходимых территориях.

Северо-Кавказский федеральный округ (СКФО). За 2023 г. на территории округа зарегистрировано 35 больных туляремией в Ставропольском крае (за 2022 г. – 76).

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 5,8 % паданий на 100 ловушко-суток (в 2022 г. – 16,2 %). Исследования зоолого-энтомологического мате-

риала не проводились в Республике Ингушетия, в Карачаево-Черкесской Республике исследовали только клещей. Положительные результаты лабораторных исследований объектов биологического материала и окружающей среды зарегистрированы в Ставропольском крае.

Продолжается с 2022 г. вспышка туляремии в Ставропольском крае. В 2023 г. зафиксировано 35 заболевших туляремией, из которых 12 дети. В прошлом году заболевание легкой и средней степени тяжести перенесли 76 человек из 14 районов края и г. Ставрополя, из них 29 человек – дети до 17 лет. Как уже отмечалось ранее [1], осложнение эпидемической ситуации связано с активизацией природного очага туляремии степного типа, произошедшей на фоне увеличения численности мелких млекопитающих в луго-полевых стациях и возникновения эпизоотии. Из-за неудовлетворительного состояния водозаборных сооружений произошло инфицирование воды водопроводной сети в одном из сел. Инфекция обнаружена в источниках питьевой воды «Ставрополькрайводоканала» в с. Сухая Буйвола Петровского городского округа. Там проведена дезинфекция источников и водопроводных сетей. Подобная вспышка происходила в 2017 г., когда заболели туляремией 49 человек, большая часть которых заразились в селах Донская Балка и Константиновское того же Петровского района, в основном при употреблении питьевой водопроводной воды. С начала 2023 г. эпизоотии туляремии разной степени интенсивности выявлены в 13 районах Ставропольского края и г. Железноводске. В эпизоотии вовлечены обыкновенная и общественная полевки, малая и белобрюхая белозубки, малая лесная мышь. Наиболее активные эпизоотии зарегистрированы в Петровском районе, где из разных источников изолировано 24 культуры возбудителя туляремии, в том числе от мелких млекопитающих – 17, из воды – 4, от клещей – 2 и блох – 1. Биологическим и серологическим методами исследовано 1514 проб от мелких млекопитающих, 64 пробы воды, 50 погадок хищных птиц, 739 клещей, 115 блох. Выявлены инфицированные малые лесные мыши, серые и общественная полевки, серый хомячок, малая белозубка, а также инфицированные клещи: *D. marginatus*, *I. ricinus*, *Rhipicephalus annulatus*. Всего биологическим методом выделено 45 культур *F. tularensis* subsp. *holarctica* II EryR (эритромицин-устойчивых), в том числе от белобрюхой белозубки (2), малой белозубки (11), зайца-русака (2), обыкновенной полевки, не определенной до вида (12), общественной полевки (5), малой лесной мыши (2), клещей *Ixodes redikorzevi* (1), *Haemaphysalis punctata* (1), *Dermacentor reticulatus* (3), *Rhipicephalus pumilio* (1), блох *Nosopsyllus* (1), из воды открытых водоемов (4).

При лечении заразившихся разными формами туляремии во время обострения эпидемической ситуации в Ставропольском крае в 2022 г. методом ПЦР обнаружена ДНК возбудителя туляремии в мазке с миндалин, взятом на 5-е сутки от начала заболевания

у больной с ангинозной формой заболевания, и из пустулы пациента на 14-е сутки от начала заболевания язвенно-бубонной формой. Методом биопробы из мазка с миндалин и из первичного аффекта выделена культура *F. tularensis*. При исследовании сывороток крови данных больных методами РА и РНГА/РТНГА антитела еще не были обнаружены. Методом ИФА выявили специфические антитела класса IgM (133 ед/мл) и IgG (35 ед/мл). Ставропольский противочумный институт рекомендует исследование клинического материала (мазок с миндалин) методом ПЦР уже на 1–5-е сутки от начала заболевания и пробы первичного аффекта – на 7–14-е сутки, а также использование ИФА. Ранее уже описано обнаружение ДНК и выделение культур *F. tularensis* из крови, пунктата или биоптата лимфатических узлов, язв на поверхности кожи, образцов из конъюнктивы глаза и мазка с миндалин больных туляремией [9–15].

В 2023 г. в СКФО иммунопрофилактика проводилась в основном в Ставропольском крае, против туляремии привито 47 399 человек (вакцинировано – 12 681 и ревакцинировано – 34 718), в том числе 7033 ребенка. В республиках округа иммунопрофилактика туляремии практически не проводилась.

Прогноз эпидемической обстановки по туляремии в Ставропольском крае зависит от выполнения в 2024 г. комплекса санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по локализации и ликвидации очагов туляремии, который должен включать совершенствование инфраструктуры водоснабжения и постоянный санитарно-гигиенический контроль воды, а также информирование населения о текущей эпидемической вспышке туляремии, и обязательном соблюдении всех элементарных санитарно-гигиенических правил при охоте, снятии шкур и приготовлении блюд из пойманных зайцев, недопустимости охоты на больных и слабых зайцев, а также употребления сырой воды.

Приволжский федеральный округ (ПФО). За 2023 г. на территории округа зарегистрировано 2 больных туляремией в Нижегородской области (за 2022 г. – 1 больной в Кировской области).

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 15,1 % популяций на 100 ловушко-суток (в 2022 г. – 17,3 %). Положительные результаты лабораторных исследований объектов биологического материала и окружающей среды зарегистрированы в 9 субъектах округа. Инфицированные мелкие млекопитающие выявлены в 8 субъектах ПФО: в Кировской, Нижегородской, Оренбургской и Пензенской областях, республиках Башкортостан, Татарстан и Мордовия, Пермском крае. На долю инфицированных проб от рыжей полевки приходится 40 % от всех зарегистрированных случаев, малой лесной мыши – 17 %, бурозубок – 11 %, полевки-экономки – 8 %, домовый мыши – 7 %, серой крысы – 6 %, желтогорлой мыши – 5 %, полевой мыши – 4 %, серых полевок – 2 %, также единичные находки отмечены при исследовании

материала от мыши-малютки и европейского ежа. Антигены возбудителя обнаружены при исследовании иксодовых клещей в Республике Татарстан (*D. reticulatus*) и Саратовской области (*R. rossicus*), слепней – в Саратовской области (*H. distinguenda*). Положительные результаты получены при исследовании погадок хищных птиц в Республике Мордовия, помета хищных млекопитающих – в Саратовской области. Все это свидетельствует о циркуляции возбудителя туляремии в природных биотопах. В Пермском крае при исследовании 354 экземпляров мелких млекопитающих выделена 1 культура *F. tularensis* subsp. *holarctica* I EryS (эритромицин-чувствительная) от рыжей полевки из Чердынского района, а также получен 1 положительный результат серологического исследования от обыкновенной бурозубки, добытой в Частином районе.

В 2023 г. в ПФО против туляремии привито 25 824 человека (вакцинировано – 9124 и ревакцинировано – 16 700), в том числе 2237 детей. В республиках округа отмечены традиционно низкие уровни иммунопрофилактики туляремии.

Наиболее высокая эпизоотическая активность выявлена на территориях Республики Мордовия, а также Кировской и Саратовской областей.

Уральский федеральный округ (УФО). За 2023 г. на территории округа не зарегистрировано случаев заболевания туляремией (за 2022 г. – 3 случая на территории ХМАО).

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 8,0 % попаданий на 100 ловушко-суток (в 2022 г. – 6,3 %). Активность очагов туляремии зарегистрирована во всех субъектах округа. При исследовании материала от млекопитающих инфицированные пробы выявлены во всех субъектах округа, за исключением Челябинской области. В структуре инфицированных мелких млекопитающих на долю проб от красной полевки приходится 21 % от всех выявленных случаев, обыкновенной полевки и бурозубок – по 17 %, рыжей полевки и полевой мыши – по 10 %, домовый мыши – 7 %, узкочерепной полевки – 2 %, также единичные пробы выявлены при исследовании материала от малой лесной мыши, темной полевки и серой крысы. При исследовании зоолого-энтомологического материала положительные результаты получены при исследовании погадок в Челябинской области, помета и гнезд грызунов в ХМАО.

В 2023 г. в УФО против туляремии привито 97 229 человек (вакцинировано – 24 340 и ревакцинировано – 72 889), в том числе 38 513 детей.

Эпизоотическая активность сохранится на территориях Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО), ХМАО и Тюменской области. На территории ЯНАО исследован материал из 6 районов округа. В РНГА исследовано 163 смыва от мелких млекопитающих, получено 25 (15,34 %) положительных результатов (титры 1:20 – 1:160), в реакции нейтрализации антител (РН Ат) – 165 органов мелких мле-

копитающих, получено 36 (21,82 %) положительных результатов, антиген возбудителя туляремии выявлен в 28 (34,57 %) пулах кровососущих двукрылых. Наиболее неблагоприятная ситуация по туляремии наблюдается в Тюменской области, где исследовано на туляремию 199 мелких млекопитающих, 66 проб воды, 1 погадка хищной птицы и 2 пробы помета хищных животных и получено 49 (26,6 %) положительных серологических результатов от мелких млекопитающих. Эпизоотии туляремии выявлены в 16 из 22 районов области. В эпизоотии вовлечены полевая и малая лесная мыши, обыкновенная, рыжая, красная и узкочерепная полевки, обыкновенная и малая бурозубки.

Сибирский федеральный округ (СФО). За 2023 г. на территории округа зарегистрировано 5 больных туляремией: 2 – в Красноярском крае (по 1 случаю в Богучанском и Балахтинском районах), 2 – в Кемеровской области и 1 завозной случай с территории Горного Алтая в Новосибирскую область (за 2022 г. – 1 случай в Омской области).

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 6,9 % попаданий на 100 ловушко/суток (в 2022 г. – 9,7 %). Положительные результаты лабораторных исследований объектов биологического материала и окружающей среды зарегистрированы в 8 субъектах округа. При исследовании иммунологическими и молекулярно-биологическими методами инфицированные млекопитающие зарегистрированы в 7 субъектах округа: в Алтайском и Красноярском краях, Иркутской, Томской, Новосибирской, Омской и Кемеровской областях. На долю положительных проб от красной полевки приходится 33 % от всех выявленных инфицированных мелких млекопитающих, бурозубок – 17 %, полевой мыши – 13 %, полевки-экономки – 11 %, обыкновенной полевки – 6 %, восточноазиатской мыши и красно-серой полевки – по 4 %, азиатского бурундука, узкочерепной и темной полевки – по 3 %, также единичные пробы обнаружены при исследовании материала от рыжей и общественной полевки, лесной мышовки. Положительные результаты получены при исследовании гнезд грызунов в Красноярском крае; воды – в Республике Алтай; погадок хищных птиц – в Иркутской области и Красноярском крае. Циркуляция возбудителя туляремии на территории Кемеровской области лабораторно подтверждена в следующих исследуемых районах: в Тяжинском, Промышленновском, Тисульском, Таштагольском, Крапивинском и Яйском. Вакцинировано 1049 человек, ревакцинировано – 278 (все взрослые). Положительные пробы обнаружены в Асиновском, Верхнекетском, Зырянском, Колпашевском районах Томской области. Вакцинировано против туляремии 260 человек, ревакцинировано – 288 (все взрослые). В Красноярском крае эпизоотическая активность выявлена на территориях 14 районов (в Ачинском, Большемуртинском, Богучанском, Инринском, Казачинском, Канском, Каратузском, Минусинском,

Тюхтетском, Ужурском, Уярском, Шарыповском районах, в городах Красноярск и Лесогорск), где антитела к возбудителю туляремии обнаружены в 105 (17,36 %) пробах от мелких млекопитающих, туляремийный антиген – в 89 (14,13 %) пробах погадок хищных птиц и 47 (27,65 %) пробах гнездового материала. Вакцинировано против туляремии 165 лиц (в том числе 91 ребенок), ревакцинировано – 538 (в том числе 272 ребенка). С территорий четырех районов Иркутской области получены положительные серологические пробы от 48 (27,59 %) мелких млекопитающих в РНГА и 46 (26,44 %) – в РНАт. Из угрожаемых контингентов привито 12, ревакцинировано – 10 человек, все взрослые. Оценка эпизоотологической обстановки по туляремии проводилась в 17 административных районах Новосибирской области. Мониторингом охвачены все ландшафтно-климатические зоны. В летне-осенний период в материале из районов Новосибирской области положительные серологические результаты в РНГА выявлены в Сузунском районе: от 6 экз. мелких млекопитающих, отловленных в лесокустарниковом биотопе в окрестностях села Верх-Сузун. Против туляремии вакцинировано 16 777 лиц (в том числе 9051 ребенок), ревакцинировано – 38 395 (в том числе 11 073 ребенка). Природные очаги туляремии Алтайского края с 2013 г. находятся в межэпизоотическом состоянии. Это подтверждается отсутствием выделенных культур возбудителя и редкими находками антигена в основных хранителях и носителях этой инфекции. Одновременно уровень иммунной прослойки у мелких млекопитающих в последние годы достаточно высок – от 38 до 68 %, что является сдерживающим фактором против активизации природных очагов и развития эпизоотии. Против туляремии вакцинировано 6066 лиц (в том числе 2543 ребенка), ревакцинировано – 3189 (в том числе 1814 детей). Алтайской противочумной станцией исследован на туляремию полевой материал из Майминского, Чойского, Чемальского, Шебалинского, Онгудайского, Кош-Агачского районов и г. Горно-Алтайска Республики Алтай и Красногорского, Алтайского районов Алтайского края. Противочумной станцией изолировано 10 культур *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* от клещей *Haemaphysalis concinna* и *Dermacentor silvarum*, добытых в Шебалинском и Чойском районах Республики Алтай.

Всего по СФО вакцинирован 30 841 человек (в том числе 17 211 детей) и ревакцинировано 50 010 (в том числе 17 918 детей).

Эпизоотическая активность сохраняется на территориях Кемеровской, Омской, Томской, Новосибирской, Иркутской областей и Красноярского края. Наиболее неблагоприятная ситуация по туляремии складывается в 2024 г. в Красноярском крае.

Дальневосточный федеральный округ (ДФО). За 2023 г. на территории округа больных туляремией не зарегистрировано, так же как и в 2022 г.

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 8,2 % попаданий на 100 ловушко-суток (в 2021 г. – 8,7 %). Исследования зоолого-энтомологического материала проводились на территории всех субъектов ДФО. Эпизоотическая активность выявлена в 6 субъектах округа. При помощи иммунологических и молекулярно-биологических методов выявлены инфицированные мелкие млекопитающие в Приморском, Забайкальском и Хабаровском краях, Республике Саха (Якутия). Видовой состав инфицированных особей разнообразен. На долю проб от полевой мыши приходится 67 % от всех выявленных случаев, 10 % – от большой полевки, 7 % – крысovidного хомячка, 3 % – красно-серой полевки. Также единичные положительные результаты получены при исследовании материала от насекомых-ядных, восточноазиатской мыши, красной полевки, серой крысы, азиатского бурундука, барабинского хомячка. При исследовании погадок хищных птиц антиген выявлен в Приморском крае и Республике Саха (Якутия); воды и экскрементов суслика и водяной полевки – в Республике Саха (Якутия); гнезд грызунов – в Хабаровском крае. На территории Забайкальского края при мониторинговых обследованиях на природно-очаговые инфекции, проведенных сотрудниками Иркутского научно-исследовательского противочумного института, выявлен природный мезоочаг туляремии на территории Дульдургинского района. В Сахалинской области при исследовании 164 проб воды из различных водных объектов выделено 5 культур *F. tularensis* subsp. *holarctica* I EryS (эритромицин-чувствительных). Культуры возбудителя туляремии выделены из проб воды, взятых из ручьев в Корсаковском, Томаринском районах, рек Рогатки и Хомутовки на территории г. Южно-Сахалинска.

Всего по ДФО вакцинировано 2866 человек (в том числе 2642 ребенка) и ревакцинировано 3608 (в том числе 2995 детей), которые в основном проживают в Якутии.

Наибольшая активность природных очагов туляремии выявлена в Республике Саха (Якутия), где в отчетный период обследовано на туляремию 8 районов, и на территории четырех районов (окрестности г. Якутска, Мегино-Кангаласский, Хангаласский, Намский районы) выявлена эпизоотическая активность, получены положительные результаты в ИФА при исследовании мелких млекопитающих (13,09 %), воды открытых водоемов (4,17 %), погадок (52,63 %), экскрементов мелких млекопитающих (2 положительные пробы). Иммунизировано против туляремии 2737 человек, ревакцинировано – 3608 (в том числе 2642 и 2995 детей соответственно).

На основании анализа данных, полученных в 2023 г. из регулярных обзоров Федерального центра гигиены и эпидемиологии, Противочумного центра и Иркутского научно-исследовательского противочумного института, а также карт эпизоотолого-эпидемиологического обследования очагов зоонозных заболеваний и ряда форм статистического на-

блюдения Роспотребнадзора, эпидемические осложнения по туляремии в виде спорадических случаев заболевания среди невакцинированного населения наиболее вероятны в 2024 г.: в ЦФО – на территориях Владимирской, Орловской, Рязанской и Тверской областей и г. Москвы; в СЗФО – на территориях Республики Карелия, Архангельской, Вологодской областей и в г. Санкт-Петербурге; в ЮФО – на территориях Республики Крым, Волгоградской и Ростовской областей; в СКФО возможны случаи в Ставропольском крае; в ПФО – на территориях Республики Мордовия, а также Кировской и Саратовской областей; в УФО – на территориях ЯНАО, ХМАО и Тюменской области; в СФО – на территориях отдельных районов Омской, Кемеровской, Томской, Новосибирской, Иркутской областей, Красноярского края; в ДФО эпизоотическая активность природных очагов туляремии наиболее интенсивная на территории Республики Саха (Якутия).

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора и деятельности Референс-центра ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора по мониторингу за туляремией.

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. Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н., Куликалова Е.С., Холин А.В., Мазепа А.В., Борзенко М.А., Пичурин Н.Л., Павлович Н.В., Носков А.К., Транквиловский Д.В., Храмов М.В., Дятлов И.А. Множественная лекарственная устойчивость клеток *F. tularensis* subsp. *holarctica*, анализ эпизоотической и эпидемиологической ситуации по туляремии на территории Российской Федерации в 2022 г. и прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 1:37–47. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-37-47.
2. Rossow H., Ollgren J., Hytönen J., Rissanen H., Huitu O., Henttonen H., Kuusi M., Vapalahti O. Incidence and seroprevalence of tularaemia in Finland, 1995 to 2013: regional epidemics with cyclic pattern. *Euro Surveill*. 2015; 20(33):21209. DOI: 10.2807/1560-7917.es2015.20.33.21209.
3. ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. Tularaemia. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2019. Stockholm: ECDC; 2021. [Электронный ресурс]. URL: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Tularaemia%20AER_0.pdf.
4. Демидова Т.Н., Попов В.П., Орлов Д.С., Михайлова Т.В., Мещерякова И.С. Современная эпидемиологическая ситуация по туляремии в Северо-Западном федеральном округе России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; 15(5):14–23. DOI: 10.31631/2073-3046-2016-15-5-14-23.
5. Демидова Т.Н., Рубис Л.В., Семихин А.С., Гурина Е.А., Амирханян А.В., Шеенков Н.В., Горшенко В.В., Бирковская Ю.А. Эпидемиологическая ситуация по туляремии на территории Карелии в настоящее время. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2023; 22(6):175–82. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-4-175-182.
6. Попова А.Ю., Мефодьев В.В., Степанова Т.Ф., Ежлова Е.Б., Дёмина Ю.В., Марченко А.Н. Эпидемиология и профилактика туляремии на эндемичных территориях России. Тюмень; 2016. 316 с.
7. Reintjes R., Dedushaj I., Gjini A., Jorgensen T.R., Cotter B., Lieftucht A., D'Ancona F., Dennis D.T., Kosoy M.A., Mulliqi-Osmani G., Grunow R., Kalaveshi A., Gashi L., Humolli I. Tularaemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. *Emerg. Infect. Dis*. 2002; 8(1):69–73. DOI: 10.3201/eid0801.010131.
8. Grunow R., Kalaveshi A., Kühn A., Mulliqi-Osmani G., Ramadani N. Surveillance of tularaemia in Kosovo, 2001 to 2010. *Euro Surveill*. 2012; 17(28):20217. DOI: 10.2807/ese.17.28.20217-en.
9. Олсуфьев Н.Г. Таксономия, микробиология и лабораторная диагностика возбудителя туляремии. М.: Медицина; 1975. 192 с.
10. Maurin M., Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet. Infect. Dis*. 2016; 16(1):113–24. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00355-2.
11. Svensson K., Bäck E., Eliasson H., Berglund L., Granberg M., Karlsson L., Larsson P., Forsman M., Johansson A. Landscape epidemiology of tularaemia outbreaks in Sweden. *Emerg. Infect. Dis*. 2009; 15(12):1937–47. DOI: 10.3201/eid1512.090487.
12. Hepburn M.J., Simpson A.J.H. Tularaemia: current diagnosis and treatment options. *Expert. Rev. Anti-Infect. Ther*. 2008; 6(2):231–40. DOI: 10.1586/14787210.6.2.231.
13. Tärnvik A., Chu M.C. New approaches to diagnosis and therapy of tularaemia. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2007; 1105:378–404. DOI: 10.1196/annals.1409.017.
14. Кормилицина М.И., Мещерякова И.С., Михайлова Т.В., Добровольский А.А. Полимеразная цепная реакция в реальном времени в лабораторной диагностике туляремии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2015; 3:59–63.
15. Павлов В.М., Козлова И.И., Мокриевич А.Н., Шутко О.Д., Тимофеев В.С., Миронова Р.И., Кузнецова Т.С., Файзуллина Н.М., Кудрявцева Т.Ю., Комбарова Т.И., Дятлов И.А. Характеристика штаммов тулярийного микроба, выделенных от больных людей и мелких грызунов во время эпидемии туляремии в Ханты-Мансийске в 2013 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 2:58–62. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-2-58-62.

References

1. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kulikalova E.S., Kholin A.V., Mazepa A.V., Borzenko M.A., Pichurina N.L., Pavlovich N.V., Noskov A.K., Trankvilevskiy D.V., Khramov M.V., Dyatlov I.A. [Multidrug resistance of *F. tularensis* subsp. *holarctica*, epizootiological and epidemiological analysis of the situation on tularaemia in the Russian Federation in 2022 and forecast for 2023]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; (1):37–47. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-37-47.
2. Rossow H., Ollgren J., Hytönen J., Rissanen H., Huitu O., Henttonen H., Kuusi M., Vapalahti O. Incidence and seroprevalence of tularaemia in Finland, 1995 to 2013: regional epidemics with cyclic pattern. *Euro Surveill*. 2015; 20(33):21209. DOI: 10.2807/1560-7917.es2015.20.33.21209.
3. ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control. Tularaemia. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2019. Stockholm: ECDC; 2021. [Internet]. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Tularaemia%20AER_0.pdf.
4. Demidova T.N., Popov V.P., Orlov D.S., Mikhailova T.V., Meshcheryakova I.S. [Current epidemiological situation on tularaemia in the Northwestern Federal District of Russia]. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2016; 15(5):14–23. DOI: 10.31631/2073-3046-2016-15-5-14-23.
5. Demidova T.N., Rubis L.V., Semikhin A.S., Gurina E.A., Amirkhanyan A.V., Sheenkov N.V., Gorshenko V.V., Birkovskaya Yu.A. [The epidemic situation of tularaemia in Karelia at the present time]. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2023; 22(6):175–82. DOI: 10.31631/2073-3046-2023-22-4-175-182.
6. Popova A.Yu., Mefod'ev V.V., Stepanova T.F., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Marchenko A.N. [Epidemiology and Prevention of Tularaemia in Endemic Areas of Russia]. Tyumen; 2016. 316 p.
7. Reintjes R., Dedushaj I., Gjini A., Jorgensen T.R., Cotter B., Lieftucht A., D'Ancona F., Dennis D.T., Kosoy M.A., Mulliqi-Osmani G., Grunow R., Kalaveshi A., Gashi L., Humolli I. Tularaemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. *Emerg. Infect. Dis*. 2002; 8(1):69–73. DOI: 10.3201/eid0801.010131.
8. Grunow R., Kalaveshi A., Kühn A., Mulliqi-Osmani G., Ramadani N. Surveillance of tularaemia in Kosovo, 2001 to 2010. *Euro Surveill*. 2012; 17(28):20217. DOI: 10.2807/ese.17.28.20217-en.
9. Olsuf'ev N.G. [Taxonomy, Microbiology and Laboratory Diagnosis of Tularaemia Agent]. Moscow: "Medicine"; 1975. 192 p.
10. Maurin M., Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet. Infect. Dis*. 2016; 16(1):113–24. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00355-2.
11. Svensson K., Bäck E., Eliasson H., Berglund L., Granberg M., Karlsson L., Larsson P., Forsman M., Johansson A. Landscape epidemiology of tularaemia outbreaks in Sweden. *Emerg. Infect. Dis*. 2009; 15(12):1937–47. DOI: 10.3201/eid1512.090487.
12. Hepburn M.J., Simpson A.J.H. Tularaemia: current diagnosis and treatment options. *Expert. Rev. Anti-Infect. Ther*. 2008; 6(2):231–40. DOI: 10.1586/14787210.6.2.231.

13. Tärnvik A., Chu M.C. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1105:378–404. DOI: 10.1196/annals.1409.017.

14. Kormilitsina M.I., Meshcheryakova I.S., Mikhailova T.V., Dobrovolsky A.A. [Real-time polymerase chain reaction in the laboratory diagnosis of tularemia]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2015; (3):59–63.

15. Pavlov V.M., Kozlova I.I., Mokrievich A.N., Shutko O.D., Timofeev V.S., Mironova R.I., Kuznetsova T.S., Faizullina N.M., Kudryavtseva T.Yu., Kombarova T.I., Dyatlov I.A. [Characteristics of tularemia agent strains isolated from patients and small rodents during tularemia epidemic in Khanty-Mansiisk in 2013]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2015; (2):58–62. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-2-58-62.

Authors:

Kudryavtseva T.Yu., Mokrievich A.N., Khramov M.V., Dyatlov I.A. State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology. 24, Obolensk, 142279, Russian Federation. E-mail: info@obvolensk.org.

Popov V.P. Plague Control Center. 4, Musorgsky St., Moscow, 127490, Russian Federation. E-mail: apc-rpn@apc-rpn.ru.

Kulikalova E.S., Kholin A.V., Mazepa A.V., Borzenko M.A. Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russian Federation. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

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

Об авторах:

Кудрявцева Т.Ю., Мокриевич А.Н., Храмов М.В., Дятлов И.А. Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии. Российская Федерация, 142279, р.п. Оболенск, Территория «Квартал А», 24. E-mail: info@obvolensk.org.

Попов В.П. Противочумный центр. Российская Федерация, 127490, Москва, ул. Мусоргского, 4. E-mail: apc-rpn@apc-rpn.ru.

Куликалова Е.С., Холин А.В., Мазепа А.В., Борзенко М.А. Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока. Российская Федерация, 664047, Иркутск, ул. Трилиссера, 78. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

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

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-30-36

УДК 616.98:587.833(470)

О.В. Малецкая¹, А.С. Волынкина¹, Л.И. Шапошникова¹, В.В. Петровская¹, О.Н. Скударева²,
М.А. Журавель¹, Я.В. Лисицкая¹, Т.В. Таран¹, Н.Ф. Василенко¹, Д.А. Прислегина¹,
Е.А. Манин¹, А.Н. Куличенко¹

Крымская геморрагическая лихорадка в мире. Эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 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 представлены ситуация по Крымской геморрагической лихорадке (КГЛ) в мире и анализ эпидемиологической и эпизоотологической обстановки в 2023 г. в Российской Федерации. Число заболеваний КГЛ (26 случаев) в России в 2,3 раза меньше, чем в 2022 г., и на 71,6 % ниже среднесуточных значений (в 2013–2022 гг. – в среднем 88,8 случая в год), летальность (8 %) выше средней многолетней в 2,4 раза (3,3 %). Эпидемически значимый показатель численности основного переносчика вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) – клещей *Hyalomma marginatum* – в апреле в точках долговременного наблюдения был в 5 раз выше порогового значения (индекс обилия на крупном рогатом скоте – 15,5). Впервые зарегистрированы по одному случаю заболевания КГЛ на новой эпидемически активной территории – в Ботлихском и Новолакском районах Республики Дагестан. Впервые в Запорожской области у клещей *H. marginatum* и *Rhipicephalus rossicus* выявлена РНК вируса ККГЛ. На территории России в 2023 г. маркеры вируса ККГЛ обнаружены в 0,67–18,27 % проб, циркулировали варианты вируса ККГЛ генетической линии Европа-1. В соответствии с прогнозом в 2024 г. вероятен рост заболеваемости КГЛ на юге европейской части Российской Федерации. Даны рекомендации по проведению профилактических мероприятий.

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

Корреспондирующий автор: Малецкая Ольга Викторовна, e-mail: stavnipchi@mail.ru.

Для цитирования: Малецкая О.В., Волынкина А.С., Шапошникова Л.И., Петровская В.В., Скударева О.Н., Журавель М.А., Лисицкая Я.В., Таран Т.В., Василенко Н.Ф., Прислегина Д.А., Манин Е.А., Куличенко А.Н. Крымская геморрагическая лихорадка в мире. Эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:30–36. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-30-36

Поступила 15.02.2024. Отправлена на доработку 21.02.2024. Принята к публ. 01.03.2024.

O.V. Maletskaya¹, A.S. Volynkina¹, L.I. Shaposhnikova¹, V.V. Petrovskaya¹, O.N. Skudareva²,
M.A. Zhuravel¹, Ya.V. Lisitskaya¹, T.V. Taran¹, N.F. Vasilenko¹, D.A. Prislegina¹,
E.A. Manin¹, A.N. Kulichenko¹

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in the World. Epidemiological and Epizootiological Situation in the Russian Federation in 2023 and Forecast for 2024

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 features the situation on Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in the world and the analysis of the epidemiological and epizootiological situation in the Russian Federation in 2023. The number of CCHF cases (26) in Russia was 2.3 times less than in 2022, and 71.6 % lower than the long-term average (in 2013–2022 – an average of 88.8 cases per year, mortality (8 %) is 2.4 times higher than the long-term average (3.3 %). The epidemically significant indicator of the abundance of the main vector of the CCHF virus, ticks *Hyalomma marginatum*, was 5 times higher than the threshold value (abundance index for cattle – 15.5) at long-term observation points in April. For the first time, one case of CCHF disease was registered in a new epidemically active territory – in the Botlikh and Novolaksky districts of the Republic of Dagestan. For the first time in the Zaporozhye Region, RNA of the CCHF virus was detected in ticks *H. marginatum* and *Rhipicephalus rossicus*. Markers of CCHF virus were found in 0.67–18.27 % of samples, CCHF virus variants of the genetic line Europe 1 were circulating on the territory of Russia in 2023. According to the forecast of the epidemic situation for 2024, CCHF morbidity is likely to increase in the south of the European part of Russia. The recommendations for undertaking preventive measures have been provided.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, epidemiological situation, epizootiological 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: Olga V. Maletskaya, e-mail: stavnipchi@mail.ru.

Citation: Maletskaya O.V., Volynkina A.S., Shaposhnikova L.I., Petrovskaya V.V., Skudareva O.N., Zhuravel M.A., Lisitskaya Ya.V., Taran T.V., Vasilenko N.F., Prislegina D.A., Manin E.A., Kulichenko A.N. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in the World. Epidemiological and Epizootiological Situation in the Russian Federation in 2023 and Forecast for 2024. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; 1:30–36. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-30-36

Received 15.02.2024. Revised 21.02.2024. Accepted 01.03.2024.

Maletskaya O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3003-4952>
 Volynkina A.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5554-5882>
 Shaposhnikova L.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3207-6742>
 Petrovskaya V.V., ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5714-4998>
 Lisitskaya Ya.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0025-1793>

Taran T.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8070-0706>
 Vasilenko N.F., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7054-1302>
 Prislegina D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9522-129X>
 Manin E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8163-7844>
 Kulichenko A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) – зоонозная природно-очаговая инфекционная болезнь, вызываемая вирусом Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ). В соответствии с МКБ-10 КГЛ (вызванная вирусом Конго) кодируется как A98.0 [1]. Болезнь характеризуется преимущественно трансмиссивным и контактным механизмами передачи возбудителя. Основным резервуар и переносчик вируса ККГЛ – клещ *Hyalomma marginatum* [2, 3]. Природный очаг КГЛ в Российской Федерации расположен в ареале этого клеща на территории 12 субъектов Южного и Северо-Кавказского федеральных округов (ЮФО и СКФО). В настоящее время РНК вируса ККГЛ обнаружена у клеща *H. marginatum* и в других объектах окружающей среды, собранных на территории Ставропольского края, Ростовской области, Республики Калмыкия, Волгоградской и Астраханской областей, республик Дагестан, Ингушетия, Крым, Карачаево-Черкесской и Кабардино-Балкарской республик, Республики Адыгея и Краснодарского края. Случаи заболевания КГЛ с местным заражением этой инфекцией регистрируются ежегодно или периодически в восьми первых (из названных выше) субъектах Российской Федерации.

Цель обзора – дать характеристику распространения КГЛ в мире, анализ эпидемической ситуации в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз заболеваемости в России на 2024 г.

Случаи данного заболевания ежегодно регистрируются на эндемичной территории Африки, Азии, Юго-Восточной Европы [4–14]. По данным сетевых ресурсов, в 2023 г. заболевания КГЛ зарегистрированы в Индии – 3 случая (2 летальных) [15], Намибии – 1 (летальный) [16], Сенегале – 8 (3 летальных) [17],

Северной Македонии – 3 (1 летальный) [18], Пакистане – 49 (16 летальных) [19], Мавритании – 2 (1 летальный) [20], Казахстане – 53, Грузии – 9 [21], Турции – 41 (2 летальных) [22], Иране – 60 (3 летальных) [23], Афганистане – 1115 (105 летальных) [24], Ираке – 505 (64 летальных) [25].

Эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации. В последние десять лет самая высокая заболеваемость в России была в 2015, 2016 и 2019 гг., когда зарегистрировано соответственно 139, 162 и 134 случая заболевания (рисунок).

В 2023 г. выявлено 26 случаев заболевания КГЛ, из которых 25 – с заражением на территории природного очага КГЛ в Российской Федерации и 1 случай – завозной в Москву из Грузии (летальный). Число заразившихся в 2023 г. в России в 2,3 раза меньше, чем в 2022 г. (59 случаев), и на 71,6 % ниже среднесноголетних значений (в 2013–2022 гг. – в среднем 88,8 случая в год). Эпидемические проявления КГЛ выявлены в шести субъектах ЮФО и СКФО. Заболевания регистрировали преимущественно в Ставропольском крае (10 случаев) и Ростовской области (6 случаев, 1 летальный). Кроме того, 5 случаев КГЛ (1 летальный) выявлено в Республике Дагестан и по 2 случая – в Республике Калмыкия и Астраханской области. Продолжается расширение эпидемически активной территории природного очага КГЛ. Так, в 2023 г. впервые зарегистрировано по 1 случаю заболевания КГЛ в Ботлихском и Новолакском районах Республики Дагестан.

Зарегистрированное в 2023 г. число заболеваний КГЛ ниже среднесноголетних значений в Ростовской области – в 6,6 раза (среднее – 39,6 случая/год), Республике Калмыкия – в 4,5 раза (9,0 случая/год), Ставропольском крае – в 2,7 раза (27,7 случая/год).



Регистрация числа случаев заболевания КГЛ в Российской Федерации в 2014–2023 гг.

Dynamics of CCHF incidence in the Russian Federation in 2014–2023

В Республике Дагестан и Астраханской области число заболеваний соответствует среднесезонным значениям – 4,1 и 3,1 случая/год соответственно.

Показатель заболеваемости в 2023 г. наиболее высоким был в Республике Калмыкия – 0,75 ‰, Ставропольском крае – 0,34 ‰ и Астраханской области – 0,21 ‰.

Летальность в 2023 г. в целом по России составила 8 % (местные случаи КГЛ), зарегистрировано 2 летальных исхода (средняя летальность в 2013–2022 гг. – 3,3 %).

Первый больной (по дате заболевания) зарегистрирован в 1-й декаде апреля в Ставропольском крае (с. Степное Степновского района). В апреле выявлено 8 % случаев заболевания от общего числа, зарегистрированных в 2023 г., пик пришелся на май и июнь – 44 и 32 % соответственно, в июле и августе выявлено 12 и 4 % случаев заболевания соответственно. Последний случай КГЛ зарегистрирован в 3-й декаде августа в Ростовской области (х. Арпачин Багаевского района).

КГЛ у больных регистрировали во всех возрастных группах, чаще среди лиц 50–59 лет и 60 лет и старше – 24 и 32 % от общего числа случаев заболевания соответственно. В Республике Дагестан выявлен один случай КГЛ у ребенка в возрасте 13 лет.

В профессиональном составе лиц с КГЛ преобладали безработные (40 %) и владельцы индивидуального поголовья сельскохозяйственных животных (20 %), а также лица, занятые в сельском хозяйстве: механизаторы, разнорабочие сельхозпредприятий, чабаны (20 %).

Инфицирование людей в большинстве случаев происходило при реализации трансмиссивного механизма передачи вируса ККГЛ (80 % случаев), в том числе при укусе клеща (64 %) и при контакте с ним (16 %) (снятие незащищенными руками, раздавливание, напознание), что происходило при уходе за сельскохозяйственными животными, выполнении сельскохозяйственных работ, нахождении в природных биотопах. В 20 % случаев путь заражения не установлен.

Анализ клинических проявлений КГЛ (местное заражение) показал, что у 72 % больных наблюдалась клиническая форма без геморрагических проявлений. Преобладающей была среднетяжелая форма течения болезни (76 % от всех случаев заболевания), доля случаев тяжелого течения болезни составила 24 %. В одном случае зарегистрирована микст-инфекция КГЛ в сочетании с COVID-19, заболевание закончилось выздоровлением. Все случаи заболевания подтверждены лабораторно.

Количество лиц, обратившихся в медицинские организации по поводу укусов клещей, по состоянию на 3-ю декаду сентября 2023 г. составило 23229, в том числе 9040 детей, при этом общее количество обратившихся на 9,5 % ниже, а количество обратившихся детей до 14 лет на 17,8 % больше, чем за ана-

логичный период 2022 г. (25670 укушенных, в т.ч. 7671 ребенок).

Эпизоотологическое обследование природного очага КГЛ. Погодно-климатические условия зимнего периода 2022/23 г. на территории распространения основного переносчика вируса ККГЛ в Российской Федерации – *H. marginatum* – сохранились в пределах температурного оптимума для переживания неблагоприятных условий в период зимней диапаузы иксодового клеща. В точках долговременного наблюдения (восточные районы Ставропольского края – Нефтекумский, Левокумский, Курский) среднесезонная температура воздуха в декабре 2022 г. составила +0,9 °C; в январе 2023 г. – плюс 1,9 °C, в феврале – минус 0,8 °C. Средняя температура зимних месяцев 2022/23 г. составила +0,7 °C (+3,1 °C в 2021/22 г., –0,3 °C в 2020/21 г. и +3,0 °C в 2019/20 г.).

Среднесезонная температура воздуха весной 2023 г. составляла +10,0 °C в марте, +14,4 °C в апреле, +19,8 °C в мае. За аналогичный период 2022 г. температура воздуха была +3,3 °C в марте, +13,7 °C в апреле и +14,6 °C в мае.

Повышение среднесуточных температур воздуха до уровня, необходимого для активизации имаго *H. marginatum*, в 2023 г. произошло во 2-й декаде марта, когда на протяжении 5 дней была отмечена оптимальная для активизации температура – от +9,0 до +15,5 °C, без осадков в виде снега. В апреле установилась стабильно теплая, сухая погода: дневные температуры воздуха достигали +23,0 °C (минимальные – от +8,0 до +12,0 °C), ночные – в пределах от +9,0 до +17,0 °C (минимальные – от +4,0 до +7,0 °C не более трех дней подряд, что не могло повлиять на снижение активности клещей в условиях уже прогретой почвы).

Активизация имаго *H. marginatum* произошла на 10 дней раньше, чем в 2022 г. (в конце 3-й декады марта – в начале 1-й декады апреля). На стационарных точках наблюдения в апреле индекс встречаемости взрослых особей *H. marginatum* на крупном рогатом скоте (КРС) составил 100 %, индекс обилия – 15,5. Эпидемически значимый показатель численности основного переносчика вируса ККГЛ был превышен в 5 раз.

По результатам эпизоотологического мониторинга стационарных точек Ставропольского края в весенний период иксодовые клещи представлены следующими видами: *H. marginatum*, *H. scupense*, *Dermacentor marginatus*, *D. reticulatus*, *Rhipicephalus rossicus*, *Rh. sanguineus*, *Haemaphysalis punctata*, *Boophilus annulatus*.

Доминирующим видом в ранневесенний период и зимой отмечен однохозяинный паразит КРС – *H. scupense*, в апреле – *H. marginatum*, в поздневесенний – летний период доминирующим был однохозяинный паразит КРС – *B. annulatus*, что соответствует фенологии этих видов клещей. Остальные виды иксодид в условиях полупустынных ландшафтов восточного Ставрополья не являются многочисленными.

Результаты лабораторного анализа. На базе лабораторий противочумных учреждений и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в субъектах ЮФО, СКФО в 2023 г. методами ИФА и ПЦР на наличие антигена и РНК вируса ККГЛ исследовано 4117 проб иксодовых клещей, выявлено 97 положительных (2,36 %) проб (в 2013–2022 гг. доля положительных пулов иксодовых клещей в среднем составляла 3,33 %). В 2023 г. доля положительных проб по сравнению со средним показателем за последние десять лет увеличилась в Ставропольском крае до 7,78 % (в 2013–2022 гг. – 4,88 %).

В ряде регионов доля положительных среди исследованных проб снизилась по сравнению со средним показателем за последние десять лет: в Астраханской области – до 2,54 % (в 2013–2022 гг. – 7,63 %), Республике Калмыкия – до 0,67 % (в 2013–2022 гг. – 4,03 %), Ростовской области – до 18,27 % (в 2013–2022 гг. – 22,54 %).

В 2023 г. пробы иксодовых клещей, содержащие маркеры вируса ККГЛ, не выявлены на территории Кабардино-Балкарской Республики, Краснодарского края, республик Адыгея, Крым, Ингушетия, Дагестан, Северная Осетия – Алания.

Впервые в Запорожской области при эпизоотологическом обследовании данной территории выявлены положительные на наличие РНК вируса ККГЛ пулы клещей, собранные в мае с мелкого рогатого скота (МРС) в с. Спасское Мелитопольского района (1 пул – *H. marginatum*, 6 особей) и с. Райновка Бердянского района (2 пула – по 4 особи *Rh. rossicus* и *H. marginatum*).

Молекулярно-генетический мониторинг популяции вируса ККГЛ в Российской Федерации. На базе Референс-центра по мониторингу за возбудителем ККГЛ проведено фрагментное и полногеномное секвенирование 30 РНК-изолятов вируса ККГЛ, выявленных в образцах клинического материала от больных КГЛ (16 проб) и пулах иксодовых клещей (14 пробы), собранных на территории Ставропольского края, Ростовской, Астраханской областей, республик Дагестан и Калмыкия, Москвы (заносной случай КГЛ из Грузии) в 2023 г. Установлено, что на территории Российской Федерации в 2023 г. циркулировали варианты вируса ККГЛ генетической линии Европа-1. В пределах генотипа Европа-1 выявлены генетические варианты VaVaVa (21 РНК-изолят, 72,4 %), VbVbVb (5 РНК-изолятов, 17,2 %), VaVbVa (3 РНК-изолята, 10,3 %). Штаммы вируса ККГЛ генетической линии Европа-1 широко распространены на территории юга европейской части России и вызывают 99,0 % случаев заболевания КГЛ в России.

Вирус ККГЛ, выделенный из суспензии клещей *H. marginatum* в Запорожской области, также принадлежал к генетической линии Европа-1, геноварианту Va, доминирующему на территории Российской Федерации.

РНК-изолят вируса ККГЛ из образцов секционного материала умершего в Москве (инфицирование

на территории Грузии) принадлежал к новой генетической подгруппе в пределах генетической линии Европа-1, наиболее близкой к группе штаммов из Турции.

Акарицидные обработки в субъектах ЮФО и СКФО проведены в период с марта по октябрь 2023 г. во всех субъектах Российской Федерации, эндемичных по КГЛ. В Ростовской области, Краснодарском крае, Кабардино-Балкарской Республике и Республике Ингушетия объемы обработок КРС были выше запланированных в 1,7 (Ингушетия) – 3,6 (Ростовская область) раза. Объемы обработок МРС превысили запланированные объемы в Ростовской области, Кабардино-Балкарской Республике и Республике Ингушетия в 1,5 (Ингушетия) – 2,3 (Ростовская область) раза. Превышение реальных объемов обработок сельскохозяйственных животных над запланированными связано с необходимостью их повторного проведения, в том числе в зависимости от эпизоотической ситуации по другим инфекционным болезням животных, возбудители которых передаются членистоногими. Обращают внимание самые низкие показатели выполнения плана противоклещевых обработок сельскохозяйственных животных в Республике Крым, где периодически регистрируются случаи заболевания людей КГЛ, – 36,4 % КРС и 30,4 % МРС, и в Краснодарском крае – 64,0 % КРС и 51,0 % МРС.

Акарицидные обработки природных биотопов на эндемичных территориях в обязательном порядке проводят для подавления или резкого снижения численности популяций клещей с целью защиты населения от их нападения. В 7 субъектах ЮФО и СКФО (Ростовская область, Республика Крым, Ставропольский край, Республика Адыгея, Кабардино-Балкарская и Карачаево-Черкесская республики, Республика Ингушетия) в период с марта по октябрь 2023 г. полностью охвачены обработками все запланированные площади. Барьерные обработки в запланированных объемах проведены на территории 7 субъектов Российской Федерации (Ростовская область, Ставропольский край, республики Адыгея, Ингушетия, Карачаево-Черкесская Республика, Республика Дагестан, Волгоградская область). В Кабардино-Балкарской Республике план выполнен только на 38,0 %. В 5 субъектах (Краснодарский край, Республика Северная Осетия – Алания, Чеченская Республика, Республика Калмыкия, Астраханская область) проведение акарицидных обработок природных биотопов и барьерных обработок на 2023 г. не было запланировано, хотя в Республике Калмыкия и Астраханской области ежегодно регистрируются заболевания людей и подтверждается эпизоотическая активность территории по КГЛ.

Таким образом, в 2023 г. в Российской Федерации число зарегистрированных случаев КГЛ в 2,4 раза меньше, чем в 2022 г., и на 71,6 % ниже среднегодовых значений. Заболевания преимущественно

регистрировали в Ставропольском крае и Ростовской области – 64 % от всех выявленных случаев, также эпидемические проявления КГЛ отмечены в республиках Дагестан, Калмыкия и в Астраханской области, где заболеваемость регистрируется ежегодно. В 2023 г. впервые выявлены по одному случаю заболевания КГЛ на новой эпидемически активной территории – в Ботлихском и Новоласком районах Республики Дагестан.

На стационарных точках долговременного наблюдения за природным очагом КГЛ в апреле 2023 г. эпидемически значимый показатель численности основного переносчика вируса ККГЛ превышен в 5 раз, а индекс встречаемости взрослых особей *H. marginatum* на КРС составил 100 %, индекс обилия – 15,5. И хотя доля положительных проб исследованного материала снизилась относительно среднесезонных данных, в 0,67–18,27 % проб обнаружены маркеры вируса ККГЛ.

Несмотря на то, что СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (пп. 1540–1555), ежегодными письмами Руководителя Роспотребнадзора «Об эпидемиологической ситуации по КГЛ в Российской Федерации» обращено особое внимание на проведение профилактических мероприятий по КГЛ, первоочередными из которых являются противоклещевые обработки природных биотопов и сельскохозяйственных животных, а Референс-центр ежегодно в управления Роспотребнадзора по субъектам ЮФО и СКФО направляет рекомендации по профилактике КГЛ на эндемичной территории, в некоторых субъектах отмечено невыполнение плана акарицидных обработок сельскохозяйственных животных (Республика Крым и Краснодарский край), а выполнение противоклещевых обработок природных биотопов, в том числе барьерных обработок, не планировали (Краснодарский край, Республика Северная Осетия – Алания, Чеченская Республика, Республика Калмыкия, Астраханская область). Невыполнение противоклещевых обработок снижает эффективность комплекса профилактических мероприятий в отношении КГЛ и может способствовать росту заболеваемости этой инфекцией.

Прогноз заболеваемости КГЛ на 2024 г. В связи с установившимися для переживания клещами *H. marginatum* диапазоны оптимальными погодноклиматическими условиями зимнего периода на территории стационарных точек наблюдения в природном очаге КГЛ, а также продолжающейся подтвержденной циркуляцией вируса ККГЛ на территории природного очага КГЛ в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в эпидсезон 2024 г., показатели численности основного переносчика вируса ККГЛ – *H. marginatum*, вероятно, сохранятся на уровне среднесезонных. Постоянная регистрация случаев заболевания КГЛ, преобладание тяжелой и средней тяжести форм течения болезни, продолжающееся расширение эпидемически активной

территории природного очага КГЛ свидетельствуют о продолжении в 2024 г. неблагоприятной эпидемиологической обстановки по КГЛ на юге европейской части Российской Федерации с возможным ростом заболеваемости.

Следует отметить возможность эпидемических проявлений КГЛ в Запорожской области в связи с выявлением на территории Мелитопольского и Бердянского районов циркуляции вируса ККГЛ генетической линии Европа-1, геноварианта VaVaVa, доминирующего на территории Российской Федерации.

На эндемичной по КГЛ территории Российской Федерации необходимо обратить внимание на эффективное планирование профилактических мероприятий в 2024 г., прежде всего на проведение акарицидных обработок сельскохозяйственных животных и природных биотопов с использованием высокоэффективных инсектоакарицидов в ранневесенний период (март – апрель). Во всех субъектах ЮФО и СКФО, расположенных на территории природного очага КГЛ, необходимо обеспечить готовность медицинского персонала к раннему выявлению больных КГЛ и готовность медицинских организаций к своевременному оказанию им квалифицированной помощи.

Информационно-разъяснительную работу следует активизировать не только среди лиц, трудовая деятельность которых связана с уходом за сельскохозяйственными животными и работой в открытых биотопах, но и среди всего населения, проживающего на эндемичной по КГЛ территории.

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. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра. [Электронный ресурс]. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=471> (дата обращения 13.01.2024).
2. Онищенко Г.Г., Куличенко А.Н., редакторы. Крымская геморрагическая лихорадка. Воронеж: ООО «Фаворит»; 2018. 288 с.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Guo R., Shen S., Zhang Y., Shi J., Su Z., Liu D., Liu J., Yang J., Wang Q., Hu Z., Zhang Y., Deng F. A new strain of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolated from Xinjiang, China. *Virol. Sin.* 2017; 32(1):80–8. DOI: 10.1007/s12250-016-3936-9.

8. ECDC. Rapid risk assessment: Crimean-Congo haemorrhagic fever in Spain, 9 September 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-crimean-congo-haemorrhagic-fever-spain-9-september-2016>.
9. Chinikar S., Shah-Hosseini N., Bouzari S., Shokrgozar M.A., Mostafavi E., Jalali T., Khakifirooz S., Groschup M.H., Niedrig M. Assessment of recombination in the S-segment genome of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Iran. *J. Arthropod Borne Dis.* 2015; 10(1):12–23.
10. Farhadpour F., Telmadarraiy Z., Chinikar S., Akbarzadeh K., Moemenbellah-Fard M.D., Faghihi F., Fakoorziba M.R., Jalali T., Mostafavi E., Shahhosseini N., Mohammadian M. Molecular detection of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in ticks collected from infested livestock populations in a New Endemic Area, South of Iran. *Trop. Med. Int. Health.* 2016; 21(3):340–7. DOI: 10.1111/tmi.12667.
11. Kautman M., Tiar G., Papa A., Široký P. AP92-like Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in *Hyalomma aegyptium* ticks, Algeria. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(2):354–6. DOI: 10.3201/eid2202.151528.
12. Leblebicioglu H., Ozaras R., Irmak H., Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. *Antiviral Res.* 2016; 126:21–34. DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.12.003.
13. 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.
14. Qidwai W. Crimean-Congo haemorrhagic fever: an emerging public health care challenge in Pakistan. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2016; 26(2):81–2.
15. Patel A.A., Dalal Y.D., Parikh A., Gandhi R., Shah A. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An emerging viral infection in India, revisited and lessons learned. *Cureus.* 2023; 15(8):e43315. DOI: 10.7759/cureus.43315.
16. Outbreak of tick-borne hemorrhagic fever kills one person in Namibia. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2023-05-24/outbreak-of-tick-borne-hemorrhagic-fever-kills-one-person-in-namibia> (дата обращения 13.02.2024).
17. Weekly bulletin on outbreaks and other emergencies: Week 41: 09 October – 15 October 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/report/ethiopia/weekly-bulletin-outbreaks-and-other-emergencies-week-41-09-october-15-october-2023-data-reported-1700-15-october-2023> (дата обращения 13.02.2024).
18. North Macedonia reports 3rd Crimean-Congo hemorrhagic fever case. [Электронный ресурс]. URL: <https://outbreaknewstoday.com/north-macedonia-reports-3rd-crimean-congo-hemorrhagic-fever-case-46717> (дата обращения 13.02.2024).
19. Crimean-Congo hemorrhagic fever infects health workers in Pakistan outbreak. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cidrap.umn.edu/viral-hemorrhagic-fever/crimean-congo-hemorrhagic-fever-infects-health-workers-pakistan-outbreak> (дата обращения 13.02.2024).
20. Outbreaks and Emergencies Bulletin, Week 37: 11–17 September 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.afro.who.int/countries/mauritania/publication/outbreaks-and-emergencies-bulletin-week-37-11-17-september-2023> (дата обращения 13.02.2024).
21. Перечень инфекционных болезней и стран, в которых отмечено эпидемиологическое неблагополучие по болезням, в отношении которых необходимо осуществлять санитарно-карантинный контроль в пунктах пропуска через государственную границу Российской Федерации на 29.12.2023 года. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/528/eoyxkhs056jdr2scxzcvr29jj769v261/29.12.23-epid.obstanovka.pdf> (дата обращения 27.02.2024).
22. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey (Corum). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fitfortravel.nhs.uk/news/newsdetail.aspx?id=24501> (дата обращения 13.02.2024).
23. Iran reports dozens of Crimean-Congo hemorrhagic fever cases: Local media. [Электронный ресурс]. URL: <https://outbreaknewstoday.com/iran-reports-dozens-of-crimean-congo-hemorrhagic-fever-cases-local-media-86249> (дата обращения 13.02.2024).
24. Afghanistan: Infectious Disease Outbreaks – Epidemiological week № 39, 2023 (24–30 Sep. 2023). [Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/report/afghanistan/afghanistan-infectious-disease-outbreaks-epidemiological-week-39-2023-24-30-sep-2023-situation-report-39> (дата обращения 13.02.2024).
25. Iraq records 64 Congo fever deaths in 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rudaw.net/english/middleeast/iraq/310820232> (дата обращения 13.02.2024).
2. Onishchenko G.G., Kulichenko A.N., editors. [Crimean Hemorrhagic Fever]. Voronezh: LLC “Favorit”; 2018. 288 с.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Guo R., Shen S., Zhang Y., Shi J., Su Z., Liu D., Liu J., Yang J., Wang Q., Hu Z., Zhang Y., Deng F. A new strain of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolated from Xinjiang, China. *Virol. Sin.* 2017; 32(1):80–8. DOI: 10.1007/s12250-016-3936-9.
8. ECDC. Rapid risk assessment: Crimean-Congo haemorrhagic fever in Spain, 9 September 2016. [Internet]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-crimean-congo-haemorrhagic-fever-spain-9-september-2016>.
9. Chinikar S., Shah-Hosseini N., Bouzari S., Shokrgozar M.A., Mostafavi E., Jalali T., Khakifirooz S., Groschup M.H., Niedrig M. Assessment of recombination in the S-segment genome of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Iran. *J. Arthropod Borne Dis.* 2015; 10(1):12–23.
10. Farhadpour F., Telmadarraiy Z., Chinikar S., Akbarzadeh K., Moemenbellah-Fard M.D., Faghihi F., Fakoorziba M.R., Jalali T., Mostafavi E., Shahhosseini N., Mohammadian M. Molecular detection of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in ticks collected from infested livestock populations in a New Endemic Area, South of Iran. *Trop. Med. Int. Health.* 2016; 21(3):340–7. DOI: 10.1111/tmi.12667.
11. Kautman M., Tiar G., Papa A., Široký P. AP92-like Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in *Hyalomma aegyptium* ticks, Algeria. *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(2):354–6. DOI: 10.3201/eid2202.151528.
12. Leblebicioglu H., Ozaras R., Irmak H., Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: Current status and future challenges. *Antiviral Res.* 2016; 126:21–34. DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.12.003.
13. 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.
14. Qidwai W. Crimean-Congo haemorrhagic fever: an emerging public health care challenge in Pakistan. *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2016; 26(2):81–2.
15. Patel A.A., Dalal Y.D., Parikh A., Gandhi R., Shah A. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An emerging viral infection in India, revisited and lessons learned. *Cureus.* 2023; 15(8):e43315. DOI: 10.7759/cureus.43315.
16. An outbreak of tick-borne hemorrhagic fever has killed one person in Namibia. (Cited 13 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://www.bloomberg.com/news/articles/2023-05-24/outbreak-of-tick-borne-hemorrhagic-fever-kills-one-person-in-namibia>.
17. Weekly bulletin on outbreaks and other emergencies: Week 41: 09 October – 15 October 2023. (Cited 13 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://reliefweb.int/report/ethiopia/weekly-bulletin-outbreaks-and-other-emergencies-week-41-09-october-15-october-2023-data-reported-1700-15-october-2023>.
18. North Macedonia reports the 3rd case of Crimean-Congolese hemorrhagic fever. (Cited 13 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://outbreaknewstoday.com/north-macedonia-reports-3rd-crimean-congo-hemorrhagic-fever-case-46717>.
19. Crimean-Congo hemorrhagic fever infects health care workers during an outbreak in Pakistan. (Cited 13 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://www.cidrap.umn.edu/viral-hemorrhagic-fever/crimean-congo-hemorrhagic-fever-infects-health-workers-pakistan-outbreak>.
20. Outbreaks and Emergencies Bulletin, Week 37: 11–17 September 2023. (Cited 13 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://www.afro.who.int/countries/mauritania/publication/outbreaks-and-emergencies-bulletin-week-37-11-17-september-2023>.
21. [List of infectious diseases and countries in which epidemiological problems have been noted for diseases for which it is necessary to carry out sanitary and quarantine control at checkpoints across the state border of the Russian Federation as of December 29, 2023]. (Cited 27 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/528/eoyxkhs056jdr2scxzcvr29jj769v261/29.12.23-epid.obstanovka.pdf>.

References

1. [ICD-10 – International Classification of Diseases, 10th revision]. (Cited 13 Jan 2024). [Internet]. Available from: <https://mkb-10.com/index.php?pid=471>.

22. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey (Corum). [Internet]. (Cited 13 Feb 2024). Available from: <https://www.fitfortravel.nhs.uk/news/newsdetail.aspx?id=24501>.

23. Iran reports dozens of cases of Crimean-Congo hemorrhagic fever: Local media. (Cited 13 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://outbreaknewstoday.com/iran-reports-dozens-of-crimean-congo-hemorrhagic-fever-cases-local-media-86249>.

24. Afghanistan: Infectious Disease Outbreaks – Epidemiological week #39, 2023 (24–30 Sep 2023). (Cited 13 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://reliefweb.int/report/afghanistan/afghanistan-infectious-disease-outbreaks-epidemiological-week-39-2023-24-30-sep-2023-situation-report-39>.

25. Iraq records 64 Congo fever deaths in 2023. (Cited 13 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://www.rudaw.net/english/middleeast/iraq/310820232>.

Authors:

Maletskaia O.V., Volynkina A.S., Shaposhnikova L.I., Petrovskaya V.V., Zhuravel' M.A., Lisitskaya Ya.V., Taran T.V., Vasilenko N.F., Prislegina D.A., Manin E.A., Kulichenko A.N. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

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

Об авторах:

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

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: 10.21055/0370-1069-2024-1-37-47

УДК 616.98:579.842.23(575.3)

А.Н. Матросов¹, З.Г. Гулмахмадзода², М.Х. Тиллоева², К.С. Марцоха¹, А.А. Слудский¹, Э.Р. Кудратов²,
А.М. Поршаков¹, С.П. Муродов², О.Д. Назарова², Е.В. Куклев¹, И.Н. Шарова¹, М.А. Макашова¹,
А.С. Абдрашитова¹, Е.А. Михеева¹, Д.Т. Токаев², А.Ш. Амонов², Н.Г. Каримов², О.Ф. Умаров²,
М.Г. Гиесиддинзода², Е.Н. Кондратьев¹, А.Г. Селенина¹

Оценка современного состояния Гиссарского высокогорного природного очага чумы в Республике Таджикистан

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

²ГУ «Республиканский центр по борьбе с карантинными заболеваниями» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан

Обзор посвящен обсуждению результатов исследований в Гиссарском высокогорном природном очаге чумы на территории Республики Таджикистан в 2015–2023 гг. Регулярное исследование в очаге проводилось в 1970–1991 гг. По его результатам основным носителем возбудителя чумы является арчовая полевка, в популяции которой устойчиво циркулировал штамм неосновного центральноазиатского подвида (0.РЕ4) возбудителя чумы гиссарского биовара (0.РЕ4h), считающегося авирулентным для человека. За этот период в очаге выделено 853 штамма, из которых 799 (93,7 %) пришлось на долю арчовой полевки и ее блох. Второстепенные носители – серебристая полевка, малая лесная мышь и серый хомячок – вовлекались в эпизоотии редко. Особое положение в очаге занимает красный сурок, имеющий эпидемиологическое значение в связи с его промыслом местным населением. Социально-политические явления в конце XX – начале XXI столетия обусловили длительный перерыв в работе Таджикской противочумной станции. В 2008 г. станция преобразована в Республиканский центр по борьбе с карантинными заболеваниями при Министерстве здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. В 2015 г. исследования были возобновлены, но осуществлялись в небольших объемах. В 2021–2023 гг. эпизоотологический мониторинг в Гиссарском очаге проводился совместно с российскими специалистами с исследованием проб полевого материала на чуму и другие природно-очаговые инфекции. В настоящее время на фоне низкой численности и заселенности мелкими млекопитающими и их кровососущими эктопаразитами – потенциальными носителями и переносчиками зоонозов – циркуляция возбудителей чумы, туляремии, псевдотуберкулеза, клещевого вирусного энцефалита, иксодового клещевого боррелиоза, гранулоцитарного анаплазмоза человека, моноцитарного эрлихиоза человека не зарегистрирована. Выявлены маркеры (ДНК) возбудителей лептоспироза и кишечного иерсиниоза. Совместное таджикско-российское сотрудничество по вопросам обеспечения эпидемиологического благополучия населения Республики Таджикистан необходимо продолжить.

Ключевые слова: чума, зоонозы, эпидемиология, природный очаг, эпизоотии, носители и переносчики, Гиссарский высокогорный очаг чумы, эпидемиологический надзор.

Корреспондирующий автор: Матросов Александр Николаевич, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Матросов А.Н., Гулмахмадзода З.Г., Тиллоева М.Х., Марцоха К.С., Слудский А.А., Кудратов Э.Р., Поршаков А.М., Муродов С.П., Назарова О.Д., Куклев Е.В., Шарова И.Н., Макашова М.А., Абдрашитова А.С., Михеева Е.А., Токаев Д.Т., Амонов А.Ш., Каримов Н.Г., Умаров О.Ф., Гиесиддинзода М.Г., Кондратьев Е.Н., Селенина А.Г. Оценка современного состояния Гиссарского высокогорного природного очага чумы в Республике Таджикистан. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:37–47. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-37-47

Поступила 20.11.2023. Принята к публ. 16.01.2024.

A.N. Matrosov¹, Z.G. Gulmakhmadzoda², M.Kh. Tilloeva², K.S. Martsokha¹, A.A. Sludsky¹,
E.R. Kudratov², A.M. Porshakov¹, S.P. Murodov², O.D. Nazarova², E.V. Kuklev¹, I.N. Sharova¹,
M.A. Makashova¹, A.S. Abdrashitova¹, E.A. Mikheeva¹, D.T. Tokaev², A.Sh. Amonov², N.G. Karimov²,
O.F. Umarov², M.G. Giesiddinzoda², E.N. Kondrat'ev¹, A.G. Selenina¹

Assessment of the Current State of the Hissar High-Mountain Natural Plague Focus in the Republic of Tajikistan

¹Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation;

²Republican Center for Combating Quarantine Diseases of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Abstract. The review is devoted to discussing the results of survey in the Hissar high-mountain natural plague focus on the territory of the Republic of Tajikistan in 2015–2023. Regular examination of the focus was carried out in 1970–1991. According to its results, the main carrier of the plague pathogen was the juniper vole, in the population of which a strain of the non-main subspecies *central asiatica* (0.РЕ4) of Hissar biovar (0.РЕ4h) was steadily circulating, the strain considered avirulent for humans. During that period, 853 strains were isolated in the focus, of which 799 (93.7%) were from the juniper vole and its fleas. Secondary carriers – the silver vole, the pygmy wood mouse, and the gray hamster – were rarely involved in epizootics. The red marmot, which has epidemiological significance due to its hunting by the local population, occupies a special position in the focus. Socio-political phenomena at the end of the 20th – early 21st century caused a long break in the work of the Tajik Plague Control Station. In 2008, the Station was transformed into the Republican Center for Combating Quarantine Diseases under the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the

Republic of Tajikistan. In 2015, studies were resumed, but carried out on a small scale. In 2021–2023, epizootiological monitoring in the Hissar focus was performed jointly with Russian specialists with the testing of field material samples for plague and other natural-focal infections. Currently, against the background of low numbers and population density of small mammals and their blood-sucking ectoparasites – potential carriers and vectors of zoonoses – the circulation of agents of plague, tularemia, pseudotuberculosis, tick-borne viral encephalitis, Ixodidae tick-borne borreliosis, human granulocytic anaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis has not been registered. Markers (DNA) of causative agents of leptospirosis and intestinal yersiniosis have been identified. Joint Tajik-Russian cooperation on issues of ensuring the epidemiological well-being of the population of the Republic of Tajikistan must be continued.

Key words: plague, zoonoses, epidemiology, natural focus, epizootics, carriers and vectors, Hissar high-mountain plague focus, epidemiological surveillance.

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

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

Corresponding author: Alexander N. Matrosov, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Matrosov A.N., Gulmakhmadzoda Z.G., Tilloeva M.Kh., Martsokha K.S., Sludsky A.A., Kudratov E.R., Porshakov A.M., Murodov S.P., Nazarova O.D., Kuklev E.V., Sharova I.N., Makashova M.A., Abdrashitova A.S., Mikheeva E.A., Tokaev D.T., Amonov A.Sh., Karimov N.G., Umarov O.F., Giesiddinzoda M.G., Kondrat'ev E.N., Selenina A.G. Assessment of the Current State of the Hissar High-Mountain Natural Plague Focus in the Republic of Tajikistan. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; 1:37–47. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-37-47

Received 20.11.2023. Accepted 16.01.2024.

Matrosov A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4893-7188>
Gulmakhmadzoda Z.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5540-3988>
Tilloeva M.Kh., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0594-9747>
Martsokha K.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2913-3766>
Sludsky A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4705-6151>
Kudratov E.R., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8867-4119>
Porshakov A.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3363-765X>
Murodov S.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6781-3450>

Nazarova O.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9647-4195>
Kuklev E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9686-9020>
Sharova I.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0037-3048>
Makashova M.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7713-7959>
Abdrashitova A.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1803-4156>
Mikheeva E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7218-2446>
Kondrat'ev E.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7508-4355>
Selenina A.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1596-864X>

Глобальные, региональные и местные изменения климата оказывают воздействие на естественные патобиоценозы [1, 2], в ряде случаев провоцируя активизацию природных очагов зоонозов [3, 4]. На равнинных и горных территориях Центральной Азии наиболее значимой особо опасной инфекционной болезнью остается чума, возбудитель которой, возможно, формировался здесь и устойчиво циркулировал в природных условиях в популяциях мелких млекопитающих-землероев с помощью трансмиссивного механизма передачи, обеспеченного высокой численностью кровососущих эктопаразитов – специфических переносчиков чумного микроба [5, 6]. Эпидемиологическая роль сурков, являющихся объектом промысла и спортивной охоты в горных очагах чумы, неоднократно изучалась и обсуждалась исследователями [7–12].

Республика Таджикистан располагается в Центральной Азии, занимая горные районы Тянь-Шаня, Памира и Гиссаро-Алая. Климат резко-континентальный, сухой, в долинах – субтропический. На всей территории преобладают горные ландшафты, характеризующиеся высокой мозаикой природных комплексов. Растительный и животный мир здесь формировался на стыке фаунистических областей и регионов, что обусловило большое биоразнообразие на ограниченной по размерам территории. Здесь встречаются млекопитающие 81 вида, птицы – 365, пресмыкающиеся – 49 и беспозвоночные животные – свыше 10 тыс. видов. Из млекопитающих в качестве резервуарных хозяев – носителей патогенов – большое значение имеют представители отряда грызунов, составляя 36,1 % от общего числа видов этого отряда [13, 14]. Из беспозвоночных животных многочисленны и имеют важное медицин-

ское значение кровососущие членистоногие из классов паукообразных (клещи) и насекомых (блохи).

Чума на территории Туркестана – историко-географического региона в Центральной Азии, куда входили земли Казахстана, Туркменистана, Узбекистана, Киргизии, Таджикистана, части Китая и Афганистана, – неоднократно упоминается в различных источниках VI, VII, X, XIX и XX столетий. Крупная эпидемия чумы описана в Самарканде, горах Киргизии и Каратегине (Гармская группа районов Центрального Таджикистана) в XVI в. [15]. В границах современного Таджикистана скольконбудь точные данные о заболеваниях людей чумой до конца XIX в. отсутствуют. В 1898 г. в кишлаке Анзоб, относившемся административно в то время к Искандерской волости Самаркандского уезда Туркестанского генерал-губернаторства на территории Российской империи, на высоте 2000 м в узкой долине реки Ягноб между Гиссарским и Зеравшанским хребтами была зарегистрирована крупная вспышка чумы [16–18]. Население кишлака состояло из таджиков, занимавшихся животноводством и земледелием. Люди жили в каменных строениях, плотно прилегающих друг к другу, без окон, с отверстием в крыше – дымоходом. Происхождение вспышки до настоящего времени не установлено, но достоверность этиологии и клиники заболевания подтверждена выделением штаммов возбудителя чумы из содержимого бубонов, мокроты и крови больных в Анзобе [19].

Циркуляция рамнозопозитивных штаммов основного центральноазиатского подвида *Yersinia pestis* subsp. *central asiatica* гиссарского биовара 0.РЕ4h на территории Гиссарского высокогорного очага чумы, несмотря на авирулентные или слабо-

вирулентные свойства возбудителя для крупных теплокровных животных, включая человека, не может быть основанием к отказу от проведения эпидемиологического надзора за этой особо опасной инфекцией в очаге. Случаи заражения людей рамнозопозитивными штаммами возбудителя чумы на Кавказе и в Монголии дают основание утверждать, что отдельные такие штаммы обладают высокой вирулентностью и способны вызывать инфекционный процесс и у людей [20–23]. Кроме того, в ряде природных очагов чумы увеличение эпидпотенциала полевочных очагов может произойти в результате замещения рамнозопозитивных штаммов на рамнозонегативные. Так, в 1991 г. в Гиссарском очаге были выделены пять рамнозонегативных штаммов возбудителя чумы, что свидетельствовало о возможности появления в очаге вирулентных штаммов, в результате чего могут развиваться эпидемические осложнения [24]. Аналогичная ситуация имела место в Сайлюгемском высокогорном природном очаге чумы на территории Российской Федерации и Монголии, где на протяжении более 50 лет отмечали только циркуляцию возбудителей чумы неосновного центральноазиатского подвида *Y. pestis* subsp. *central asiatica* алтайского и улегейского биоваров с избирательной вирулентностью в популяциях пищух, а с 2012 г. начали выделять основной высоковирулентный подвид *Y. pestis* subsp. *pestis* от серых сурков, длиннохвостых сусликов и их блох [25, 26]. В результате такой трансформации в очаге были зарегистрированы три случая заражения людей бубонной формой чумы при промысле и разделке тушек больных серых сурков [27, 28]. Аналогичные изменения статуса очага могут произойти и на территории Гиссарского хребта в Республике Таджикистан, где обитает красный сурок, являющийся объектом промысла для местного населения.

С 1956 г. специалистами Таджикской противочумной станции началось обследование горных районов Памиро-Алая (Фанские горы) на чуму с акцентом на территории с высокой численностью красного сурка. С учетом Анзобской вспышки были предприняты исследования Гиссарского хребта, увенчавшиеся успехом. В 1967–1968 гг. при исследовании сывороток крови красного сурка выявили наличие специфических антител к чумному микробу. В 1970 г. культуры чумного микроба впервые были изолированы от красного сурка, арчовой полевки, малой лесной мыши, лесной соны и от блох этих грызунов [29]. По результатам многолетних исследований в 1970–1991 гг. на высотах от 1500 до 3400 м выделен и описан в административных границах Айнинского района Ленинабадской (ныне Согдийской) области Гиссарский высокогорный очаг чумы (рис. 1), характеризующийся устойчивой циркуляцией возбудителя чумы центральноазиатского подвида 0.РЕ4 в популяции массового вида грызунов – арчовой полевки (*Neodon juldaschi*). В соответствии с номенклатурой разграфки карты 1:1000000,

применяющейся при паспортизации очагов чумы стран СНГ, он располагается в четырех секторах: 104202941(34), 104202942(34), 104202934(34) и 104202943(34). Площадь очага составила около 400 км², индекс эпизоотичности за указанный период исследований – 0,39 [30, 31].

В 1970–1991 гг. возбудитель чумы выделялся от 6 видов грызунов-носителей, 14 видов их блох и 1 вида иксодовых клещей. На долю блох выпадало 70 % выделенных штаммов. При этом число культур прямо пропорционально коррелировало с численностью переносчиков на арчовой полевке, что указывает на большое эпизоотологическое значение блох [19]. В эпизоотии чумы вовлекались красный сурок (*Marmota caudata*), малая лесная мышь (*Sylvaemus uralensis*), серый хомячок (*Cricetulus migratorius*), серебристая полевка (*Alticola argentatus*), лесная соня (*Dryomys nitedula*), их блохи: *Amphipsylla anceps*, *A. phaiomydis*, *A. montana*, *Callopsylla caspia*, *Frontopsylla elata*, *F. frontalis*, *F. ornata*, *F. protera*, *Leptopsylla nana*, *L. nemorosa*, *Neopsylla meridian*, *N. pleskei*, *Oropsylla silantiewi*, *Rhadinopsylla altifrons* и клещ *Ixodes crenulatus*. По сезонам в течение года эпизоотии чумы на Гиссарском хребте развивались с апреля по ноябрь, с максимумом интенсивности эпизоотического процесса в июне [32, 33]. Наибольшая активность эпизоотий чумы отмечалась в сезоны и годы высокой численности арчовой полевки и ее блох. В разные эпизоотические циклы доля зараженных полевок этого вида варьировала от 0,1 до 2,5 %. Важно отметить выраженную сезонную динамику в развитии эпизоотий: они начинались в поселениях арчовой полевки в 3-й декаде апреля, заканчиваясь во 2-й декаде ноября с выраженными пиками подъемов в 1–2-й декадах июня, 3-й декаде июля и 2-й декаде сентября. При этом подчеркивалось, что наблюдаются большие различия в активности участия разных видов блох в эпизоотиях [34].

Длительный перерыв в изучении состояния Гиссарского очага чумы, обусловленный социально-политическими явлениями в Республике Таджикистан, в течение ряда лет не позволял адекватно оценить обстановку по этой опасной инфекции. В 1991–2014 гг., в результате тектонической деятельности и селевой активности, на территории очага произошли существенные изменения, которые осложнили обстановку в горной местности. Селевыми потоками в долине рек Караколь, Ходжикишвар, Мура в 1993 г. были уничтожены существующие поселения основного носителя – арчовой полевки, разрушены дороги и удобные подъезды к участку стойкой энзоотии чумы, выявленному в 1970–1991 гг.

Целью настоящего обзора является анализ информации о современной обстановке по чуме и другим инфекционным болезням на территории Гиссарского высокогорного природного очага чумы, необходимой для оценки происходящих изменений

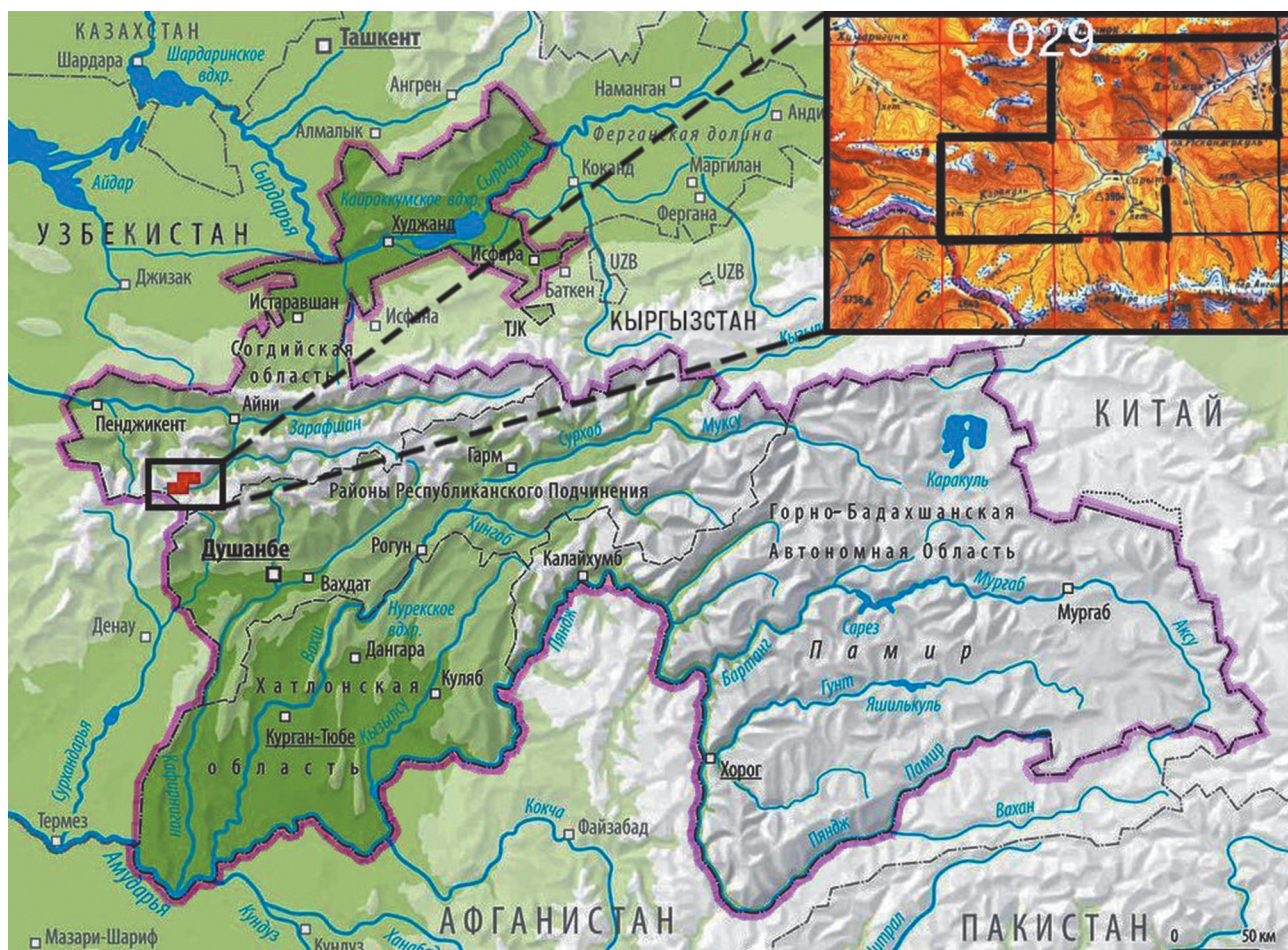


Рис. 1. Расположение Гиссарского высокогорного природного очага чумы на карте Республики Таджикистан

Fig. 1. Location of the Hissar high-mountain natural plague focus on the map of the Republic of Tajikistan

в его биоценотической структуре и определяющей риск эпидемических осложнений в очаге.

Для характеристики обстановки в Гиссарском высокогорном природном очаге чумы использованы архивные и литературные данные, полученные в 1970–1991 гг. специалистами Таджикской противочумной станции, курируемой специалистами Среднеазиатского научно-исследовательского противочумного института. Длительный перерыв в обследовании очага в 1992–2014 гг. связан со сложной социально-политической обстановкой в республике. В 2008 г. Таджикская противочумная станция реорганизована в Республиканский центр по борьбе с карантинными болезнями при Министерстве здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан (далее – Республиканский центр), что потребовало некоторой перестройки деятельности учреждения. Исследования на чуму в очаге были возобновлены в 2015 г. и проводились уже ежегодно.

При проведении работ руководствовались методическими рекомендациями «Организация и проведение эпидемиологического надзора в природных очагах чумы на территории государств – участников Содружества независимых государств» (Душанбе, 2019).

Обследование Гиссарского высокогорного природного очага чумы осуществлялось в 2015–2023 гг. силами специальных обследовательских зоогрупп и сезонного противоэпидемического отряда, выставяемого в ур. Сарытаг на территории Айнинского района Согдийской области. В 2021–2023 гг., в соответствии с договором от 21.12.2017 о сотрудничестве в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения между Российским противочумным институтом «Микроб» Роспотребнадзора и Республиканским центром, распоряжениями Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2403, от 18.04.2023 № 973-р, решениями рабочих совещаний от 16.03.2021, 19.07.2022, 09.08.2022 и 14.06.2023 с участием представителей Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан и Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в очаге осуществлялись совместные исследования. Собранный материал исследовался в лаборатории эпидотряда методами, регламентированными действующими инструкциями Республиканского центра, приказами Министерства здравоохранения Республики Таджикистан по совершенствованию эпидемиологического надзора инфекционных болезней, а также в соответствии с ме-

тодическими документами, принятыми в Российской Федерации.

Очаг располагается на территории горного узла западной части Памиро-Алая. В 2015–2023 гг. здесь отловлена 991 особь мелких млекопитающих 7 видов, собрано 1625 экземпляров блох 19 видов. Вылов зверьков проводился с помощью давилок Геро методом ловушко-линий, а в поселениях основного носителя – арчовой полевки – при выставлении ловушек по колониям. Блохи собирались при очесе зверьков, раскопке нор арчовой полевки и сборе мигрирующих норových блох. Видовое определение собранного зоологического материала осуществлялось в полевых условиях.

Большое внимание уделялось эпидемиологической направленности исследований. В процессе работы осуществляли сбор эпидемиологических данных: численность и размещение постоянного и временного населения, характер пребывания в очаге, структура медицинской сети и др.

При проведении эпизоотологического мониторинга Гиссарского высокогорного природного очага чумы осуществляли комплексное исследование биологического материала и проб объектов окружающей среды на наличие возбудителей чумы, туляремии, лептоспироза, иерсиниозов, клещевого вирусного энцефалита (КВЭ), Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ), иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ), моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ) с использованием бактериологического анализа, комплекса методов ускоренной диагностики. Подготовку проб, бактериологический анализ выполняли на базе полевой лаборатории противоэпидемического отряда силами специалистов Республиканского центра, индикацию возбудителей методами иммуноферментного анализа (ИФА), полимеразной цепной реакции (ПЦР) – на базе мобильной МЛЭД (микробиологической лаборатории экспресс-диагностики) Республиканского центра совместной группой российских и таджикских специалистов.

В ходе эпизоотологического обследования при проведении исследований на чуму использовали алгоритм, который предусматривает на первом этапе постановку ПЦР, на втором, при получении положительных результатов, – посев на питательные среды для выделения культуры возбудителя. При получении положительного результата ПЦР для его подтверждения проводилось повторное выделение ДНК и постановка реакции с тест-системами разных производителей.

С целями навигации и позиционирования применяли инструменты ГИС-технологий для GPS-трекеров, необходимых для нанесения маршрутов учета и регистрации координат мест забора полевого материала. В процессе полевых исследований большое внимание уделялось образовательной деятельности и обучению специалистов работе в МЛЭД.

Необходимо отметить, что высокогорные районы Таджикистана труднопроходимы, что значительно осложняет или ограничивает передвижение на автотранспорте. Как правило, крупные населенные пункты относительно доступны, в то время как до отдельных летних стоянок и аулов можно добраться только на вьючном транспорте (лошади, ослы) или пешком по горным тропам. Участок стойкой очаговости чумы на Гиссаре располагается в урочище Ходжикишвар, где ранее размещалась стационарная база противочумного отряда. В 1993 г. долины горных рек здесь были заполнены селевыми потоками, разрушившими строения, – база перестала существовать. В настоящее время расположение Гиссарского противоэпидемического отряда представляет собой палаточный лагерь, размещающийся на берегу р. Караколь близ кишлака Сарытаг в 10 км от ядра очага. Проход зоогруппы на этот участок достаточно затруднен и сопряжен с преодолением значительного расстояния по пересеченной местности с бродами и горными тропами. В процессе работ в 2015–2023 гг. зоогруппа проходила с грузом орудий лова до 8–16 км пути в день. Это значительно осложняло работу специалистов, не все намеченные планом участки удавалось охватить.

На основании многолетних исследований на территории Айнинского района Согдийской области Республики Таджикистан в 1970–1991 гг. был описан Гиссарский высокогорный очаг чумы [19, 35]. В этот период отловлено 187296 экземпляров грызунов: 50478 арчовых полевок (индекс доминирования – 27,0 %), 25317 малых лесных мышей (13,5 %), 9071 серебристая полевка (4,8 %), 4029 серых хомячков (2,2 %), 2413 лесных сонь (1,3 %) и 2340 красных сурков (1,2 %).

Динамика фауны носителей чумы формировалась под действием природных факторов, а также под влиянием антропогенного пресса, связанного с сельскохозяйственной деятельностью (развитие животноводства, расширение площадей агроценозов), освоением месторождений полезных ископаемых, дорожным строительством. В процессе исследований в 1970–1991 гг. пристальное внимание было уделено красному сурку, имеющему большое эпидемиологическое значение в связи с промыслом этого вида [9]. Ареал сурка мозаичен, поселения локальны и небольшие по площади, заселенность ими энзоотичной территории низкая, а на части ее отсутствует вовсе. По результатам лабораторной диагностики основным носителем в очаге является арчовая полевка: из 853 выделенных штаммов возбудителя чумы 93,7 % изолировали от *N. juldaschi* (226 штаммов) и ее блох (573). От красного сурка выделено 8 штаммов, от его блохи *O. silantiewi* – лишь 1. Вместе с тем в 1967, 1970 и 1972 гг. по результатам серологических исследований сывороток крови сурков антитела к фракции 1 чумного микроба обнаруживали у 6,1–10,1 % проб [29]. Роль второстепенных носителей чумы в очаге выполняют серебристая полевка, малая

лесная мышь и серый хомячок. От этих видов выделен 21 штамм. Случайными носителями являются лесная соня и ласка, на долю которых пришлось лишь 2 штамма чумного микроба. Важное значение имела интродукция в населенные пункты на территории очага синантропного вида серой крысы *Rattus norvegicus* [36], экологический, эпизоотологический и эпидемиологический статус которой на настоящее время неясен.

Фауна блох Таджикистана представлена 83 видами и подвидами, относящимися к 30 родам. В границах очага зарегистрирован 41 вид и подвид блох из 19 родов отряда Siphonaptera [34]. По численности явно доминировали памиро-алайские горные формы, паразитирующие на фоновых видах мелких грызунов: сурке, мышах и полевках. Блохи сурков представлены в основном *O. silantiewi*, пищух – *Amphalius clarus*. Доминировали на арчовой полевке блохи *Frontopsylla elata* var., *Amphipsylla phaiomydis*, *Callopsylla caspia*, *Leptopsylla nana* и *Neopsylla pleskei ariana*. На других мелких мышевидных грызунах специфичными являлись виды *Amphipsylla dumalis*, *Amphalius montana*, *Leptopsylla nemorosa*, *Frontopsylla elata glabra* [19]. При этом исследователи отмечают интенсивный обмен эктопаразитами между мышами и полевками, в то время как паразитарные контакты сурков и мелких мышевидных не выражены [37].

В 1970–1991 гг. всего спонтанно зараженными чумным микробом в Гиссарском очаге выявлены 14 видов блох – специфических паразитов арчовой полевки. Наибольшее количество штаммов микроба чумы от блох выделено от *F. elata* (201), несколько меньше – от *A. phaiomydis* (181), *Cl. caspia* (93), *L. nana* (47), *N. pleskei* (41) и *L. nemorosa* (10). Таким образом, блохи *F. elata*, *A. phaiomydis*, *Cl. caspia* и *N. pleskei* являются здесь основными переносчиками. Несмотря на большое количество штаммов, выделенных в очаге от блох *L. nana*, этот вид считается лишь дополнительным переносчиком, так как имаго к весне вымирают [19, 38].

Для основного носителя чумы – арчовой полевки – показаны значительные изменения численности популяции во времени и пространстве. При этом в разные годы плотность населения зверьков варьировала от 1 до 75 особей на 1 га. Восстановление численности после депрессии связано с высокими репродуктивными способностями этого вида при благоприятных защитных и кормовых условиях, обусловленных погодными явлениями. На высотах до 2800 м регистрировали самок, приносящих до четырех пометов в год. В условиях микроклимата высокогорий основным лимитирующим фактором является увлажнение: в годы и сезоны засухи размножение прекращается. По данным исследований, в 1976–1991 гг. за пределами Гиссарского очага средняя численность арчовой полевки составляла 62,2 особи/га при колебаниях от 11 до 220 особей/га [19, 39]. В современный период ее численность

в поселениях регистрируется на низком уровне – 15,8 особи/га.

Красный сурок на территории очага относится к Гиссаро-Дарвазской популяции. По литературным данным, к 80-м гг. прошлого столетия численность вида значительно сократилась в результате активного промысла населением. Так, в 1970–1971 гг. средняя плотность сурка составляла 3,8 особи/га, но уже в 1977–1978 гг. сократилась до 0,7 особи/га. После 1990-х гг. наблюдался некоторый рост численности вида, но заселенность им участков ниже 2800 м над уровнем моря оставалась низкой. В настоящее время красный сурок остается обычным видом в очаге, но поселения его достаточно локальны. Плотность вида на территории очага в среднем составляет всего 0,07 жилых бутан на 1 гектар. В районе ур. Хаджикичвар, считающегося ядром энзоотии чумы на Гиссарском хребте, численность в его небольших по площади ленточных или островных поселениях составляет 2,6 особи/га. При посещении местности в окрестностях кишлака Марзич в 2023 г., где более сотни лет назад началась вспышка чумы среди населения, мы регистрировали также высокую плотность – 2,3 особи/га.

Численность мелких мышевидных грызунов, являющихся второстепенными носителями чумы: малой лесной мыши, серебристой полевки, серого хомячка, – также подвержена большим колебаниям по годам, но по причине большей эвритопности они распространены более равномерно и широко в сравнении с арчовой полевкой. Несмотря на некоторые конкурентные межвидовые отношения у этой группы грызунов, в многолетнем плане отмечалась выраженная синхронность колебаний численности, что вполне объяснимо с учетом основного лимитирующего фактора – влажности, определяющей состояние растительности и, как следствие, защитные и кормовые условия горных степей и полупустынь. В настоящее время средняя численность всех мышевидных грызунов, включая арчовую полевку, при отлове давилками составила 6,7 % попадания. Требуется уточнение состояние популяции серой крысы в населенных пунктах, проникшей в Гиссарскую долину в середине 90-х гг. прошлого столетия и расширившей здесь свой ареал к настоящему времени.

В современный период произошли существенные изменения в фауне, распределении и численности блох – переносчиков возбудителя чумы на территории Гиссарского очага в сравнении с предыдущим периодом исследований. В 2015–2023 гг., по материалам энтомологического обследования, зарегистрировано 19 видов блох, собранных с шерсти зверьков, из их нор и гнезд. При этом в современных сборах существенно доминировали блохи полевков и мышей: *F. protera*, *F. elata*, *F. ornata*, *A. phaiomydis*, *A. montana*, *L. nana*, *Rhadinopsylla nemorosus* и *N. pleskei*. Важно отметить, что в высокогорьях Таджикистана, в отличие от аналогичных участков ареала сурка, расположенных севернее, отмечается миграция блох

во входы нор. Так, при учетах в поселениях красного сурка блохи отмечены в 12,5 % нор (ИВ, индекс встречаемости) с достаточно высоким индексом обилия (ИО) – 0,43 экз. на одно устье норы. При этом были встречены блохи трех видов: *Pulex irritans* (индекс доминирования ИД=85,3 %), *A. phaiomydis* (8,8 %) и *Citellophyllus lebedewi* (5,9 %).

При раскопке гнезд арчовой полевки ИО блох составил 21 экз., из которых были представлены три вида: *F. elata* (ИД=57,2 %), *F. ornata* (33,3 %) и *Neopsylla meridiana* (9,5 %). С учетом отлова зверьков в основном в ночное время с помощью давилок, не представляется возможным оценить численность блох в шерсти грызунов-прокормителей по причине схода насекомых с погибших зверьков. По материалам многолетних исследований А.А. Слудского, при отлове живоловками на эпизоотологическом стационаре в 1974–1982 гг. с апреля по октябрь суммарный ИО специфических блох в шерсти арчовой полевки в среднем составлял 1,5, при разбросе от 0,7 до 2,9 [39].

Таким образом, в настоящее время наиболее массовым видом блох в Гиссарском высокогорном очаге чумы остается *F. elata*, ИД которой составляет 18,0 %. Регистрируется достаточно значительная доля *Pectinostenus nemorosus* – 14,7 %, ранее идентифицируемой как *L. nemorosa*, а также *F. protera* (12,3 %). На всех видах мышевидных паразитируют также *F. ornata* (9,2), *N. pleskei* (8,8), *L. nana* (6,9), *A. montana* (6,8), *A. phaiomydis* (6,6). Обычными, но немногочисленными видами на них встречены *Amphipsylla anceps* (3,7) и *Cl. caspia* (0,6). Блоха *P. irritans* составила в сборах 1,8 %. Важно указать, что этот высокоэффективный переносчик возбудителя в большом количестве встречался в устьях нор красного сурка. Следует отметить, что фрагментарность полученных

данных, небольшой промежуток времени наблюдений и низкая численность эктопаразитов пока не позволяют оценить истинное соотношение и структуру таксоценоза блох в очаге. В единичных экземплярах нами собраны блохи *A. primaris*, *Callopsylla lagomys*, *Citellophyllus lebedewi*, *Ceratophyllus sciurorum*, *N. meridiana* и *Rhadinopsylla dahurica*. Последний вид нами отмечен на Гиссарском хребте впервые. С учетом заселения крупных населенных пунктов серой крысой важно определить наличие и эпизоотологический статус ее специфических блох: *Nosopsyllus fasciatus* и *Xenopsylla cheopis*.

Всего при проведении лабораторной диагностики в ходе эпизоотологического мониторинга Гиссарского природного очага чумы в 2022–2023 гг. исследовано 448 проб биологического материала, выполнено 1040 исследований. В результате эпизоотологического мониторинга в 2015–2023 гг. обследовано около 130 пунктов в границах ядра энзоотии чумы, выявленного в 1970–1991 гг. Собран и исследован в лаборатории 991 экз. мелких млекопитающих 7 видов: арчовой полевки – 270, серебристой полевки – 252, малой лесной мыши – 252, лесной сони – 135, красного сурка – 4, серого хомячка – 1, памирской белозубки – 1. Собрано со зверьков, из гнезд и устьев нор грызунов, доставлено и исследовано на чуму 1625 экз. блох 19 видов. Положительных результатов на чуму при исследовании бактериологическим, серологическим и молекулярно-генетическим (ПЦР) методами не получено.

Данные о точной географической привязке обследованных пунктов в границах ядра энзоотии чумы, выявленного в 1970–1991 гг., приведены только по материалам совместных таджикско-российских исследований в 2021–2023 гг. (рис. 2). В этот период, помимо чумы, проводилось исследование полевых

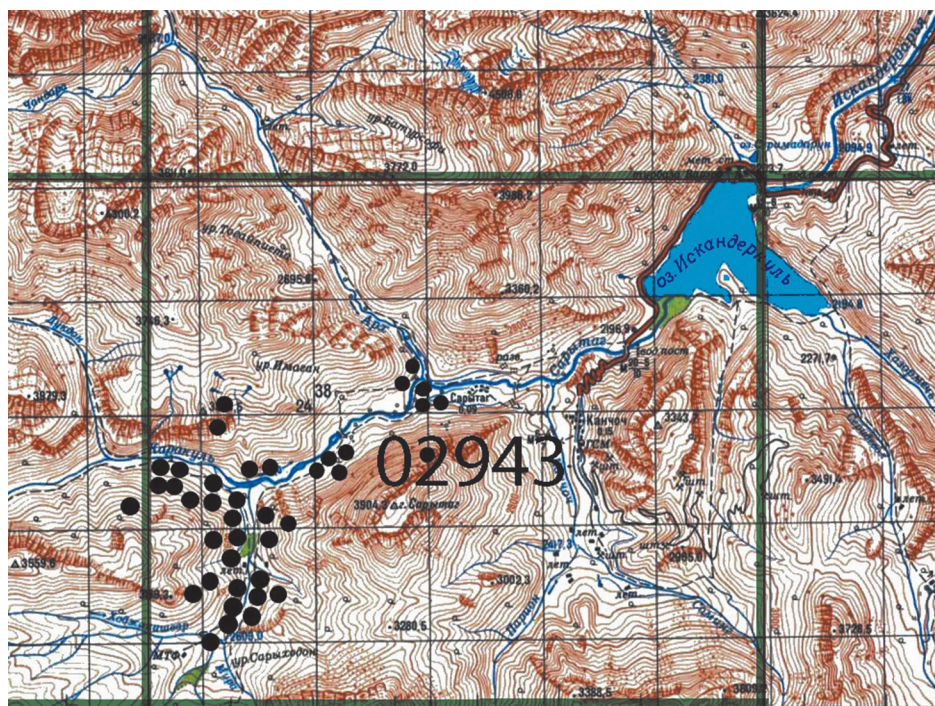


Рис. 2. Пункты обследования на чуму и другие инфекции на территории Гиссарского высокогорного очага чумы в 2021–2023 гг.

Fig. 2. Points of survey for plague and other infections on the territory of the Hissar high-mountain plague focus in 2021–2023

проб от грызунов и их эктопаразитов на туляремию, лептоспироз, псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз. В 2023 г. также проводились исследования на вирусные инфекции: клещевой энцефалит, боррелиоз, Крымскую геморрагическую лихорадку, анаплазмоз и эрлихиоз.

По результатам этих исследований циркуляция возбудителей туляремии и псевдотуберкулеза не выявлена. В 2023 г. при исследовании на лептоспироз 68 проб из суспензий органов грызунов методом ПЦР выявлены РНК патогенных лептоспир со значениями C_t 25,19; 22,92; 13,59; 21,04; 23,89; 23,73 в 6 (8,8 %) пробах от 4 малых лесных мышей и 2 лесных сонь. При исследовании на кишечный иерсиниоз 268 проб от грызунов и их блох методом ПЦР получено 23 положительных результата (выявлена ДНК *Y. enterocolitica*, значения C_t – более 30). В дальнейшем с данными пробами проведена ПЦР с использованием смеси для дифференциации ДНК вирулентных и авирулентных штаммов *Y. enterocolitica*. Факторы вирулентности *Y. enterocolitica* (локусы прикрепления и инвазии, адгезии и энтеротоксин) не выявлены ни в одной из проб. Пробы, в которых выявлена ДНК *Y. enterocolitica* (23 пробы), исследовали бактериологическим методом. В посевах из 15 проб отмечен рост культур на чашках, которые затем исследовали с помощью метода ПЦР. В 13 случаях обнаружена ДНК *Y. enterocolitica*, факторы вирулентности *Y. enterocolitica* не обнаружены.

В процессе работы собраны эпидемиологические сведения о населении Айнинского административного района, в границах которого располагается Гиссарский очаг чумы. Район в настоящее время включает 3 поселка городского типа, 1 сельский поселок и 8 сельских общин (джамоатов), в структуре которых 52 кишлака. Кроме них в летний период животноводы перекочевывают в аулы – небольшие временные поселения, насчитывающие до нескольких десятков человек. Общая площадь района составляет 5158,6 км², средняя высота – 2400 м. Численность населения в последние годы выросла и составила 85780 человек, плотность – до 16,6 чел./км². По национальному составу преобладают таджики и узбеки. На территории района также проживают ягнобцы (малочисленная ираноязычная народность). Конфессиональный состав – мусульмане-сунниты. Сельские жители составляют 98 %.

На территории насчитывается в настоящее время около 256 крестьянских хозяйств, специализирующихся на животноводстве и овощеводстве. Имеются хозяйства, занимающиеся пчеловодством, птицеводством, выращиванием целебных трав. Орошаемые земли занимают площадь 3140 га (0,8 % от всей территории), пахотные земли – 1441 га (0,3 %), сады – 658 га (0,2 %). Промышленность развита слабо. Имеются богатые месторождения мрамора, гранита, золота и других драгоценных металлов, многие из которых арендованы и разрабатываются иностранными компаниями. Есть местные предприятия по произ-

водству кирпича, прочих строительных материалов, продуктов питания. Транспорт также развит слабо. Общая длина автодорог в районе составляет 80 км. Функционирует только автобусное сообщение.

Территория Таджикистана активно посещается туристами из Душанбе, других городов страны и соседних республик, а также со всего мира. Ежегодно на территорию Гиссарского высокогорного очага чумы прибывают организованные и «дикие» группы, большинство из которых останавливаются в кишлаках в отелях, гостевых домах или палаточных городках. Размещением и обслуживанием туристов занимаются государственные фирмы, профсоюзы и другие неправительственные компании, частные коммерческие фирмы. В течение года в республике регистрируется пребывание 300–400 тыс. туристов. Наиболее развиты горно-пешеходный, этнографический и экологический туризм, альпинизм, велотуризм, джип-туры и рафтинг (сплав по горным рекам). Многие туристические проекты финансируются совместно с иностранными компаниями из Швейцарии, Франции, Германии, Китая, ряда арабских стран. Кроме туристов на территорию страны, в том числе в Айнинский район, ежегодно прибывают категории временного населения, часть из которого – иностранные граждане, занятые на горных промыслах, строительстве автодорог, мостов и тоннелей. В границах очага в связи с малой доступностью большого наплыва туристов не отмечается. Вместе с тем красота пейзажей Фанских гор, наличие участка Шелкового пути, альпийских лагерей, отелей и гостевых домов, обилие местных достопримечательностей привлекают приезжих из числа иностранных туристов и отдыхающих с разных территорий республики.

Повышение активности высокогорных природных очагов чумы в Евразии привело к эпидемическим осложнениям по этой инфекции в России, Монголии и Китае. Гиссарский природный очаг чумы в Памиро-Алайской горной области на территории Таджикистана относится к группе полевочных очагов, где по результатам исследования в 1970–1991 гг. в поселениях арчовой полевки устойчиво циркулировал чумной микроб неосновного подвида *Y. pestis* subsp. *hissarica*.

В результате разделения Советского Союза на ряд самостоятельных государств, последующих вслед за этим социально-политических и военных потрясений, приведших к экономическому ослаблению бывших союзных республик, в течение 30 лет не представлялось возможности регулярно обследовать этот природный очаг. В такой обстановке в Республике Таджикистан удалось сохранить противочумную станцию – специализированную структуру здравоохранения, реорганизованную в Республиканский центр по борьбе с карантинными заболеваниями. В его функции вошли контроль за чумой и другими особо опасными природно-очаговыми инфекциями на территории республики, обеспечение эпидемиологического благополучия населения.

В настоящее время в рамках сотрудничества стран СНГ, ШОС, ВЕЦА, международных соглашений в области здравоохранения представляются новые возможности объединения усилий по надзору за чумой и другими инфекционными болезнями, природные очаги которых не имеют административных границ. Возобновление исследований на территории Гиссарского высокогорного природного очага чумы объединенной таджикско-российской группой специалистов, в соответствии с распоряжениями Правительства Российской Федерации от 12.10.2019 № 2403-р, действующими соглашениями между Республиканским центром и ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, позволяет восстановить полномасштабный надзор за болезнями и обеспечить эпидемиологическое благополучие населения республики. Эффективность профилактики инфекций во многом зависит от объективной оценки состояния их природных очагов, получения современной информации о численности и размещении резервуарных животных, изучения условий циркуляции и свойств возбудителей болезней.

В 2015–2023 гг. в Гиссарском высокогорном природном очаге чумы проведено эпизоотологическое обследование в границах наиболее стойкого проявления энзоотии чумы в поселениях основного носителя – арчовой полевки. По его результатам можно отметить существенные изменения состояния природного очага чумы. Предпринятые в последние девять лет рекогносцировочные исследования не выявили какой-либо активности очага: штаммы возбудителя чумы на территории не выделялись; ДНК *Y. pestis* в пробах не обнаруживалась; отсутствуют находки серопозитивных зверьков. Отрицательные результаты получены при исследовании проб на наличие возбудителей туляремии и псевдотуберкулеза, КГЛ, КВЭ, ИКБ, ГАЧ, МЭЧ. Вместе с тем получены данные о циркуляции на территории очага возбудителей лептоспироза и кишечного иерсиниоза.

В процессе работы получены новые данные о современных изменениях территории природного очага, уточнены сведения о размещении и численности грызунов и эктопаразитов, выявлены доступные маршруты обследования различных участков очага. Специфика работы в очаге связана с отсутствием или плохим состоянием автодорог, необходимостью преодоления сотрудниками зоогруппы больших расстояний, опасностью передвижения по горным тропам в пешем порядке и ночлегом на дальних труднодоступных участках. Определены этапы и содержание мероприятий, позволяющих устранить выявленные трудности полевой работы, обеспечивающие безопасность персонала, соблюдение режимных требований и эффективность исследований на чуму и другие инфекции.

По результатам исследований в 2015–2023 гг. в Гиссарском высокогорном природном очаге чумы уточнены данные о видовом составе фоновых видов грызунов и их эктопаразитов – потенциальных носи-

телей и переносчиков чумы. На участках постоянного норения арчовой полевки – основного носителя чумного микроба – ее численность составила 4,0 жилых колонии на 1 га. Общая численность мышевидных грызунов по материалам учетов на ловушко-линиях составила 9,0 % попадания. В локальных поселениях красного сурка число жилых бутанов в среднем равнялось 0,07 на 1 га.

Видовой состав эктопаразитов оказался небогатым: с арчовых полевков собраны их специфические блохи *A. phaiomydis* и *P. nemorosus*, и ранее встречающиеся здесь в качестве переносчиков чумы (ИО=0,11). Наиболее высокая численность блох отмечена на лесных мышах (ИО=0,77), на которых кроме перечисленных видов обнаружена также *A. montana*.

Результаты исследований на территории Гиссарского высокогорного очага чумы свидетельствовали об эффективности использования МЛЭД на базе автомобиля «Газель». Впервые современные методы лабораторной диагностики при проведении эпизоотологического мониторинга Гиссарского высокогорного природного очага чумы применены непосредственно на территории очага. Расширен спектр возбудителей опасных инфекционных болезней для определения возможной их циркуляции на очаговой территории. Результаты работы, полученные при эпизоотологическом обследовании очага чумы, показали перспективность таджикско-российского сотрудничества по обеспечению эпидемиологической безопасности населения в Республике Таджикистан.

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. Stenseth N.C., Mysterud A., Ottersen G., Hyrrell J.W., Chan K.-S., Lima M. Ecological effects of climate fluctuations. *Science*. 2002; 297(5585):1292–6. DOI: 10.1126/science.1071281.
2. Renner S.S., Zohner C.M. Climate change and phenological mismatch in trophic interactions among plants, insects, and vertebrates. *Annual Rev. Ecol. Evol. Syst.* 2018; 49(1):165–82. DOI: 10.1146/annurev-ecolsys-110617-062535.
3. 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; 15(1):e3. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050003.
4. Прилегина Д.А., Дубянский В.М., Платонов А.Е., Малецкая О.В. Влияние природно-климатических факторов на эпидемиологическую ситуацию по природно-очаговым инфекциям. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(5):820–36. DOI: 10.15789/2220-7619-EOT-1631.
5. Bramanti B., Stenseth N.C., Walle L., Lei X. Plague: A disease which changed the path of human civilization. In: Yang R., Anisimov A., editors. *Yersinia pestis: Retrospective and Perspective*. Dordrecht: Springer; 2016. P. 1–26. DOI: 10.1007/978-94-024-0890-4_1.
6. Jarrett C.O., Deak E., Isherwood K.E., Oyston P.C., Fischer E.R., Whitney A.R., Kobayashi S.D., DeLeo F.R., Hinnebusch B.J. Transmission of *Yersinia pestis* from an infectious biofilm in the flea vector. *J. Infect. Dis.* 2004; 190(4):783–92. DOI: 10.1086/422695.
7. Бибииков Д.И. Горные сурки Средней Азии и Казахстана. М.: Наука; 1967. 198 с.
8. Бибииков Д.И., Берендяев С.А., Пейсахис Л.А., Шварц Е.А. Природные очаги чумы сурков в СССР. М.: Медицина; 1973. 192 с.

9. Яковлев Е.П. Промысел сурков в Узбекистане и Таджикистане. В кн.: Сурки. Биоценотическое и практическое значение. М.: Наука; 1980. С. 195–7.
10. Сунцов В.В., Сунцова Н.И. Чума. Происхождение и эволюция эпизоотической системы (экологические, географические и социальные аспекты). М.: Товарищество научных изданий КМК; 2006. 247 с.
11. Wang Z., Kang Y., Wang Y., Tan Y., Yao B., An K., Su J. Himalayan marmot (*Marmota himalayana*) redistribution to high latitudes under climate change. *Animals (Basel)*. 2023; 13(17):2736. DOI: 10.3390/ani13172736.
12. Xu L., Wang Q., Yang R., Ganbold D., Tsogbadrakh N., Dong K., Liu M., Altantogtokh D., Liu Q., Undrakhbold S., Boldgiv B., Liang W., Stenseth N.C. Climate-driven marmot-plague dynamics in Mongolia and China. *Sci. Rep.* 2023; 13(1):11906. DOI: 10.1038/s41598-023-38966-1.
13. Давыдов Г.С. Фауна Таджикской ССР. Т. 20. Ч. I. Млекопитающие (Зайцеобразные. Суслики. Сурки). Душанбе: Дониш; 1974. 259 с.
14. Саидов А.С. Фауногенетический анализ грызунов Таджикистана. *Известия Академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук*. 2011; 2:34–41.
15. Калина Г.П. Чума в Средней Азии. Архангельск: Севкрайгиз; 1936. 96 с.
16. Финкельштейн Я.М. Чума в Анзобе. *Военно-медицинский журнал*. 1899; 2:534–57.
17. Левин А.М. Чума в Анзобе в 1898 г. *Врач*. 1899; 6: 157–62.
18. Дербек Ф.А. История чумных эпидемий в России с основания государства до настоящего времени. СПб.; 1905. 385 с.
19. Слудский А.А., Дерлято К.И., Головкин Э.Н., Агеев В.С. Гиссарский природный очаг чумы. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та; 2003. 248 с.
20. Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D.M., Feldkamp M., Kusecek B., Vogler A.J., Li Y., Cui Y., Thomson N.R., Jombart T., Leblois R., Lichtner P., Rahalison L., Petersen J.M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Ravel J., Yang R., Carniel E., Achtman M. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat. Genet.* 2010; 42(12):1140–3. DOI: 10.1038/ng.705.
21. Анисимов Н.В., Комбарова Т.И., Платонов М.Е., Иванов С.А., Сухова М.А., Дентовская С.В., Анисимов А.П. Способ отбора филогенетических близких штаммов *Yersinia pestis*, отличающихся по вирулентности для морских свинок. *Инфекция и иммунитет*. 2015; 5(4):373–6. DOI: 10.15789/2220-7619-2015-4-373-376.
22. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Кадастр эпидемических и эпизоотических проявлений чумы на территории Российской Федерации и стран ближнего зарубежья (с 1876 по 2016 год). Саратов: ООО «Амрит»; 2016. 248 с.
23. Narankhatan N. Some characters of the pathogen *Y. pestis* found in patients with plague (2000–2015). In: Current Issues on Zoonotic Diseases. Ulaanbatar; 2021. Vol. 24. P. 65–6.
24. Слудский А.А., Девдариани З.Л. Рамнозопозитивные штаммы возбудителя чумы: вирулентность и эпидемиологическое значение. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022; 3:38–44. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-38-44.
25. Ерошенко Г.А., Краснов Я.М., Носов Н.Ю., Куклева Л.М., Никифоров К.А., Оглодин Е.Г., Кутырев В.В. Совершенствование подвидовой классификации *Yersinia pestis* на основе данных полногеномного секвенирования штаммов из России и сопредельных государств. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 4:58–64. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-4-58-64.
26. Балахонов С.В., Корзун В.М., редакторы. Трансграничный Сайлюгемский природный очаг чумы. Новосибирск; 2022. 248 с. DOI: 10.7868/978-5-02-040977-4.
27. Кучерук В.В., Бибииков Д.И. Сурки как хранители чумы. В кн.: Сурки. Биоценотическое и практическое значение. М.: Наука; 1980. С. 111–61.
28. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Обеспечение эпидемиологического благополучия в природных очагах чумы на территории стран СНГ и Монголии в современных условиях. Ижевск: ООО «Принт»; 2018. 336 с. DOI: 10.23648/PRNT.2445.
29. Головкин Э.Н., Пейсахис Л.А., Дерлято К.И., Червякова В.П., Усачев Г.П., Кафарская Д.Г., Яковлев Е.П., Морозкина Е.А., Юсупов А.К., Щербин Ю.В., Неронов И.М. К вопросу о природной очаговости чумы в западной части Гиссарского хребта. *Проблемы особо опасных инфекций*. 1973; 2:31–6.
30. Слудский А.А., Лукьянов Г.Н., Дерлято К.И., Агеев В.С. Пространственная структура Гиссарского природного очага чумы. В кн.: Эпидемиология, эпизоотология и профилактика особо опасных инфекций. Саратов; 1986. С. 32–8.
31. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири. М.: Медицина; 2004. 192 с.
32. Дерлято К.И., Агеев В.С., Слудский А.А., Головкин Э.Н., Дегтярева В.И., Морозкина Е.Н. Многолетняя и сезонная динамика эпизоотий среди арчовых полевков Гиссарского очага чумы. В кн.: Природная очаговость и профилактика зоонозов. Саратов; 1987. С. 32–40.
33. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Атлас природных очагов чумы России и зарубежных государств. Калининград: РА Полиграфич; 2022. 348 с.
34. Агеев В.С., Поле С.Б., Слудский А.А. К эпизоотологическому значению блох в Гиссарском очаге чумы. *Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане*. 1999; 1:55–8.
35. Войтенко А.М., Рачина Н.А., Пак М.И. О результатах серологического исследования на чуму грызунов Гиссарского хребта. *Проблемы особо опасных инфекций*. 1972; 4:154–5.
36. Назарова О.Д., Курбонбекова З.Д., Азимов Г.Д. Распространение серой крысы (*Rattus norvegicus* Berkenhout) в Гиссарской долине. *Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане*. 2008; 1-2:107–9.
37. Морозкина Е.А., Лысенко Л.С., Кафарская Д.Г. Блохи красного сурка и других животных, обитающих на Гиссарском хребте. *Проблемы особо опасных инфекций*. 1971; 1:38–44.
38. Ващенко В.С. Блохи (Siphonaptera) переносчики возбудителей болезней человека и животных. Л.: Наука; 1988. 163 с.
39. Слудский А.А. Экология арчовой полевки. В кн.: Фауна и экология грызунов. М.: Изд-во МГУ; 1985. Т. 16. С. 162–94.

References

1. Stenseth N.C., Mysterud A., Ottersen G., Hyrrell J.W., Chan K.-S., Lima M. Ecological effects of climate fluctuations. *Science*. 2002; 297(5585):1292–6. DOI: 10.1126/science.1071281.
2. Renner S.S., Zohner C.M. Climate change and phenological mismatch in trophic interactions among plants, insects, and vertebrates. *Annual Rev. Ecol. Syst.* 2018; 49(1):165–82. DOI: 10.1146/annurev-ecolsys-110617-062535.
3. 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; 15(1):e3. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050003.
4. Pryslegina D.A., Dubiansky V.M., Platonov A.E., Maletskaya O.V. [Effect of the natural and climatic factors on epidemiological situation on natural focal infections]. *Infektsiya i Immunitet [Russian Journal of Infection and Immunity]*. 2021; 11(5):820–36. DOI: 10.15789/2220-7619-EOT-1631.
5. Bramanti B., Stenseth N.C., Walle L., Lei X. Plague: A disease which changed the path of human civilization. In: Yang R., Anisimov A., editors. *Yersinia pestis: Retrospective and Perspective*. Dordrecht: Springer; 2016. P. 1–26. DOI: 10.1007/978-94-024-0890-4_1.
6. Jarrett C.O., Deak E., Isherwood K.E., Oyston P.C., Fischer E.R., Whitney A.R., Kobayashi S.D., DeLeo F.R., Hinnebusch B.J. Transmission of *Yersinia pestis* from an infectious biofilm in the flea vector. *J. Infect. Dis.* 2004; 190(4):783–92. DOI: 10.1086/422695.
7. Bibikov D.I. [Mountain Marmots of Central Asia and Kazakhstan]. Moscow: "Science"; 1967. 198 p.
8. Bibikov D.I., Berendyaev S.A., Peisakhis L.A., Schwartz E.A. [Natural Foci of Marmot Plague in the USSR]. Moscow: "Medicine"; 1973. 192 p.
9. Yakovlev E.P. [Hunting of marmots in Uzbekistan and Tajikistan]. In: [Marmots. Biocenotic and Practical Significance]. Moscow: "Science"; 1980. P. 195–7.
10. Suntsov V.V., Suntsova N.I. [Plague. Origin and Evolution of the Epizootic System (Ecological, Geographical, and Social Aspects)]. Moscow: Partnership of Scientific Publications KMK; 2006. 247 p.
11. Wang Z., Kang Y., Wang Y., Tan Y., Yao B., An K., Su J. Himalayan marmot (*Marmota himalayana*) redistribution to high latitudes under climate change. *Animals (Basel)*. 2023; 13(17):2736. DOI: 10.3390/ani13172736.
12. Xu L., Wang Q., Yang R., Ganbold D., Tsogbadrakh N., Dong K., Liu M., Altantogtokh D., Liu Q., Undrakhbold S., Boldgiv B., Liang W., Stenseth N.C. Climate-driven marmot-plague dynamics in Mongolia and China. *Sci. Rep.* 2023; 13(1):11906. DOI: 10.1038/s41598-023-38966-1.
13. Davydov G.S. [Fauna of the Tajik SSR]. Vol. 20. Part I. [Mammals (Lagomorphs. Sauslik. Marmots)]. Dushanbe: Donish Publishing House; 1974. 259 p.
14. Saidov A.S. [Faunogenetic analysis of rodents of Tajikistan]. [Bulletin of the Academy of Sciences of the Republic of Tajikistan. Department of Biological and Medical Sciences]. 2011; (2):34–41.
15. Kalina G.P. [Plague in Central Asia]. Arkhangelsk; 1936. 96 p.
16. Finkelstein Ya.M. [Plague in Anzob]. *Voenna-Meditsinsky Zhurnal [Military Medical Journal]*. 1899; 2:534–57.
17. Levin A.M. [Plague in Anzob in 1898]. *Vrach [The Doctor]*. 1899; 6:157–62.

18. Derbek F.A. [The History of Plague Epidemics in Russia from the Foundation of the State to the Present]. St. Petersburg; 1905. 385 p.
19. Sludsky A.A., Derlyatko K.I., Golovko E.N., Ageev V.S. [Hissar Natural Plague Focus]. Saratov: Publishing House of the Saratov University; 2003. 248 p.
20. Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D.M., Feldkamp M., Kusecek B., Vogler A.J., Li Y., Cui Y., Thomson N.R., Jombart T., Leblois R., Lichtner P., Rahalison L., Petersen J.M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Ravel J., Yang R., Carniel E., Achtman M. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat. Genet.* 2010; 42(12):1140–3. DOI: 10.1038/ng.705.
21. Anisimov N.V., Kombarova T.I., Platonov M.E., Ivanov S.A., Sukhova M.A., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P. [Selection of phylogenetically closely-related *Yersinia pestis* strains differing in their virulence for guinea pigs]. *Infektsiya i Immunitet [Russian Journal of Infection and Immunity]*. 2015; 5(4):373–6. DOI: 10.15789/2220-7619-2015-4-373-376.
22. Popova A.Yu., Kuttyrev V.V., editors. [Cadastre of Epidemic and Epizootic Manifestations of Plague in the Territory of the Russian Federation and Former Soviet Union (1876–2016)]. Saratov: "Amirit"; 2016. 248 p.
23. Narankhatan N. Some characters of the pathogen *Y. pestis* found in patients with plague (2000–2015). In: Current Issues on Zoonotic Diseases. Ulaanbatar; 2021. Vol. 24. P. 65–6.
24. Sludsky A.A., Devdariani Z.L. [Rhamnose-positive strains of the plague pathogen: virulence and epidemiological significance]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; (3):38–44. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-38-44.
25. Eroshenko G.A., Krasnov Ya.M., Nosov N.Yu., Kukleva L.M., Nikiforov K.A., Oglodin E.G., Kuttyrev V.V. [Improving the sub-species classification of *Yersinia pestis* based on genome-wide sequencing of strains from Russia and neighboring states]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2015; (4):58–64. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-4-58-64.
26. Balakhonov S.V., Korzun V.M., editors. [Cross-Border Sailyugem Natural Plague Focus]. Novosibirsk; 2022. 248 p. DOI: 10.7868/978-5-02-040977-4.
27. Kucheruk V.V., Bibikov D.I. [Marmots as vessels of plague]. In: [Marmots. Biocenotic and Practical Significance]. Moscow: "Science"; 1980. P. 111–61.
28. Popova A.Yu., Kuttyrev V.V., editors. [Ensuring Epidemiological Well-Being in Natural Plague Foci in the CIS Countries and Mongolia under Current Conditions]. Izhevsk: LLC "Print"; 2018. 336 p. DOI: 10.23648/PRNT.2445.
29. Golovko E.N., Peisakhis L.A., Derlyatko K.I., Chervyakova V.P., Usachev G.P., Kafarskaya D.G., Yakovlev E.P., Morozkina E.A., Yusupov A.K., Shcherbin Yu.V., Neronov I.M. [Regarding the natural focality of plague in the western part of the Hissar ridge]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 1973; (2):31–6.
30. Sludsky A.A., Luk'yanov G.N., Derlyatko K.I., Ageev V.S. [Spatial structure of the Hissar natural plague focus]. In: [Epidemiology, Epizootiology and Prevention of Particularly Dangerous Infections]. Saratov; 1986. P. 32–8.
31. Onishchenko G.G., Kuttyrev V.V., editors. [Natural Plague Foci in the Territory of Caucasus, Caspian Sea Region, Central Asia and Siberia]. Moscow: "Medicine"; 2004. 192 p.
32. Derlyatko K.I., Ageev V.S., Sludsky A.A., Golovko E.N., Degtyareva V.I., Morozkina E.N. [Perennial and seasonal dynamics of epizootics among juniper voles of the Hissar plague focus]. In: [Natural Focality and Prevention of Zoonoses]. Saratov; 1987. P. 32–40.
33. Popova A.Yu., Kuttyrev V.V., editors. [Atlas of Natural Plague Foci in Russia and Foreign Countries]. Kaliningrad: "RA Polygraphych"; 2022. 348 p.
34. Ageev V.S., Pole S.B., Sludsky A.A. [To the epizootiological significance of fleas in the Hissar plague focus]. *Karantinnye i Zoonoznye Infektsii v Kazakhstane [Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan]*. 1999; (1):55–8.
35. Voitenko A.M., Rachinina N.A., Pak M.I. [On the results of a serological study on plague in rodents of the Hissar Range]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 1972; (4):154–5.
36. Nazarova O.D., Kurbonbekova Z.D., Azimov G.D. [Distribution of gray rat (*Rattus norvegicus* Berkenhout) in the Hissar Valley]. *Karantinnye i Zoonoznye Infektsii v Kazakhstane [Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan]*. 2008; (1-2):107–9.
37. Morozkina E.A., Lysenko L.S., Kafarskaya D.G. [Fleas of the red marmot and other animals living on the Hissar Ridge]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 1971; (1):38–44.
38. Vashchenok V.S. [Fleas (Siphonaptera) – Vectors of Pathogens of Human and Animal Diseases]. Leningrad: "Science"; 1988. 163 p.
39. Sludsky A.A. [Ecology of the juniper vole]. In: [Fauna and Ecology of Rodents]. Moscow: Publishing House of the Moscow State University; 1985. Vol. 16. P. 162–94.

Authors:

Matrosov A.N., Martsokha K.S., Sludsky A.A., Porshakov A.M., Kuklev E.V., Sharova I.N., Makashova M.A., Abdrashitova A.S., Mikheeva E.A., Kondrat'ev E.N., Selenina A.G. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Gulmakhmadzoda Z.G., Tilloeva M.Kh., Kudratov E.R., Murodov S.P., Nazarova O.D., Tokaev D.T., Amonov A.Sh., Karimov N.G., Umarov O.F., Giesiddinzoda M.G. Republican Center for Combating Quarantine Diseases of the Ministry of Health and Social Protection of the Population of the Republic of Tajikistan. 7, T. Zehni St., Dushanbe, 734013, Republic of Tajikistan. E-mail: karantintj@mail.ru.

Об авторах:

Матросов А.Н., Марцоха К.С., Слудский А.А., Поршаков А.М., Куклев Е.В., Шарова И.Н., Макашова М.А., Абдрашитова А.С., Михеева Е.А., Кондратьев Е.Н., Селенина А.Г. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Гулмахмадзода З.Г., Тиллоева М.Х., Кудратов Э.Р., Муродов С.П., Назарова О.Д., Токаев Д.Т., Амонов А.Ш., Каримов Н.Г., Умаров О.Ф., Гиесиддинзода М.Г. Республиканский центр по борьбе с карантинными заболеваниями Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан. Республика Таджикистан, 734013, Душанбе, ул. Т. Зехни, 2-й проезд, 7. E-mail: karantintj@mail.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-48-58

УДК 616.995.7(470)

А.Я. Никитин¹, Е.И. Андаев¹, М.И. Толмачёва¹, И.Д. Зарва^{1,2}, А.Н. Бондарюк¹, Е.В. Яцменко³,
В.А. Матвеева⁴, Е.А. Сидорова¹, Р.В. Адельшин¹, В.Ю. Колесникова¹, С.В. Балахонов¹

**Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту
в Российской Федерации в 2014–2023 гг.
и краткосрочный прогноз заболеваемости на 2024 г.**

¹ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока», Иркутск, Российская Федерация; ²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация; ³Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация; ⁴ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии», Москва, Российская Федерация

Цель обзора – провести сравнительный анализ эпидемиологической ситуации по клещевому вирусному энцефалиту (КВЭ) за 2014–2023 гг. в субъектах Российской Федерации, расположенных в европейской и азиатской частях страны, и дать прогноз заболеваемости на 2024 г. Заболеваемость КВЭ в 2023 г. лишь незначительно снизилась по отношению к пиковым значениям 2022 г., что нивелировало десятилетний тренд к ее снижению. Группировка субъектов Российской Федерации по среднему за 10 лет уровню заболеваемости КВЭ позволила отнести 17 из них к регионам низкого, 15 – среднего и 17 – высокого эпидемиологического риска. В целом в азиатской части страны эпидемиологическая обстановка по КВЭ более неблагоприятная. Приведен список видов иксодовых клещей – основных переносчиков вируса клещевого энцефалита, а также субтипы и генетические варианты последнего, выявленные в европейской и азиатской частях страны. Рассмотрены особенности эпидемиологической ситуации по КВЭ и объемы примененных мер профилактики инфекции в России в 2023 г. Показано, что тренды в характере изменения уровня заболеваемости КВЭ в эндемичных по инфекции федеральных округах и субъектах страны отсутствуют и ожидаемые показатели инцидентности будут находиться в 2024 г. на среднемноголетнем уровне.

Ключевые слова: клещевой вирусный энцефалит, заболеваемость, эпидемиологическая ситуация, прогноз.

Корреспондирующий автор: Никитин Алексей Яковлевич, e-mail: nikitin_irk@mail.ru.

Для цитирования: Никитин А.Я., Андаев Е.И., Толмачёва М.И., Зарва И.Д., Бондарюк А.Н., Яцменко Е.В., Матвеева В.А., Сидорова Е.А., Адельшин Р.В., Колесникова В.Ю., Балахонов С.В. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2014–2023 гг. и краткосрочный прогноз заболеваемости на 2024 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2024; 1:48–58. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-48-58
Поступила 14.02.2024. Принята к публ. 19.02.2024.

A.Ya. Nikitin¹, E.I. Andaev¹, M.I. Tolmacheva¹, I.D. Zarva^{1,2}, A.N. Bondaryuk¹, E.V. Yatsmenko³,
V.A. Matveeva⁴, E.A. Sidorova¹, R.V. Adel'shin¹, V.Yu. Kolesnikova¹, S.V. Balakhonov¹

**Epidemiological Situation on Tick-Borne Encephalitis in the Russian Federation
in 2014–2023 and Short-Term Forecast of the Incidence for 2024**

¹Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, Irkutsk, Russian Federation;

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

³Federal Service for Surveillance on Consumer's Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

⁴Federal Center of Hygiene and Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of the review was to conduct a comparative analysis of the epidemiological situation on tick-borne encephalitis (TBE) over 2014–2023 in the constituent entities of the Russian Federation located in the European and Asian parts of the country and to give a forecast of incidence for 2024. The incidence of TBE in 2023 only marginally decreased as compared to the peak values in 2022, which leveled down the ten-year trend towards reduction. Grouping of the entities of the Russian Federation according to the average incidence of TBE over a decade made it possible to classify 17 of them as regions of low, 15 – of medium, and 17 – of high epidemiological risk. In general, the epidemiological situation regarding TBE is more unfavorable in the Asian part of the country. A list of species of Ixodidae ticks, the main vectors of the tick-borne encephalitis virus, is provided, as well as subtypes and genetic variants of the latter, identified in the European and Asian parts of the country. The peculiarities of the epidemiological situation on TBE and the scope of preventive measures undertaken in Russia in 2023 are considered. It is shown that there are no clearly outlined trends in the nature of changes in the incidence of TBE in endemic federal districts and entities of the country, and the expected incidence rates in 2024 will remain at the long-term average level.

Key words: tick-borne viral encephalitis, morbidity, epidemiological situation, forecast.

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

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

Corresponding author: Alexey Ya. Nikitin, e-mail: nikitin_irk@mail.ru.

Citation: Nikitin A.Ya., Andaev E.I., Tolmacheva M.I., Zarva I.D., Bondaryuk A.N., Yatsmenko E.V., Matveeva V.A., Sidorova E.A., Adel'shin R.V., Kolesnikova V.Yu., Balakhonov S.V. Epidemiological Situation on Tick-Borne Encephalitis in the Russian Federation in 2014–2023 and Short-Term Forecast of the Incidence for 2024. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; 1:48–58. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-48-58

Received 14.02.2024. Accepted 19.02.2024.

Nikitin A.Ya., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3918-7832>
Andaev E.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6612-479X>
Zarva I.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4225-5998>
Bondaryuk A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4422-0497>

Adel'shin R.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3690-3992>
Kolesnikova V.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-7050>
Balakhonov S.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Клещевой вирусный энцефалит (КВЭ) в настоящее время регистрируют в 35 странах Европы и Азии. Болезнь остается одной из наиболее опасных трансмиссивных инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, нозоареал которой продолжает расширяться [1, 2]. В Российской Федерации в XXI в. происходило снижение заболеваемости населения КВЭ. Тем не менее эпидемиологическая ситуация по инфекции в стране является неблагоприятной. Этот вывод следует из наличия субъектов РФ с ежегодно высокими показателями заболеваемости (Красноярский край, Республика Тыва, Кировская область и др.), отсутствием сокращения числа эндемичных по КВЭ территорий: в 1997 г. – 41, 2003 г. – 43, 2009 г. – 52, 2023 г. – 49. Кроме того, в 2022 г. в России зарегистрирован резкий подъем заболеваемости КВЭ и числа летальных исходов от этой инфекции. Подобная активизация эпидемического процесса не была связана, как это обычно бывает, с ростом числа людей, пострадавших от присасывания клещей [3–5]. Рост заболеваемости КВЭ, а также некоторыми другими трансмиссивными инфекциями, передающимися клещами, произошел в 2022 г. в период пандемии COVID-19, то есть во время перегруженности медицинской сети борьбой с новой коронавирусной инфекцией. В связи с этим разные группы исследователей неодинаково оценивают как характер реального изменения эпидемической направленности, так и возможные причины этого явления [4, 5]. Несомненно одно: новая эпидемиологическая ситуация требует изучения и усиления надзора за природными очагами трансмиссивных зоонозов.

Российская Федерация – самая большая по площади страна мира, территориально расположенная в европейской и азиатской частях Евразийского материка, характеризующихся значительным ландшафтным и климатическим разнообразием, социально-экономическими различиями в жизни населения. При этом ожидаемо возникает пространственная неоднородность проявления активности природных очагов КВЭ и уровня контактов населения с ними [3, 6]. Опосредованное воздействие на интенсивность эпизоотического и эпидемического процесса КВЭ оказывает также фактор времени, что проявилось в формировании в стране за более чем 80-летний период наблюдений за инфекцией двух волн заболеваемости, а с начала XXI в. привело к очередному устойчивому ее снижению [7].

С учетом пространственно-временных особенностей эпидемической обстановки по КВЭ в обзоре сделан акцент на сравнительном анализе эпидемиологической ситуации за последние десять лет (2014–2023 гг.) в субъектах, расположенных в европейской (ЕЧ) и азиатской (АЧ) частях РФ.

В настоящее время (2023 г.) эндемичными по КВЭ в РФ являются 49 субъектов: 26 находятся в

европейской части страны и 23 – в азиатской. В европейской части эндемичные по КВЭ субъекты входят в Центральный федеральный округ (ЦФО) – 5; Северо-Западный (СЗФО) – 9; Южный (ЮФО) – 2; Приволжский (ПФО) – 10. В разрезе отдельных административных территорий в ЕЧ страны природные очаги КВЭ выявлены в 490 районах из 792 (61,9 %).

В азиатской части РФ к числу эндемичных по КВЭ отнесено 23 субъекта: Уральский федеральный округ (УФО) – 5 (неэндемичен только Ямало-Ненецкий автономный округ); Сибирский (СФО) – 10; Дальневосточный (ДФО) – 9 (неэндемичны – Камчатский край, Магаданская область, Чукотский автономный округ). С 2023 г. (письмо Роспотребнадзора от 24.05.2023 № 02/1545-2023-32) четыре района (Алданский, Нерюнгринский, Ленский и Олекминский) в Республике Саха (Якутия) – субъекта, расположенного на севере ДФО, – включены в перечень эндемичных по КВЭ территорий. К настоящему времени на территории АЧ страны природные очаги КВЭ выявлены в 618 административных районах из 729 (84,8 %).

Цель обзора – провести сравнительный анализ эпидемиологической ситуации по КВЭ в субъектах Российской Федерации, расположенных на территориях европейской и азиатской частей страны, за 2014–2023 гг. и дать прогноз заболеваемости на 2024 г.

Ретроспективный эпидемиологический анализ материалов о заболеваемости КВЭ в РФ проведен на основе данных государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за январь – декабрь 2023 г. в субъектах страны (форма № 1) и «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2014–2022 гг. (форма № 2). Данные о вакцинации населения против КВЭ получены из формы № 5 «Сведения о профилактических прививках» за январь – декабрь 2023 г. Использована информация Референс-центра по мониторингу за клещевым вирусным энцефалитом Иркутского научно-исследовательского противочумного института, предоставленная территориальными органами и учреждениями Роспотребнадзора. Для выделения субъектов страны с разным уровнем эпидемиологического риска проявлений КВЭ использован расчет 95 % доверительного интервала (ДИ) медианы по значениям среднесезонных показателей (СМП) заболеваемости [5, 8–10].

Заболеваемость и обращаемость людей, пострадавших от присасывания клещей, в медицинские организации выражены в относительных единицах в расчете на 100 тыс. населения (‰_{0000}).

В работе применены стандартные методы вариационной статистики (расчет среднего значения и величины его ошибки, регрессионный анализ, нахождение медианы и ДИ ее границ) [8]. Все расчеты выполнены в программе Excel.

Заболееваемость КВЭ и характер изменения числа пострадавших от клещей за 2014–2023 гг.

С начала XXI в. в РФ наблюдался устойчивый нисходящий тренд заболеваемости КВЭ [4, 7]. Однако после роста числа случаев КВЭ в 2022 г., с учетом данных 2023 г., процесс значимого снижения заболеваемости оказался нивелирован на территории ЕЧ и АЧ страны, а также по РФ в целом (рис. 1, А-С).

СМП инцидентности КВЭ в РФ за десятилетний период (2014–2023 гг.) составил $1,19 \text{ ‰}$, при темпе снижения 1,2 %. Доля детей в структуре заболеваемости остается достаточно постоянной и составляет 12–16 % от ежегодно регистрируемого числа больных (максимальная доля – 18,8 % в 2020 г.). В 2023 г. доля детей до 17 лет составила среди больных КВЭ 16,9 %, при наибольшей заболеваемости в возрастной группе 50 лет и старше (42,8 %).

Определяющую роль в формировании заболеваемости КВЭ в стране, по данным за 2014–2023 гг., имеют СФО, ПФО и УФО (рис. 1, D). Данные по Южному федеральному округу не приведены, так как там число больных несопоставимо меньше.

Изменение числа обращений в медицинские организации людей, пострадавших от присасывания клещей, за последнее десятилетие находится примерно на одном и том же уровне (рис. 1, А). Наиболее высокая доля людей, пострадавших от клещей в 2023 г., выявлена в Костромской ($2119,4 \text{ ‰}$), Томской ($1692,7 \text{ ‰}$) областях, Республике Алтай

($1628,9 \text{ ‰}$), Кировской ($1543,4 \text{ ‰}$), Вологодской ($1112,6 \text{ ‰}$) и Кемеровской ($1046,6 \text{ ‰}$) областях.

Группировка эндемичных по КВЭ субъектов РФ по уровню эпидемиологического риска проведена на основе анализа СМП_{2014–2023} заболеваемости путем нахождения медианы и 95 % границ этого показателя. Это позволило выделить группы территорий с низкой, средней и высокой инцидентностью КВЭ (рис. 2). Однако следует отметить, что на территории 31 субъекта РФ в 2023 г. выявлено 122 случая КВЭ завозного характера, в том числе в Санкт-Петербурге (26), Москве (18), на территориях Красноярского края (11), Новосибирской (6), Свердловской (5), Челябинской (5) и Иркутской (5) областей, Краснодарского (5) и Алтайского (5) краев. Заражение произошло при посещении людьми эндемичных территорий других регионов страны, а также во время пребывания за границей (республики Беларусь, Казахстан и Абхазия, Эстония, Финляндия).

К субъектам РФ высокого эпидемиологического риска отнесены 17 регионов, из них 7 находится в ЕЧ, а 10 – в АЧ страны. Субъекты РФ высокого риска в ЕЧ представлены (по убыванию заболеваемости) Кировской областью ($8,0 \text{ ‰}$), Пермским краем ($4,4 \text{ ‰}$), Вологодской ($4,3 \text{ ‰}$) и Костромской ($4,1 \text{ ‰}$) областями, Республикой Карелия ($4,0 \text{ ‰}$), Архангельской ($4,0 \text{ ‰}$) областью, Удмуртской Республикой ($3,4 \text{ ‰}$). СМП_{2014–2023} заболеваемости КВЭ для них составил $(4,6 \pm 0,58) \text{ ‰}$.

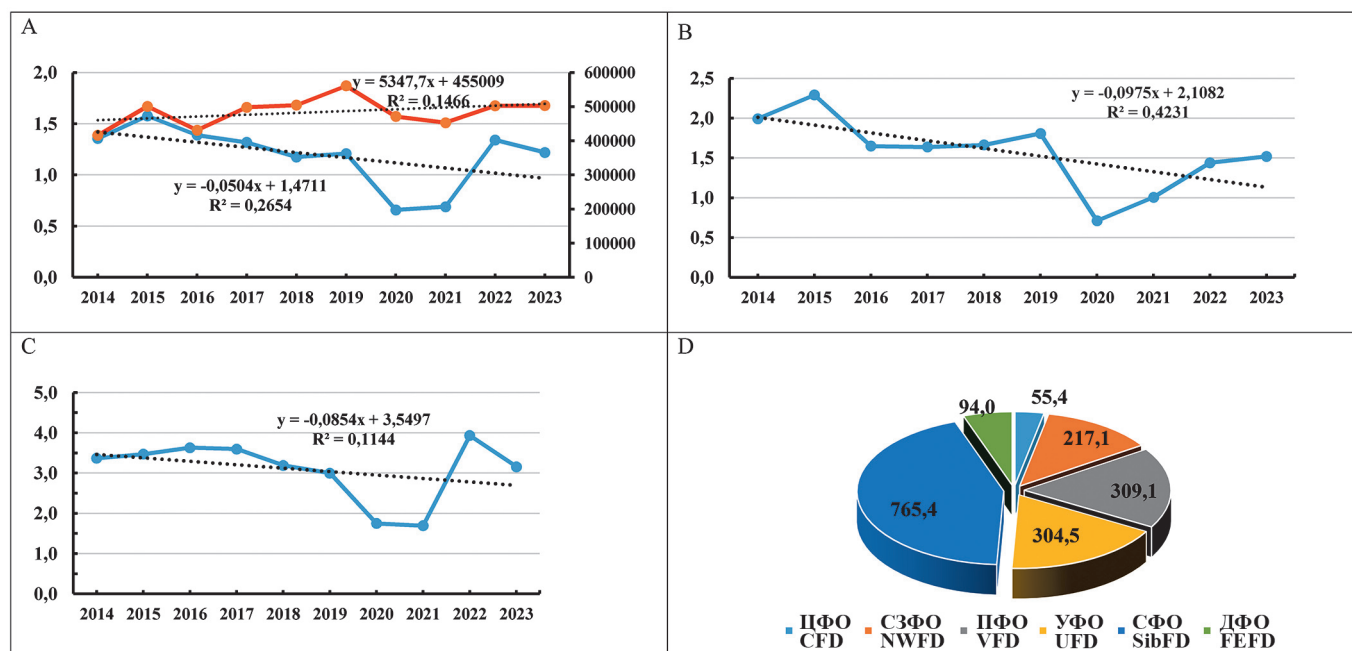


Рис. 1. Динамика показателей эпидемиологической ситуации по КВЭ в Российской Федерации за 2014–2023 гг.:

А – изменение заболеваемости КВЭ и числа пострадавших от присасывания клещей в РФ; В – изменение заболеваемости КВЭ в европейской части страны; С – изменение заболеваемости КВЭ в азиатской части страны; синяя линия – заболеваемость КВЭ (левая ось ординат); красная линия – число пострадавших от клещей (правая ось ординат); D – среднее за 10 лет число больных КВЭ в федеральных округах РФ

Fig. 1. Dynamics of indicators of the epidemiological situation on TBE in the Russian Federation over 2014–2023:

А – change in the incidence of TBE and the number of the affected by tick bites in the Russian Federation; В – change in the incidence of TBE in the European part of the country; С – change in the incidence of TBE in the Asian part of the country; blue line – incidence of TBE (left ordinate axis); red line – number of the affected by tick bites (right ordinate axis); D – average number of patients with TBE in the federal districts of the Russian Federation over 10-year term. CFD – Central Federal District; NWFD – North-Western Federal District; VFD – Volga Federal District; UFD – Ural Federal District; SibFD – Siberian Federal District; FEFD – Far Eastern Federal District

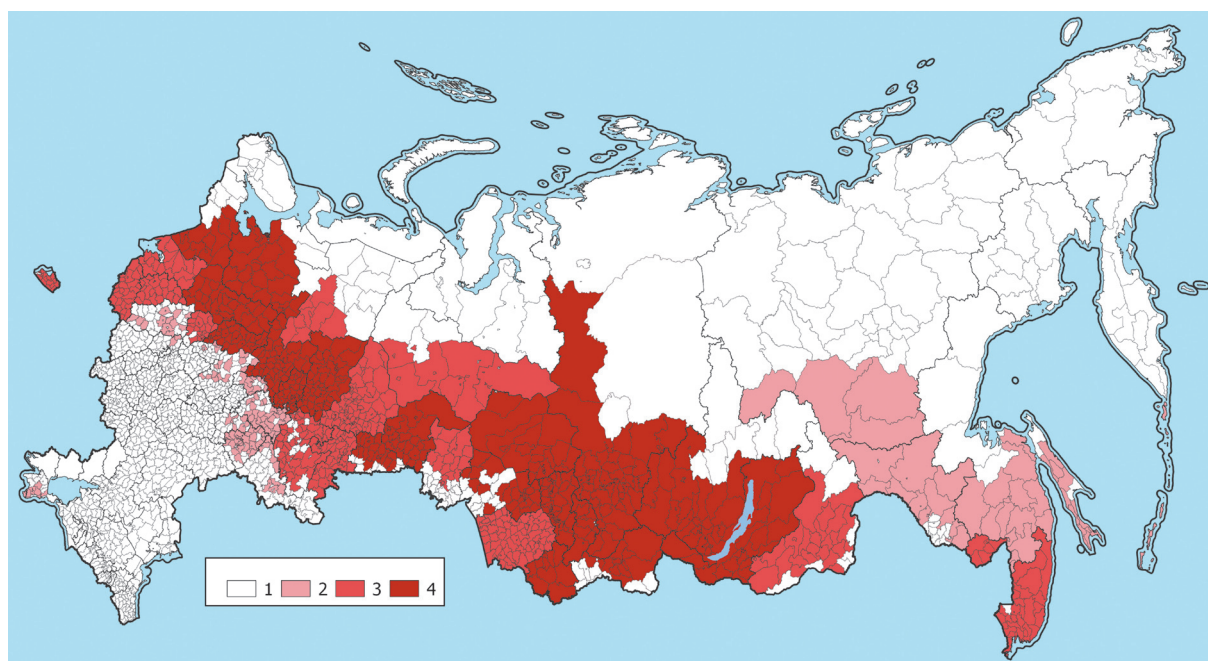


Рис. 2. Группировка территорий субъектов Российской Федерации по СМП заболеваемости КВЭ (на 100 тыс. населения) за 2014–2023 гг.:

1 – неэндемичные территории; 2 – низкий уровень (до 0,65 ‰); 3 – средний уровень (от 0,65 до 2,99 ‰); 4 – высокий уровень (более 2,99 ‰)

Fig. 2. Grouping of the territories of constituent entities of the Russian Federation according to the long-term average annual values of TBE incidence (per 100 thousand population) in 2014–2023:

1 – non-endemic territories; 2 – low level of epidemic risk (up to 0,65 ‰); 3 – medium level of risk (from 0,65 to 2,99 ‰); 4 – high level of risk (more than 2,99 ‰)

На территории АЧ страны находятся следующие субъекты РФ высокого эпидемиологического риска: Красноярский край (9,4 ‰), Республика Тыва (7,5 ‰), Республика Алтай (6,4 ‰), Томская область (5,4 ‰), Республика Хакасия (4,8 ‰), Новосибирская (4,7 ‰), Тюменская (4,5 ‰), Кемеровская (3,8 ‰) и Иркутская (3,7 ‰) области, Республика Бурятия (3,6 ‰).

СМП_{2014–2023} заболеваемости КВЭ для группы этих субъектов РФ составляет (5,4±0,59) ‰. Таким образом, по числу субъектов РФ, образующих группу с высоким эпидемиологическим риском и СМП заболеваемости КВЭ, азиатская территория РФ превосходит европейскую часть, однако эти различия статистически незначимы ($P>0,05$).

К субъектам РФ среднего эпидемиологического риска отнесено 15 регионов: 7 из них находятся в ЕЧ и 8 – в АЧ страны. На территории ЕЧ страны средний уровень эпидемиологического риска имеют: Республика Коми (1,5 ‰), Калининградская (1,0 ‰) и Ленинградская (1,0 ‰) области, Санкт-Петербург (0,89 ‰), Республика Башкортостан (0,66 ‰), Ярославская (0,65 ‰) и Псковская (0,65 ‰) области. СМП_{2014–2023} заболеваемости КВЭ для этой группы субъектов РФ составил (0,92±0,121) ‰.

В АЧ страны группу субъектов РФ со средним уровнем заболеваемости КВЭ формируют: Курганская область (3,0 ‰), Забайкальский край (2,9 ‰), Свердловская (2,5 ‰) и Челябинская (2,5 ‰) области, Алтайский край (1,3 ‰), Омская

область (1,2 ‰), Ханты-Мансийский автономный округ – Югра (ХМАО – Югра) (1,0 ‰), Приморский край (0,87 ‰). СМП_{2014–2023} заболеваемости КВЭ для группы этих субъектов РФ равен (1,9±0,32) ‰, что значительно выше ($P<0,05$), чем в субъектах РФ этой же группы, расположенных в ЕЧ страны.

Группа субъектов РФ с низким уровнем заболеваемости КВЭ включает 17 регионов страны, 12 из которых находятся в ЕЧ, а 5 – в АЧ. На территории ЕЧ к ним относятся: Новгородская (0,60 ‰), Тверская (0,40 ‰), Оренбургская (0,30 ‰), Ивановская (0,22 ‰), Нижегородская (0,1 ‰) и Ульяновская (0,09 ‰) области, республики Татарстан (0,06 ‰), Марий Эл (0,06 ‰) и Крым (0,06 ‰), Самарская (0,03 ‰) и Московская (0,02 ‰) области, Севастополь (0,02 ‰). СМП_{2014–2023} заболеваемости КВЭ для них составил (0,16±0,052) ‰.

На территории АЧ страны находятся следующие субъекты РФ низкого эпидемиологического риска: Еврейская автономная область (0,6 ‰), Сахалинская область (0,5 ‰), Хабаровский край (0,4 ‰), Амурская область (0,2 ‰), Республика Саха (Якутия) (0,05 ‰). СМП_{2014–2023} заболеваемости КВЭ для субъектов РФ АЧ страны в два раза выше (0,34±0,093) ‰, чем в ЕЧ, но эти различия статистически незначимы ($P>0,05$).

Эпидемиологическая ситуация по КВЭ в 2023 г.

За 2023 г. в РФ выявлено 1778 случаев КВЭ с инцидентностью 1,22 ‰, что практически не отличается от СМП_{2014–2023} заболеваемости (1,19±0,094 ‰) и несколько ниже, чем в 2022 г.: 1957 и 1,34 ‰ соот-

ветственно. Во всех эндемичных по КВЭ федеральных округах страны, кроме ПФО и УФО, произошел рост заболеваемости. Наибольшая заболеваемость приходится на СФО (45,7 %), УФО (17,0 %) и ПФО (13,8 %), то есть на АЧ территории страны.

В 2023 г. первый больной КВЭ в стране зарегистрирован в Свердловской области в середине апреля. По завершении эпидемического сезона в течение сентября выявлено 22 случая в 11 субъектах РФ, входящих в СЗФО, ПФО, УФО, СФО и ДФО. В связи с поздним обращением в медицинские организации заболевания КВЭ продолжили регистрироваться поздней осенью и зимой: в ноябре – 27 случаев, декабре – 11.

В социальной структуре наибольший удельный вес среди больных КВЭ имеют работающее население (31,3 %), пенсионеры (26,9 %), неработающие лица (25,4 %), другие социальные группы (16,4 %). Доля больных КВЭ среди городского населения в целом по РФ составила 68,3 %, сельского – 31,7 %.

В структуре клинических проявлений, как и в предыдущие годы, преобладала лихорадочная (59,2 %), далее по частоте регистрации следовали менингеальная (22,8 %) и очаговые (14,4 %) формы болезни.

Основным путем передачи возбудителя КВЭ является трансмиссивный, реализуемый при присасывании инфицированного вирусом клеща. Вместе с тем в 2023 г. в восьми субъектах РФ отмечено 16 случаев заражения КВЭ алиментарным путем (0,9 %): в Кировской, Ярославской, Архангельской, Нижегородской, Свердловской и Томской областях, Красноярском крае, Республике Коми.

В 2023 г. зарегистрировано 55 летальных исходов от КВЭ (в 2022 г. – 49): в Новосибирской (7 случаев; показатель летальности – 4,4 %), Челябинской (5; 6,5 %), Кировской (4; 4,4 %), Вологодской (4; 8,7 %), Кемеровской (4; 4,2 %) областях, Красноярском крае (4; 1,4 %), Тюменской области (3; 5,0 %), Приморском крае (3; 23,0 %), Москве (3 – завозные из Архангельской области и Пермского края; 18,7 %), Санкт-Петербурге (2; 3,4 %), Свердловской (2; 2,8 %) и Иркутской (2; 2,5 %) областях, Забайкальском крае (2; 4,1 %), Тверской (1; 20,0 %), Архангельской (1; 2,4 %), Ленинградской (1; 5,5 %), Томской (1; 2,3 %) и Амурской (1; 50,0 %) областях, Пермском (1; 1,5 %), Алтайском (1; 3,3 %) и Хабаровском (1; 16,6 %) краях, республиках Хакасия (1; 50,0 %) и Саха (Якутия) (1; 50,0 %).

Большинство умерших не были привиты против КВЭ, кроме того, в 15 случаях имело место позднее обращение за медицинской помощью (в Москве, Архангельской, Ленинградской, Иркутской, Томской, Амурской областях, республиках Хакасия и Саха (Якутия), Красноярском и Забайкальском краях).

Доля летальных исходов в 2023 г. уменьшилась по сравнению с СМП_{2014–2023} этого показателя в СФО, УФО и ПФО, но выросла в СЗФО и ДФО – в 1,2 и 1,7 раза соответственно.

Лабораторная экспресс-диагностика КВЭ.

По данным управлений Роспотребнадзора, в субъектах РФ в 2023 г. экспресс-диагностику клещей на наличие вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) проводили 290 лабораторий 53 субъектов страны (всего лабораторий, проводящих диагностику клещевых инфекций, – 446 в 77 субъектах).

Анализ видовой принадлежности иксодовых клещей на территории РФ показал, что нозоареал ВКЭ преимущественно совпадает с ареалом основных переносчиков возбудителя – иксодовых клещей (*Parasitiformes, Ixodidae*) [11]. В ЕЧ это *Ixodes ricinus* и *I. persulcatus*. На территории АЧ страны основным переносчиком является *I. persulcatus*. Вместе с тем в Сибири (Западной, а в последние годы и в Восточной), а также в Приморском крае (на островах залива Петра Великого) наблюдается расширение ареала двух подвидов *I. pavlovskyi*, который активно участвует в поддержании циркуляции ВКЭ и других патогенов в природных очагах инфекций, ассоциированных с иксодовыми клещами. Особи этого вида могут быть инфицированы опасными для человека возбудителями: имаго способны достаточно активно, хотя и в несколько меньшей степени, чем *I. persulcatus*, присасываться к людям. Дополнительными переносчиками ВКЭ, имеющими менее выраженную эпидемиологическую роль, являются: *Haemaphysalis concinna*, *H. japonica*, *Dermacentor silvarum*, *D. reticulatus* и др.

В эпидемический сезон 2023 г. исследовано на инфицированность возбудителями инфекций, передаваемых клещами, более 439 тыс. особей переносчиков (в 2022 г. – более 394 тыс.), из них около 80 % – клещи, снятые с людей, остальные – с объектов окружающей среды. В лабораториях Роспотребнадзора проведено 58,7 % исследований, в других организациях – 41,3 %.

Изучение клещей на наличие маркеров ВКЭ проводится с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА), причем в последние годы неуклонно растет доля исследований методом ПЦР на мультиплексной тест-системе, позволяющей одновременно анализировать присутствие в переносчике ВКЭ, боррелий, эрлихий, анаплазм.

На наличие маркеров ВКЭ исследовано 365720 (в 2022 г. – 331972) клещей, снятых с людей, и 79203 (в 2022 г. – 62706) – с объектов окружающей среды. Инфицированность ВКЭ клещей была на уровне среднесезонных значений. По результатам, полученным в учреждениях Роспотребнадзора, вирусофорность клещей, снятых с людей, составила по оценке с применением метода ПЦР 0,47 % (в 2022 г. – 0,48 %; СМП_{2015–2023} – 0,68 %); при исследовании методом ИФА – 1,29 % (в 2022 г. – 1,41 %; СМП_{2015–2023} – 2,92 %). У клещей с объектов окружающей среды по результатам ПЦР вирусофорность в 2023 г. составила 0,65 % (в 2022 г. – 1,38 %; СМП_{2015–2023} – 0,78 %); ИФА – 1,9 % (в 2022 г. – 1,44 %; СМП_{2015–2023} – 2,12 %).

В лабораториях других учреждений частота выявления РНК ВКЭ в клещах, снятых с людей, составила 0,95 % (в 2022 г. – 1,54 %), вирусофорность по данным ИФА – 1,07 % (в 2022 г. – 1,22 %).

В целом по РФ инфицированность клещей как с людей, так и с объектов окружающей среды в 2023 г. не превысила СМП_{2015–2023}. Наибольшее количество клещей, положительных на содержание маркеров ВКЭ, обнаружено на территориях субъектов СФО, УФО и ПФО.

Изучение вируса клещевого энцефалита (*Orthoflavivirus encephalitidis*) показало, что в природных очагах ВКЭ на территории РФ из пяти известных субтипов ВКЭ [12, 13] циркулируют четыре [14]: дальневосточный (прототипный штамм Софьин), европейский (Neudoerfl), сибирский (линии «Васильченко», «Заусаев», обская и балтийская) и байкальский (прототипный штамм «886-84»). В России не выявлен гималайский субтип вируса.

В международной базе данных GenBank на июнь 2023 г. найдено 1127 нуклеотидных последовательностей (нп) ВКЭ (от 151 до 11137 нуклеотидов), полученных из штаммов и изолятов ВКЭ, выделенных на территории России в 1990–2023 гг., при анализе которых удалось генотипировать вирус (рис. 3).

На эндемичных по ВКЭ территориях ЕЧ в ЦФО выявлены в равных долях европейский и сибирский субтипы вируса (расшифровано 10 нп). В СЗФО и ПФО зарегистрирован только сибирский субтип, при доминировании в первом из регионов балтийской линии (83,6 %), а во втором – «Заусаев» (81,8 %).

На территории АЧ в УФО доминирует сибирский субтип (99,4 %), доля дальневосточного составляет 0,6 % (расшифровано самое большое количество нуклеотидных последовательностей вируса – 503). Сибирский субтип в регионе представлен генетическими линиями: «Заусаев» (79,9 %), балтийской (17,9 %), «Васильченко» (0,4 %). Наибольшее генотипическое разнообразие ВКЭ выявлено в СФО, где зарегистрированы все существующие в РФ субтипы вируса. В преобладающем сибирском субтипе (390 нп) наблюдается следующее распределение генетических линий: «Заусаев» (46,8 %), «Васильченко» (41,6 %), балтийская (6,0 %), линия не определена (5,6 %). На дальневосточный субтип приходится 3,9 % расшифрованных последовательностей, на европейский – лишь 0,2 %. Генетическое разнообразие вируса клещевого энцефалита в ДФО представлено тремя субтипами: дальневосточный (45,7 %), байкальский (28,5 %), сибирский (25,7 %) с преобладанием линии «Васильченко» (86,7 %).

Таким образом, при анализе выборки из 1127 нп ВКЭ показано, что на территории РФ преобладает сибирский субтип (89,1 %), который представлен линиями «Заусаев» (61,9 %), «Васильченко» (18,6 %) и балтийской (15,9 %). Далее по мере уменьшения встречаемости следуют дальневосточный субтип – 6,4 %, байкальский – 2,9 % и европейский – 1,2 %.

Профилактика ВКЭ. Комплекс профилактических мероприятий включает специфическую вакцинопрофилактику, экстренную серопротекцию в случае присасывания клещей, неспецифическую профилактику (борьба с переносчиками, использование средств индивидуальной защиты). Объемы ряда профилактических мероприятий, проведенных в 2023 г. в группах субъектов разного эпидемиологического риска в ЕЧ и АЧ страны, отражены в табл. 1.

Наиболее эффективной мерой профилактики ВКЭ является вакцинация, объемы которой в последние десять лет, за исключением 2020 г., существенно не меняются и достигли максимальных значений в 2023 г.: вакцинировано 1314615 человек (из них детей – 630851) и ревакцинировано 2505617 (из них детей – 1115629), что составило от плана вакцинации 109,9 % (95,2 %) и ревакцинации 99,2 % (96,1 %). Всего вакцинировано и ревакцинировано 3820232 человека.

В 2023 г. иммунизация против ВКЭ запланирована в 57 субъектах РФ. Еще в 14 субъектах вакцинацию проводили при отсутствии плана.

Доля привитых от ВКЭ среди обратившихся в медицинские организации по поводу присасывания клещей по состоянию на 01.10.2023 составила 9,1 % (в 2022 г. – 10,4 %).

Среди детей доля привитых значительно больше – 39,6 %. В 2023 г. зарегистрировано 45 случаев ВКЭ у привитых лиц (из них 14 у детей), что составляет 2,9 % от общего числа заболевших (в 2022 г. – 1,7 %).

В 2023 г. (по состоянию на 01.10.2023) в стране экстренной профилактикой иммуноглобулином охвачено 22,0 % (в 2022 г. – 24,5 %) от общего числа пострадавших от присасывания клещей, в том числе дети – 35,0 % (в 2022 г. – 34,3 %). Среди заболевших ВКЭ 10,4 % получили серопротекцию. В ряде субъектов при назначении иммуноглобулина не всегда учитывают результаты исследования присосавшихся клещей на инфицированность вирусом, на что указывает постоянно высокий охват серопротекцией: в Тюменской области – 93,9 % (в 2022 г. – 94,5 %), Алтайском – 77,2 % (75,6 %), Хабаровском – 62,2 % (69,0 %) краях, ХМАО – Югра – 64,6 % (63,4 %), Республике Саха (Якутия) – 85,1 %.

Универсальность применения методов неспецифической профилактики (коллективных и индивидуальных) для защиты организма человека от попадания в него возбудителей любых трансмиссивных инфекций предопределяет необходимость дальнейшего развития этого направления санитарной медицины.

В 2023 г. допущено снижение площади акарицидных работ на эндемичных по ВКЭ территориях РФ с 246254,5 га (в 2022 г.) до 221462,5 га, то есть на 10,0 %. Это произошло несмотря на значительный рост числа случаев ВКЭ в 2022 г. Уменьшение запланированных объемов противоклещевых обработок допущено в СЗФО на 6,5 % и СФО на 5,7 %.

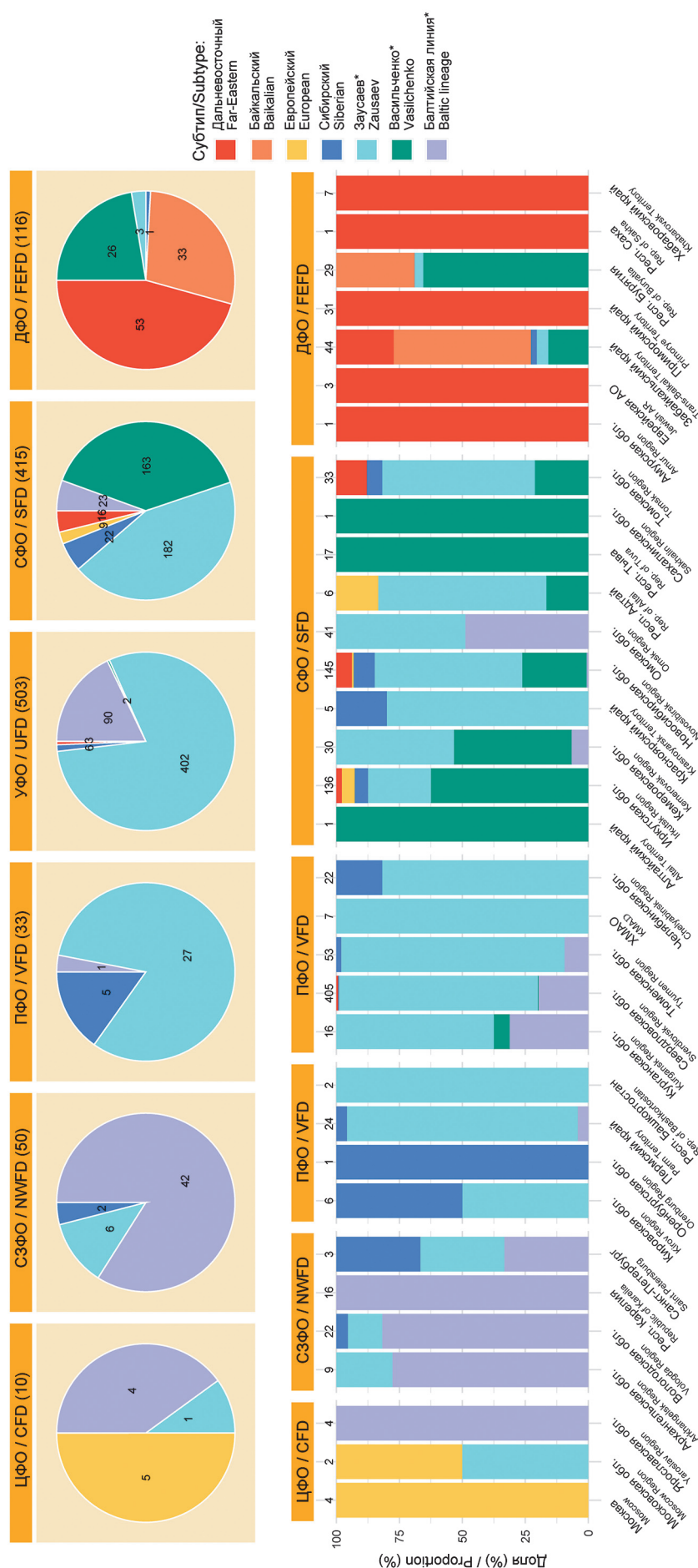


Рис. 3. Распределение субтипов ВКЭ по субъектам Российской Федерации (1990–2023 гг.). Визуализация проводилась с помощью скрипта R и библиотеки ggplot2 на основе информации депонированных в базу данных GenBank нуклеотидных последовательностей ВКЭ

Fig. 3. Tick-borne encephalitis virus (TBEV) prevalence across the entities of the Russian Federation in 1990–2023. Visualization was performed using the ggplot2 package and R script based on the data on TBEV nucleotide sequences submitted to GenBank

Note: * — genetic lineages of the Siberian subtype; if a specific lineage of the Siberian subtype was not determined, a sample was genotyped as the Siberian one; K MAD — Khanty-Mansy Autonomous District

Таблица 1 / Table 1

Эпидемиологическая ситуация и меры профилактики КВЭ в европейской и азиатской частях Российской Федерации (2014–2023 гг.)
в группах разного эпидемиологического риска

Epidemiological situation and measures to prevent TBE in the European and Asian parts of the Russian Federation (2014–2023)
in groups of differing epidemiological risk

Группа риска Risk group	Оцениваемые показатели / Indicators assessed	Европейская часть European part	Азиатская часть Asian part
Высокого High	Количество эндемичных субъектов / Number of endemic entities	7	10
	Суммарная численность населения в 2023 г. (в тысячах человек) Total population in 2023 (thousands of people)	8323,0	17508,7
	Суммарное число больных / Total number of patients	4140	8138
	Средняя заболеваемость за год (‰) / Average incidence per year (‰)	4,6±0,58	5,4±0,59
	Среднее за год число пострадавших от присасывания клещей (абс.) Average annual number of victims of tick bites (abs.)	11550,9±2123,6	12381,2±2873,0
	Среднее число вакцинированных (ревакцинированных) за 2023 г. Average number of vaccinated (revaccinated) people in 2023 (abs.)	5490,8±1279,6	7907,9±1078,6
	Средняя площадь акарицидных обработок за 2023 г. (га) Average area of acaricidal treatments over 2023 (ha)	4143,7±1408,2	3879,4±1042,6
	Средний объем проведения мер серопротекции в 2023 г. (‰) Average coverage by preventive vaccination in 2023 (‰)	160,8±66,2	290,4±79,4
Среднего Average	Количество эндемичных субъектов / Number of endemic entities	7	8
	Суммарная численность населения в 2023 г. (в тысячах человек) Total population in 2023 (thousands of people)	13218,8	16913,8
	Суммарное число больных / Total number of patients	1089	3375
	Средняя заболеваемость за год (‰) / Average incidence per year (‰)	0,92±0,121	1,9±0,32
	Среднее за год число пострадавших от присасывания клещей (абс.) Average annual number of victims of tick bites (abs.)	7065,7±1955,8	10530,7±3596,0
	Среднее число вакцинированных (ревакцинированных) за 2023 г. Average number of vaccinated (revaccinated) people in 2023 (abs.)	1439,9±420,4	5375,5±943,7
	Средняя площадь акарицидных обработок за 2023 г. (га) Average area of acaricidal treatments for 2023 (ha)	2234,1±791,0	5867,1±1625,7
	Средний объем проведения мер серопротекции в 2023 г. (‰) Average coverage by preventive vaccination in 2023 (‰)	37,5± 5,9	157,0±32,7
Низкого Low	Количество эндемичных субъектов / Number of endemic entities	12	5
	Суммарная численность населения в 2023 г. (в тысячах человек) Total population in 2023 (thousands of people)	28247,8	3645,8
	Суммарное число больных / Total number of patients	270	108
	Средняя заболеваемость за год (‰) / Average incidence per year (‰)	0,16±0,052	0,34±0,093
	Среднее за год число пострадавших от присасывания клещей (абс.) Average annual number of victims of tick bites (abs.)	5332,5±1421,4	2131,9±1025,5
	Среднее число вакцинированных (ревакцинированных) за 2023 г. Average number of vaccinated (revaccinated) people in 2023 (abs.)	619,4±224,9	4857,4±1607,1
	Средняя площадь акарицидных обработок за 2023 г. (га) Average area of acaricidal treatments for 2023 (ha)	2200,5±517,6	730,4±475,8
	Средний объем мер серопротекции в 2023 г. (‰) Average coverage by preventive vaccination in 2023 (‰)	32,4±11,3	114,0±50,5

Контроль качества акарицидных работ проведен учреждениями Роспотребнадзора на 42,7 % обработанных площадей, другими организациями – 44,3 %, всего на 192530,5 га.

В 2023 г. на территориях летних оздоровительных учреждений противоклещевая обработка проведена на оперативной площади 51828,4 га (в 2022 г. – 51884 га), что выше запланированного объема. Вместе с тем число случаев присасывания клещей, произошедших на их территориях, сохраняется примерно на одном и том же уровне (за исключением 2022 г. – 11 присасываний): в 2023 г. – 4, 2021 г. – 2, 2020 г. – 0, 2018 и 2019 гг. – по 4.

Прогноз заболеваемости. После резкого подъема числа случаев КВЭ в Российской Федерации в 2022 г., с учетом данных о заболеваемости по стране в 2023 г., значимый тренд к ее снижению на 10-летнем отрезке оказался нивелирован (рис. 1, А-С). Как показал анализ заболеваемости КВЭ по эндемичным федеральным округам и субъектам страны, во всех случаях временные ряды являются стационарными, что в соответствии с алгоритмом прогноза [15] учтено при расчете значений, ожидаемых в 2024 г. (табл. 2). Использование данного алгоритма в случае стационарных временных рядов предполагает равенство значений между ним и величиной

Таблица 2 / Table 2

Прогноз заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в федеральных округах и субъектах страны с наиболее неблагоприятной эпидемиологической ситуацией за 2014–2023 гг.

Forecast of the incidence of tick-borne encephalitis in federal districts and entities of the country under the most unfavorable epidemiological conditions over 2014–2023

Федеральные округа и субъекты Federal districts and entities	Оценка соответствия фактической заболеваемости за 2023 г. ожидаемой по границам ДИ в работе [4] Assessment of agreement between the actual incidence rate in 2023 and the expected one across the boundaries of the confidence interval for this work [4]	Значение, ожидаемое в 2024 г. (‰) Predicted value for 2024 (‰)	95 % границы ДИ: нижняя ↔ верхняя (‰) 95 % confidence interval limit: lower ↔ upper (‰)
ЦФО Central Federal District	в границах within the boundaries	0,14±0,015	0,11↔0,18
Костромская область Kostroma Region	в границах within the boundaries	4,1±0,34	3,3↔4,9
СЗФО North-Western Federal District	выше границы above the upper limit	1,6±0,16	1,2↔1,9
Республика Карелия Republic of Karelia	нет данных no data	4,0±0,49	2,9↔5,1
Вологодская область Vologda Oblast	в границах within the boundaries	4,3±0,66	2,8↔5,8
ПФО Volga Federal District	в границах within the boundaries	1,1±0,12	0,8↔1,3
Кировская область Kirov Region	в границах within the boundaries	8,0±0,89	6,0↔10,1
УФО Ural Federal District	в границах within the boundaries	2,5±0,25	1,9↔3,1
Тюменская область Tyumen Region	в границах within the boundaries	4,5±0,36	3,7↔5,4
Курганская область Kurgan Region	в границах within the boundaries	3,0±0,42	2,0↔4,0
СФО Siberian Federal District	в границах within the boundaries	4,4±0,35	3,6↔5,2
Республика Тыва Tuva Republic	в границах within the boundaries	7,5±1,62	3,8↔11,2
Красноярский край Krasnoyarsk Territory	в границах within the boundaries	9,4±0,93	7,3↔11,5
ДФО Far Eastern Federal District	в границах within the boundaries	0,73±0,104	0,49↔0,97
Республика Бурятия Republic of Buryatia	в границах within the boundaries	3,6±0,42	2,7↔4,6
Забайкальский край Transbaikalia Territory	в границах within the boundaries	3,0±0,42	2,0↔3,9

СМП_{2014–2023}, поэтому в таблице СМП не приведены. В табл. 2 также проведено сопоставление результатов прогноза заболеваемости КВЭ, выполненного в прошлом году [4], с фактическими показателями. За исключением одного случая (СЗФО) из 15 наблюдений все ожидаемые значения заболеваемости КВЭ находятся в границах 95 % ДИ (93,3 %).

Показатель заболеваемости КВЭ в РФ будет иметь значение (1,19±0,094) ‰ с 95 % ДИ возможных изменений от 0,98 до 1,41 ‰.

В табл. 2 приведены расчеты ожидаемой в 2024 г. заболеваемости КВЭ для каждого эндемичного по этой инфекции федерального округа страны, а также для субъектов в них, имеющих наиболее неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию за 2014–2023 гг.

В федеральных округах страны, расположенных в ЕЧ, уровень заболеваемости КВЭ в 2024 г. составит: в ЦФО (0,14±0,015) ‰ с 95 % ДИ возможных изменений показателя от 0,11 до 0,18 ‰; в СЗФО (1,6±0,16) ‰ с 95 % ДИ от 1,2 до 1,9 ‰; в ПФО (1,1±0,12) ‰ с 95 % ДИ от 0,8 до 1,3 ‰.

В федеральных округах страны, расположенных в АЧ, уровень заболеваемости КВЭ в 2024 г. составит: в УФО (2,5±0,25) ‰ с 95 % ДИ возможных изменений показателя от 1,9 до 3,1 ‰; в СФО (4,4±0,35) ‰ с 95 % ДИ от 3,6 до 5,2 ‰; в ДФО (0,73±0,104) ‰ при 95 % ДИ от 0,49 до 0,97 ‰. Таким образом, как и в предшествующие годы, ожидается, что средний уровень заболеваемости КВЭ в 2024 г. будет выше в АЧ страны по сравнению с ЕЧ. Причем самая низкая инци-

дентность КВЭ будет наблюдаться в ЦФО, а самая высокая – в СФО, что соответствует многолетней тенденции изменения данного показателя в этих федеральных округах.

Прогнозируемые на 2024 г. значения заболеваемости КВЭ могут наблюдаться при отсутствии существенных отклонений от многолетних норм в действии абиотических (температура, высота снежного покрова, количество осадков и т.д.), биотических (обилие прокормителей клещей, вирусофронтность), антропогенных (урбанизация, изменение ландшафтов, загрязнение среды и т.п.) и социально-экономических (активность и иммунный статус населения, в том числе связанные с заболеваемостью COVID-19) факторов. Рост объемов профилактических мер в субъектах страны также отражается на инцидентности КВЭ и может приводить к отклонениям от ожидаемых значений.

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. Erber W., Schmitt H.-J., Vuković-Janković T. TBE-epidemiology by country – an overview. Chapter 12a. In: Dobler G., Erber W., Bröker M., Chitimia-Dobler L., Schmitt H.-J., editors. The TBE Book. 6th ed. Singapore: Global Health Press; 2023. DOI: 10.33442/26613980-12a-6.
2. Süss J. Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia – An overview. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011; 2(1):2–15. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2010.10.007.
3. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. М.: Комментарий; 2013. 463 с.
4. Андаев Е.И., Никитин А.Я., Толмачёва М.И., Зарва И.Д., Яценко Е.В., Матвеева В.А., Сидорова Е.А., Колесникова В.Ю., Балахонов С.В. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2022 г. и прогноз ее развития на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023; 1:6–16. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-6-16.
5. Рудакова С.А., Пенъевская Н.А., Блох А.И., Рудаков Н.В., Транквиловский 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.
6. Сироткин М.Б., Коренберг Э.И. Влияние абиотических факторов на возбудителей инфекций, экологически связанных с иксодовыми клещами (на примере боррелий и вируса энцефалита). *Успехи современной биологии.* 2019; 139(2):126–46. DOI: 10.1134/S0042132419020091.
7. Погодина В.В., Ишмухаметова А.А., редакторы. Эволюция клещевого энцефалита (с момента открытия возбудителя по настоящее время). М.: ООО «ТФП»; 2021. 344 с. DOI: 10.48359/978-5-6046253-0-9.2021.29.63.001.
8. Елисеева И.И., Юзбашев М.М. Общая теория статистики: учебник. М.: Финансы и статистика; 2006. 656 с.
9. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ: методы статистической обработки материала. Новосибирск: Наука-Центр; 2011. 155 с.
10. Колпак С.Л., Яковлев А.А. О методологии оценки эпидемиологической ситуации. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2015; 20(4):34–9.
11. Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. Клещевые трансмиссивные инфекции. Новосибирск: Наука; 2015. 224 с.
12. Dai X., Shang G., Lu S., Yang J., Xu J. A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China. *Emerg. Microb. Infect.* 2018; 7(1):74. DOI: 10.1038/s41426-018-0081-6.
13. Adelshin R.V., Sidorova E.A., Bondaryuk A.N., Trukhina A.G., Sherbakov D.Yu., White III R.A., Andaev E.I., Balakhonov S.V. “886-84-like” tick-borne encephalitis virus strains: Intraspecific sta-

tus elucidated by comparative genomics. *Ticks Tick Borne Dis.* 2019; 10(5):1168–72. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2019.06.006.

14. Tkachev S.E., Babkin I.V., Chicherina G.S., Kozlova I.V., Verkhovzina M.M., Demina T.V., Lisak O.V., Doroshchenko E.K., Dzhiyev Yu.P., Suntsova O.V., Belokopytova P.S., Tikunov A.Yu., Savinova Yu.S., Paramonov A.I., Glupov V.V., Zlobin V.I., Tikunova N.V. Genetic diversity and geographical distribution of the Siberian subtype of the tick-borne encephalitis virus. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020; 11(2):101327. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2019.101327.

15. Андаев Е.И., Никитин А.Я., Яценко Е.В., Веригина Е.В., Толмачёва М.И., Аюгин Н.И., Матвеева В.А., Балахонов С.В. Тенденции развития эпидемического процесса клещевого вирусного энцефалита в Российской Федерации, лабораторная диагностика, профилактика и прогноз на 2021 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2021; 1:6–16. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-1-6-16.

References

1. Erber W., Schmitt H.-J., Vuković-Janković T. TBE-epidemiology by country – an overview. Chapter 12a. In: Dobler G., Erber W., Bröker M., Chitimia-Dobler L., Schmitt H.-J., editors. The TBE Book. 6th ed. Singapore: Global Health Press; 2023. DOI: 10.33442/26613980-12a-6.
2. Süss J. Tick-borne encephalitis 2010: epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia – An overview. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011; 2(1):2–15. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2010.10.007.
3. Korenberg E.I., Pomelova V.G., Osin N.S. [Natural-Focal Infections Transmitted by Ixodidae Ticks]. Moscow: “Commentary”; 2013. 463 p.
4. Andaev E.I., Nikitin A.Ya., Tolmacheva M.I., Zarva I.D., Yatsmenko E.V., Matveeva V.A., Sidorova E.A., Kolesnikova V.Yu., Balakhonov S.V. [Epidemiological situation on tick-borne viral encephalitis in the Russian Federation in 2022 and forecast of its development for 2023]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections].* 2023; (1):6–16. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-6-16.
5. 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]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections].* 2021; (2):52–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-52-61.
6. Sirotkin M.B., Korenberg E.I. [The influence of abiotic factors on pathogens, ecologically associated with Ixodidae ticks (for example, borrelia and encephalitis virus)]. *Uspekhi Sovremennoi Biologii [Advances in Modern Biology].* 2019; 139(2):126–46. DOI: 10.1134/S0042132419020091.
7. Pogodina V.V., Ishmukhametova A.A., editors. [Evolution of Tick-Borne Encephalitis (from the Discovery of the Pathogen to the Present)]. Moscow: LLC “TFP”; 2021. 344 p. DOI: 10.48359/978-5-6046253-0-9.2021.29.63.001.
8. Eliseeva I.I., Yuzbashev M.M. [General Theory of Statistics: Textbook]. Moscow: “Financial Accounting”; 2006. 656 p.
9. Savilov E.D., Astafiev V.A., Zhdanova S.N., Zarudnev E.A. [Epidemiological Analysis: Methods of Statistical Processing of Data]. Novosibirsk: “Science-Center”; 2011. 155 p.
10. Kolpakov S.L., Yakovlev A.A. [About methodology for assessment of epidemiological situation]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni [Epidemiology and Infectious Diseases].* 2015; 20(4):34–9.
11. Zlobin V.I., Rudakov N.V., Malov I.V. [Tick-Borne Transmissible Infections]. Novosibirsk: “Nauka”; 2015. 224 p.
12. Dai X., Shang G., Lu S., Yang J., Xu J. A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China. *Emerg. Microb. Infect.* 2018; 7(1):74. DOI: 10.1038/s41426-018-0081-6.
13. Adelshin R.V., Sidorova E.A., Bondaryuk A.N., Trukhina A.G., Sherbakov D.Yu., White III R.A., Andaev E.I., Balakhonov S.V. “886-84-like” tick-borne encephalitis virus strains: Intraspecific status elucidated by comparative genomics. *Ticks Tick Borne Dis.* 2019; 10(5):1168–72. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2019.06.006.
14. Tkachev S.E., Babkin I.V., Chicherina G.S., Kozlova I.V., Verkhovzina M.M., Demina T.V., Lisak O.V., Doroshchenko E.K., Dzhiyev Yu.P., Suntsova O.V., Belokopytova P.S., Tikunov A.Yu., Savinova Yu.S., Paramonov A.I., Glupov V.V., Zlobin V.I., Tikunova N.V. Genetic diversity and geographical distribution of the Siberian subtype of the tick-borne encephalitis virus. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020; 11(2):101327. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2019.101327.
15. Andaev E.I., Nikitin A.Ya., Yatsmenko E.V., Verigina E.V., Tolmacheva M.I., Ayugin N.I., Matveeva V.A., Balakhonov S.V. [Trends in epidemic process development of tick-borne encephalitis in the Russian Federation, laboratory diagnosis, prophylaxis and forecast for 2021]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections].* 2021; (1):6–16. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-1-6-16.

Authors:

Nikitin A.Ya., Andaev E.I., Tolmacheva M.I., Bondaryuk A.N., Sidorova E.A., Adel'shin R.V., Kolesnikova V.Yu., Balakhonov S.V. Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russian Federation. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Zarva I.D. Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East; 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russian Federation; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru. Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russian Federation.

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

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

Об авторах:

Никитин А.Я., Андаев Е.И., Толмачёва М.И., Бондарюк А.Н., Сидорова Е.А., Адельшин Р.В., Колесникова В.Ю., Балахонов С.В. Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока. Российская Федерация, 664047, Иркутск, ул. Трилиссера, 78. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Зарва И.Д. Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока; Российская Федерация, 664047, Иркутск, ул. Трилиссера, 78; e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru. Иркутский государственный медицинский университет; Российская Федерация, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 2.

Яцменко 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.

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

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-59-66

УДК 615.371

М.Е. Платонов, Н.А. Липатникова, С.В. Дентовская, А.П. Анисимов

Бактериальные вакцины с регулируемой отсроченной аттенуацией

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», п. Оболенск, Российская Федерация

На протяжении чуть более 200 лет с момента открытия Э. Дженнера вакцинация продолжает оставаться ведущей стратегией эффективной защиты от инфекционных болезней, однако выпускаемые в настоящее время коммерческие живые аттенуированные и инактивированные вакцины обладают целым рядом серьезных недостатков. Бактериальные штаммы в живых вакцинах должны быть полностью аттенуированы, сохраняя при этом высокую степень иммуногенности. Однако большинство используемых в настоящее время способов аттенуации делают потенциальные вакцинные штаммы более восприимчивыми к воздействию защитных механизмов хозяина, снижая способность сохраняться в организме вакцинируемого индивидуума в количествах и в течение сроков, достаточных для формирования длительного и напряженного иммунитета. Инактивация же микроорганизмов с помощью различных химических реагентов и/или физических факторов, лежащая в основе получения убитых вакцин, может с высокой долей вероятности нарушить нативную конформацию эпитопов антигенов, расположенных на поверхности бактериальной клетки, что ведет к снижению иммуногенности. В обзоре рассмотрена перспективная биотехнологическая платформа для разработки вакцин на основе методологии регулируемой отсроченной экспрессии и репрессии генов, разработанная для решения указанных выше противоречий.

Ключевые слова: вакцина, регулируемая отсроченная аттенуация, лизис, регулируемый отсроченный синтез антигенов.

Корреспондирующий автор: Липатникова Надежда Алексеевна, e-mail: n.a.lipatnikova@mail.ru.

Для цитирования: Платонов М.Е., Липатникова Н.А., Дентовская С.В., Анисимов А.П. Бактериальные вакцины с регулируемой отсроченной аттенуацией. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:59–66. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-59-66
Поступила 29.11.2023. Принята к публ. 08.12.2023.

M.E. Platonov, N.A. Lipatnikova, S.V. Dentovskaya, A.P. Anisimov

Bacterial Vaccines with Regulated Delayed Attenuation

State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russian Federation

Abstract. Over the past 200 years since the moment of E. Jenner's discovery, vaccination continues to be the leading strategy for protection against infectious diseases, but commercially available live attenuated and inactivated vaccines have a number of serious drawbacks. Bacterial strains should be completely attenuated in live vaccines, while maintaining a high degree of immunogenicity. However, the majority of attenuation methods currently used makes potential vaccine strains more susceptible to the action of various host defenses, reducing the ability to persist in the body of the vaccinated individual in quantities and for periods sufficient for formation of long-term and intense immunity. Inactivation of microorganisms underlying the production of killed vaccines, applying various reagents and /or physical factors, can disrupt the native conformation of antigenic epitopes located on bacterial cell surface, which leads to a decrease in immunogenicity. This review examines a promising biotechnological platform for the development of vaccines based on the methodology of regulated delayed gene expression and repression of genes, which was developed to resolve the above-mentioned contradictions.

Key words: vaccine, regulated delayed attenuation, regulated delayed lysis, regulated delayed antigen synthesis.

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

Funding: The work was supported by the Russian Science Foundation grant 23-15-00132.

Corresponding author: Nadezhda A. Lipatnikova, e-mail: n.a.lipatnikova@mail.ru.

Citation: Platonov M.E., Lipatnikova N.A., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P. Bacterial Vaccines with Regulated Delayed Attenuation. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2024; 1:59–66. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-59-66
Received 29.11.2023. Accepted 08.12.2023.

Platonov M.E., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3946-1755>
Lipatnikova N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8400-5276>

Dentovskaya S.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1996-8949>
Anisimov A.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5499-7999>

Репрессия и индукция синтеза белков у прокариот обеспечивают адаптацию к меняющимся условиям существования и экономию энергетических затрат: энзимы синтезируются, когда в них возникает потребность, и перестают продуцироваться при прекращении необходимости их синтеза. Приспособление к изменяющимся условиям окру-

жающей среды обеспечивается тремя типами генов прокариот: конститутивные экспрессируются постоянно, независимо от метаболического состояния организма; индуцируемые увеличивают свою экспрессию на два порядка и более при добавлении в среду культивирования субстрата фермента, кодируемого таким геном; репрессируемые кодируют ферменты

метаболических путей, продукция которых завершается при добавлении в среду культивирования конечного продукта этих путей [1, 2].

Бактериальные штаммы в живых вакцинах должны быть полностью аттенуированы, сохраняя при этом высокую степень иммуногенности. Однако большинство способов аттенуации патогенов делают потенциальные вакцинные штаммы более восприимчивыми по сравнению со штаммами дикого типа к воздействию различных защитных механизмов хозяина, ухудшая их способность прикрепляться, проникать и эффективно колонизировать лимфоидные ткани, в которых происходит процессинг антигенов, определяющий уровень и тип защитного иммунного ответа [3]. В конце 2010-х гг. исследовательская группа американского микробиолога R. Curtiss 3rd разработала на модели сальмонелл идеологию и методологию конструирования живых бактериальных вакцин с помощью регулируемой отсроченной экспрессии генов [4]. Предпринятая авторами попытка создать вакцинные штаммы, обладающие большинством свойств вирулентных штаммов дикого типа, обеспечивающие эффективную колонизацию лимфоидных тканей без проявления симптомов заболевания или развития состояния носительства, оказалась успешной в значительной степени благодаря принципу отсроченности. Первое направление исследований было основано на регуляции генов, продукты которых принимают участие в синтезе липополисахарида (ЛПС) [5].

Конструирование штаммов с регулируемым обратимым переключением синтеза липополисахарида (S-ЛПС) на продукцию липоолигосахарида (R-ЛПС, ЛОС). Липополисахарид – основной фактор патогенности *Salmonella enterica* Typhimurium, состоящий из липида А, корового олигосахарида и полисахарида О-боковых цепей. Известно более 2600 сероваров *S. enterica*, причем чуть менее 200 из них вызывают заболевания у домашних животных и людей. Различные серовары сальмонелл продуцируют иммунологически гетерогенные О-полисахаридные цепи S-ЛПС, которые служат основой для серотипирования. В то же время структура корового олигосахарида R-ЛПС практически идентична у всех серотипов *S. enterica* [6], делая эту форму молекулы привлекательной в качестве компонента вакцинных препаратов. Для переключения иммунного ответа с антигенно разнообразных О-боковых цепей на гомологичные, иммунологически родственные, структурно подобные и перекрестно-реагирующие у всех сальмонелл поверхностные эпитопы корового олигосахарида ЛОС, был получен набор мутантов, дефектных по генам *wbaP*, *wzy*, *wzz*, *waaK*, *waaJ*, *waaI*, *waaB*, *waaG*, конститутивно синтезирующих липоолигосахарид (ЛОС), ЛПС без О-полисахаридных цепей [7, 8].

Показано, что делеция генов, отвечающих за присоединение в молекуле ЛПС остатков внешнего кора и О-полисахаридных цепей в молекуле ЛПС

S. enterica Typhimurium, ведет к утрате жизнеспособности мутантного штамма в организме хозяина. В то же время мутант Δwzy (делеция гена О-антиген лигазы), сохраняющий одно звено О-антигена, способен стимулировать оптимальный защитный иммунитет при оральном, интраназальном или внутрибрюшинном заражении гомологичным вирулентным штаммом [7].

В отличие от указанных выше мутаций, ведущих к конститутивному синтезу ЛОС, отсутствие функционирующего гена *pmi*, отвечающего за синтез маннозофосфоизомеразы, необходимой для взаимного превращения фруктозо-6-фосфата и маннозо-6-фосфата, не вызывает прекращения синтеза полноразмерного S-ЛПС на средах, содержащих маннозу [9]. Штаммы с делецией гена *pmi*, выращенные в присутствии маннозы, синтезируют полноразмерный S-ЛПС, но теряют О-полисахаридные цепи примерно через семь поколений роста в среде, лишенной маннозы, или в тканях вакцинируемого, поскольку нефосфорилированная манноза, необходимая для синтеза S-ЛПС с О-антигеном, недоступна [7, 10].

Мутанты сальмонелл $\Delta galE$, дефектные по продукции UDP-галактозо-4-эпимеразы, которая катализирует взаимное превращение UDP-глюкозы и UDP-галактозы, а еще опосредует включение галактозы в О-боковую цепь S-ЛПС, также продуцируют S- или R-форму ЛПС в зависимости от присутствия в среде культивирования субстрата UDP-галактозо-4-эпимеразы-галактозы [11].

Сальмонеллезная живая оральная вакцина должна колонизировать лимфоидную ткань кишечника на время, достаточное для развития иммунного ответа, но при этом быть полностью авирулентной. Этим критериям отвечают как мутанты Δpmi , так и $\Delta galE$, синтезирующие R-ЛПС в отсутствие маннозы или галактозы соответственно, но продуцирующие полноразмерные S-ЛПС, когда манноза или галактоза присутствует в среде роста. Колонизационная способность мутантов Δpmi и $\Delta galE$, выращенных на маннозе/галактозе, обеспечивается наличием S-ЛПС, тогда как аттенуация связана с отсроченным переходом к синтезу R-формы ЛПС.

Штаммы сальмонелл, продуцирующие ЛПС без О-полисахаридных цепей, более чувствительны к фагоцитозу и цитотоксичности, опосредованной комплементом, поэтому *pmi*-мутант, защищенный на первых этапах взаимодействия с организмом хозяина полноразмерным S-ЛПС, достоверно превосходит по протективности штаммы, конститутивно продуцирующие ЛОС, защищая от гибели мышей, инфицированных 1000 LD₅₀ вирулентного штамма дикого типа. Семи генераций бактерий Δpmi *in vivo* оказалось достаточно для формирования напряженного иммунитета.

Shigella flexneri – ведущий этиологический агент бактериальной дизентерии – серьезной проблемы общественного здравоохранения. Создана новая вакцина против шигеллеза, основанная на системах

регулируемого отсроченного синтеза О-антигена *S. flexneri* 2a (Sf2a) и регулируемой отсроченной экспрессии аттенуирующего фенотипа для его презентации рекомбинантным аттенуированным штаммом *S. Typhimurium*. В хромосому штамма встроили каскады $araC P_{BAD} lacI$ и $araC P_{BAD} wbaP$, что привело к постепенному истощению фермента ундекапринилфосфат-галактозофосфоизомеразы WbaP. Вектор экспрессии, кодирующий биосинтез О-антигена *S. flexneri* Sf2a под контролем LacI-репрессуемого промотора P_{tcc} , сохранялся в вакцинном штамме сальмонеллы посредством селекции, независимой от антибиотика. В присутствии экзогенной арабинозы вакцинный штамм сальмонеллы синтезировал нативный S-ЛПС в результате экспрессии WbaP. Более того, арабиноза поддерживала экспрессию LacI, тем самым подавляя выработку О-антигена *S. flexneri* Sf2a. Отсутствие арабинозы *in vivo* подавляло синтез нативного S-ЛПС и индуцировало синтез О-антигена *S. flexneri* Sf2a, что обеспечивало при оральном введении напряженный продолжительный Sf2a-специфичный иммунитет на мышинной модели [12].

Логично предположить, что данный способ отсроченной аттенуации будет работать и на других грамотрицательных бактериях, патогенных при условии синтеза полноразмерных молекул S-ЛПС (*Escherichia coli* [13], *Brucella abortus* [14], *Vibrio cholerae* [15] и др.). Однако есть и патогенные грамотрицательные бактерии, дикий тип которых синтезирует R-ЛПС без О-боковых цепей: *Yersinia pestis* [16], *Brucella ovis*, *Brucella canis* [14], *Bordetella pertussis* [17] и др., для аттенуации которых были предложены альтернативные методы, изложенные ниже.

Регулируемая отсроченная аттенуация *in vivo*. Второй способ достижения регулируемой отсроченной аттенуации *in vivo* основан на использовании арабинозо-зависимой регуляторной каскады $araC P_{BAD}$ для замены промоторов генов *fur*, *crp*, *phoPQ*, *rpoS* и т.д., ограниченная по времени экспрессия которых обеспечивает развитие доброкачественного вакцинального процесса без перехода его в инфекционный [18]. После колонизации лимфоидных тканей белки Fur, Crp, PhoPQ и/или RpoS перестают синтезироваться из-за отсутствия арабинозы, так что аттенуация постепенно проявляется *in vivo*, предотвращая развитие инфекционного процесса. Методологию регулируемой отсроченной аттенуации можно комбинировать с мутагенезом других генов, кодирующих факторы патогенности или генов домашнего хозяйства, что может повысить степень безопасности разрабатываемых живых вакцин.

Два мутантных штамма *Y. pestis* KIM5+, мутант Δcrp и мутант с арабинозозависимой регулируемой экспрессией *crp* с отсроченным отключением ($araC P_{BAD} crp$), были сконструированы и охарактеризованы *in vitro* с последующей оценкой степени утраты вирулентности, иммуногенности и защит-

ной эффективности на мышах. Оба штамма были существенно аттенуированы при подкожном способе введения. LD_{50} мутантов $crp \Delta crp$ и $araC P_{BAD}$ были примерно в 10^6 и 10^4 раз выше, чем у *Y. pestis* KIM5+, соответственно, что указывает на значительную аттенуацию обоих штаммов. Мыши, однократно подкожно вакцинированные мутантом Δcrp , были полностью защищены от гибели при заражении $3,6 \cdot 10^7$ КОЕ *Y. pestis* дикого типа и значительно защищены (выживаемость 80 %) от легочного заражения $1,2 \cdot 10^4$ КОЕ. У мышей, вакцинированных $3,0 \cdot 10^4$ КОЕ мутанта $crp araC P_{BAD}$, отмечали полную защиту от подкожного заражения и частичную защиту (выживаемость 70 %) от легочного заражения. Это свидетельствует о том, что арабинозозависимая регулируемая экспрессия *crp* является эффективной стратегией аттенуации *Y. pestis* при сохранении высокой иммуногенности, что ведет к защите от легочной и бубонной форм чумы [19].

Y. pestis уклоняется от системы врожденного иммунитета путем синтеза тетраацилированного липида А со слабой активностью, стимулирующей Toll-подобный рецептор 4 (TLR4), при 37 °C, тогда как гексаацилированный липид А, мощный агонист TLR4, образуется при более низких температурах. Синтез лауроилтрансферазы LpxL *E. coli*, переносящей вторичную лауратную цепь в 2'-положение липида А, у *Y. pestis* приводит к образованию гексаацилированного липида А при 37 °C, что ведет к значительному ослаблению вирулентности [20]. Показано, что штамм *Y. pestis*, в котором экспрессия *crp* находится под контролем регулируемого арабинозой промотора $araC P_{BAD}$, снизил свою вирулентность на 4–5 порядков по сравнению с исходным штаммом дикого типа. Чтобы еще больше снизить вирулентность мутанта, в хромосому под контролем промотора гена *crp* встроили ген *lpxL E. coli*. Рекомбинантный штамм *Y. pestis* $\chi 10030(pCD1Ap)$ ($\Delta lpxP32::PlpxL lpxL \Delta Pcrp21::TT araC P_{BAD} crp$) при 37 °C также продуцировал гексаацилированный липид А и был значительно более аттенуирован, чем штаммы, несущие каждую мутацию отдельно. LD_{50} мутанта для мышей при подкожном или интраназальном введении была $>10^7$ раз и $>10^4$ раз выше, чем у штамма дикого типа, соответственно. Мыши, однократно иммунизированные мутантом подкожно, были полностью защищены от подкожного заражения $3,6 \cdot 10^7$ КОЕ штамма *Y. pestis* дикого типа и значительно защищены (выживаемость 80 %) от аэрозольного заражения $1,2 \cdot 10^4$ КОЕ. Интраназальная иммунизация также обеспечила значительную защиту от гибели при заражении вирулентным штаммом подкожно и аэрозольно [21].

Регулятор поглощения железа (Fur) является важным глобальным регулятором транскрипции грамотрицательных бактерий. Сконструирован штамм возбудителя эдвардсиеллеза рыб, *Edwardsiella piscicida*, обладающий свойствами вирулентного штамма дикого типа во время иммунизации, эф-

фективно колонизирующий лимфоидные ткани, а затем проявляющий регулируемую отсроченную аттенуацию *in vivo*, что предотвращает развитие инфекции. Регулируемая отсроченная аттенуация *in vivo* основана на замене промотора гена *fur* жестко регулируемой кассетой *araC P_{araBAD}*. После колонизации лимфоидных тканей мутантом *E. piscicida* белок Fur перестает синтезироваться из-за отсутствия арабинозы; аттенуация постепенно проявляется *in vivo*, предотвращая развитие заболевания. По сравнению со штаммом J118 дикого типа, χ 16012 демонстрирует замедленный рост и повышенную продукцию сидерофоров в отсутствие арабинозы. Уровни генов мРНК, регулируемых *fur*, анализировали в условиях истощения или избытка железа в штаммах дикого типа и *fur*-мутантных штаммах. Колонизационная способность штамма *E. piscicida* χ 16012 при введении рыбкам Данио превосходила аналогичный показатель для штамма χ 16001 с мутацией Δfur , что обеспечивало лучшую защиту при заражении вирулентным штаммом [22].

Регулируемый отсроченный лизис *in vivo*.

Одна из основных проблем использования живых вакцинных штаммов заключается в неконтролируемом выживании – способности сохраняться в иммунизированном животном в течение длительного периода времени и/или продолжительно выделяться из организма для колонизации окружающей среды. Разработка живых вакцинных штаммов, самоограничивающих свое существование *in vivo*, – одна из основных задач, решаемых технологической платформой, основанной на отсроченном запрограммированном лизисе всех без исключения бактериальных клеток, введенных в ходе иммунизации, и соответственно их тотальной гибели.

Во многих рекомбинантных аттенуированных вакцинных штаммах бактерий протективный антиген, кодируемый клонированным геном, остается в цитоплазме микроорганизма, что препятствует его контакту с клетками лимфоидных тканей иммунизируемого. Клеткам иммунизированного животного или человека-хозяина приходится затрачивать энергетические ресурсы, чтобы высвободить этот цитоплазматический антиген [5]. Система регулируемого отсроченного лизиса *in vivo* решает и эту проблему.

Система состоит из двух частей. Первым компонентом является штамм *S. Typhimurium* χ 8937 с делецией гена *asdA* и регулируемой арабинозой экспрессией гена *murA*. Оба гена необходимы для синтеза пептидогликана. Вторым компонентом является плазмида pYA3681, которая кодирует регулируемую арабинозой экспрессию генов *murA* и *asdA*, а также C2-регулируемый синтез антисмысловых мРНК *asdA* и *murA*, транскрибируемых с промотора P_R бактериофага P22. В хромосоме присутствует бактериофаговый ген *c2*, регулируемый арабинозой. Штамм *S. Typhimurium* χ 8937(pYA3681) демонстрирует арабинозозависимый рост. При инвазии в ткани хозяина или в среде, свободной от арабинозы, транскрип-

ция *asdA*, *murA* и *c2* прекращается, а концентрации продуктов генов снижаются из-за клеточного деления. Падение концентрации C2 приводит к активации P_R, что ведет к синтезу антисмысловой мРНК, блокирующей трансляцию любых остаточных мРНК *asdA* и *murA*.

Пневмококки, *Streptococcus pneumoniae*, выделяются из носоглотки у 5–90 % здоровых людей, но в то же время могут вызывать (преимущественно у детей) синуситы, бронхиты, эндокардиты, артриты, пневмонию, менингит и сепсис. За последние годы были лицензированы мультивалентные вакцины, направленные против растущего числа сероваров *S. pneumoniae* (7-, 10-, 13-, 15-, 20-, 23-валентных). Использование конъюгированных полисахаридно-белковых вакцин сыграло решающую роль в снижении заболеваемости инвазивной пневмококковой инфекцией, но появление новых, не входящих в состав вакцины сероваров патогена свидетельствует о нецелесообразности бесконечного увеличения компонентов вакцины и необходимости введения в ее состав антигенов, общих для всех *S. pneumoniae*. Иммунодоминантный α -спиральный домен PspA *S. pneumoniae* Rx1 был клонирован в штамме *S. Typhimurium* χ 8937 с регулируемым отсроченным лизисом. У орально иммунизированных мышей продуцировались антитела к PspA и белкам внешней мембраны сальмонелл. Через 21 сутки в тканях хозяина не было обнаружено жизнеспособных клеток вакцинного штамма. Данная система может быть использована и с другими граммотрицательными возбудителями опасных и особо опасных бактериальных инфекций, для которых желательно биологическое сдерживание неконтролируемого размножения вакцинного штамма [23].

Штаммы живой рекомбинантной аттенуированной вакцины на основе сальмонелл обладали значительным потенциалом для индукции защитного иммунитета против микобактерий туберкулеза за счет презентации антигенов *Mycobacterium tuberculosis*: секретируемого 6 кДа белка (ESAT-6) и белка 10 (CFP-10). Оральная иммунизация мышей штаммом *S. Typhimurium* χ 11021, сконструированным для проявления регулируемого отсроченного лизиса и регулируемого отсроченного синтеза антигенов *in vivo*, вызывала значительно более сильные гуморальные и клеточные иммунные ответы, а также обеспечивала большую степень защиты от аэрозольного заражения *M. tuberculosis*, чем штаммы с конститутивной продукцией протективных антигенов [24]. Аналогичную закономерность наблюдали и при оценке иммуногенности векторных штаммов сальмонелл, несущих иммунодоминантные антигены *Streptococcus suis* [25].

На сегодняшний день существует только одна коммерческая вакцина против некротического энтерита кур, основанная на α -токсине *Clostridium perfringens*. Однако недавние исследования показали, что токсин NetB, а не α -токсин, является наиболее

важным фактором патогенности возбудителя этого заболевания, но только иммунный ответ на оба этих токсина может обеспечить некоторую защиту от инфекции. В качестве основы вакцины использовали аттенуированный сальмонеллезный штамм, лизирующий после 6–10 раундов репликации в организме хозяина-курицы. В него были встроены гены, кодирующие С-концевой фрагмент α -токсина и слитый белок GST-NetB. Птиц иммунизировали вакцинными штаммами, продуцирующими каждый белок индивидуально, смесью двух штаммов или одним штаммом, продуцирующим оба белка. Иммунизация штаммами, продуцирующими индивидуальные белки, не обеспечивала защиты, но иммунизация смесью штаммов, продуцирующих белки, или одним штаммом, продуцирующим оба белка, защищала инфицированных животных от гибели. Вакцинный штамм, синтезирующий как С-концевой фрагмент α -токсина, так и GST-NetB, был способен вызывать усиление выработки кишечных антител IgA, IgY и IgM и достоверно защищать бройлеров, зараженных *C. perfringens*, от гибели [26].

Отсроченный лизис *in vivo*, регулируемый с помощью чувства кворума. В начале XXI в. описано межклеточное общение бактерий, названное термином «кворум сенсинг» или «чувство кворума» (в оригинале – quorum sensing) [27]. Общение и координация действий сочленов бактериальных сообществ осуществляется с помощью специальных сигнальных молекул, выделяемых в окружающую среду всеми бактериями. При увеличении скученности бактерий растет и концентрация сигнальных молекул до определенного порогового уровня, при достижении которого начинается или прекращается экспрессия целого ряда генов, регулируемых сигнальными молекулами чувства кворума.

Генетически аттенуированные патогенные бактерии все чаще рассматриваются в качестве кандидатов вакцин. Однако недостаточная аттенуация ограничивает практическое применение этого подхода. Многие патогены используют чувство кворума для уклонения от защитных механизмов хозяина. Высказано предположение о возможности манипулирования чувством кворума для снижения патогенности бактериальных штаммов [28]. Для проверки этой гипотезы модифицировали систему чувства кворума вакцинного штамма *V. cholerae*, добавив «второй уровень» аттенуации. Увеличение степени аттенуации являлось результатом экспрессии гена лизиса *E* фага ϕ X174 на сбалансированной летальной плазмиде под контролем регулируемого чувством кворума промотора гена *luxC*. Для контролируемой чувством кворума экспрессии гена лизиса *E* и позитивной селекции плазмиды *in vivo* у штамма-хозяина были удалены гены *cqsA* и *thyA*, кодирующие синтазу холерного аутоиндуктора 1 (CAI-1) и тимидилатсинтазу соответственно, а рекомбинантные гены *cqsA* и *thyA* под контролем промотора холерного токсина были клонированы на плазмиде для транс-комплементации

мутаций. Полученный штамм экспрессировал CAI-1 в среде АК1 (условия, стимулирующие синтез холерного токсина [29]), но не в среде LB. Кроме того, он обладал повышенной способностью образовывать биопленку в среде LB по сравнению со средой АК1, где CAI-1 синтезируется для подавления образования биопленки. Индукция гена лизиса *E* с помощью чувства кворума ограничивала рост до более низкой плотности клеток в среде АК1, кишечнике мышесосунков или в среде LB, дополненной экзогенным CAI-1. Микроскопическое исследование выявило присутствие теней клеток *V. cholerae* при высокой плотности бактерий. Таким образом было показано, что можно манипулировать чувством кворума, чтобы аттенуировать живой вакцинный вектор, ограничить возможность его попадания в окружающую среду и уменьшить его последующее неконтролируемое распространение [28].

Цитированная выше публикация наводит на мысль о том, что использованный в ней методический подход является вариантом иммунизации бактериальными тенями, но образование теней происходит не *in vitro*, а в организме вакцинируемого.

Регулируемый отсроченный синтез протективных антигенов. Для усиления иммунного ответа на рекомбинантные аттенуированные вакцинные штаммы сальмонелл за счет снижения побочных эффектов, вызванных высоким уровнем синтеза целевого протективного антигена, разработана система регулируемого отсроченного синтеза антигена (regulated delayed antigen synthesis). Система включает хромосомный ген-репрессор *lacI*, экспрессируемый с арабинозо-регулируемого промотора *araC* P_{BAD} . *LacI* регулирует экспрессию плазмидного промотора P_{trc} , который управляет синтезом антигена. В присутствии арабинозы образуется *LacI*, который связывается с P_{trc} , блокируя синтез антигена. *In vivo*, в среде с низким содержанием арабинозы, концентрация *LacI* снижается с каждым делением клеток, что позволяет увеличить синтез антигена. Для оптимизации системы и для сравнения изменили сайт связывания рибосомы *lacI*, стартовый кодон и/или состав кодонов, чтобы сконструировать штаммы χ 9095, χ 9959 и χ 9241с регулируемым отсроченным синтезом антигена *PspA* *S. pneumoniae*, синтезирующие различные количества *LacI*, и, в качестве контроля, штамм χ 9555 с конститутивным синтезом *PspA*. Все штаммы с отсроченным синтезом *PspA* индуцировали высокие титры антилиполисахаридных антител, что указывает на отсутствие влияния экспрессии *lacI* на способность индуцировать иммунный ответ. Штамм χ 9241 индуцировал значительно более высокие титры антител IgG и IgA против *PspA*, чем штамм χ 9555, который конститутивно экспрессировал *PspA*. Титры антител против *PspA* обратно коррелировали с уровнем синтеза *LacI*. Штамм χ 9241 также продемонстрировал значительно большую защитную эффективность против заражения вирулентным штаммом *S. pneumoniae*. Эти результаты позво-

ляют предположить, что регулируемый отсроченный синтез антигена целесообразно использовать для повышения иммуногенности рекомбинантных вакцинных штаммов [30].

Шигатоксин-продуцирующая *E. coli* (STEC) – этиологический агент пищевых кишечных инфекций, вызывающий геморрагический колит и гемолитико-уремический синдром (ГУС). Поскольку вакцины недоступны, а лечение антибиотиками не рекомендуется, так как оно способствует появлению симптомов ГУС, решающее значение для борьбы с заболеванием человека имеет контроль обсемененности STEC кишечника коров, являющихся основным резервуаром инфекции. На модели мышей была изучена адаптация аттенуированного мутанта *ΔaroA* штамма *S. Typhimurium* для предотвращения кишечной колонизации STEC. Химерный антиген, образованный комбинацией пептидов STEC EspA36-192, Intimin653-935, Tir 258-361 и флагеллина H7 352-374 (E1TH7), был сконструирован и сшит с сигнальной последовательностью β-лактамазы, управляющей секрецией химерного антигена в бактериальное периплазматическое пространство. Трехкратное пероральное введение *ΔaroA*-ST(E1TH7) стимулировало как слизистые, так и гуморальные иммунные реакции, которые защищали мышей от оральной экспериментальной инфекции STEC. Примечательно, что сывороточные антитела были способны не только связывать химерный антиген E1TH7, но и блокировать образование актинового пьедестала, запускаемое системой секреции третьего типа у энтеропатогенной *E. coli* [31].

Использование промоторов, отсрочивающих продукцию протективных антигенов, уменьшает вероятность того, что сверхэкспрессия вакцинным штаммом во время введения уменьшит способность вакцины эффективно колонизировать лимфоидные ткани и, таким образом, снизит иммуногенность. Фактически такое «перепроизводство» антигенов может способствовать ослаблению вакцинных штаммов почти так же, как перепроизводство селективного маркера *Asd* способствует снижению вирулентности [5].

Итак, вакцинация – одна из самых успешных и экономически эффективных мер здравоохранения. Современная разработка вакцин основывается на знаниях и опыте, накопленных за последние 200 лет, и использовании самых передовых технологий молекулярной микробиологии. Расширение наших знаний о механизмах работы иммунной системы и взаимодействий хозяина с патогеном позволило перейти от эмпирического, основанного во многом на интуиции и везении, к более рациональному научно обоснованному дизайну вакцин. Вакцины с одинаковыми целевыми объектами могут быть разработаны на совершенно разных биотехнологических платформах, а одна и та же платформа может лежать в основе создания иммунопрофилактических препаратов против разных патогенов. По сути дела, R. Curtiss 3rd *et al.*

предлагают различные варианты базового носителя (вектора) на основе аттенуированных штаммов сальмонелл, добавление к которому иммунодоминантных антигенов возбудителя целевой инфекции позволяет получить безопасную и эффективную модульную вакцину. В большинстве случаев кажущаяся простота разработки модульных вакцин соответствует действительности, но надо быть готовым к неожиданным результатам и обязательно проверять данные, полученные *in silico*, в экспериментах на лабораторных животных.

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

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 23-15-00132.

Список литературы

1. Маркова Ю.А., Беловежец Л.А., Алексеенко А.Л. Вариабельность ферментативного аппарата энтеробактерий в зависимости от температуры культивирования. *Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология»*. 2008; 1(1):18–21.
2. Рыжкова (Иордан) Е.П. Альтернативные ферменты как особая стратегия адаптации у прокариот (обзор). *Прикладная биохимия и микробиология*. 2017; 53(5):435–48. DOI: 10.7868/S0555109917050142.
3. Kotsias F., Cebrian I., Alloati A. Antigen processing and presentation. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2019; 348:69–121. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2019.07.005.
4. Curtiss R. 3rd, Wanda S.Y., Gunn B.M., Zhang X., Tinge S.A., Ananthnarayan V., Mo H., Wang S., Kong W. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium strains with regulated delayed attenuation *in vivo*. *Infect. Immun.* 2009; 77(3):1071–82. DOI: 10.1128/IAI.00693-08.
5. Curtiss R. 3rd, Zhang X., Wanda S.Y., Kang H.Y., Konjufca V., Li Y., Gunn B., Wang S., Scarpellini G., Lee I.S. Induction of host immune responses using *Salmonella*-vectored vaccines. In: Brogden K.A., Minion F.C., Cornick N.A., Stanton T.B., Zhang Q., Nolan L.K., Wannemuehler M.J., editors. *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens*. 4th ed. Washington D.C.: ASM Press; 2007. P. 297–313. DOI: 10.1128/9781555815851.
6. Raetz C.R.H., Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu. Rev. Biochem.* 2002; 71:635–700. DOI: 10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414.
7. Kong Q., Yang J., Liu Q., Alamuri P., Roland K.L., Curtiss R. 3rd. Effect of deletion of genes involved in lipopolysaccharide core and O-antigen synthesis on virulence and immunogenicity of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Infect. Immun.* 2011; 79(10):4227–39. DOI: 10.1128/IAI.05398-11.
8. Hoare A., Bittner M., Carter J., Alvarez S., Zaldivar M., Bravo D., Valvano M.A., Contreras I. The outer core lipopolysaccharide of *Salmonella enterica* serovar Typhi is required for bacterial entry into epithelial cells. *Infect. Immun.* 2006; 74(3):1555–64. DOI: 10.1128/IAI.74.3.1555-1564.2006.
9. Mäkelä P.H., Stocker B.A. How genes determine the structure of the *Salmonella* lipopolysaccharide. *J. Gen. Microbiol.* 1969; 57(3):vi.
10. Collins L.V., Attridge S., Hackett J. Mutations at *rfa* or *pmi* attenuate *Salmonella* Typhimurium virulence for mice. *Infect. Immun.* 1991; 59(3):1079–85. DOI: 10.1128/iai.59.3.1079-1085.1991.
11. Huang T., Gu D., Guo Y., Li A., Kang X., Jiao X., Pan Z. *Salmonella* Enteritidis GalE protein inhibits LPS-induced NLRP3 inflammasome activation. *Microorganisms*. 2022; 10(5):911. DOI: 10.3390/microorganisms10050911.
12. Su H., Liu Q., Wang S., Curtiss R. 3rd, Kong Q. Regulated delayed *Shigella flexneri* 2a O-antigen synthesis in live recombinant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium induces comparable levels of protective immune responses with constitutive antigen synthesis system. *Theranostics*. 2019; 9(12):3565–79. DOI: 10.7150/thno.33046.
13. Szalo I.M., Taminiau B., Mainil J. *Escherichia coli* lipopolysaccharide: structure, biosynthesis and roles. *Ann. Med. Vet.* 2006; 150(2):108–24.
14. Cardoso P.G., Macedo G.C., Azevedo V., Oliveira S.C. *Brucella* spp. noncanonical LPS: structure, biosynthesis, and interaction with host immune system. *Microb. Cell Fact.* 2006; 5:13. DOI: 10.1186/1475-2859-5-13.

15. Chatterjee S.N., Chaudhuri K. Lipopolysaccharides of *Vibrio cholerae*. I. Physical and chemical characterization. *Biochim. Biophys. Acta*. 2003; 1639(2):65–79. DOI: 10.1016/j.bbdis.2003.08.004.
16. Книрель Ю.А., Анисимов А.П. Липополисахарид чумного микроба *Yersinia pestis*: структура, генетика, биологические свойства. *Acta Naturae*. 2012; 4(3):49–61.
17. Ray A., Redhead K., Selkirk S., Poole S. Variability in LPS composition, antigenicity and reactivity of phase variants of *Bordetella pertussis*. *FEMS Microbiol. Lett.* 1991; 63(2-3):211–17. DOI: 10.1016/0378-1097(91)90088-r.
18. Curtiss R. 3rd, Wanda S.Y., Gunn B.M., Zhang X., Tinge S.A., Ananthnarayan V., Mo H., Wang S., Kong W. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium strains with regulated delayed attenuation in vivo. *Infect. Immun.* 2009; 77(3):1071–82. DOI: 10.1128/IAI.00693-08.
19. Sun W., Roland K.L., Kuang X., Branger C.G., Curtiss R. 3rd. *Yersinia pestis* with regulated delayed attenuation as a vaccine candidate to induce protective immunity against plague. *Infect. Immun.* 2010; 78(3):1304–13. DOI: 10.1128/IAI.01122-09.
20. Montminy S.W., Khan N., McGrath S., Walkowicz M.J., Sharp F., Conlon J.E., Fukase K., Kusumoto S., Sweet C., Miyake K., Akira S., Cotter R.J., Goguen J.D., Lien E. Virulence factors of *Yersinia pestis* are overcome by a strong lipopolysaccharide response. *Nat. Immunol.* 2006; 7(10):1066–73. DOI: 10.1038/ni1386.
21. Sun W., Six D., Kuang X., Roland K.L., Raetz C.R.H., Curtiss R. 3rd. A live attenuated strain of *Yersinia pestis* KIM as a vaccine against plague. *Vaccine*. 2011; 29(16):2986–98. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.01.099.
22. Swain B., Powell C.T., Curtiss R. 3rd. Pathogenicity and immunogenicity of *Edwardsiella piscicida* ferric uptake regulator (Fur) mutations in zebrafish. *Fish Shellfish Immunol.* 2020; 107(Pt. B):497–510. DOI: 10.1016/j.fsi.2020.10.029.
23. Kong W., Wanda S.Y., Zhang X., Bollen W., Tinge S.A., Roland K.L., Curtiss R. 3rd. Regulated programmed lysis of recombinant *Salmonella* in host tissues to release protective antigens and confer biological containment. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2008; 105(27):9361–6. DOI: 10.1073/pnas.0803801105.
24. Juárez-Rodríguez M.D., Yang J., Kader R., Alamuri P., Curtiss R. 3rd, Clark-Curtiss J.E. Live attenuated *Salmonella* vaccines displaying regulated delayed lysis and delayed antigen synthesis to confer protection against *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 2012; 80(2):815–31. DOI: 10.1128/IAI.05526-11.
25. Ji Z., Shang J., Li Y., Wang S., Shi H. Live attenuated *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis vaccine vector displaying regulated delayed attenuation and regulated delayed antigen synthesis to confer protection against *Streptococcus suis* in mice. *Vaccine*. 2015; 33(38):4858–67. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.063.
26. Jiang Y., Mo H., Willingham C., Wang S., Park J.Y., Kong W., Roland K.L., Curtiss R. 3rd. Protection against necrotic enteritis in broiler chickens by regulated delayed lysis *Salmonella* vaccines. *Avian Dis.* 2015; 59(4):475–85. DOI: 10.1637/11094-041715-Reg.
27. Greenberg E.P. Bacterial communication and group behavior. *J. Clin. Invest.* 2003; 112(9):1288–90. DOI: 10.1172/JCI20099.
28. Silva A.J., Benitez J.A., Wu J.H. Attenuation of bacterial virulence by quorum sensing-regulated lysis. *J. Biotechnol.* 2010; 150(1):22–30. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2010.07.025.
29. Iwanaga M., Yamamoto K. New medium for the production of cholera toxin by *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor. *J. Clin. Microbiol.* 1985; 22(3):405–8. DOI: 10.1128/jcm.22.3.405-408.1985.
30. Wang S., Li Y., Scarpellini G., Kong W., Shi H., Baek C.H., Gunn B., Wanda S.Y., Roland K.L., Zhang X., Senechal-Willis P., Curtiss R. 3rd. *Salmonella* vaccine vectors displaying delayed antigen synthesis in vivo to enhance immunogenicity. *Infect. Immun.* 2010; 78(9):3969–80. DOI: 10.1128/IAI.00444-10.
31. Iannino F., Uriza P.J., Duarte C.M., Pepe M.V., Roset M.S., Briones G. Development of a *Salmonella*-based oral vaccine to control intestinal colonization of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) in animals. *Vaccine*. 2022; 40(8):1065–73. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.01.032.
4. Curtiss R. 3rd, Wanda S.Y., Gunn B.M., Zhang X., Tinge S.A., Ananthnarayan V., Mo H., Wang S., Kong W. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium strains with regulated delayed attenuation in vivo. *Infect. Immun.* 2009; 77(3):1071–82. DOI: 10.1128/IAI.00693-08.
5. Curtiss R. 3rd, Zhang X., Wanda S.Y., Kang H.Y., Konjufca V., Li Y., Gunn B., Wang S., Scarpellini G., Lee I.S. Induction of host immune responses using *Salmonella*-vectored vaccines. In: Brogden K.A., Minion F.C., Cornick N.A., Stanton T.B., Zhang Q., Nolan L.K., Wannemuehler M.J., editors. *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens*. 4th ed. Washington D.C.: ASM Press; 2007. P. 297–313. DOI: 10.1128/9781555815851.
6. Raetz C.R.H., Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins. *Annu. Rev. Biochem.* 2002; 71:635–700. DOI: 10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414.
7. Kong Q., Yang J., Liu Q., Alamuri P., Roland K.L., Curtiss R. 3rd. Effect of deletion of genes involved in lipopolysaccharide core and O-antigen synthesis on virulence and immunogenicity of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Infect. Immun.* 2011; 79(10):4227–39. DOI: 10.1128/IAI.05398-11.
8. Hoare A., Bittner M., Carter J., Alvarez S., Zaldivar M., Bravo D., Valvano M.A., Contreras I. The outer core lipopolysaccharide of *Salmonella enterica* serovar Typhi is required for bacterial entry into epithelial cells. *Infect. Immun.* 2006; 74(3):1555–64. DOI: 10.1128/IAI.74.3.1555-1564.2006.
9. Mäkelä P.H., Stocker B.A. How genes determine the structure of the *Salmonella* lipopolysaccharide. *J. Gen. Microbiol.* 1969; 57(3):vi.
10. Collins L.V., Attridge S., Hackett J. Mutations at *rfc* or *pml* attenuate *Salmonella* Typhimurium virulence for mice. *Infect. Immun.* 1991; 59(3):1079–85. DOI: 10.1128/iai.59.3.1079-1085.1991.
11. Huang T., Gu D., Guo Y., Li A., Kang X., Jiao X., Pan Z. *Salmonella* Enteritidis GalE protein inhibits LPS-induced NLRP3 inflammasome activation. *Microorganisms*. 2022; 10(5):911. DOI: 10.3390/microorganisms10050911.
12. Su H., Liu Q., Wang S., Curtiss R. 3rd, Kong Q. Regulated delayed *Shigella flexneri* 2a O-antigen synthesis in live recombinant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium induces comparable levels of protective immune responses with constitutive antigen synthesis system. *Theranostics*. 2019; 9(12):3565–79. DOI: 10.7150/thno.33046.
13. Szalo I.M., Taminiau B., Mainil J. *Escherichia coli* lipopolysaccharide: structure, biosynthesis and roles. *Ann. Med. Vet.* 2006; 150(2):108–24.
14. Cardoso P.G., Macedo G.C., Azevedo V., Oliveira S.C. *Brucella* spp. noncanonical LPS: structure, biosynthesis, and interaction with host immune system. *Microb. Cell Fact.* 2006; 5:13. DOI: 10.1186/1475-2859-5-13.
15. Chatterjee S.N., Chaudhuri K. Lipopolysaccharides of *Vibrio cholerae*. I. Physical and chemical characterization. *Biochim. Biophys. Acta*. 2003; 1639(2):65–79. DOI: 10.1016/j.bbdis.2003.08.004.
16. Книрель Ю.А., Анисимов А.П. [Lipopolysaccharide of plague microbe *Yersinia pestis*: structure, genetics, biological properties]. *Acta Naturae*. 2012; 4(3):49–61.
17. Ray A., Redhead K., Selkirk S., Poole S. Variability in LPS composition, antigenicity and reactivity of phase variants of *Bordetella pertussis*. *FEMS Microbiol. Lett.* 1991; 63(2-3):211–17. DOI: 10.1016/0378-1097(91)90088-r.
18. Curtiss R. 3rd, Wanda S.Y., Gunn B.M., Zhang X., Tinge S.A., Ananthnarayan V., Mo H., Wang S., Kong W. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium strains with regulated delayed attenuation in vivo. *Infect. Immun.* 2009; 77(3):1071–82. DOI: 10.1128/IAI.00693-08.
19. Sun W., Roland K.L., Kuang X., Branger C.G., Curtiss R. 3rd. *Yersinia pestis* with regulated delayed attenuation as a vaccine candidate to induce protective immunity against plague. *Infect. Immun.* 2010; 78(3):1304–13. DOI: 10.1128/IAI.01122-09.
20. Montminy S.W., Khan N., McGrath S., Walkowicz M.J., Sharp F., Conlon J.E., Fukase K., Kusumoto S., Sweet C., Miyake K., Akira S., Cotter R.J., Goguen J.D., Lien E. Virulence factors of *Yersinia pestis* are overcome by a strong lipopolysaccharide response. *Nat. Immunol.* 2006; 7(10):1066–73. DOI: 10.1038/ni1386.
21. Sun W., Six D., Kuang X., Roland K.L., Raetz C.R.H., Curtiss R. 3rd. A live attenuated strain of *Yersinia pestis* KIM as a vaccine against plague. *Vaccine*. 2011; 29(16):2986–98. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.01.099.
22. Swain B., Powell C.T., Curtiss R. 3rd. Pathogenicity and immunogenicity of *Edwardsiella piscicida* ferric uptake regulator (Fur) mutations in zebrafish. *Fish Shellfish Immunol.* 2020; 107(Pt. B):497–510. DOI: 10.1016/j.fsi.2020.10.029.
23. Kong W., Wanda S.Y., Zhang X., Bollen W., Tinge S.A., Roland K.L., Curtiss R. 3rd. Regulated programmed lysis of recombinant *Salmonella* in host tissues to release protective antigens and confer biological containment. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2008; 105(27):9361–6. DOI: 10.1073/pnas.0803801105.

References

1. Markova Yu.A., Belovezhets L.A., Alekseenko A.L. [Variability of the enzymatic apparatus of enterobacteria depending on the cultivation temperature]. *Izvestiya Irkutskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya "Biologiya. Ekologiya"* [News of Irkutsk State University. Series "Biology. Ecology"] 2008; 1(1):18–21.
2. Ryzhkova (Jordan) E.P. [Alternative enzymes as a special adaptation strategy in prokaryotes (review)]. *Prikladnaya Biokhimiya i Mikrobiologiya* [Applied Biochemistry and Microbiology]. 2017; 53(5):435–48. DOI: 10.7868/S0555109917050142.
3. Kotsias F., Cebrian I., Alloati A. Antigen processing and presentation. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2019; 348:69–121. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2019.07.005.

24. Juárez-Rodríguez M.D., Yang J., Kader R., Alamuri P., Curtiss R. 3rd, Clark-Curtiss J.E. Live attenuated *Salmonella* vaccines displaying regulated delayed lysis and delayed antigen synthesis to confer protection against *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 2012; 80(2):815–31. DOI: 10.1128/IAI.05526-11.
25. Ji Z., Shang J., Li Y., Wang S., Shi H. Live attenuated *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis vaccine vector displaying regulated delayed attenuation and regulated delayed antigen synthesis to confer protection against *Streptococcus suis* in mice. *Vaccine.* 2015; 33(38):4858–67. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.07.063.
26. Jiang Y., Mo H., Willingham C., Wang S., Park J.Y., Kong W., Roland K.L., Curtiss R. 3rd. Protection against necrotic enteritis in broiler chickens by regulated delayed lysis *Salmonella* vaccines. *Avian Dis.* 2015; 59(4):475–85. DOI: 10.1637/11094-041715-Reg.
27. Greenberg E.P. Bacterial communication and group behavior. *J. Clin. Invest.* 2003; 112(9):1288–90. DOI: 10.1172/JCI20099.
28. Silva A.J., Benitez J.A., Wu J.H. Attenuation of bacterial virulence by quorum sensing-regulated lysis. *J. Biotechnol.* 2010; 150(1):22–30. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2010.07.025.
29. Iwanaga M., Yamamoto K. New medium for the production of cholera toxin by *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor. *J. Clin. Microbiol.* 1985; 22(3):405–8. DOI: 10.1128/jcm.22.3.405-408.1985.
30. Wang S., Li Y., Scarpellini G., Kong W., Shi H., Baek C.H., Gunn B., Wanda S.Y., Roland K.L., Zhang X., Senechal-Willis P., Curtiss R. 3rd. *Salmonella* vaccine vectors displaying delayed antigen synthesis *in vivo* to enhance immunogenicity. *Infect. Immun.* 2010; 78(9):3969–80. DOI: 10.1128/IAI.00444-10.
31. Iannino F., Uriza P.J., Duarte C.M., Pepe M.V., Roset M.S., Briones G. Development of a *Salmonella*-based oral vaccine to control intestinal colonization of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) in animals. *Vaccine.* 2022; 40(8):1065–73. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.01.032.

Authors:

Platonov M.E., Lipatnikova N.A., Dentovskaya S.V., Anisimov A.P. State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology. Obolensk, Moscow Region, 142279, Russian Federation. E-mail: nfo@obolensk.org.

Об авторах:

Платонов М.Е., Липатникова Н.А., Дентовская С.В., Анисимов А.П. Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии. Российская Федерация, 142279, Московская обл., п. Оболенск. E-mail: info@obolensk.org.

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-67-75

УДК 616.98:579.842.23:614.4

Н.В. Попов¹, И.Г. Карнаухов¹, А.А. Кузнецов¹, А.Н. Матросов¹, А.В. Иванова¹, К.С. Марцоха¹,
Е.В. Куклев¹, В.М. Корзун², Д.Б. Вержущий², Е.В. Чипанин², А.В. Холин², А.А. Лопатин³,
В.М. Дубянский⁴, У.М. Ашибок⁴, А.Ю. Газиева⁴, И.В. Кутырев⁵, С.В. Балахонов²,
А.Н. Куличенко⁴, В.В. Кутырев¹

Эпидемиологическая ситуация по чуме в мире. Прогноз эпизоотической активности природных очагов чумы Российской Федерации на 2024 г.

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

²ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока», Иркутск, Российская Федерация; ³ФКУЗ «Противочумный центр», Москва, Российская Федерация;

⁴ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт», Ставрополь, Российская Федерация;

⁵ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», Москва, Российская Федерация

Целью обзора является оценка эпидемиологической ситуации в природных очагах чумы Российской Федерации, стран ближнего и дальнего зарубежья в 2023 г. и прогноз их эпизоотической активности на 2024 г. В 2023 г. в мире случаи заболевания чумой зарегистрированы в пяти государствах: Демократической Республике Конго (60 случаев), Республике Мадагаскар (14), Соединенных Штатах Америки (2), Китайской Народной Республике (3) и Монголии (5). Всего зарегистрировано 84 случая заболевания чумой, из которых 22 (26,2 %) закончились летальным исходом. В Российской Федерации в 2023 г., вследствие выполнения учреждениями Роспотребнадзора комплекса профилактических мероприятий, эпидемические риски в эпизоотически активных природных очагах были значительно снижены, что явилось гарантом обеспечения эпизоотического благополучия по чуме. В 2023 г. в РФ эпизоотии чумы выявлены на территории двух (Горно-Алтайского высокогорного и Тувинского горного) из 11 природных очагов чумы. Эпизоотии зарегистрированы на территории Кош-Агачского района Республики Алтай и Монгун-Тайгинского кожууна Республики Тыва. Общая площадь эпизоотий в 2023 г. в РФ составила 731,2 км² (в 2022 г. – 248,3 км²). Всего в 2023 г. изолировано 55 культур античного биовара основного подвида *Yersinia pestis pestis* (в 2022 г. – 19). Обоснован прогноз на сохранение в 2024 г. напряженной эпидемиологической обстановки на территории республик Алтай и Тыва. Отмечено сохранение тенденции роста эпизоотического потенциала Восточно-Кавказского высокогорного и Дагестанского равнинно-предгорного очагов чумы. Обоснована перспективность внедрения в практику автоматизированной электронной системы оценки эпидемического потенциала природных очагов чумы.

Ключевые слова: природные очаги чумы, эпизоотическая активность, эпидемиологический надзор, профилактические мероприятия, электронный паспорт, ГИС-портал.

Корреспондирующий автор: Попов Николай Владимирович, e-mail: rusrupi@microbe.ru.

Для цитирования: Попов Н.В., Карнаухов И.Г., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Иванова А.В., Марцоха К.С., Куклев Е.В., Корзун В.М., Вержущий Д.Б., Чипанин Е.В., Холин А.В., Лопатин А.А., Дубянский В.М., Ашибок У.М., Газиева А.Ю., Кутырев И.В., Балахонов С.В., Куличенко А.Н., Кутырев В.В. Эпидемиологическая ситуация по чуме в мире. Прогноз эпизоотической активности природных очагов чумы Российской Федерации на 2024 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:67–75. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-67-75

Поступила 13.02.2024. Принята к публ. 19.02.2024.

N.V. Popov¹, I.G. Karnaukhov¹, A.A. Kuznetsov¹, A.N. Matrosov¹, A.V. Ivanova¹, K.S. Martsokha¹,
E.V. Kuklev¹, V.M. Korzun², D.B. Verzhutsky², E.V. Chipanin², A.V. Kholin², A.A. Lopatin³,
V.M. Dubyansky⁴, U.M. Ashibokov⁴, A.Yu. Gazieva⁴, I.V. Kutyrev⁵, S.V. Balakhonov²,
A.N. Kulichenko⁴, V.V. Kutyrev¹

Epidemiological Situation on Plague around the World. Forecast of Epizootic Activity of Natural Plague Foci in the Russian Federation for 2024

¹Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation;

²Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, Irkutsk, Russian Federation;

³Plague Control Center, Moscow, Russian Federation;

⁴Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Federation;

⁵Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of the review was to assess the epidemiological situation in natural plague foci in the Russian Federation, near and far abroad countries in 2023 and to forecast their epizootic activity for 2024. In 2023, cases of plague were registered in five countries worldwide: the Democratic Republic of the Congo (60 cases), the Republic of Madagascar (14), the United States of America (2), the People's Republic of China (3), and Mongolia (5). A total of 84 cases of plague were recorded, of which 22 (26.2 %) were fatal. In the Russian Federation, in 2023, epidemic risks in epizootically active natural foci were significantly reduced due to the implementation of a set of preventive measures carried out by Rospotrebnadzor institutions, which was the guarantor of ensuring epidemiological well-being as regards plague. Plague epizootics were detected on the territory of two (Gorno-Altai high-mountain and Tuva mountain) out of 11 natural plague foci in the Russian Federation in 2023. Epizootics were reported on the territory of the Kosh-Agach district of the Altai Republic and the Mongun-Taiginsky kozhuun of the Tuva Republic. The total area of epizootics was 731.2 km² (in 2022 – 248.3 km²). In total, 55 cultures of the antique biovar of the main subspecies *Yersinia pestis pestis*

were isolated in 2023 (19 in 2022). The forecast for continuation of the tense epidemiological situation in the territory of the Altai and Tuva Republics in 2024 is substantiated. The trend of sustained growth in the epizootic potential of the East Caucasus high-mountain and Dagestan plain-piedmont plague foci is outlined. The prospects for introducing an automated electronic system for assessing the epidemic potential of natural plague foci into practice are explained.

Key words: natural foci of plague, epizootic activity, epidemiological surveillance, preventive measures, electronic passport, GIS portal.

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

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

Corresponding author: Nikolai V. Popov, e-mail: rusrupi@microbe.ru.

Citation: Popov N.V., Karnaukhov I.G., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Ivanova A.V., Martsokha K.S., Kuklev E.V., Korzun V.M., Verzhutsky D.B., Chipanin E.V., Kholin A.V., Lopatin A.A., Dubyansky V.M., Ashibokov U.M., Gazieva A.Yu., Kutyrev I.V., Balakhonov S.V., Kulichenko A.N., Kutyrev V.V. Epidemiological Situation on Plague around the World. Forecast of Epizootic Activity of Natural Plague Foci in the Russian Federation for 2024. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; 1:67–75. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-67-75

Received 13.02.2024. Accepted 19.02.2024.

Popov N.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4099-9261>
Karnaukhov I.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8181-6727>
Kuznetsov A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0677-4846>
Matrosov A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4893-7188>
Ivanova A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4849-3866>
Martsokha K.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2913-3766>
Kuklev E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9686-9020>
Korzun V.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1947-5252>
Verzhutsky D.B., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5139-616X>
Chipanin E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6051-1409>

Kholin A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9344-3542>
Lopatin A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5426-3311>
Dubyansky V.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3817-2513>
Ashibokov U.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9197-588X>
Gazieva A.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8775-0087>
Kutyrev I.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1119-6267>
Balakhonov S.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>
Kulichenko A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>
Kutyrev V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

Эпидемиологическая ситуация по чуме в мире. В последнее десятилетие в мире отмечено сохранение напряженной эпидемиологической ситуации по чуме [1–6]. Эпидемиологические проявления чумы в 2014–2023 гг. зарегистрированы на территории 10 государств. Общее число случаев заболевания составило 5166, из них летальных – 596 (показатель летальности – 11,9 %). Большинство случаев болезни отмечалось среди населения стран Африки: в Республике Мадагаскар – 3936 (483), Демократической Республике Конго (ДРК) – 1084 (80), Республике Уганда – 11 (2) и Объединенной Республике Танзания – 36 (4). На Американском континенте случаи болезни отмечались в Республике Перу – 9 (2), Боливии – 3 (2) и Соединенных Штатах Америки (США) – 45 (7). На территории Азии регистрировали sporadическую заболеваемость в Китайской Народной Республике (КНР) – 20 (8), Монголии – 19 (8), Российской Федерации – 3 (0) [7–9]. Наиболее сложная эпидемиологическая ситуация за указанный период складывалась на территории Республики Мадагаскар, где в 2017 г. имела место крупная вспышка легочной чумы [10, 11].

В 2023 г., по данным ВОЗ, министерств здравоохранения соответствующих стран, а также СМИ, зарегистрированы случаи заболевания чумой в пяти государствах мира: ДРК (провинция Итури), Республике Мадагаскар (округа Амбоситра, Аналамanga, Аморони Мания), США (штат Колорадо), КНР (провинция Внутренняя Монголия) и Монголии (аймаки Гоби-Алтай [сомоны Бугат и Цээл], Ховд [сомон Жаргалант], Завхан [сомон Яруу], Хэнтий [сомон Биндэр]). Всего зарегистрировано 84 случая заболевания чумой, из которых 22 (26,2 %) закончились летальным исходом.

В ДРК, по данным СМИ, по состоянию на 09.07.2023 с начала года в провинции Итури (тер-

ритория Джугу) зарегистрировано 60 случаев заболевания (форма не уточняется), включая 10 (16,7 %) с летальным исходом. Официальное подтверждение информации на сайте ВОЗ или министерства здравоохранения страны отсутствует.

В Республике Мадагаскар, по данным СМИ, с начала года зарегистрировано 14 случаев заболевания, из них 10 с летальным исходом (официальное подтверждение информации на сайте ВОЗ или министерства здравоохранения страны отсутствует).

В КНР в 2023 г., по информации СМИ от 13.08.2023 со ссылкой на правительство Внутренней Монголии, сообщается о регистрации 3 случаев заболевания чумой в автономном регионе на севере КНР, закончившихся выздоровлением.

В Монголии в 2023 г. выявлено 5 случаев заболевания чумой, из них 1 с летальным исходом.

В США в 2023 г. зарегистрировано 2 случая заболевания чумой в штате Колорадо, из них 1 с летальным исходом.

Кроме того, в 2023 г., по данным ВОЗ, министерств здравоохранения и противочумных учреждений соответствующих стран, а также СМИ, эпизоотии чумы зарегистрированы на территории США, Монголии, Казахстана, Кыргызстана, России.

В США эпизоотии чумы выявлены: в округе Фримонт штата Вайоминг, где возбудитель заболевания обнаружен у домашней кошки (24.07.2023); в округе Джефферсон штата Колорадо, где возбудитель чумы обнаружен также у домашней кошки (19.10.2023).

В Монголии – эпизоотия чумы на территории аймака Завхан, сомон Эрдэнэхайрхан. По данным лабораторного исследования, возбудитель заболевания обнаружен у сурка (26.07.2023). В период 17 июля – 11 августа 2023 г. при проведении эпизоотологического обследования монгольской части трансгра-

ничного Сайлюгемского природного очага чумы (Иркутский противочумный институт, Алтайская противочумная станция, Национальный центр зоонозных инфекций Монголии, Центр зоонозных инфекций Баян-Улгийского аймака Монголии) выделено 20 культур чумного микроба основного подвида. Получено 29 положительных результатов методом ПЦР. Общая площадь зарегистрированных эпизоотий, подтвержденных изоляцией возбудителя, составила 673,6 км².

В Кыргызской Республике эпизоотии выявлены на территории Сарыджазского высокогорного природного очага (выделено 3 культуры античного биовара основного подвида чумного микроба филогенетической ветви 0.ANT5) [12].

В Республике Казахстан напряженная эпизоотологическая ситуация сохраняется на территории Северо-Приаральского, Приаральско-Каракумского, Кызулкумского, Прибалхашского, Предустюртского пустынных и Илийского межгорного природных очагов чумы.

На территории Российской Федерации в 2014–2023 гг. зараженные чумой животные выявлены в четырех природных очагах: Центральном-Кавказском высокогорном, Горно-Алтайском высокогорном, Тувинском горном, Прикаспийском песчаном [13, 14]. Всего в 2014–2023 гг. на энзоотичной по чуме территории Российской Федерации выделено 490 штаммов чумного микроба. Общая площадь выявленных эпизоотий чумы составила 19199,35 км² (таблица).

В 2023 г. в природных очагах чумы Российской Федерации сохранилась напряженная эпизоотологи-

ческая ситуация. Локальные эпизоотии чумы зарегистрированы на территории Кош-Агачского района Республики Алтай, Монгун-Тайгинского кожууна Республики Тыва. Эпизоотии чумы выявлены на территории двух (Горно-Алтайского высокогорного и Тувинского горного) из 11 природных очагов чумы Российской Федерации. Общая площадь эпизоотии составила 731,2 км². Всего в 2023 г. изолировано 55 культур чумного микроба античного биовара основного подвида *Yersinia pestis pestis*.

Высокие эпидемиологические риски заражения характерны в основном для территорий горных и высокогорных природных очагов чумы, расположенных в границах Республики Алтай (Горно-Алтайский высокогорный) и Республики Тыва (Тувинский горный). В 2023 г. обеспечено эпидемиологическое благополучие в эпизоотически активных Горно-Алтайском высокогорном и Тувинском горном природных очагах, главным образом за счет выполнения комплекса профилактических (противоэпидемических) мероприятий, а также усиления материально-технических и людских ресурсов Алтайской и Тувинской противочумных станций Роспотребнадзора за счет командирования специалистов из других противочумных учреждений. В частности, для обеспечения в 2023 г. эпидемиологического благополучия по чуме на территории Горно-Алтайского высокогорного и Тувинского горного природных очагов чумы были дополнительно привлечены специалисты Российского противочумного института «Микроб» (6 человек), Иркутского (11), Ставропольского (1), Ростовского (1) противочумных институтов, Читинской противочумной станции (2 человека). Выпол-

Показатели эпизоотической активности природных очагов чумы на территории Российской Федерации в 2014–2023 гг.
Indicators of epizootic activity of natural plague foci on the territory of the Russian Federation in 2014–2023

Год Year	Название очага, число выделенных культур, площадь эпизоотии Focus, number of isolated cultures, area of epizooty							
	Горно-Алтайский высокогорный Gorno-Altai high-mountain		Тувинский горный Tuva mountain		Прикаспийский песчаный Caspian sandy		Центрально-Кавказский высокогорный Central Caucasian high-mountain	
	Количество культур Number of cultures	Площадь, км ² Area, km ²	Количество культур Number of cultures	Площадь, км ² Area, km ²	Количество культур Number of cultures	Площадь, км ² Area, km ²	Количество культур Number of cultures	Площадь, км ² Area, km ²
2014	31	424,2	44	1166	53	2300	–	–
2015	23	482,4	19	791	4	300	–	–
2016	65	916,6	22	776	–	–	–	–
2017	49	878,8	–	1041,6	–	–	–	–
2018	17	834,2	2	1807	–	–	–	–
2019	13	587,4	23	1661,1	–	–	–	–
2020	9	585,0	14	2019,1	–	–	–	–
2021	9	500,0	8	1148,7	–	–	11	0,75
2022	2	83,7	17	164,6	–	–	–	–
2023	18	251	37	480,2	–	–	–	–
Всего Total	236	5543,3	186	11055,3	57	2600	11	0,75

нение «Межведомственного комплексного плана мероприятий по профилактике чумы на территории Центрально-Кавказского высокогорного природного очага чумы на 2022–2024 гг.» реализовано силами Кабардино-Балкарской противочумной станции во взаимодействии со Ставропольским противочумным институтом (12 человек), Дагестанской (2), Астраханской (4) противочумными станциями Роспотребнадзора.

В результате выполнения «Комплексного плана мероприятий учреждений Роспотребнадзора по оздоровлению Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы в Кош-Агачском районе Республики Алтай в 2023 г.» и «Программы дезинсекционных и дератизационных обработок в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы в 2023 г.», «Комплексного плана по снижению эпидемиологических рисков заболеваний населения в Тувинском горном очаге в 2023 г.», «Межведомственного комплексного плана мероприятий по профилактике чумы на территории Центрально-Кавказского высокогорного природного очага чумы на 2022–2024 гг.» усилен контроль за эпидемиологической обстановкой на очаговой территории Российской Федерации и значительно снижены риски заражений в зонах развития эпизоотий. В 2023 г. все профилактические (противоэпидемические) мероприятия в природных очагах чумы проводились с учетом среднесрочных и краткосрочных прогнозов эпизоотической обстановки, внедренных в практику учреждений Роспотребнадзора (письма Руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека А.Ю. Поповой от 30.01.2023 № 02/1380-2023-32 «О прогнозе эпизоотической активности природных очагов чумы в Российской Федерации на 2023 г.»; от 14.07.2023 № 02/11710-2023-32 «О прогнозе эпизоотической активности природных очагов чумы в Российской Федерации на второе полугодие 2023 г.»).

Результаты выполненных в 2023 г. полевых работ (учеты численности носителей и переносчиков, данные эпизоотологического обследования и др.) послужили основой оценки потенциальной эпидемической опасности природных очагов чумы на территории Российской Федерации в 2024 г. в соответствии с СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», МУ 3.1.3.2355-08 «Методические указания по организации и проведению эпидемиологического надзора в природных очагах чумы на территории Российской Федерации» и МУ 3.1.3.3394-16 «Методические указания по прогнозированию эпизоотической активности природных очагов чумы Российской Федерации».

Ниже представлены материалы оценки состояния природных очагов чумы, характеризующихся в 2023 г. повышенным эпизоотическим потенциалом, а также прогнозы их эпизоотической активности на 2024 г.

Центрально-Кавказский высокогорный природный очаг. В 2021 г., после перерыва с 2007 г., локальные эпизоотии (выделено 11 культур чумного микроба) зарегистрированы в поселениях горного суслика в Карачаевском районе Карачаево-Черкесской Республики. В результате выполнения в 2021–2023 гг. комплекса профилактических (противоэпидемических) мероприятий, предусмотренных «Межведомственным комплексным планом мероприятий по профилактике чумы на территории Центрально-Кавказского высокогорного природного очага чумы на 2022–2024 гг.», эпизоотический процесс был оперативно купирован. В 2023 г. зараженных животных на территории очага не выявлено. При исследовании проб полевого материала методом ПЦР получено 46 положительных результатов на наличие ДНК возбудителя чумы.

Средняя численность горного суслика незначительно возросла – с 17,4 до 20,2 особи на 1 га (среднемноголетнее значение [СМЗ] – 20–25 особей на 1 га). Показатели численности горного суслика по ландшафтно-экологическим районам составляли: в Верхне-Кубанском – 20,3; Кубано-Малкинском – 15,0; Малко-Баксанском – 20,5; Баксано-Чегемском – 25,0 особи на 1 га. Показатели численности мышевидных грызунов в открытых биотопах возросли до 2,2 %, в закрытых стациях снизились до 2,1 % попадания в орудия лова. Общие запасы блох *Citellophilus tesquorum* варьировали от 380 до 410 экз. на 1 га (в 2022 г. – от 366 до 866 экз. на 1 га).

В 2024 г. ожидается развитие локальных проявлений чумы на эпизоотических участках прошлых лет. Для снижения эпидемических рисков необходимо обеспечить дальнейшее выполнение «Межведомственного комплексного плана мероприятий по профилактике чумы на территории Центрально-Кавказского высокогорного природного очага чумы на 2022–2024 гг.».

Горно-Алтайский высокогорный природный очаг. В 2023 г. локальные эпизоотии зарегистрированы на территории Кош-Агачского района Республики Алтай на площади 251,0 км² (в 2022 г. – 83,7 км²). При исследовании полевого материала изолировано 18 культур *Yersinia pestis pestis* (в 2022 г. – 2), из них 8 – от серых сурков (остатки стола хищных птиц), 5 – от вшей *Linognathoides plearcticus* с серого сурка, 1 – от блохи *Oropsylla silantiewi* с серого сурка, 1 – от длиннохвостого суслика (труп), 3 – от блох *Oropsylla alaskensis* с длиннохвостого суслика. Возбудитель чумы античного биовара основного подвида выделен на трех участках: Вершина р. Уландрык, Вершина р. Калгуты, Богуты, в трех секторах. Получено 35 положительных результатов методом ПЦР (в 2022 г. – 32). Специфичные фрагменты ДНК чумного микроба зарегистрированы в серых сурках – 15 проб (14 – остатки стола хищных птиц, 1 – костные останки), блохах *O. silantiewi* (3) и вшах *L. plearcticus* (5) с серого сурка, длиннохвостом суслике (труп) (1), блохах *O. alaskensis* (4) и *C. tesquorum* (3) с длиннохвостого

суслика, *C. tesquorum* из входов нор длиннохвостого суслика (1), блохах *Paramonopsyllus scalonae* с монгольской пищухи (1), *Amphalius runatus* (1) и *Rhadinopsylla dahurica* (1) из входов нор монгольской пищухи. Положительные результаты методом ПЦР получены в 7 секторах на территории 7 участков на площади 586 км² в Уландрыкском, Тархатинском, Талдуайском и Укокском мезоочагах (рис. 1).

Численность серого сурка весной составляла 0,9 жилых бутана на 1 га (в 2022 г. – 0,8; СМЗ – 0,8); осенью – 1,3 жилых бутана на 1 га (в 2022 г. – 1,1; СМЗ – 0,8). Низкий уровень численности (до 0,3 жилых бутана на 1 га) сохраняется на участках, где в предыдущие годы протекали интенсивные эпизоотии (Большие и Малые Сары-Гобо, Низовье р. Уландрык, Середина р. Ирбисту и Середина р. Елангаш). Уровень численности на высотах 2400–2700 м, в верховьях рек Уландрык, Большие Шибеты составляет 2,0–4,0 жилых бутана на 1 га. Также остается высокой численность на плоскогорье Укок – 1,2 жилых бутана на 1 га (в 2022 г. – 1,4). Средняя численность длиннохвостого суслика снизилась весной до 4,0 особи на 1 га (в 2022 г. – 4,3), осенью – до 2,9 особи на 1 га.

Численность монгольской пищухи продолжала снижаться. Весной плотность ее жилых колоний составила 2,5 на 1 га (2022 г. – 6,3; СМЗ – 5,0), осенью – 4,0 жилых колонии на 1 га (в 2022 г. – 3,6; СМЗ – 6,6). Численность даурской пищухи достигала весной 2,0 жилых колонии на 1 га (СМЗ – 1,2), осенью – 3,1 жилых колонии на 1 га (в 2022 г. – 2,4; СМЗ – 1,7). Показатель численности плоскочерепной полевки в природных биотопах составил весной

10,8 % попадания в орудия лова, осенью возрос до 23,1 % (СМЗ – 11,4 и 29,2 % соответственно).

В населенных пунктах весной численность грызунов составила 0,2 % попадания в орудия лова, осенью – 0,7 % (доминировала домовая мышь). На стоянках животноводов показатели численности грызунов достигали весной 7,7 %, осенью – 12,2 % попаданий в орудия лова (доминировала плоскочерепная полевка).

Индекс обилия блох на сером сурке составлял 0,2 (в 2020–2022 гг. – 0,2). Доминировала специфичная блоха сурков *O. silantiewi* (100 %). Индекс обилия блох на монгольской пищухе весной составлял 10,9 (в 2022 г. – 12,1), осенью – 6,7 (в 2022 г. – 1,9). На длиннохвостом суслике годовой индекс обилия блох составил 2,4 (в 2022 г. – 3,5). Годовой индекс обилия блох на даурской пищухе равен 6,2 (в 2022 г. – 5,9), на плоскочерепной полевке – 1,4 (в 2022 г. – 1,6).

В 2024 г. в очаге сохраняются условия для циркуляции *Y. pestis* ssp. *pestis* античного биовара и *Y. pestis* ssp. *central asiatica* алтайского биовара. Эпизоотические проявления, вызванные возбудителем чумы центральноазиатского подвида, возможны в поселениях монгольской пищухи в отрогах хребтов Сайлюгем, Южно-Чуйский и Курайский. Развитие локальных эпизоотий, обусловленных чумным микробом основного подвида, прогнозируется в поселениях серого сурка и длиннохвостого суслика на склонах хребтов Сайлюгем, Южно-Чуйский, Чихачева и на плоскогорье Укок. Наиболее высокие эпидемические риски сохраняются на территории плоскогорья Укок, в районе стыка государственных границ четырех государств: России, Монголии,

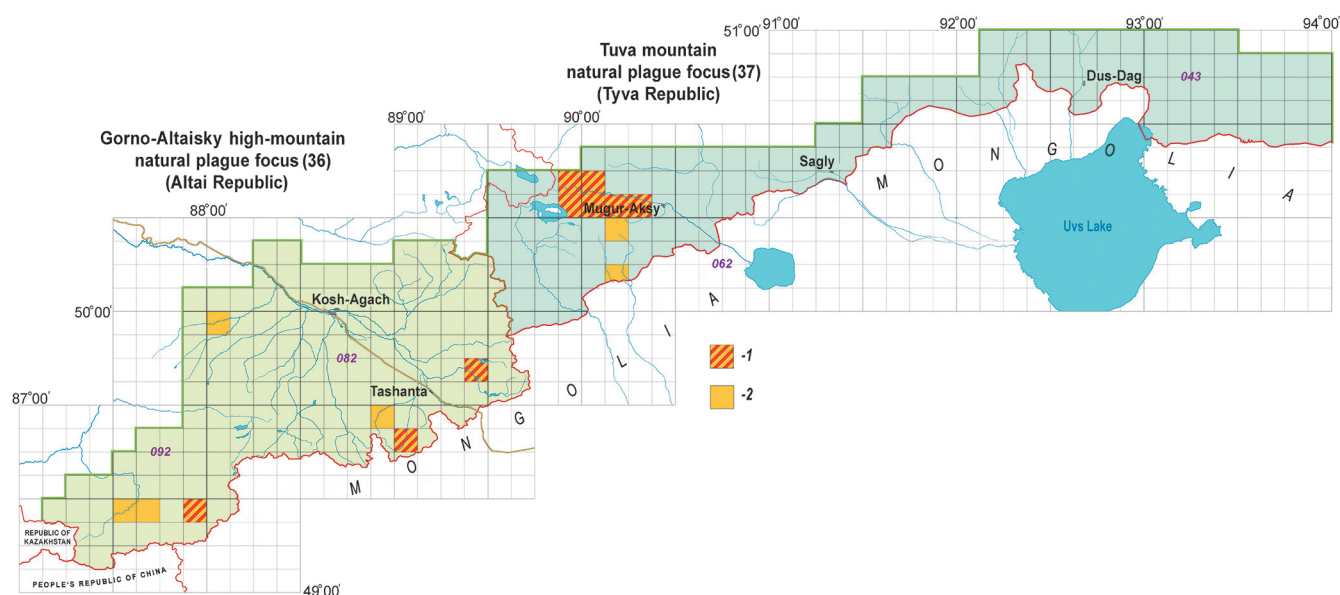


Рис. 1. Результаты эпизоотологического мониторинга территории Горно-Алтайского высокогорного и Тувинского горного очагов чумы в 2023 г.:

1 – регистрация штаммов и ДНК *Y. pestis pestis*; 2 – регистрация ДНК *Y. pestis pestis*

Fig. 1. Results of epizootiological monitoring of the territory of the Gorno-Altai high-mountain and Tuva mountain plague foci in 2023:

1 – registration of strains and DNA of *Y. pestis pestis*; 2 – registration of *Y. pestis pestis* DNA

Китая и Казахстана. Для минимизации эпидемических рисков необходимо выполнение «Комплексного плана мероприятий учреждений Роспотребнадзора по оздоровлению Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы в Кош-Агачском районе Республики Алтай в 2024 г.».

Тувинский горный природный очаг. В 2023 г. эпизоотия выявлена в Монгун-Тайгинском кожууне Республики Тыва на территории Каргинского мезоочага в 6 секторах на площади 480,2 км² (в 2022 г. культуры возбудителя чумы выделены в 2 секторах площадью 164,6 км²). Получено 37 культур чумного микроба основного подвида *Y. pestis pestis* (в 2022 г. – 17). Одна культура выделена от основного носителя – длиннохвостого суслика, одна – от нимф иксодового клеща *Dermacentor nuttalli*, остальные – от блох из входов нор основного носителя и насекомых, собранных из шерсти этих зверьков. Среди 35 культур чумного микроба, полученных от блох, 30 выделено от основного переносчика *C. tesquorum*, 2 – от *O. alaskensis* и по одному – от *Rhadinopsylla li transbaikalica*, *Frontopsylla elatoides* и *Frontopsylla hetera*. При исследовании полевого материала молекулярно-генетическим методом (ПЦР) получено 49 положительных результатов (в 2022 г. – 123). Специфичные фрагменты ДНК *Y. pestis pestis* обнаружены в 8 секторах (в 2022 г. – 26) (рис. 1). Эпизоотический процесс в 2023 г. был растянут по времени, одна культура возбудителя чумы и семь положительных в ПЦР результатов получены в третьей декаде сентября.

Показатели численности длиннохвостого суслика весной снизились до 3,3 особи на 1 га (в 2022 г. – 3,8; СМЗ – 4,3 особи на 1 га). Летняя численность длиннохвостого суслика составила 4,7 особи на 1 га (в 2022 г. – 6,5 особи на 1 га).

По данным весенних учетов численность тарбагана в 2023 г. составляла 1,1 жилых бутана на 1 га (в 2022 г. – 1,0). Популяции монгольской пищухи продолжают оставаться в состоянии глубокой депрессии: весенняя численность зверьков составляла 1,2 жилых норы на 1 га (в 2022 г. – 2,1). Средняя численность даурской пищухи весной составляла 2,3 жилых норы на 1 га (в 2022 г. – 2,2). Показатели численности мышевидных грызунов в природных стациях снизились до 0,8 % попадания в орудия лова (в 2022 г. – 1,0 %).

Индексы обилия (ИО) блох длиннохвостого суслика значительно возросли. Общий ИО блох на длиннохвостом суслике достигал 6,1 (в 2022 г. – 4,6); вшей – 2,5 (в 2022 г. – 2,7); иксодовых клещей – 5,7 (в 2022 г. – 7,6), гамазовых клещей – 0,07 (в 2022 г. – 0,06). ИО блох во входах нор суслика равнялся 0,42 (в 2022 г. – 0,45), в гнездах суслика – 150,1 (в 2022 г. – 130,8).

В 2024 г. прогнозируется обнаружение единично зараженных животных в границах эпизоотических участков прошлых лет. Для обеспечения эпидемиологического благополучия необходимо выполнение «Комплексного плана мероприятий

учреждений Роспотребнадзора по снижению рисков в Тувинском природном очаге чумы в Монгун-Тайгинском, Овюрском и Тэс-Хемском районах (кожуунах) Республики Тыва в 2024 г.».

Восточно-Кавказский высокогорный природный очаг. В 2014–2023 гг. зараженных чумой животных на территории очага не обнаружено. В 2023 г. показатели численности основного носителя – обыкновенной полевки – весной достигали 7,7 особи на 1 га (в 2022 г. – 6,4; СМЗ – 3,2), осенью – до 6,3 особи на 1 га (в 2022 г. – 5,5; СМЗ – 7,2). На участке Кокмадаг, где ранее отмечались устойчивые эпизоотические проявления, показатели численности обыкновенной полевки весной снизились до 7,6 особи на 1 га (в 2022 г. – 8,6 особи на 1 га). Показатели численности других видов мышевидных грызунов в открытых биотопах в горной зоне весной составляли 0,9 % попадания в орудия лова, осенью – 4,8 %. Осенняя численность мышевидных грызунов в предгорной зоне возросла до 6,5 % попадания в орудия лова (в 2022 г. – 0,9 %). В населенных пунктах осенняя численность мышевидных грызунов в горной зоне составляла 3,3 %, в предгорной зоне – 4,6 % попадания (в 2022 г. – 0,2 и 5,0 % соответственно).

В горной зоне запас блох обыкновенной полевки составлял весной 29,3 экз. на 1 га (в 2022 г. – 12,2; СМЗ – 53,2), осенью – 18,3 экз. на 1 га (в 2022 г. – 31,2; СМЗ – 230). В 2024 г. на фоне подъема численности обыкновенной полевки повышается вероятность локальных эпизоотических проявлений. ФКУЗ «Дагестанская противочумная станция» Роспотребнадзора необходимо обеспечить контроль за численностью мышевидных грызунов в населенных пунктах, повысить противоэпидемическую готовность общей медицинской сети, усилить санитарно-разъяснительную работу с населением.

Дагестанский равнинно-предгорный природный очаг. В 2004–2023 гг. зараженных животных на территории очага не обнаружено. В 2023 г. показатели численности малого суслика в равнинной части очага составляли 7,3 особи на 1 га (в 2022 г. – 5,6; СМЗ – 3,6), в предгорной зоне – 6,7 особи на 1 га (в 2022 г. – 6,5; СМЗ – 6,8).

В равнинной части очага отмечен резкий подъем весенней численности блох малого суслика – с 93,5 до 477,0 экз. на 1 га (СМЗ – 48,0 экз. на 1 га). К летнему периоду показатели численности блох снизились до 29,2 экз. на 1 га (СМЗ – 28,0 экз. на 1 га). В предгорной части очага весенний показатель численности блох составлял 710 экз. на 1 га (в 2022 г. – 313; СМЗ – 150 экз. на 1 га). К летнему периоду численность блох малого суслика в предгорьях снизилась до 184 экз. на 1 га (СМЗ – 55 экз. на 1 га). Средняя плотность гребенщиковой песчанки весной достигала 6,9 особи на 1 га (в 2022 г. – 5,6; СМЗ – 6,4), осенью – 4,3 особи на 1 га (в 2022 г. – 7,1; СМЗ – 7,6).

Весенний показатель численности мышевидных грызунов в равнинной части очага составлял 4,6 % попадания в орудия лова (в 2022 г. – 9,3 %),

в предгорье – 4,5 % (в 2022 г. – 1,8 %). Осенняя численность мышевидных грызунов в предгорье составляла 3,6 % (в 2022 г. – 8,5 %) и в равнинной зоне – 4,8 % (в 2022 г. – 10,0 %). Численность мышевидных грызунов в населенных пунктах низкая: весной она составляла 2,1 %, осенью – 2,6 % попадания в давилки.

В 2024 г. на фоне тенденции увеличения численности малого суслика и его блох сохраняется вероятность находок единично зараженных животных в комплексных поселениях малого суслика, гребенщиковых песчанок и мышевидных грызунов. Дагестанской противочумной станции необходимо обеспечить контроль за численностью мышевидных грызунов в населенных пунктах, повысить противоэпидемическую готовность общей медицинской сети, усилить санитарно-разъяснительную работу с населением.

В заключение отметим, что в 2024 г. сохранится низкий эпизоотический потенциал Волго-Уральского степного, Волго-Уральского песчаного, Прикаспийского Северо-Западного степного, Прикаспийского песчаного, Терско-Сунженского низкогорного, Забайкальского степного природных очагов. Современное состояние паразитарных систем Восточно-Кавказского высокогорного и Дагестанского равнинно-предгорного природных очагов свидетельствует о сохранении условий для локальных эпизоотических проявлений. Прогнозируется развитие эпизоотий и сохранение напряженной эпидемиологической обстановки

в Тувинском горном (Республика Тыва), Горно-Алтайском (Республика Алтай) и Центрально-Кавказском (Карачаево-Черкесская и Кабардино-Балкарская республики) высокогорных природных очагах чумы (рис. 2).

В целях повышения качества эпидемиологического надзора в природных очагах чумы в 2023 г. созданы 11 электронных паспортов природных очагов чумы Российской Федерации, которые представляют собой единый информационный комплекс, сочетающий в себе архивные и оперативные данные об эпидемических и эпизоотических проявлениях с геопривязкой на местности, сведения о физико-климатических характеристиках территорий, рельефе местности, плотности населения, информацию об эпидемически значимых объектах и др. В настоящее время активно проводится актуализация баз данных электронных паспортов и их интеграция с сервисом «ГИС-портал» – автоматизированной системой для сбора, хранения, анализа и визуализации данных, разработанной на базе ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора. К текущему моменту на платформу «ГИС-портала» интегрировано 5 электронных паспортов. Размещение материалов эпизоотологического и эпидемиологического профиля по всем 11 природным очагам чумы Российской Федерации планируется завершить в 2024 г. Следующим этапом дальнейшего развития систем и технологий, повышающих эффективность эпидемиологического надзора за чумой, является

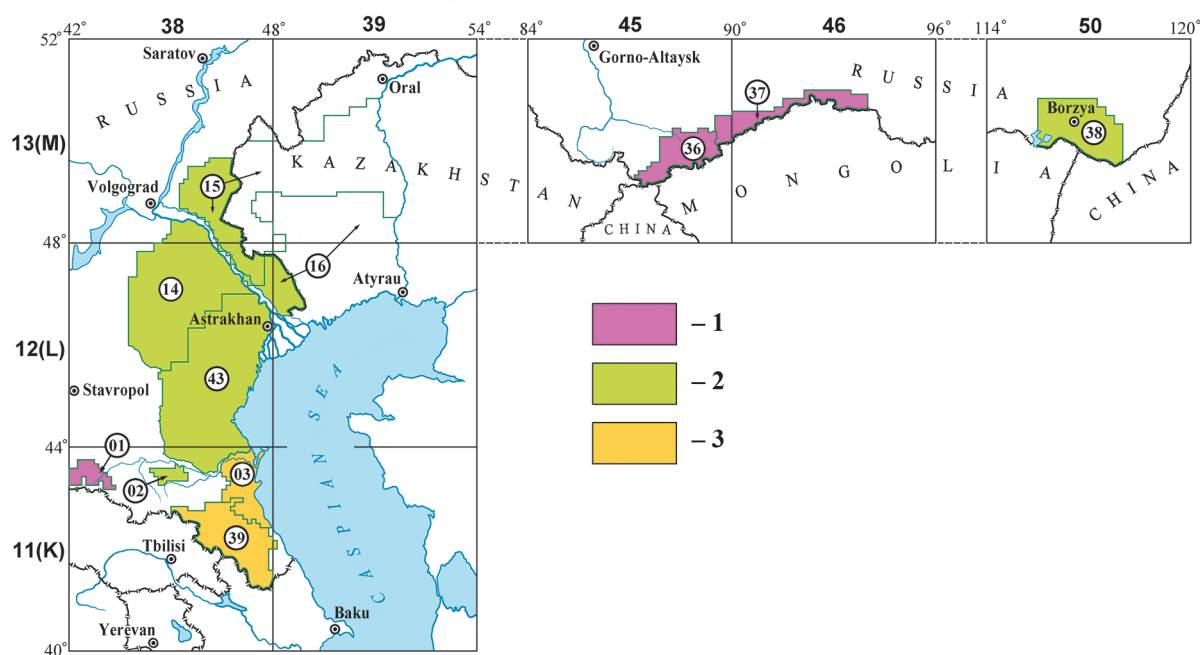


Рис. 2. Прогноз эпизоотической активности природных очагов чумы на территории Российской Федерации в 2024 г.:

1 – развитие эпизоотий различной интенсивности; 2 – вероятно обнаружение единично зараженных животных; 3 – отсутствие находок зараженных животных

Fig. 2. Forecast of epizootic activity of natural plague foci on the territory of the Russian Federation in 2024:

1 – development of epizootics of varying intensity; 2 – likelihood of detection of single infected animals; 3 – no findings of infected animals

разработка автоматизированной системы оценки эпидемического потенциала природных очагов особо опасных инфекционных болезней и применение новейших технологий картографирования с использованием беспилотных воздушных средств и инструментов ортофотопланирования.

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. Bramanti B., Stenseth N.C., Walløe L., Lei X. Plague: A disease which changed the path of human civilization. In: Yang R., Anisimov A., editors. *Yersinia pestis: Retrospective and Perspective*. Dordrecht: "Springer"; 2016. P. 1–26. DOI: 10.1007/978-94-024-0890-4 1.
2. Sah R., Reda A., Mehta R., Mohapatra R.K., Dhama K. A situation analysis of the current plague outbreak in the Democratic Republic of Congo and countering strategies – Correspondence. *Int. J. Surg.* 2022; 105:106885. DOI: 10.1016/j.ijsu.2022.106885.
3. Gao J., Hu Y., Ju C., Liu J., Wang Y., Ma J., Shen X., Liu F., Guo J., Yu X., Zhang W., Wang S., Li K., Zhang Z., Kan B., Wang W., Cong X., Fan M., Li W., Shao K., Zhang T., Li J., Wang Y. Human plague case diagnosed in Ningxia tracked to animal reservoirs – Inner Mongolia Autonomous Region, China, 2021. *China CDC Wkly.* 2021; 3(52):1109–12. DOI: 10.46234/ccdcw2021.267.
4. Xu L., Wang Q., Yang R., Ganbold D., Tsogbadrakh N., Dong K., Liu M., Altantogtokh D., Liu Q., Undrakhbold S., Boldgiv B., Liang W., Stenseth N.C. Climate-driven marmot-plague dynamics in Mongolia and China. *Sci. Rep.* 2023; 13(1):11906. DOI: 10.1038/s41598-023-38966-1.
5. Wang Z., Kang Y., Wang Y., Tan Y., Yao B., An K., Su J. Himalayan marmot (*Marmota himalayana*) redistribution to high latitudes under climate change. *Animals (Basel).* 2023; 13(17):2736. DOI: 10.3390/ani13172736.
6. He Z., Wei B., Zhang Y., Liu J., Xi J., Ciren D., Qi T., Liang J., Duan R., Qin S., Lv D., Chen Y., Xiao M., Fan R., Song Z., Jing H., Wang X. Distribution and characteristics of human plague cases and *Yersinia pestis* isolates from 4 marmota plague foci, China, 1950–2019. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27(10):2544–53. DOI: 10.3201/eid2710.202239.
7. Liu B.X., Duan R., Wang H.H., Zhang D.Y., Qin S., Luo H.Y., Liu J., Liang J.R., Tang D.M., Jing H.Q., Wang J., Wang X. [Analysis on prevalence and epidemic risk of animal plague in different ecological plague foci in Inner Mongolia Autonomous Region]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine]*. 2022; 56(1):9–14. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20211101-01007.
8. Qin J., Wu Y., Shi L., Zuo X., Zhang X., Qian X., Fan H., Guo Y., Cui M., Zhang H., Yang F., Kong J., Song Y., Yang R., Wang P., Cui Y. Genomic diversity of *Yersinia pestis* from Yunnan Province, China, implies a potential common ancestor as the source of two plague epidemics. *Commun. Biol.* 2023; 6(1):847. DOI: 10.1038/s42003-023-05186-2.
9. Otgonbayar D., Baigalmaa M., Uyanga B., Adiyasuren Z. Epidemiological and clinical features of plague cases registered in Khovd province, Mongolia (1993–2022). In: Current Issues on Zoonotic Diseases. Ulaanbaatar; 2023. Iss. 25. P. 74–5.
10. Negi S., Tripathy S., Satapathy P., Neyazi A., Padhi B. Plague outbreak in Madagascar amidst COVID-19: A re-emerging concern of public health. *Clinical Infection in Practice*. 2023; 17(8):100222. DOI: 10.1016/j.clinpr.2023.100222.
11. Rakotosamimanana S., Taglioni F., Ravaoarimanga M., Rajerison M.E., Rakotomanana F. Socioenvironmental determinants as indicators of plague risk in the central highlands of Madagascar: Experience of Ambositra and Tsiroanomandidy districts. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2023; 17(9):e0011538. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011538.
12. Бердиев С.К., Ерошенко Г.А., Балыкова А.Н., Усенбаев Н.Т., Кебекбаева Н.Т., Джапарова А.К., Муканметесен уулу Ж., Жумашов Д., Разжапбаева А.Ш., Юлдашева А.М., Оглодин Е.Г., Катышев А.Д., Кузнецов А.А., Фадеева А.В., Кутырев В.В. Современные диагностические технологии в исследовании полевого материала 2023 г. из природных очагов чумы Кыргызской Республики. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 4:50–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-4-50-61.
13. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Атлас природных очагов чумы России и зарубежных государств. Калининград: РА Полиграфич; 2022. 348 с.
14. Балахонov С.В., Вержущий Д.Б., Корзун В.М., Куликалова Е.С., Холин А.В., Шаракшанов М.Б. Особенности современной эпизоотической ситуации и эпидемиологической обстановки по чуме в Южной Сибири, Монголии и Китае (обзор). *Санитарный врач*. 2021; 8:34–40. DOI: 10.33920/med-08-2108-05.

References

1. Bramanti B., Stenseth N.C., Walløe L., Lei X. Plague: A disease which changed the path of human civilization. In: Yang R., Anisimov A., editors. *Yersinia pestis: Retrospective and Perspective*. Dordrecht: "Springer"; 2016. P. 1–26. DOI: 10.1007/978-94-024-0890-4 1.
2. Sah R., Reda A., Mehta R., Mohapatra R.K., Dhama K. A situation analysis of the current plague outbreak in the Democratic Republic of Congo and countering strategies – Correspondence. *Int. J. Surg.* 2022; 105:106885. DOI: 10.1016/j.ijsu.2022.106885.
3. Gao J., Hu Y., Ju C., Liu J., Wang Y., Ma J., Shen X., Liu F., Guo J., Yu X., Zhang W., Wang S., Li K., Zhang Z., Kan B., Wang W., Cong X., Fan M., Li W., Shao K., Zhang T., Li J., Wang Y. Human plague case diagnosed in Ningxia tracked to animal reservoirs – Inner Mongolia Autonomous Region, China, 2021. *China CDC Wkly.* 2021; 3(52):1109–12. DOI: 10.46234/ccdcw2021.267.
4. Xu L., Wang Q., Yang R., Ganbold D., Tsogbadrakh N., Dong K., Liu M., Altantogtokh D., Liu Q., Undrakhbold S., Boldgiv B., Liang W., Stenseth N.C. Climate-driven marmot-plague dynamics in Mongolia and China. *Sci. Rep.* 2023; 13(1):11906. DOI: 10.1038/s41598-023-38966-1.
5. Wang Z., Kang Y., Wang Y., Tan Y., Yao B., An K., Su J. Himalayan marmot (*Marmota himalayana*) redistribution to high latitudes under climate change. *Animals (Basel).* 2023; 13(17):2736. DOI: 10.3390/ani13172736.
6. He Z., Wei B., Zhang Y., Liu J., Xi J., Ciren D., Qi T., Liang J., Duan R., Qin S., Lv D., Chen Y., Xiao M., Fan R., Song Z., Jing H., Wang X. Distribution and characteristics of human plague cases and *Yersinia pestis* isolates from 4 marmota plague foci, China, 1950–2019. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27(10):2544–53. DOI: 10.3201/eid2710.202239.
7. Liu B.X., Duan R., Wang H.H., Zhang D.Y., Qin S., Luo H.Y., Liu J., Liang J.R., Tang D.M., Jing H.Q., Wang J., Wang X. [Analysis on prevalence and epidemic risk of animal plague in different ecological plague foci in Inner Mongolia Autonomous Region]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi [Chinese Journal of Preventive Medicine]*. 2022; 56(1):9–14. DOI: 10.3760/cma.j.cn112150-20211101-01007.
8. Qin J., Wu Y., Shi L., Zuo X., Zhang X., Qian X., Fan H., Guo Y., Cui M., Zhang H., Yang F., Kong J., Song Y., Yang R., Wang P., Cui Y. Genomic diversity of *Yersinia pestis* from Yunnan Province, China, implies a potential common ancestor as the source of two plague epidemics. *Commun. Biol.* 2023; 6(1):847. DOI: 10.1038/s42003-023-05186-2.
9. Otgonbayar D., Baigalmaa M., Uyanga B., Adiyasuren Z. Epidemiological and clinical features of plague cases registered in Khovd province, Mongolia (1993–2022). In: Current Issues on Zoonotic Diseases. Ulaanbaatar; 2023. Iss. 25. P. 74–5.
10. Negi S., Tripathy S., Satapathy P., Neyazi A., Padhi B. Plague outbreak in Madagascar amidst COVID-19: A re-emerging concern of public health. *Clinical Infection in Practice*. 2023; 17(8):100222. DOI: 10.1016/j.clinpr.2023.100222.
11. Rakotosamimanana S., Taglioni F., Ravaoarimanga M., Rajerison M.E., Rakotomanana F. Socioenvironmental determinants as indicators of plague risk in the central highlands of Madagascar: Experience of Ambositra and Tsiroanomandidy districts. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2023; 17(9):e0011538. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011538.
12. Berdiev S.K., Eroshenko G.A., Balykova A.N., Usenbaev N.T., Kebekbaeva N.T., Dzharparova A.K., Mukanmetesen uulu Zh., Zhumashov D., Razhapbaeva A.Sh., Yuldasheva A.M., Oglodin E.G., Katyshev A.D., Kuznetsov A.A., Fadeeva A.V., Kutyrev V.V. [Modern diagnostic technologies in the study of the field material collected from the natural plague foci of the Kyrgyz Republic in 2023]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; (4):50–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-4-50-61.
13. Popova A.Yu., Kutyrev V.V. [Atlas of Natural Plague Foci in Russia and Foreign Countries]. Kaliningrad: "RA Polygraphich"; 2022. 348 p.
14. Balakhonov S.V., Verzhutsky D.B., Korzun V.M., Kulikalova E.S., Kholin A.V., Sharakshanov M.B. [Features of the current epizootic situation and epidemiological situation on plague in southern Siberia, Mongolia and China (review)]. *Sanitarny Vrach [Sanitary Doctor]*. 2021; (8):34–40. DOI: 10.33920/med-08-2108-05.

Authors:

Popov N.V., Karnaukhov I.G., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Ivanova A.V., Martsokha K.S., Kuklev E.V., Kutyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Korzun V.M., Verzhutsky D.B., Chipanin E.V., Kholin A.V., Balakhonov S.V. Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russian Federation. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Lopatin A.A. Plague Control Center. 4, Musorgskogo St., Moscow, 127490, Russian Federation.

Dubyansky V.M., Ashibokov U.M., Gazieva A.Yu., Kulichenko A.N. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Kutyrev I.V. Central Research Institute of Epidemiology. 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russian Federation. E-mail: crie@pcr.ru.

Об авторах:

Попов Н.В., Карнаухов И.Г., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Иванова А.В., Марцоха К.С., Куклев Е.В., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Корзун В.М., Вержуцкий Д.Б., Чипанин Е.В., Холин А.В., Балахонов С.В. Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока. Российская Федерация, 664047, Иркутск, ул. Трилиссера, 78. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Лопатин А.А. Противочумный центр. Российская Федерация, 127490, Москва, ул. Мусоргского, 4.

Дубянский В.М., Ашибокоев У.М., Газиева А.Ю., Куличенко А.Н. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Кутырев И.В. Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. Российская Федерация, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. E-mail: crie@pcr.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-76-88

УДК 616.932:614.4(470)

А.Ю. Попова^{1,2}, А.К. Носков³, Е.Б. Ежлова¹, В.Д. Кругликов³, Е.В. Монахова³, О.С. Чемисова³,
А.А. Лопатин⁴, С.М. Иванова⁴, О.А. Подойницына³, А.С. Водопьянов³, Д.А. Левченко³, И.В. Савина³

Эпидемиологическая ситуация по холере в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г.

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;
³ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону, Российская Федерация;
⁴ФКУЗ «Противочумный центр», Москва, Российская Федерация

Представлены анализ и оценка рисков осложнения эпидемиологической ситуации по холере в Российской Федерации и прогноз на 2024 г. Дана краткая характеристика эпидемиологической ситуации по холере в мире в течение десятилетнего периода (2013–2022 гг.). Прогноз завоза холеры в РФ, обусловленный активностью эпидемического процесса в эндемичных странах, подтвердился. В 2023 г. зарегистрировано два случая завоза холеры из Индии. Установлено, что выделенные от больных токсигенные штаммы относились к доминирующей в настоящее время в мире, в том числе в Индии и Бангладеш, «постгаитянской» группе, имеющей генотип *ctxB7 tcpA^{CIRS} rtxA4a VSP-IIΔ0495-0512*. Из проб биологического материала от лиц, прибывших из Индии, также выделены нетоксигенные штаммы *Vibrio cholerae* O1, содержащие профаг preCTX и отличающиеся от штамма (*ctxAB tcpA^{ET}*), изолированного от больного острой кишечной инфекцией (ОКИ) (Запорожская область, г. Мелитополь). От 13 больных ОКИ изолированы нетоксигенные НАГ-вибрионы, что в 1,9 раза больше, чем в 2022 г. Независимо от завозов, из пробы воды поверхностного водоема выделен штамм *V. cholerae* O1 (*ctxB1⁺tcpA^{ET}*) «предгаитянской» группы. На территории 11 субъектов РФ изолировано 52 нетоксигенных штамма *V. cholerae* O1, что на 18,9 % больше, чем в 2022 г. В 2024 г. сохранятся эпидемиологические риски завоза холеры из эндемичных стран на любую административную территорию РФ. Особенно высоки риски эпидемического проявления холеры на территориях субъектов РФ, находящихся в условиях продолжающейся чрезвычайной ситуации, способствующих увеличению степени контакта населения с водными объектами, загрязненными холерными вибрионами. При возникновении эпидемических очагов холеры на территории соседней страны возникнет высокая вероятность распространения этой инфекции в вышеуказанных субъектах РФ и на других территориях юга России. В условиях отсутствия эпидемических проявлений холеры не исключается вероятность эпизодического обнаружения в пробах воды токсигенных штаммов O1-серогруппы вследствие неустоенных заносов с неблагополучных по холере территорий.

Ключевые слова: холера, эпидемиологическая ситуация, эпидемический процесс, *Vibrio cholerae* O1, НАГ-вибрионы, токсигенные и нетоксигенные штаммы, филогенетический анализ, прогноз.

Корреспондирующий автор: Кругликов Владимир Дмитриевич, e-mail: kruglikov_vd@antiplague.ru.

Для цитирования: Попова А.Ю., Носков А.К., Ежлова Е.Б., Кругликов В.Д., Монахова Е.В., Чемисова О.С., Лопатин А.А., Иванова С.М., Подойницына О.А., Водопьянов А.С., Левченко Д.А., Савина И.В. Эпидемиологическая ситуация по холере в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:76–88. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-76-88

Поступила 09.01.2024. Принята к публ. 01.02.2024.

A.Yu. Popova^{1,2}, A.K. Noskov³, E.B. Ezhlova¹, V.D. Kruglikov³, E.V. Monakhova³, O.S. Chemisova³,
A.A. Lopatin⁴, S.M. Ivanova⁴, O.A. Podoinitsyna³, A.S. Vodop'yanov³, D.A. Levchenko³, I.V. Savina³

Epidemiological Situation on Cholera in the Russian Federation in 2023 and Forecast for 2024

¹Federal Service for Surveillance on Consumers' Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation;

³Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation;

⁴Plague Control Center, Moscow, Russian Federation

Abstract. The paper presents an analysis and assessment of risks of complication of epidemiological situation regarding cholera in the Russian Federation and a forecast for 2024. It briefly characterizes the dynamics of the epidemic process around the world during the last decade (2013–2022). The forecast of cholera importation into the Russian Federation, due to activity of the epidemic process in endemic countries, has been confirmed. In 2023, two cases of cholera importation from India were reported. It was established that the toxigenic strains isolated from patients belonged to the currently dominant in the world “post-Haitian” group, including in India and Bangladesh, with the genotype *ctxB7 tcpA^{CIRS} rtxA4a VSP-IIΔ0495-0512*. Furthermore, non-toxigenic *Vibrio cholerae* O1 strains were isolated from samples of biological material from persons arriving from India, containing preCTX prophage and distinct from the strain (*ctxAB tcpA^{ET}*) isolated from a patient with acute intestinal infection (Zaporozhye Region, Melitopol). Non-toxigenic NAG vibrios were isolated from 13 patients with acute intestinal infections, which is 1.9 times more than in 2022. Regardless of importations, a strain of *V. cholerae* O1 (*ctxB1⁺tcpA^{ET}*) of the “pre-Haitian” group was isolated from a water sample of a surface reservoir. 52 non-toxigenic *V. cholerae* O1 strains were found on the territory of 11 constituent entities of the Russian Federation, which is 18.9 % more than in 2022. In 2024, epidemiological risks of cholera importation from endemic countries to any administrative territory of the Russian Federation remain. The risks of epidemic

manifestations of cholera are especially high in the territories of the constituent entities of the Russian Federation which are under ongoing emergency, due to migration processes, and the impact of other risk-forming factors that contribute to an increase in the degree of contact of the population with water bodies contaminated with cholera vibrios. If epidemic foci of cholera are to emerge in a neighboring country, there will be a high probability of spread of this infection in the stated constituent entities of the Russian Federation and in other territories of southern Russia. In the absence of epidemic manifestations of cholera, the possibility of occasional detection of toxigenic O1 serogroup strains in water samples due to unidentified introductions from cholera-affected areas cannot be ruled out.

Key words: cholera, epidemiological situation, epidemic process, *Vibrio cholerae* O1, NAG vibrios, toxigenic and non-toxigenic strains, phylogenetic analysis, prognosis.

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

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

Corresponding author: Vladimir D. Kruglikov, e-mail: kruglikov_vd@antiplague.ru.

Citation: Popova A.Yu., Noskov A.K., Ezhlova E.B., Kruglikov V.D., Monakhova E.V., Chemisova O.S., Lopatin A.A., Ivanova S.M., Podoyunitsyna O.A., Vodop'yanov A.S., Levchenko D.A., Savina I.V. Epidemiological Situation on Cholera in the Russian Federation in 2023 and Forecast for 2024. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2024; 1:76–88. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-76-88

Received 09.01.2024. Accepted 01.02.2024.

Popova A.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2567-9032>
 Noskov A.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>
 Ezhlova E.B., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8701-280X>
 Kruglikov V.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6540-2778>
 Monakhova E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9216-7777>
 Chemisova O.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4059-2878>

Lopatin A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5426-3311>
 Ivanova S.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5426-3311>
 Podoyunitsyna O.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9996-4189>
 Vodop'yanov A.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9056-3231>
 Levchenko D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5073-2918>
 Savina I.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6825-1135>

Эпидемиологическая ситуация по холере в Российской Федерации в 2023 г. определялась имевшими место эпидемическими осложнениями, обусловленными завозами инфекции из Индии, вероятность реализации которых была спрогнозирована в 2022 г. [1]. Наряду с этим в отдельных субъектах РФ из материала от больных изолированы нетоксигенные штаммы *Vibrio cholerae* O1 (Москва, Запорожская область) и *V. cholerae* nonO139 (НАГ-вибрионы) (Москва, Ростов-на-Дону, Донецкая Народная Республика, Ставропольский край, Ростовская и Запорожская области). Обращает на себя внимание, что в большинстве случаев штаммы холерных вибрионов, не относящиеся к группе токсигенных O1 Эль-Тор, обнаруживались в биологическом материале населения южных регионов РФ, что свидетельствует о наличии на этих территориях риск-формирующих факторов и условий, обеспечивающих контакт населения с контаминированными холерными вибрионами объектами, что в условиях продолжающейся чрезвычайной ситуации (ЧС) на юге России может вызвать в 2024 г. эпидемические проявления холеры [2]. Кроме того, на всех административных территориях РФ по-прежнему остаются высокими риски завоза холеры из эндемичных стран в любое время года, что обусловлено динамикой и интенсивностью эпидемического процесса по этой инфекции в мире.

Эпидемиологическая ситуация по холере в мире. За десятилетний период (2013–2022 гг.) 71 страна сообщила о 4 308 845 случаях холеры. В различные годы этот показатель колебался от 129 073 в 2013 г. до 1 227 414 в 2017 г. В течение анализируемого периода крупные вспышки зарегистрированы в Йемене с числом пострадавших 1 032 481 (2017 г.), Афганистане – 281 485 (2022 г.), Пакистане – 258 139 (2022 г.), Нигерии – 111 062 (2021 г.), Сомали – 75 414 (2017 г.), Сирии – 61 671

(2022 г.), Демократической Республике Конго (ДРК) – 56 190 (2017 г.) и Эфиопии – 16 601 (2020 г.) [3, 4]. В совокупности на данные вспышки пришлось 41,6 % от всех случаев заболевания в мире за десятилетний период. В структуре общей заболеваемости по-прежнему наибольший удельный вес занимали страны Азии, на которые приходилось 73,1 % случаев холеры, и Африки – 22,5 %.

Динамика и интенсивность эпидемического процесса в мире в течение анализируемого десятилетнего периода в отдельных странах имели существенные отличия. Так, в течение первого пятилетнего периода (2013–2017 гг.) зарегистрировано 1 873 520 случаев в 71 стране, во второй период (2018–2022 гг.) – 2 435 325 (71 страна). Несмотря на введение масштабных ограничительных мероприятий в период пандемии новой коронавирусной инфекции (2020–2021 гг.), количество заболевших во второй пятилетний период возросло в 1,3 раза. Увеличение заболеваемости происходило за счет активного течения эпидемического процесса в 18 странах мира, с наибольшим ростом в Йемене, Афганистане, Нигерии, Мозамбике, Камеруне, Малави, Нигере, Зимбабве и на Филиппинах. Необходимо отметить, что во второй пятилетний период отмечено умеренное уменьшение количества больных в 32 странах, с наибольшими показателями снижения на Гаити, в Южном Судане, Танзании, Сомали, Гане, ДРК и Индии (рис. 1).

Вызывает объективные сомнения достоверность регистрируемого уровня заболеваемости холерой в Индии. За десятилетний период в стране зарегистрировано 42 648 случаев болезни. Необходимо отметить, что в регионе сохраняется высокая миграционная активность населения, в основном связанная с экономической и трудовой деятельностью. Наибольшее количество мигрантов в Индию прибывает из Бангладеш, Пакистана и Афганистана, в меньшей степени – из других стран региона.

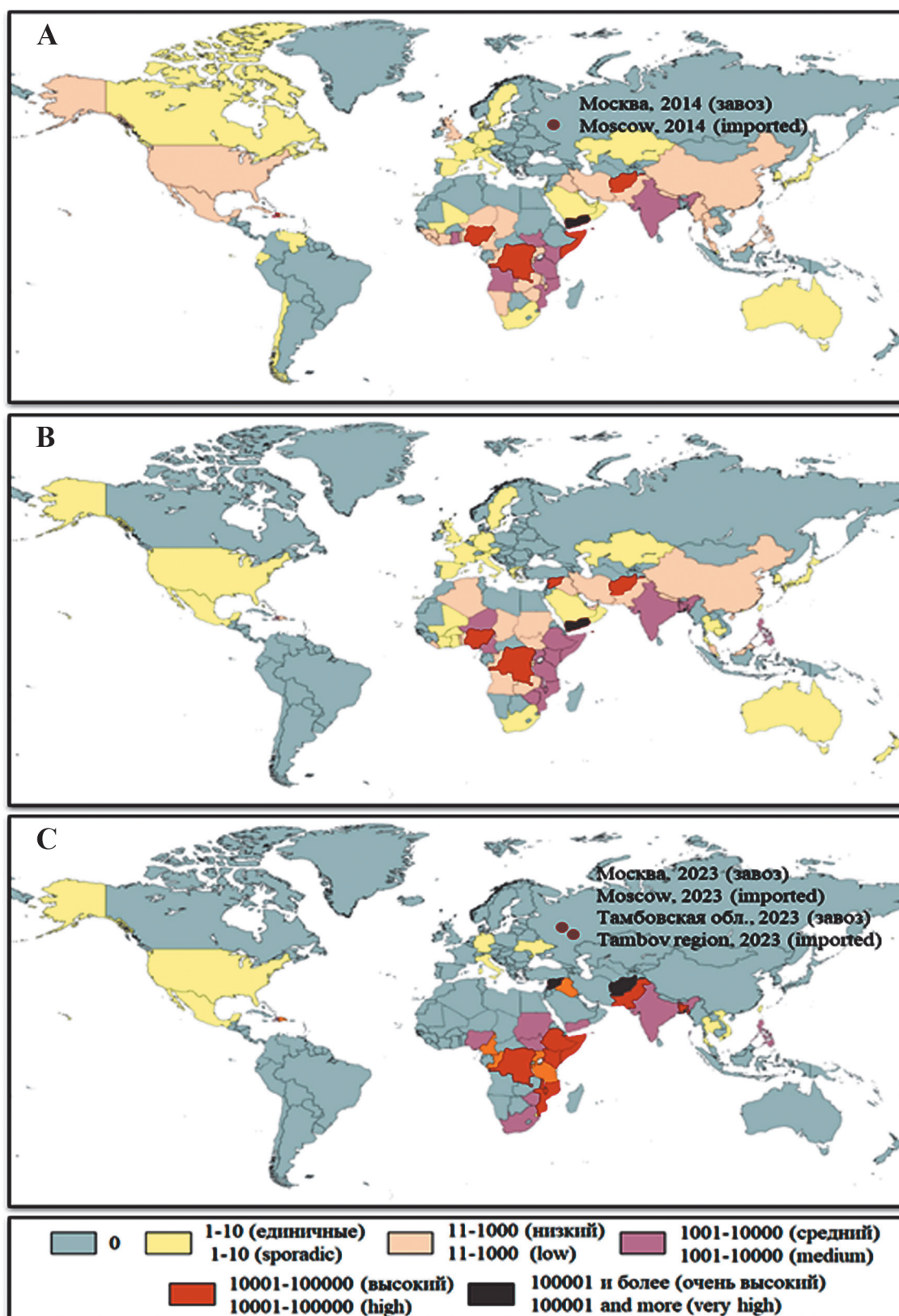


Рис. 1. Среднее количество зарегистрированных случаев холеры (абс.) по странам в период 2013–2017 гг. (А), 2018–2022 гг. (В), количество зарегистрированных случаев холеры (абс.) в 2023 г. (С)

Fig. 1. Average number of reported cholera cases (abs.) in affected countries for the period of 2013–2017 (A), 2018–2022 (B), the number of reported cholera cases (abs.) in 2023 (C)

Центрами миграционного притяжения являются приграничные с Пакистаном и Бангладеш западные и восточные штаты, а также административные тер-

ритории центральной части Индии. Такие миграционные процессы обусловлены общими культурными, религиозными и национальными традициями,

способствующими скорейшей адаптации прибывающего населения. В 2019 г. миграционные потоки в вышеперечисленных странах достигали 3,1 млн, 1,1 млн и 13,5 тыс. человек соответственно [5]. Представленные данные могут косвенно свидетельствовать о высоких рисках распространения холеры в Индию из этих стран и в обратном направлении – из Индии в страны Южной и Юго-Восточной Азии и др. Кроме того, в Индии развита речная сеть, охватывающая многие страны Южной и Юго-Восточной Азии (реки Ганг, Брахмапутра, Инд и др.), что, учитывая схожие природно-климатические условия, религиозные традиции и низкую санитарную культуру местного населения, существенно увеличивает роль водного пути распространения холеры. Отдельно следует отметить, что возбудители этой инфекции, обнаруживаемые на указанных территориях, в том числе продолжающие трансформироваться геноварианты, имеют первичное индийское происхождение [6]. При этом обращает на себя внимание тот факт, что штаммы, циркулирующие в последние годы в Индии и странах Южной и Юго-Восточной Азии, характеризуются сходными генотипами и, несмотря на гетерогенность, выявляемую при SNP-анализе, в основной массе относятся к «гаитянской» либо «постгаитянской» группам (генотип *ctxB7 tcpA^{CIRS} rtxA4/4a* VSP-ПД0495-0512) [6–8]. По всей видимости, в данном регионе сформировался «резервуар» новых геновариантов, обладающих повышенным эпидемическим потенциалом по сравнению с их предшественниками, что способствует не только их быстрому распространению в Южной Азии, но и импорту в другие, в том числе и неэндемичные, страны. Следовательно, есть все основания считать, что фактический уровень заболеваемости холерой в Индии в 2023 г. и в предшествующий десятилетний период существенно превышал официальные данные. В контексте сказанного считаем необходимым отметить, что глобальные изменения климата, сопровождающиеся природными аномалиями в ранее стабильных климатических зонах, могут способствовать распространению отдельных завозных токсигенных штаммов холерных вибрионов на территории РФ, что, в свою очередь, может привести к эпидемическим осложнениям в любой административной территории страны [6].

В 2023 г. 38 стран сообщили о 856 308 случаях холеры, что выше аналогичного показателя 2022 г. (472 697 случаев) и значительно превышает уровни заболеваемости холерой в период пандемии новой коронавирусной инфекции, когда наблюдались низкие ее значения за счет введения масштабных ограничительных мероприятий в мире (2021 г. – 223 370 случаев, 2020 г. – 305 221). Необходимо отметить, что количество случаев холеры в мире в постпандемийный период неуклонно растет и стремится к уровням допандемийного периода (2019 г. – 856 648 случаев, 2017 г. – 1 235 392). В 2023 г., как и в прошлые годы, основное количество заболевших

пришлось на страны Азии – 73,4 % (628 204 случая) и Африки – 26,3 % (224 964).

В Азии о 628 204 случаях холеры проинформировали 13 стран, в том числе о 1 078 случаях, окончившихся летальными исходами. Наиболее интенсивно эпидемический процесс протекал в странах Юго-Восточной Азии и Восточного Средиземноморья: в Сирии (280 913 случаев / 952 летальных), Афганистане (128 880/63), Пакистане (77 714), Бангладеш (111 510). На эти страны пришлось 95,4 % больных холерой в Азии. В Индии за прошедший год зарегистрировано лишь 2 466 случаев холеры. Анализ доступных сведений за 2023 г. о распространении болезни в этой стране свидетельствует о том, что основное количество заболевших отмечено в южных штатах Индии (Karnataka, Tamil Nadu, Kerala), на которые пришлось 64,6 % случаев холеры. В то же время, даже с учетом социальных и миграционных особенностей, на граничащую с Пакистаном западную и граничащую с Бангладеш восточную, а также центральную части страны приходилось лишь 27,6; 1,1 и 6,7 % зарегистрированных случаев соответственно.

На Африканском континенте заболевания холерой отмечены в 18 странах, зарегистрировано 224 964 больных, в 3 885 случаях тяжелое течение заболевания окончилось летальным исходом. Наиболее интенсивно эпидемический процесс протекал в Малави, где отмечено 59 040 больных, в том числе 1 768 случаев, закончившихся летально, ДРК – 47 816 (349), Мозамбике – 39 694 (156), Эфиопии – 30 000 (404), Кении – 12 256 (205), Зимбабве – 12 414 (67). На эти страны пришлось 89,4 % от всех случаев заболевания в регионе в 2023 г. [9–18].

В странах Карибского бассейна наибольшую озабоченность вызывает продолжающаяся эпидемия холеры в Гаити. На территории этой страны в 2023 г. зарегистрирован 3 131 подтвержденный случай холеры, из них 779 с летальным исходом. Кроме того, в граничащей с Гаити Доминиканской Республике зарегистрировано 111 случаев болезни [19–22] и не исключается дальнейшее развитие эпидемического процесса на территории этой страны.

Единичные случаи холеры в странах Европы, Центральной и Северной Америки в 2023 г. в основном связаны с завозами с эндемичных территорий без дальнейшего распространения. В Европе выявлено три завозных случая холеры: два в Германии и один в Италии [23, 24]. Кроме того, сообщено об одном случае холеры на Украине [25], однако в настоящее время достоверно установить источник инфицирования не представляется возможным. В США отмечено четыре завозных случая, в Мексике – один [26–28].

Таким образом, в 2023 г. эпидемиологическая ситуация по холере в эндемичных странах оценивается как неблагоприятная, с высокими рисками завоза на неэндемичные территории. Актуальными факторами, способствующими активизации эпидемического процесса во многих странах, продолжали оставаться ЧС природного, социального и политического ха-

рактера, которые приводили к нарушению систем водоснабжения и канализования, ограничивали доступ населения к доброкачественной питьевой воде, медицинской помощи и др., а также обуславливали вынужденную миграцию пострадавшего от ЧС населения и, как следствие, высокую скученность в местах их временного пребывания. Кроме того, на эпидемиологическую ситуацию по холере существенно влияли национальные традиции и низкая санитарная культура населения в отдельных странах.

Эпидемиологическая ситуация по холере в России. Интенсивность эпидемического процесса в эндемичных по холере странах и динамика распространения инфекции на отдельные неэндемичные территории в совокупности с сопутствующими факторами и условиями социального и экономического характера формировали в 2023 г. и предшествующие годы высокие потенциальные риски завоза холеры в РФ. Реализация прогнозируемых рисков осуществлена в июле и сентябре 2023 г., когда были зарегистрированы два случая завоза холеры из Индии.

В первом случае завоз осуществлен двадцатилетним гражданином Индии, постоянно проживающим в г. Катихар (Katihar – город в штате Bihar на северо-востоке Индии, граничащем с Непалом, а на востоке находящемся в непосредственной близости от границы с Бангладеш), прибывшим на территорию РФ 13 июля в составе группы трудовых мигрантов. Отдельно необходимо отметить, что маршрут передвижения группы индийских граждан, состоящей из 74 человек, к месту трудовой деятельности подразумевал использование различных видов транспорта и мест массового скопления людей, что обуславливало высокие риски распространения инфекции: самолет – рейс Дели – Москва, на котором находилось 240 пассажиров и 9 членов экипажа; международный аэропорт Шереметьево, где ежедневное количество пассажиров на внутренних и международных рейсах превышает 75 тыс. человек; заказной автобус от аэропорта Шереметьево к месту размещения в общежитии коммерческой организации в г. Рассказово (Тамбовская область), с остановкой для отдыха и приема пищи в кафе (Рязанская область); значительная часть маршрута осуществлялась по федеральной трассе М-4 «Дон», загрузка которой в пиковые дни июля достигает 90 тыс. проходов автомобилей в сутки.

Первые симптомы инфекционного заболевания в виде выраженной слабости у гражданина Индии появились на борту самолета 13.07.2023, 14 июля (в общежитии) присоединились частый, до восьми раз в сутки, жидкий стул и многократная рвота. Отмечено повышение температуры тела до 38 °С, что, по-видимому, и вызвало затруднения в постановке диагноза холеры у фельдшера медицинского пункта коммерческой организации. Заболевший был помещен в изолятор медпункта, где оставался под наблюдением до 17.07.2023, откуда госпитализирован бригадой скорой медицинской помощи в отдельный

бокс инфекционного отделения Центральной районной больницы г. Рассказово с предварительным диагнозом «острая кишечная инфекция, обезвоживание легкой степени». На основании клинических и эпидемиологических данных, а также результатов исследований ускоренными и бактериологическим методами больному поставлен диагноз «холера». Из проб клинического материала выделен токсигенный штамм *V. cholerae* O1 El Tor Ogawa (*ctxA*⁺*tcpA*^{ET+}), оперативно проведено его секвенирование и биоинформационный анализ результатов. Объявлен эпидемический очаг холеры, определены его границы. В ходе эпидемиологического расследования установлено 416 контактных лиц (по маршруту следования, месту проживания и трудовой деятельности, а также среди медицинского персонала), в ходе лабораторного обследования которых молекулярно-биологическим методом выявлено два вибрионосителя из числа трудовых мигрантов.

Во втором случае завоз холеры связан с группой российских граждан, которые с рабочей поездкой в течение пяти суток посетили три эндемичные по холере страны Южно-Азиатского региона (Индонезия, Бангладеш, Индия) и 11.09.2023 прибыли в Москву специальным авиарейсом из Индии (Дели). Один из членов этой группы 13.09.2023 с характерными жалобами на многократный жидкий стул, рвоту, снижение диуреза, гипотонию, осиплость голоса был госпитализирован в инфекционный стационар. В результате оперативно и своевременно проведенного обследования с использованием экспресс-, ускоренных и бактериологического методов был выделен и охарактеризован токсигенный штамм *V. cholerae* O1 El Tor Ogawa (*ctxA*⁺*tcpA*^{ET+}), поставлен диагноз, объявлен эпидемический очаг холеры, определены его границы и реализован комплекс противоэпидемических (профилактических) мероприятий. При обследовании 137 контактных лиц по пути следования, в том числе в странах, неблагополучных по холере, по месту работы и проживания выявлены 2 случая заболевания с выделением *V. cholerae* O1 El Tor Ogawa (*ctxA*⁺*tcpA*^{ET+}), 6 случаев – с выделением НАГ-вибрионов, а в 11 случаях (без клинических проявлений острой кишечной инфекции [ОКИ]) в биоматериале молекулярно-генетическим методом подтверждено наличие *V. cholerae* nonO1/nonO139. По данным эпидемиологического расследования установлены наиболее вероятные три разные источника инфицирования и возможные пути передачи инфекции. Больной (*V. cholerae* O1 El Tor Ogawa [*ctxA*⁺*tcpA*^{ET+}]) – пищевой путь заражения; два больных (*V. cholerae* O1 El Tor Ogawa [*ctxA*⁺*tcpA*^{ET+}]) – пищевой путь передачи возбудителя, не исключая водный и контактно-бытовой. Для больных (*V. cholerae* nonO1/nonO139 [*ctxA*⁺*tcpA*^{ET+}]) – водный, маловероятны пищевой и контактно-бытовой пути передачи возбудителя.

В обоих случаях завоза холеры контактными лицам проведен курс специфической профилактики в

соответствии с установленной антибиотикочувствительностью возбудителей с последующим лабораторным контролем его эффективности. По эпидемическим показаниям введены дополнительные точки отбора проб из водных объектов окружающей среды (ООС). Своевременное начало и проведение в полном объеме комплекса противоэпидемических (профилактических) мероприятий позволили локализовать, а в последующем ликвидировать эпидемические очаги холеры и не допустить распространения инфекции среди населения РФ.

Филогенетический анализ полногеномных секвенсов (WGSs – whole genome sequences) токсигенных штаммов холерных вибрионов, выделенных в РФ в 2023 г. при выявлении больных холерой, прибывших из Индии, показал, что оба клинических штамма являются генетически близкими друг другу и попали в один кластер 4 (рис. 2), что в совокупности с данными эпиданамнеза свидетельствует об их происхождении из этой страны, несмотря на разное время заноса в РФ (июль, сентябрь). Учитывая, что в этот же кластер вошли изоляты 2022–2023 гг. из Пакистана, Южной Африки, Австралии и США, можно предположить активное течение эпидемического процесса в Пакистане и Индии как минимум в течение последних двух лет и продолжающееся распространение данного геноварианта возбудителя в странах Африканского континента, а также вероятные его заносы в Северную Америку и Австралию.

Необходимо отметить, что не прослеживается их связь с клиническими штаммами *V. cholerae* O1, завезенными из Индии в Москву в 2010, 2012 и 2014 гг. Так, изолят 2014 г. (кластер 2) группируется со штаммами, выделенными в Индии в период с 2014 по 2018 г., а также в Бангладеш (2018 г.) и Ираке (2017 г.). Штамм 2012 г. близок к кластеру 2, однако находится за его пределами.

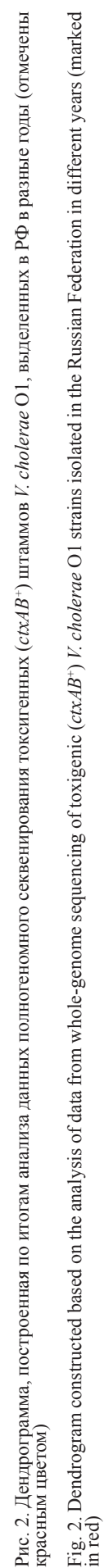
Эти данные свидетельствуют о продолжающейся трансформации холерного вибриона в Южной Азии. Штаммы, выделенные от больных в 2023 г., по основным маркерам эпидемического потенциала относились к одной и той же «постгаитянской» группе (генотип *ctxB7 tcpA^{CIRS} rtxA4a* VSP-IIΔ0495-0512), доминирующей в мире в настоящее время. Три штамма 2010 г. являются типичными представителями «гаитянской» группы [6]. Один из них близок к кластеру 2, в котором находился «постгаитянский» штамм 2014 г., что неудивительно, поскольку единственным известным на сегодняшний день отличием «постгаитянских» штаммов от «гаитянских» является наличие у первых делеции 60 п.н. в проксимальной части «гаитянского» аллеля *rtxA4*. Такие штаммы (*rtxA4a*) циркулируют на эндемичных по холере территориях наряду с «гаитянскими» (*rtxA4*), постепенно вытесняя последние и занимая доминирующую позицию в этиологии холеры в мире. «Постгаитянские» штаммы циркулировали в Индии с 2011 по 2019 г. и в свое время вызвали массовые заболевания людей, и хотя в базе данных NCBI GenBank отсутствуют геномы

штаммов, выделенных в этой стране за последние четыре года, факт не связанных между собой завозов в РФ (2023 г.) именно таких геновариантов возбудителей дает основание утверждать, что они циркулируют в Индии и в настоящее время, тем более что клинические изоляты этих геновариантов преобладали в пограничном Бангладеш до 2021 г., а в 2022 г. вызвали самую масштабную за последние пять лет эпидемическую вспышку холеры [7].

Одной из особенностей эпидемического сезона 2023 г. в России является независимая по времени от вышеописанных случаев изоляция штамма *V. cholerae* O1 El Tor Ogawa (*ctxA⁺tcpA^{ET+}*) из пробы воды р. Темерник (Ростов-на-Дону) на фоне эпидемического благополучия в Ростовской области по ОКИ, в том числе по холере. Необходимо отметить, что в последние годы генетически близкие данному токсигенному штамму изоляты из ООС и от людей на территории РФ не обнаруживались. Штамм находится в отдаленном от других кластере 3, сформированном циркулировавшими с 1990-х гг. изолятами и отнесенными к «предгаитянской» группе (генотип *ctxB1 tcpA^{ET} rtxA1*, интактный VSP-II без делеций). К этой же группе принадлежал и водный изолят 2014 г. (Ростов-на-Дону), который по результатам SNP-анализа значительно отличался от остальных. В настоящее время штаммы этой группы не склонны к эпидемическому распространению и практически вытеснены новыми геновариантами, однако изредка встречаются даже среди клинических (Южная Корея, 2016 г.; Бангладеш, 2018 г.). Резонно предположить, что выявление штамма этой группы в Ростове-на-Дону в 2023 г. связано с неустановленным завозом из-за рубежа и свидетельствует о том, что данные изоляты все еще сохраняются на отдельных эндемичных территориях.

Другая особенность эпидемического сезона в России в 2023 г. обусловлена выделением четырех нетоксигенных штаммов холерных вибрионов O1-серогруппы из биологического материала от двух лиц, прибывших из Индии, а также двух штаммов от больного ОКИ (г. Мелитополь, Запорожская область) и одного – из проб из ООС в данном очаге.

При филогенетическом анализе установлено, что штаммы от лиц, прибывших из Индии, образовали отдельный удаленный кластер, дистанцированный от всех остальных взятых в исследование WGSs, и обладали уникальным генотипом, что подтверждает их заносной характер (рис. 3). Во-первых, данные штаммы содержали профаг preCTX с генами дополнительных факторов патогенности (*sep*, *ase* и *zot*), который не был результатом делеции генов *ctxAB* в полном профаге CTX, но существовал как preCTX изначально. На это указывает совершенно отличная от прототипа дистальная часть гена *zot*, что характерно именно для preCTX, который считается предшественником CTX [29]. В процессе эволюции он приобрел новый (канонический) конец *zot* вместе с *ctxAB*. В данном случае если бы он обра-



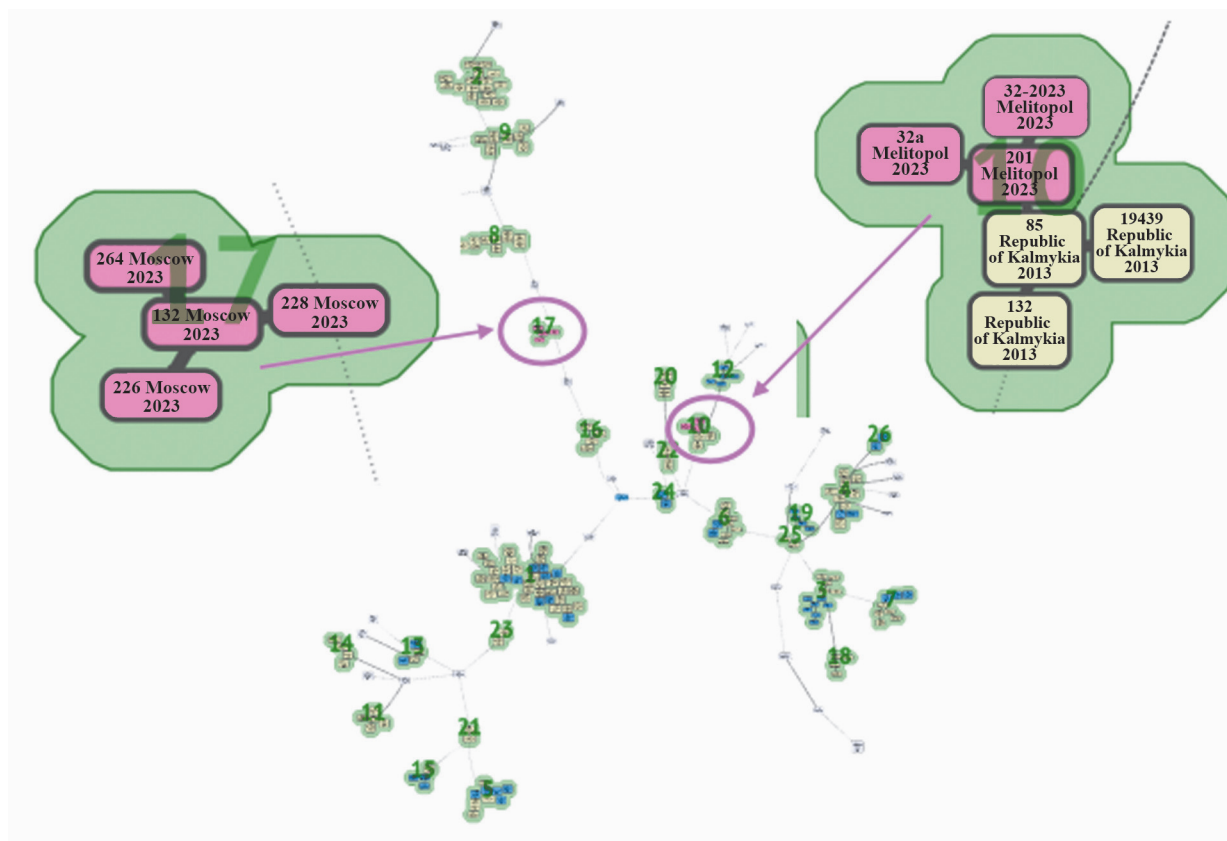


Рис. 3. Дендрограмма, построенная по итогам анализа данных полногеномного секвенирования клинических и водных нетоксигенных (*ctxAB*⁻) штаммов *V. cholerae* O1. Штаммы, выделенные в 2023 г.: клинические отмечены розовым цветом, штаммы из объектов окружающей среды – синим

Fig. 3. Dendrogram constructed based on the results of analysis of whole-genome sequencing data of clinical and aquatic non-toxicogenic (*ctxAB*⁻) strains of *V. cholerae* O1. Strains isolated in 2023: clinical ones are marked in pink, strains from environmental objects are marked in blue

зовалась в результате делеции последних, то, скорее всего, сохранил бы конечную последовательность *zot*. Дистальные концы этого гена довольно разнообразны у разных профагов preCTX [30]. У изолятов 2023 г. они были такими же, как у ранее изученного водного штамма, выделенного в 1987 г., как и ген *rstR* классического типа в RS2-элементе профага. Во-вторых, они содержали в составе острова патогенности VPI-I новый аллель гена *tcpA*, близкий к классическому, но отличающийся от него наличием трех SNP, не нарушивших его интактность. При первичной идентификации ген *tcpA* не был выявлен, поскольку в ПЦР использовались праймеры к типу El Tor. Также эти штаммы не содержали острова пандемичности VSP-I, но имели частично делетированный VSP-II (делеции не совпадали с таковыми эпидемически опасных штаммов).

Нетоксигенные штаммы O1-серогруппы, выделенные в Мелитополе (Запорожская область), не содержали профагов CTX/preCTX и острова VPI-I. Данные изоляты также попали в отдельный удаленный кластер, что позволяет судить об их радикальном отличии от клинических нетоксигенных штаммов из Индии. Вместе с тем эти штаммы группировались со штаммами, циркулирующими в воде поверхностных водоемов на территории РФ (Республика Калмыкия,

2013 г.) (рис. 3), что говорит о вероятном отсутствии нового заноса, но не исключает такую возможность полностью в связи с сохранением повышенных рисков заноса возбудителя с прилегающих территорий и распространения инфекции водным путем в условиях продолжающейся ЧС на юге России [2].

Следующая особенность эпидемического сезона холеры 2023 г. в России была сопряжена с увеличением числа случаев ОКИ, вызванных НАГ-вибрионами, с 7 (2022 г.) до 13 (2023 г.). Все изолированные штаммы были лишены профагов CTX/pre-CTX, островов VPI-I, -II, -III, VSP-I и VSP-II.

Из пяти штаммов, выделенных в Москве от больных, три образовали отдельный кластер, что позволяет предположить единый источник заражения. Два других штамма, равно как и выделенный от человека (Ставропольский край), также контактного по завозу из Индии, штамм, содержащий ген cholix-токсина, оказались уникальными и не вошли ни в один из кластеров, что говорит о разных вероятных источниках инфицирования. Изученные НАГ-вибрионы, изолированные из воды поверхностных водоемов Москвы в 2023 г., не связаны с НАГ-вибрионами, выделенными от лиц, контактировавших с больным, прибывшим из Индии в сентябре 2023 г. (рис. 4). Штаммы НАГ-вибрионов, вы-

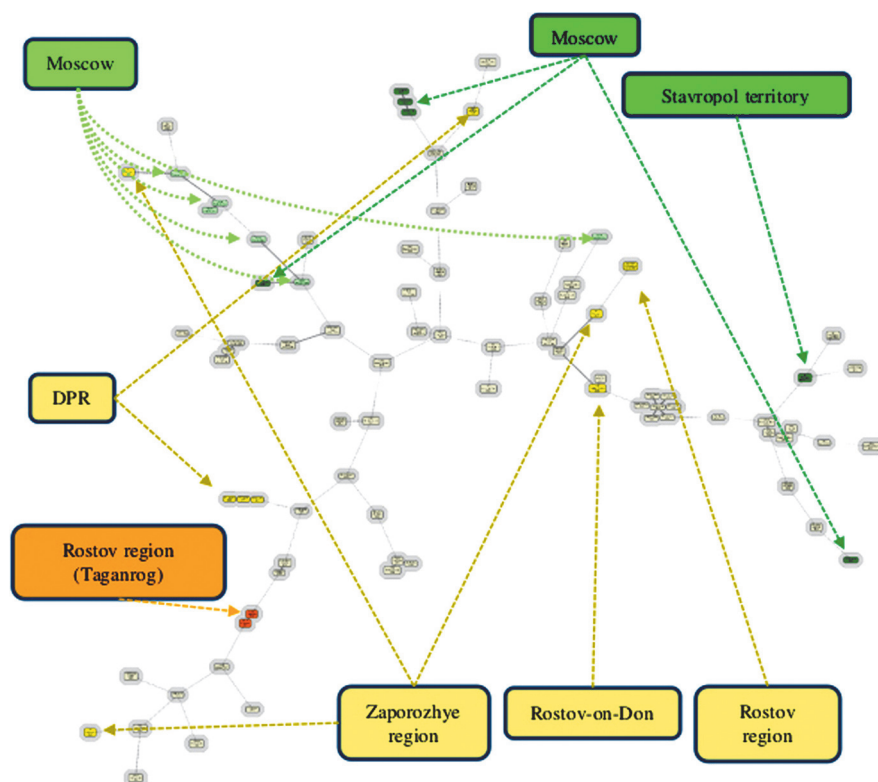


Рис. 4. Дендрограмма, построенная по итогам анализа данных полногеномного секвенирования клинических и водных нетоксигенных (*ctxAB*) штаммов НАГ-вибрионов. Клинические штаммы, выделенные в 2023 г.: от больных ОКИ отмечены темно-зеленым и желтым цветом; от больных с внекишечной инфекцией – оранжевым; водные штаммы, выделенные из ООС в 2023 г. (Москва), – светло-зеленым цветом

Fig. 4. Dendrogram constructed based on the results of analysis of whole-genome sequencing data of clinical and aquatic non-toxicogenic (*ctxAB*) strains of NAG vibrios. Clinical strains isolated in 2023: from patients with acute intestinal infections are marked in dark green and yellow, from patients with extra-intestinal infection – in orange; aquatic strains isolated from environment in 2023 (Moscow), are shown in light green. DPR – Donetsk People's Republic

деленные от больных ОКИ в Донецкой Народной Республике (г. Мариуполь, г. Харцизск), Ростовской (п. Орловский) и Запорожской (г. Мелитополь) областях, не группировались друг с другом и с другими клиническими штаммами и изолятами из ООС, образуя отдельные ветви, что свидетельствует о генетическом разнообразии НАГ-вибрионов. Вместе с тем один клинический штамм (Ростов-на-Дону) попал в общий кластер со штаммом, выделенным в 2022 г. из пробы воды открытого водоема Мариуполя, что либо является случайным совпадением, либо свидетельствует о водном пути заражения и наличии условий для контакта человека с загрязненными холерными вибрионами ООС.

Кроме того, в 2023 г. зарегистрирован случай выделения НАГ-вибриона из проб содержимого носоглотки ребенка с ЛОР-патологией (г. Таганрог, Ростовская область). Проведенный сравнительный филогенетический анализ WGSs-субкультур 2023 г. с ранее охарактеризованными семью штаммами НАГ-вибрионов из отделяемого из уха больных отитами и одним – из крови [1] не выявил какого-либо существенного сходства между ними, равно как и со штаммами, выявленными в этом же году в образцах от больных ОКИ и проб из ООС. Это еще раз подтверждает известные факты чрезвычайной пластичности генома НАГ-вибрионов, что прослеживается на примерах локальных вспышек, которые редко бывают обусловлены клональными штаммами. Однако не исключается необходимость установления возможных источников и путей инфицирования НАГ-вибрионами человека как риск-ориентированной модели развития эпидемического процесса в случае

попадания токсигенных штаммов холерных вибрионов в ООС, с которыми контактирует население.

В 2023 г. в ходе ежегодного мониторинга за контаминацией холерными вибрионами воды из объектов окружающей среды в 11 субъектах РФ изолировано 52 нетоксигенных штамма *V. cholerae* O1 El Tor (рис. 5), что на 18,9 % больше, чем в 2022 г. (43 штамма). Из них к серовару Inaba относилось 15 штаммов (28,8 %), к Ogawa – 37 (71,2 %). Холерные вибрионы O139-серовары и R-варианта за изучаемый период не выделены.

Среди водных нетоксигенных изолятов 2023 г. не было ни одного штамма, содержащего preCTX и/или VPI-I с геном *tcpA*, т.е. представители выявленных ранее клональных комплексов не встречались [1]. Штаммы обладали различными наборами детерминант факторов патогенности/персистенции, которые в определенных условиях потенциально могут вызвать спорадические случаи ОКИ, что косвенно подтверждается выделением нетоксигенных штаммов от людей, в том числе и в 2023 г. (Мелитополь, Запорожская область). Часть штаммов, изолированных в 2023 г. в Ростове-на-Дону и Донецке, образовала отдельный кластер, а остальные водные штаммы 2023 г. вошли в кластеры, сформированные вместе со штаммами *V. cholerae* O1 из поверхностных водоемов разных сроков и мест выделения на территории РФ, что указывает на существование в стране гетерогенной популяции этих микроорганизмов и на отсутствие новых заносов.

Итак, в течение последнего десятилетнего периода (2013–2022 гг.) эпидемиологическая обстановка по холере в мире оставалась напряженной. Период

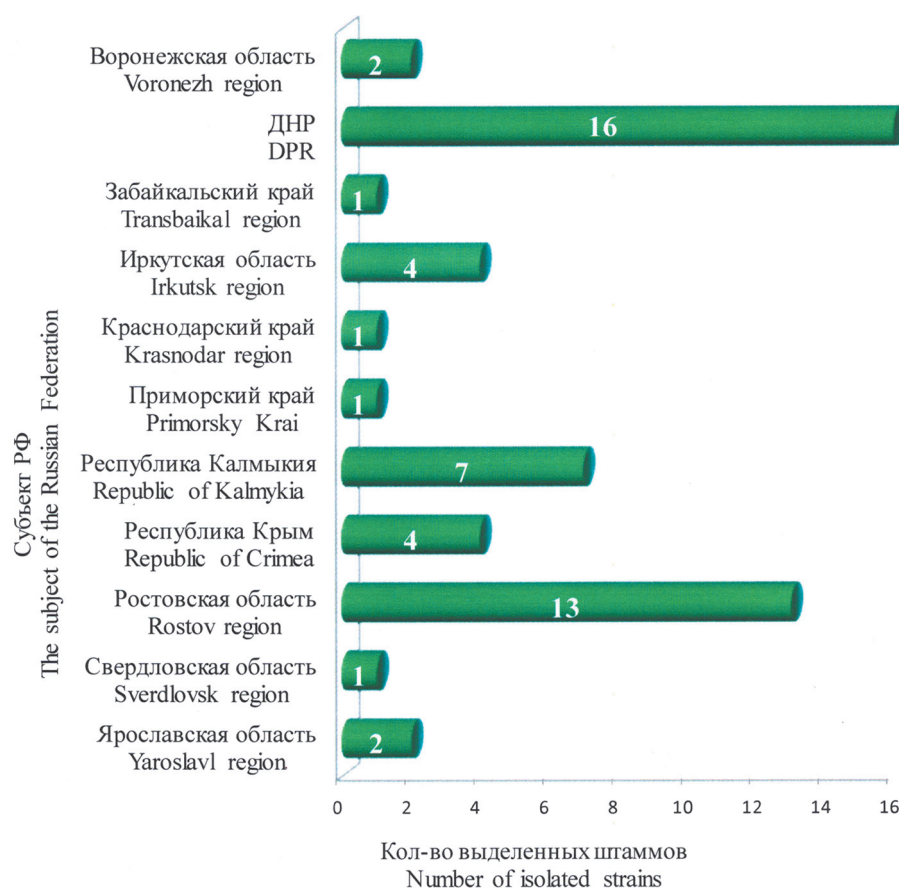


Рис. 5. Штаммы *V. cholerae* O1, выделенные на территории субъектов РФ из ООС в 2023 г.

Fig. 5. *V. cholerae* O1 strains isolated from environmental objects in the territory of constituent entities of the Russian Federation in 2023

снижения заболеваемости в 2020–2021 гг., обусловленный пандемией COVID-19, сменился периодом роста. В 2023 г. 38 стран сообщили о 856 308 случаях холеры, что выше аналогичного показателя 2022 г. (472 697 случаев). Как и в прошлые годы, основное количество заболевших пришлось на страны Азии – 73,4 % (628 204 случая) и Африки – 26,3 % (224 964). В постпандемийный период наблюдается высокая интенсивность эпидемического процесса в отдельных эндемичных по холере странах Юго-Восточной Азии (Афганистан, Пакистан, Бангладеш и др.), Африканского континента (Малави, ДРК, Мозамбик, Эфиопия, Кения) и Восточного Средиземноморья (Сирия, Йемен и др.). Распространению инфекции в этих странах способствуют национальные традиции, низкая санитарная культура местного населения, а также сформировавшиеся в настоящее время причины социального и экономического характера.

Основным риск-формирующим фактором для распространения холеры в неэндемичные страны, в том числе в РФ, как и прежде, остается туристическая, трудовая и вынужденная миграция. В 2023 г. на фоне стабильной эпидемиологической ситуации в РФ зарегистрированы два случая завоза холеры из Индии. Первый завоз осуществлен трудовым мигрантом, второй – гражданином РФ, инфицированным в ходе деловой поездки. В обоих случаях оперативное выявление больных и лабораторное подтверждение позволили своевременно установить диагноз холеры и реализовать комплекс противоэпидемических

(профилактических) мероприятий в сформированных очагах и, как следствие, избежать распространения инфекции среди населения. Результаты биоинформационного анализа токсигенных штаммов, выделенных от больных, подтвердили их принадлежность к «постгаитянской» группе, доминирующей в настоящее время в Индии и других эндемичных странах.

Одной из особенностей эпидемического сезона 2023 г. в РФ являлась независимая от вышеописанных случаев изоляция из пробы воды поверхностного водоема токсигенного штамма *V. cholerae* O1 El Tor Ogawa, отнесенного к «предгаитянской» группе, что, по нашему мнению, связано с неустановленным заносом с одной из эндемичных территорий, где подобные штаммы еще сохраняются.

Другая отличительная особенность – обнаружение в пробах клинического материала от лиц, прибывших из Индии, и жителя Запорожской области (Мелитополь) нетоксигенных штаммов холерных вибрионов O1-серогруппы. Кроме того, по сравнению с прошлым годом увеличилось число больных ОКИ, от которых были выделены штаммы НАГ-вибрионов.

По результатам эпидемического сезона 2023 г. установлено, что все лица, в пробах от которых выделены культуры холерных вибрионов, за исключением завозных случаев из Индии, являлись жителями южных регионов страны, что свидетельствует о наличии на этих административных территориях

риск-формирующих факторов и условий, способствующих контакту населения с контаминированными холерными вибрионами объектами.

В 2023 г. увеличилось число нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1, выделенных из проб ООС (52 штамма на территории 11 субъектов РФ), генетически схожих со штаммами O1, которые циркулировали в РФ в течение ряда последних лет, что указывает на отсутствие новых заносов.

В 2024 г. сохранятся риски завоза холеры в любую административную территорию РФ, что обусловлено активностью эпидемического процесса в эндемичных странах. Необходимо отметить, что наиболее неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по холере в 2023 г. сложилась в странах Юго-Восточной Азии, Восточного Средиземноморья и Африки, не имеющих общих сухопутных границ с РФ. В связи с этим в 2024 г. наиболее выражены потенциальные риски завоза холеры в РФ авиационным транспортом в крупные города, имеющие прямое авиационное сообщение со странами вышеуказанных регионов, что не исключает вероятности последующего передвижения больных холерой (вибрионосителей) различными видами транспорта (внутренние авиалинии, железнодорожный, автомобильный) и завоза инфекции в другие субъекты РФ. Наиболее уязвимой категорией населения РФ являются лица, посещающие эти страны с туристическими, деловыми и коммерческими целями, а также остается актуальным риск завоза холеры трудовыми мигрантами. Необходимо отметить, что в 2024 г. сохранятся потенциальные риски завоза холеры через автомобильные, железнодорожные и другие пункты пропуска через государственную границу РФ из стран Центральной и Восточной Азии, а также Восточной Европы, формирующих вокруг РФ пояс территорий со стабильной эпидемиологической ситуацией. Однако риски завоза холеры могут значительно возрасти в случаях активизации эпидемического процесса в этих странах. Отдельным фактором риска эпидемического проявления холеры на территории РФ остается продолжающаяся ЧС на южных ее границах, которая обуславливает нестабильную санитарно-эпидемиологическую ситуацию на территориях Донецкой, Луганской народных республик, Запорожской и Херсонской областей, и в случае регистрации эпидемических очагов холеры на территории соседней страны возникнет высокая вероятность распространения этой инфекции и на юг РФ.

Вместе с тем на фоне отсутствия эпидемических проявлений холеры не исключается вероятность эпидемического обнаружения в пробах воды токсигенных штаммов O1-серогруппы вследствие неустановленных заносов с неблагоприятных по холере территорий. Такие события следует рассматривать как критерий риска осложнения эпидемиологической ситуации по холере на данной территории, а возникновение таких проявлений требует проведения противоэпидемических (профилактических) мероприятий, а также тщательного эпидемиологического

расследования с целью установления источника контаминации объектов окружающей среды и выявления рисков эпидемического проявления холеры, обусловленных водным путем передачи возбудителя.

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. Носков А.К., Кругликов В.Д., Москвитина Э.А., Миронова Л.В., Монахова Е.В., Соболева Е.Г., Чемисова О.С., Водопьянов А.С., Лопатин А.А., Иванова С.М., Меньшикова Е.А., Подойницына О.А., Ежова М.И., Евтеев А.В. Холера: анализ и оценка эпидемиологической обстановки в мире и России. Прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 1:56–66. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-56-66.
2. Попова А.Ю., Носков А.К., Ежлова Е.Б., Кругликов В.Д., Миронова Л.В., Монахова Е.В., Чемисова О.С., Подойницына О.А., Хунхеева Ж.Ю., Водопьянов А.С., Галащянц Ю.П. Ретроспективный анализ эпидемиологической ситуации по холере в Донбасском регионе, Запорожской и Херсонской областях. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНСО*. 2023; 31(11):82–93. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-11-82-93.
3. World Health Organization = Organisation mondiale de la Santé. Cholera, 2017. *Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2018; 93(38):489–500. [Электронный ресурс]. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/274654> (дата обращения 25.01.2024).
4. World Health Organization = Organisation mondiale de la Santé. Cholera, 2022. *Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2023; 98(38):431–52. [Электронный ресурс]. URL: <https://iris.who.int/handle/10665/372986> (дата обращения 25.01.2024).
5. Иванова М.Б., Глухов Я.А. Миграционная подвижность населения Южной Азии: на примере Индии, Бангладеш, Пакистана и Афганистана. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экономика*. 2023; 31(1):146–58. DOI: 10.22363/2313-2329-2023-31-1-146-158.
6. Монахова Е.В., Ghosh A., Mutreja A., Weill F., 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.
7. Baddam R., Sarker N., Ahmed D., Mazumder R., Abdullah A., Morshed R., Hussain A., Begum S., Shahrin L., Khan A.I., Islam M.S., Ahmed T., Alam M., Clemens J.D., Ahmed N. Genome dynamics of *Vibrio cholerae* isolates linked to seasonal outbreaks of cholera in Dhaka, Bangladesh. *mBio*. 2020; 11(1):e03339-19. DOI: 10.1128/mBio.03339-19.
8. Monir M.M., Islam M.T., Mazumder R., Mondal D., Nahar K.S., Sultana M., Morita M., Ohnishi M., Huq A., Watanabe H., Qadri F., Rahman M., Thomson N., Seed K., Colwell R.R., Ahmed T., Alam M. Genomic attributes of *Vibrio cholerae* O1 responsible for 2022 massive cholera outbreak in Bangladesh. *Nat. Commun.* 2023; 14(1):1154. DOI: 10.1038/s41467-023-36687-7.
9. Communicable disease threats report, 19–25 November 2023, week 47. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-19-25-november-2023-week-47> (дата обращения 27.11.2023).
10. Malawi undergoing National Cholera Outbreak Review. 03 October 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.afro.who.int/news/malawi-undergoing-national-cholera-outbreak-review> (дата обращения 06.10.2023).
11. Outbreaks and Emergencies Bulletin, Week 42: 16 October – 22 October 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.afro.who.int/health-topics/disease-outbreaks-outbreaks-and-other-emergencies-updates> (дата обращения 08.11.2023).
12. Africa CDC Weekly Event Based Surveillance Report, October 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://africacdc.org/download/africa-cdc-weekly-event-based-surveillance-report-october-2023/> (дата обращения 24.10.2023).
13. Outbreaks and Emergencies Bulletin, Week 40: 02 October – 08 October 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.afro.who.int/countries/south-sudan/publication/outbreaks-and-emergencies-bulletin-week-40-02-october-08-october-2023> (дата обращения 23.10.2023).
14. Weekly Cholera/AWD Situation Report – Somalia, Epidemiological Week 41 (9–15 October 2023). [Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/report/somalia/weekly-choleraawd>

situation-report-somalia-epidemiological-week-41-9-15-october-2023 (дата обращения 25.10.2023).

15. Outbreaks and Emergencies Bulletin, Week 40: 02 October – 08 October 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.afro.who.int/countries/south-sudan/publication/outbreaks-and-emergencies-bulletin-week-40-02-october-08-october-2023> (дата обращения 23.10.2023).

16. Sudan Humanitarian Update (13 October 2023). [Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/report/sudan/sudan-humanitarian-update-13-october-2023> (дата обращения 16.10.2023).

17. Malawi + 13 more. Weekly Regional Cholera Bulletin: 24 July 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/report/malawi/weekly-regional-cholera-bulletin-24-july-2023-data-reported-23-july-2023> (дата обращения 04.08.2023).

18. NCDC Cholera Situation Report. Monthly Epidemiological Report 06. Epi Week 22–26: (29 May 2023 – 02 July 2023). [Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/report/nigeria/ncdc-cholera-situation-report-monthly-epidemiological-report-06-epi-week-22-26-29-may-2023-02-july-2023> (дата обращения 24.07.2023).

19. Weekly bulletin on outbreaks and other emergencies. Week 29: 17–23 July 2023. Data as reported by: 17:00; 23 July 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/371956/OEW29-1723072023.pdf> (дата обращения 31.07.2023).

20. Cholera resurgence in Hispaniola. PAHO: Pan American Health Organization. [Электронный ресурс]. URL: <https://shiny.pahobra.org/cholera/> (дата обращения 09.11.2023).

21. Haiti | Earthquake and Cholera Outbreak – Emergency Appeal № MDRHT018 – Operation update #6. [Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/report/haiti/haiti-earthquake-and-cholera-outbreak-emergency-appeal-no-mdrht018-operation-update-6> (дата обращения 07.11.2023).

22. Cholera resurgence in Hispaniola. PAHO: Pan American Health Organization. [Электронный ресурс]. URL: <https://shiny.pahobra.org/cholera/> (дата обращения 07.08.2023).

23. South Africa: Cholera Claims 24 Lives As It Spreads to the Free State. PRO/EDR>Cholera, diarrhea & dysentery update (12): Europe, Africa. Archive. Published date: 2023-06-03. Number: 20230603.8710378. [Электронный ресурс]. URL: <https://allafrica.com/stories/202305280002.html> (дата обращения 08.06.2023).

24. First Case of Cholera in Cagliari Since 1973 Epidemic: Symptoms, Transmission, and Prevention. PRO/EDR>Cholera, diarrhea & dysentery update (14): Europe (Italy), Africa (South Africa). Archive number: 20230713.8711116. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.breakinglatest.news/health/first-case-of-cholera-in-cagliari-since-1973-epidemic-symptoms-transmission-and-prevention/> (дата обращения 13.07.2023).

25. Інфекційна захворюваність населення по Україні згідно зі звітом за Ф. № 1 за вересень та 9 місяців 2022–2023 рр. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan-inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvanist-naselennya-ukraini> (дата обращения 14.11.2023).

26. Communicable disease threats report, 23–29 July 2023, week 30. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-23-29-july-2023-week-30> (дата обращения 31.07.2023).

27. Nationally Notifiable Infectious Diseases and Conditions, United States: Weekly Tables. [Электронный ресурс]. URL: <https://wonder.cdc.gov/ndss/static/2023/44/2023-44-table380.html> (дата обращения 09.10.2023).

28. CDC reports cholera in a few travelers, urges travel history in diarrhea workup. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cidrap.umn.edu/cholera/cdc-reports-cholera-few-travelers-urges-travel-history-diarrhea-workup> (дата обращения 09.10.2023).

29. Boyd E.F., Heilpern A.J., Waldor M.K. Molecular analyses of a putative CTXphi precursor and evidence for independent acquisition of distinct CTX(phi)s by toxigenic *Vibrio cholerae*. *J. Bacteriol.* 2000; 182(19):5530–8. DOI: 10.1128/JB.182.19.5530-5538.2000.

30. Mantri C.K., Mohapatra S.S., Colwell R.R., Singh D.V. Sequence analysis of *Vibrio cholerae* *orfU* and *zot* from pre-CTXΦ and CTXΦ reveals multiple origin of pre-CTXΦ and CTXΦ. *Environ. Microbiol. Rep.* 2010; 2(1):67–75. DOI: 10.1111/j.1758-2229.2009.00085.x.

References

1. Noskov A.K., Kruglikov V.D., Moskvitina E.A., Mironova L.V., Monakhova E.V., Soboleva E.G., Chemisova O.S., Vodopyanov A.S., Lopatin A.A., Ivanova S.M., Men'shikova E.A., Podoyantsyna O.A., Ezhova M.I., Evteev A.V. [Cholera: analysis and assessment of epidemiological situation around the world and in Russia (2013–2022). Forecast for 2023]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; (1):56–66. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-56-66.

2. Popova A.Yu., Noskov A.K., Ezhlova E.B., Kruglikov V.D., Mironova L.V., Monakhova E.V., Chemisova O.S., Podoyantsyna O.A., Khunheeva Zh.Yu., Vodopyanov A.S., Galachyants Yu.P. [Retrospective analysis of the cholera situation in the Donbass Region, Zaporozhye and Kherson regions]. *Zdorovie Naseleniya i Sreda Obitaniya [Public Health and Life Environment]*. 2023; 31(11):82–93. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-11-82-93.

3. World Health Organization = Organisation mondiale de la Santé. Cholera, 2017. *Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2018; 93(38):489–500. (Cited 25 Jan 2024). [Internet]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/274654>.

4. World Health Organization = Organisation mondiale de la Santé. Cholera, 2022. *Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 2023; 98(38):431–52. (Cited 25 Jan 2024). [Internet]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/372986>.

5. Ivanova M.B., Glukhov Ya.A. [Migration mobility of the population of South Asia: by the example of India, Bangladesh, Pakistan and Afghanistan]. *Vestnik Rossiyskogo Universiteta Druzby Narodov. Seriya: Ekonomika [Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Series: Economics]*. 2023; 31(1):146–58. DOI: 10.22363/2313-2329-2023-31-1-146-158.

6. Monakhova E.V., Ghosh A., Mutreja A., Weill F., 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.

7. Baddam R., Sarker N., Ahmed D., Mazumder R., Abdullah A., Morshed R., Hussain A., Begum S., Shahrin L., Khan A.I., Islam M.S., Ahmed T., Alam M., Clemens J.D., Ahmed N. Genome dynamics of *Vibrio cholerae* isolates linked to seasonal outbreaks of cholera in Dhaka, Bangladesh. *mBio*. 2020; 11(1):e03339-19. DOI: 10.1128/mBio.03339-19.

8. Monir M.M., Islam M.T., Mazumder R., Mondal D., Nahar K.S., Sultana M., Morita M., Ohnishi M., Huq A., Watanabe H., Qadri F., Rahman M., Thomson N., Seed K., Colwell R.R., Ahmed T., Alam M. Genomic attributes of *Vibrio cholerae* O1 responsible for 2022 massive cholera outbreak in Bangladesh. *Nat. Commun.* 2023; 14(1):1154. DOI: 10.1038/s41467-023-36687-7.

9. Communicable disease threats report, 19–25 November 2023, week 47. (Cited 27 Nov 2023). [Internet]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-19-25-november-2023-week-47>.

10. Malawi undergoing National Cholera Outbreak Review. 03 October 2023. (Cited 06 Oct 2023). [Internet]. Available from: <https://www.afro.who.int/news/malawi-undergoing-national-cholera-outbreak-review>.

11. Outbreaks and Emergencies Bulletin, Week 42: 16 October – 22 October 2023 (Cited 08 Nov 2023). [Internet]. Available from: <https://www.afro.who.int/health-topics/disease-outbreaks/outbreaks-and-other-emergencies-updates>.

12. Africa CDC Weekly Event Based Surveillance Report, October 2023. (Cited 24 Oct 2023). [Internet]. Available from: <https://africacdc.org/download/africa-cdc-weekly-event-based-surveillance-report-october-2023>.

13. Outbreaks and Emergencies Bulletin, Week 40: 02 October – 08 October 2023. (Cited 23 Oct 2023). [Internet]. Available from: <https://www.afro.who.int/countries/south-sudan/publication/outbreaks-and-emergencies-bulletin-week-40-02-october-08-october-2023>.

14. Weekly Cholera/AWD Situation Report – Somalia, Epidemiological Week 41 (9–15 October 2023). (Cited 25 Oct 2023). [Internet]. Available from: <https://reliefweb.int/report/somalia/weekly-choleraawd-situation-report-somalia-epidemiological-week-41-9-15-october-2023>.

15. Outbreaks and Emergencies Bulletin, Week 40: 02 October – 08 October 2023. (Cited 23 Oct 2023). [Internet]. Available from: <https://www.afro.who.int/countries/south-sudan/publication/outbreaks-and-emergencies-bulletin-week-40-02-october-08-october-2023>.

16. Sudan Humanitarian Update (13 October 2023). (Cited 16 Oct 2023). [Internet]. Available from: <https://reliefweb.int/report/sudan/sudan-humanitarian-update-13-october-2023>.

17. Malawi + 13 more. Weekly Regional Cholera Bulletin: 24 July 2023. (Cited 04 Aug 2023). [Internet]. Available from: <https://reliefweb.int/report/malawi/weekly-regional-cholera-bulletin-24-july-2023-data-reported-23-july-2023>.

18. NCDC Cholera Situation Report. Monthly Epidemiological Report 06. Epi Week 22–26: (29 May 2023 – 02 July 2023). (Cited 24 July 2023). [Internet]. Available from: <https://reliefweb.int/report/nigeria/ncdc-cholera-situation-report-monthly-epidemiological-report-06-epi-week-22-26-29-may-2023-02-july-2023>.

19. Weekly bulletin on outbreaks and other emergencies. Week 29: 17–23 July 2023. Data as reported by: 17:00; 23 July 2023. (Cited 31 Jul 2023). [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/371956/OEW29-1723072023.pdf>.

20. Cholera resurgence in Hispaniola PAHO: Pan American Health Organization. (Cited 09 Nov 2023). [Internet]. Available from: <https://shiny.pahobra.org/cholera/>.

21. Haiti | Earthquake and Cholera Outbreak – Emergency Appeal № MDRHT018 – Operation update #6. (Cited 07 Nov 2023). [Internet]. Available from: <https://reliefweb.int/report/haiti/haiti-earthquake-and-cholera-outbreak-emergency-appeal-no-mdrht018-operation-update-6>.

22. Cholera resurgence in Hispaniola. PAHO: Pan American Health Organization (Cited 07 Aug 2023). [Internet]. Available from: <https://shiny.pahobra.org/cholera/>.

23. South Africa: Cholera Claims 24 Lives As It Spreads to the Free State. PRO/EDR>Cholera, diarrhea & dysentery update (12): Europe, Africa. Archive. Published date: 2023-06-03. Number: 20230603.8710378. (Cited 08 Jun 2023). [Internet]. Available from: <https://allafrica.com/stories/202305280002.html>.

24. First Case of Cholera in Cagliari Since 1973 Epidemic: Symptoms, Transmission, and Prevention. PRO/EDR>Cholera, diarrhea & dysentery update (14): Europe (Italy), Africa (South Africa). Archive number: 20230713.8711116. (Cited 13 Jul 2023). [Internet]. Available from: <https://www.breakinglatest.news/health/first-case-of-cholera-in-cagliari-since-1973-epidemic-symptoms-transmission-and-prevention/>.

25. [Infectious morbidity of the population in Ukraine according to the report F. No. 1 for September and 9 months of 2022–2023]. (Cited 14 Nov 2023). [Internet]. Available from: <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/infekciyna-zakhvoryuvannist-naselennya-ukraini>.

26. Communicable disease threats report, 23–29 July 2023, week 30. (Cited 31 Jul 2023). [Internet]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-23-29-july-2023-week-30>.

27. Nationally Notifiable Infectious Diseases and Conditions, United States: Weekly Tables. (Cited 09 Oct 2023). [Internet]. Available from: <https://wonder.cdc.gov/nndss/static/2023/44/2023-44-table380.html>.

28. CDC reports cholera in a few travelers, urges travel history in diarrhea workup. (Cited 09 Oct 2023). [Internet]. Available from: <https://www.cidrap.umn.edu/cholera/cdc-reports-cholera-few-travelers-urges-travel-history-diarrhea-workup>.

29. Boyd E.F., Heilpern A.J., Waldor M.K. Molecular analyses of a putative CTXphi precursor and evidence for independent acquisition of distinct CTX(phi)s by toxigenic *Vibrio cholerae*. *J. Bacteriol.* 2000; 182(19):5530–8. DOI: 10.1128/JB.182.19.5530-5538.2000.

30. Mantri C.K., Mohapatra S.S., Colwell R.R., Singh D.V. Sequence analysis of *Vibrio cholerae* *orfU* and *zot* from pre-CTXΦ and CTXΦ reveals multiple origin of pre-CTXΦ and CTXΦ. *Environ. Microbiol. Rep.* 2010; 2(1):67–75. DOI: 10.1111/j.1758-2229.2009.00085.x.

Authors:

Popova A.Yu. Federal Service for Surveillance on Consumers' Rights Protection and Human Well-being; Bld. 5 and 7, 18, Vadkovsky Lane, Moscow, 127994, Russian Federation. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russian Federation.

Ezhlova E.B. Federal Service for Surveillance on Consumers' Rights Protection and Human Well-being. Bld. 5 and 7, 18, Vadkovsky Lane, Moscow, 127994, Russian Federation.

Noskov A.K., Kruglikov V.D., Monakhova E.V., Chemisova O.S., Podoinitsyna O.A., Vodop'yanov A.S., Levchenko D.A., Savina I.V. Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute. 117/40, M. Gor'kogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: plague@aaanet.ru.

Lopatin A.A., Ivanova S.M. Plague Control Center. 4, Musorgskogo St., Moscow, 127490, Russian Federation. E-mail: apc-rpn@apc-rpn.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, стр. 5 и 7. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; Российская Федерация, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1.

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

Носков А.К., Кругликов В.Д., Монахова Е.В., Чемисова О.С., Подойницына О.А., Водопьянов А.С., Левченко Д.А., Савина И.В. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40. E-mail: plague@aaanet.ru.

Лопатин А.А., Иванова С.М. Противочумный центр. Российская Федерация, 127490, Москва, ул. Мусоргского, 4. E-mail: apc-rpn@apc-rpn.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-89-101

УДК 616.98:578.833.28(470)

Е.В. Путинцева, С.К. Удовиченко, Д.Н. Никитин, Н.В. Бородай, А.С. Антонов, А.В. Топорков

Лихорадка Западного Нила: анализ эпидемиологической ситуации в Российской Федерации в 2023 г., прогноз на 2024 г.*ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт», Волгоград, Российская Федерация*

Анализ эпидемиологической ситуации по лихорадке Западного Нила (ЛЗН) в Российской Федерации в 2023 г. установил рост числа заболевших (210 случаев) относительно 2022 г. в 6,3 раза, среднесезонного значения – в 1,2 раза. Проявления эпидемического процесса характеризовались существенным расширением числа территорий, где подтверждены случаи заболевания (24 субъекта, в том числе в 13 – впервые), длительным эпидемическим сезоном, ростом доли случаев с тяжелым клиническим течением и летальностью, значительно превысившей среднесезонный показатель по России (8,5 и 1,2 % соответственно). Пациенты с лихорадкой и другими сходными проявлениями ЛЗН обследованы на наличие маркеров возбудителя в 50 субъектах Российской Федерации. Установлено сохранение тенденции снижения объемов проведения диагностических исследований медицинскими организациями и увеличения сроков этиологической расшифровки случаев заболевания. Серологическое обследование выборочных групп здорового населения выполнено в 65 субъектах. Эпизоотологический мониторинг проведен в 74 субъектах, инфицированность носителей и переносчиков вирусом Западного Нила (ВЗН) подтверждена в 14 субъектах. На территории европейской части России и на Северном Кавказе установлена циркуляция ВЗН 1, 2 и 4-го генотипов с доминированием ВЗН 2-го генотипа. Получены данные о генетической гетерогенности штаммов ВЗН 2-го генотипа, циркулировавших в России в 2023 г. На основе анализа климатических факторов подготовлен прогноз заболеваемости ЛЗН в Российской Федерации на 2024 г.

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила, вирус Западного Нила, эпидемический процесс, мониторинг за возбудителем, прогноз.

Корреспондирующий автор: Удовиченко Светлана Константиновна, e-mail: vari2@sprint-v.com.ru.

Для цитирования: Путинцева Е.В., Удовиченко С.К., Никитин Д.Н., Бородай Н.В., Антонов А.С., Топорков А.В. Лихорадка Западного Нила: анализ эпидемиологической ситуации в Российской Федерации в 2023 г., прогноз на 2024 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:89–101. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-89-101

Поступила 06.02.2024. Отправлена на доработку 12.02.2024. Принята к публ. 06.03.2024.

E.V. Putintseva, S.K. Udovichenko, D.N. Nikitin, N.V. Boroday, A.S. Antonov, A.V. Toporkov

West Nile Fever: Analysis of the Epidemiological Situation in the Russian Federation in 2023, Forecast for 2024*Volgograd Research Anti-Plague Institute, Volgograd, Russian Federation*

Abstract. An analysis of the epidemiological situation on West Nile fever (WNF) in the Russian Federation in 2023 has revealed an increase in the number of cases (210) relative to the year 2022 by 6.3 times, the long-term average value by 1.2 times. Manifestations of the epidemic process were characterized by a significant expansion in the number of territories, where cases of the disease were confirmed (24 constituent entities, including in 13 – for the first time); a long epidemic season; an increase in the proportion of cases with a severe clinical course and fatality rate, which significantly exceeded the long-term average across Russia (8.5 and 1.2 %, respectively). Patients with fever and other similar manifestations of WNF were examined for the presence of the disease markers in 50 entities of the Russian Federation. Continued trend towards a decrease in the volume of diagnostic studies carried out by medical organizations and an increase in the time required for the etiological deciphering of disease cases has been established. Serological examination of sample groups of healthy population was performed in 65 entities. Epizootiological monitoring was carried out in 74 entities, rate of infection of carriers and vectors with West Nile virus (WNV) was confirmed in 14 entities. In the territory of the European part of Russia and the North Caucasus, the circulation of WNV lineages 1, 2 and 4 with the dominance of WNV lineage 2 has been established. Data on the genetic heterogeneity of WNV lineage 2 strains that circulated in Russia in 2023 have been obtained. Based on an analysis of climatic factors, a forecast of WNF incidence in the Russian Federation for 2024 was prepared.

Key words: West Nile fever, West Nile virus, epidemic process, monitoring over the causative agent, forecast.

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

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

Acknowledgements: We express our gratitude to the management staff and employees of the Rosпотребнадзор Administrations, Centers of Hygiene and Epidemiology in the constituent entities of the Russian Federation, as well as Anti-Plague Institutes and Plague Control Stations of the Rosпотребнадзор, who provided data for the epidemiological analysis.

Corresponding author: Svetlana K. Udovichenko, e-mail: vari2@sprint-v.com.ru.

Citation: Putintseva E.V., Udovichenko S.K., Nikitin D.N., Boroday N.V., Antonov A.S., Toporkov A.V. West Nile Fever: Analysis of the Epidemiological Situation in the Russian Federation in 2023, Forecast for 2024. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; 1:89–101. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-89-101

Received 06.02.2024. Revised 12.02.2024. Accepted 06.03.2024.

Putintseva E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9368-6165>
Udovichenko S.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8682-1536>
Nikitin D.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6940-0350>

Boroday N.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2076-5276>
Antonov A.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9342-7211>
Toporkov A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3449-4657>

Ситуация по лихорадке Западного Нила (ЛЗН) в мире. В 2023 г. случаи ЛЗН зарегистрированы на территории всех континентов, исключая Антарктиду. В структуре заболеваемости ЛЗН в мире 70 % от общего числа заболевших пришлось на США. Согласно официальным данным центров по контролю и профилактике заболеваний, здесь лабораторно подтверждено 2406 случаев заболевания ЛЗН в 47 штатах, что выше в 2,1 раза показателя 2022 г. (1126 случаев) и сопоставимо (2357 случаев) со среднемноголетним значением (1999–2022 гг.) [1, 2]. Заболеваемость ЛЗН по территории страны распределена неравномерно, случаи преимущественно сконцентрированы в центральных, южных и юго-восточных районах. Среди заболевших по-прежнему доминировали случаи с поражением центральной нервной системы (ЦНС), удельный вес которых составил 66,4 %. Данный показатель превысил среднемноголетнее значение (50,6 %), но оказался ниже уровня 2022 г. (72,5 %). Информация о летальных исходах, связанных с ЛЗН, в 2023 г. в доступных источниках не представлена. Летальность в 2022 г. составила 8 %, в среднем за период 1999–2022 гг. – 4,9 % [1, 2].

Среди других стран Американского региона 75 местных случаев ЛЗН, включая два летальных исхода, выявлено в Канаде в пяти провинциях, из них 69,3 % – в Онтарио [3], и один случай нейроинвазивной формы заболевания – в Бразилии, штат Токантинс [4]. Инфицированность вирусом Западного Нила (ВЗН) основных носителей (птиц) подтверждена на территории Канады в провинциях Квебек, Саскачеван, Манитоба и Онтарио, переносчиков – в Манитоба и Онтарио [3].

В Европе эпидемический процесс ЛЗН характеризовался менее интенсивными проявлениями по сравнению с 2022 г. (800 и 1340 местных случаев соответственно), однако выраженным территориальным распространением, затронувшим 11 стран [5]. Более 60 % от всех случаев заболеваний пришлось на две страны: Италию (336 случаев, максимум в 2022 г. – 723 случая) и Грецию (162 случая, максимум в 2018 г. – 311 случаев). Превышение заболеваемости ЛЗН относительно среднемноголетних значений установлено в Румынии (в 2023 г. – 103 случая, среднее – 41,5 случая) и Франции (43 и 7,6). Совокупная летальность составила 8,6 % (в 2022 г. – 7,8 %), наиболее высокие показатели отмечены в Испании (17,6 %), Греции (14,2 %) и Румынии (11,7 %). Эпизоотии ЛЗН среди птиц и/или лошадей выявлены в 10 странах Европы, в том числе в Болгарии, Австрии, Португалии, где не зарегистрированы случаи заболевания среди людей [5].

Из стран Азии официально о случаях ЛЗН сообщили только Индия (9 больных в штате Керала) и Пакистан (1 случай с летальным исходом в г. Пешавар) [6]. Результаты серологических иссле-

дований и эпизоотологического мониторинга свидетельствуют о практически повсеместной циркуляции ВЗН в регионе [7–10]. Вместе с тем данная нозология не включена в перечень инфекций, подлежащих обязательному надзору и контролю системами здравоохранения большинства стран Азии, что и определяет регистрацию редких случаев заболеваний.

В Австралии заболеваемость ЛЗН регистрируется на спорадическом уровне. В 2023 г. подтвержден один случай заболевания в штате Квинсленд [11].

На Африканском континенте, где расположены стойкие природные очаги ЛЗН [12], проявления болезни в 2023 г. зафиксированы в северной части (Алжир – 11 подтвержденных случаев заболевания среди людей и эпизоотии среди лошадей, Тунис – 170 подозрительных на ЛЗН случаев заболевания, из которых 11 – лабораторно подтверждены, а также 1 летальный исход и в 1 случае гибель лошади), западной (Сенегал – 1 случай заболевания) [13] и южной (Намибия – 1 случай заболевания, сочетанный с лихорадкой чикунгунья) [14].

Особенности эпидемического процесса ЛЗН в России в 2023 г. В эпидемический сезон 2023 г. в Российской Федерации зарегистрировано 210 случаев заболевания ЛЗН в 24 субъектах 6 федеральных округов и новых субъектах: в Центральном федеральном округе (ЦФО) – 10 случаев (Воронежская область – 6, Костромская – 2, Орловская – 1, Ивановская – 1); Южном (ЮФО) – 151 случай (Астраханская область – 7, Волгоградская – 18, Ростовская – 33, Краснодарский край – 93); Северо-Кавказском (СКФО) – 7 случаев (Ставропольский край – 3, Чеченская Республика – 1, Кабардино-Балкарская Республика – 1, Республика Ингушетия – 2); Приволжском (ПФО) – 19 (Пензенская область – 2, республики Мордовия – 4, Марий Эл – 1, Башкортостан – 2, Татарстан – 8, Чувашская Республика – 1, Саратовская область – 1); Уральском (УФО) – 1 (Ханты-Мансийский автономный округ [ХМАО] – 1); Сибирском (СФО) – 7 (Омская область – 3, Красноярский край – 4); Запорожская область – 7, Донецкая Народная Республика (ДНР) – 8.

Из указанных случаев 9 классифицированы как завозные у туристов, возвратившихся из зарубежных стран: из Мальдивской Республики – 1 (Воронежская область), Турции – 1 (Ростовская область), США – 1 (Пензенская область), Таиланда – 6 (Красноярский край – 4, Республика Башкортостан – 1, Саратовская область – 1). Завоз ЛЗН имел место также из других регионов страны: в Воронежскую область – из Астраханской и Ростовской областей (по 1 случаю), в Орловскую область – из Астраханской области, в Омскую область – из Республики Крым (1 случай), в ХМАО – из Краснодарского края.

В 2023 г. показатель заболеваемости ЛЗН в целом по России (0,14/100 тыс. населения) был выше

в 7 раз значения прошлого эпидемического сезона (0,02/100 тыс.) и 1,75 раза – среднееголетнего (2010–2022 гг. – 0,08/100 тыс.). Абсолютное число случаев (210) в 2023 г. в 6,3 раза превысило показатель 2022 г. (33) и 1,2 раза – среднееголетнее значение (174,8). В целом по России сохранилась небольшая тенденция к росту заболеваемости (рис. 1).

Наиболее интенсивные проявления ЛЗН установлены в 2023 г. на эндемичных территориях ЮФО – 71 % заболевших. Остальные случаи ЛЗН территориально распределились следующим образом: ПФО – 9 %, новые субъекты – 7 %, ЦФО – 5 %, СКФО и СФО – по 3,5 %, УФО – 1 %.

Заболеваемость ЛЗН, превышающая среднееголетнее значение, установлена в Краснодарском крае – 1,58/100 тыс. населения (среднееголетнее значение – 0,17/100 тыс.), Ростовской области – 0,79/100 тыс. (0,34/100 тыс.), Республике Татарстан – 0,2/100 тыс. (0,02/100 тыс.), Ставропольском крае – 0,1/100 тыс. (0,02/100 тыс.), Омской области – 0,2/100 тыс. (0,02/100 тыс.).

Из числа административных территорий, где в 2023 г. диагноз ЛЗН подтвержден лабораторно, в 13 субъектах местные случаи зарегистрированы впервые: в Костромской, Пензенской, Ивановской областях, республиках Ингушетия, Башкортостан, Марий Эл, Мордовия, Чеченской, Кабардино-Балкарской, Чувашской республиках, ДНР и Запорожской области (данные из новых субъектов впервые включены в формы федерального статистического наблюдения, утвержденные в Российской Федерации); в Нижегородской области выявлены лихорадящие больные с РНК ВЗН и антителами класса IgM к ВЗН. На всех указанных территориях, за исключением ДНР, Пензенской области, Республики Башкортостан, случаи диагностированы при скрининге лихорадящих пациентов, проведенном спе-

циалистами Референс-центра по мониторингу за возбудителем ЛЗН с целью получения объективных данных об интенсивности течения эпидемического процесса ЛЗН на европейской части России и Северном Кавказе. Силами медицинских организаций активное выявление больных ЛЗН проводилось в 13 субъектах Российской Федерации, где зарегистрирована заболеваемость.

Выявление случаев ЛЗН на территории новых субъектов представляется закономерным. По данным Управления Роспотребнадзора по ДНР, случаи ЛЗН здесь официально регистрировались с 2010 г. О спорадической заболеваемости ЛЗН сообщалось и в Запорожской области [15]. На других территориях России с впервые подтвержденной заболеваемостью ЛЗН в 2023 г. о возможной циркуляции ВЗН свидетельствовали данные изучения иммунной прослойки населения (в Кабардино-Балкарской Республике в среднем за период 2010–2022 гг. – 4,5 %, Костромской области – 3 %, Ивановской – 3,1 %, Нижегородской – 4,2 %, Республике Марий Эл – 10 % [2011 г.], Республике Мордовия – 1,5 % [2021 г.]), а также обнаружения маркеров возбудителя в полевом материале (в Республике Башкортостан в 2022 г. – 8 пулов комаров рода *Aedes*).

В 2023 г. эпидемический сезон, как и в 2012, 2013, 2017, 2019 и 2022 гг., начался рано (рис. 2), с регистрацией первых случаев местного заражения ВЗН в мае (Воронежская и Пензенская области) от перезимовавшей популяции и первой генерации переносчиков, и продолжался по октябрь и ноябрь (Краснодарский, Ставропольский края, Запорожская, Ростовская области, ДНР). В целом по России его продолжительность составила 29 недель (в 2022 г. – 26, среднееголетний показатель – 21,7 недели). Длительность эпидемического сезона зависела главным образом от климатических особенностей: ран-

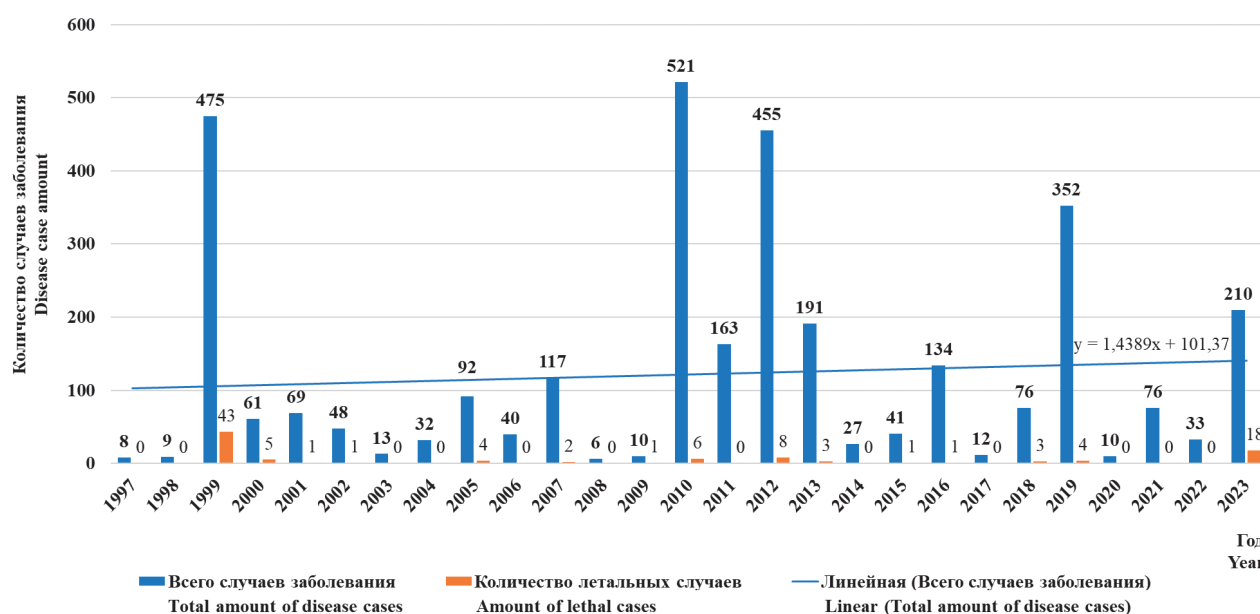


Рис. 1. Динамика количества случаев заболевания ЛЗН и летальных исходов в Российской Федерации в 1997–2023 гг.

Fig. 1. Dynamics of WNF incidence and lethal outcomes in Russia between 1997 and 2023

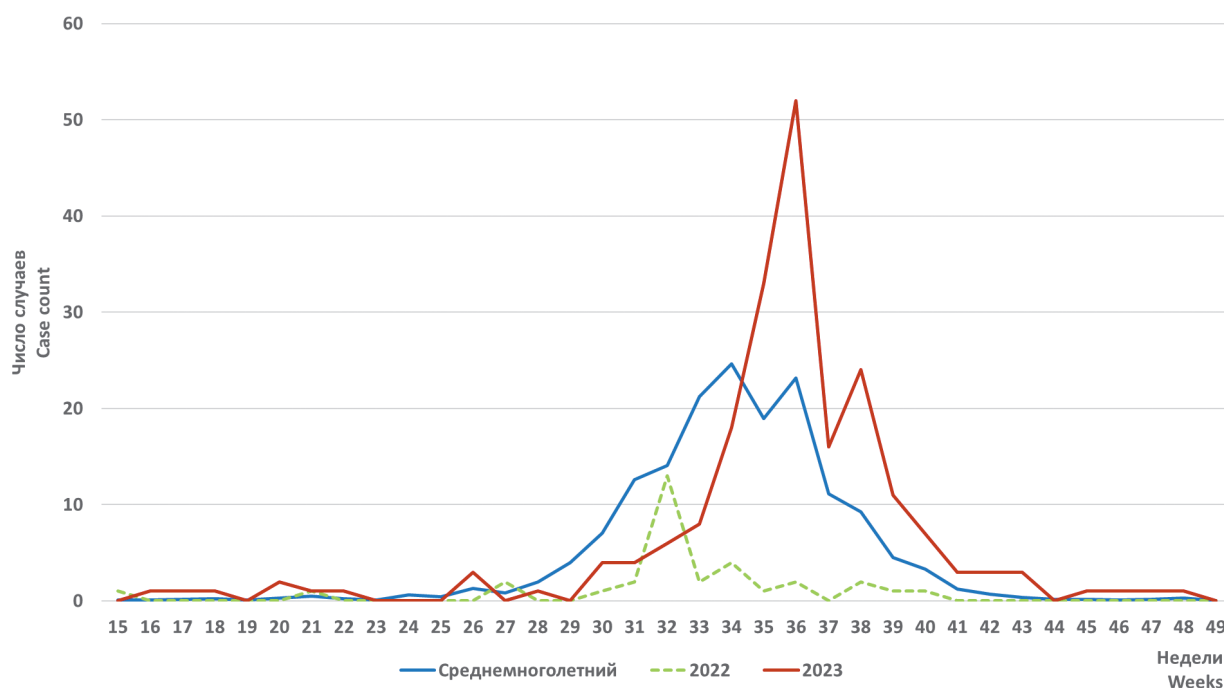


Рис. 2. Понедельное распределение (по дате постановки окончательного диагноза) случаев ЛЗН в 2023 г. в сравнении с 2022 г. и среднемноголетним показателем (2010–2022 гг.)

Fig. 2. Weekly distribution (by date of final diagnosis) of WNF cases in 2023 compared to 2022 and the long-term average values (2010–2022)

ней и теплой весны и длительной теплой осени на отдельных территориях.

Регистрация случаев заболевания ЛЗН (по дате постановки окончательного диагноза) отмечена: в январе – 0,5 % (поздняя диагностика случая сезона 2022 г. в ДНР), в феврале – 1 % (завозные), местного заражения в мае – 1 % (завозных – 1,5 %), июне – 2,5 %, июле – 4,5 %, августе – 23 %, сентябре – 56 %, октябре – 8,5 %, ноябре – 1,5 % и декабре – 0,5 % (завозной) от общего числа случаев. Таким образом, максимальная регистрация случаев наблюдалась в конце лета – начале осени (с пиком в сентябре), что соответствует среднемноголетнему тренду динамики, сложившемуся в России в последние годы. Последний случай регистрации заболевания с местным заражением в текущем эпидемическом сезоне отмечен на 46-й неделе (Ростовская область); в 2022 г. – на 40-й неделе, среднемноголетний показатель – на 42-й неделе, максимально – на 48-й (2018 г.). [Примечание: один случай ретроспективной постановки диагноза на 47-й неделе в ДНР в статистическую разработку не взят по независимым обстоятельствам – из-за отсутствия возможности своевременного подтверждения.]

Таким образом, к особенностям течения эпидемического процесса ЛЗН в сезон 2023 г. можно отнести: высокий показатель заболеваемости, в 1,75 раза превысивший среднемноголетнее значение (2010–2022 гг.), главным образом за счет эпидемической заболеваемости в субъектах ЮФО (прежде всего в Краснодарском крае) и выявленных случаев в новых субъектах Российской Федерации; самое большое за

весь период наблюдения количество субъектов, в которых подтверждены местные случаи заболевания, в том числе за счет скрининга лихорадящих пациентов Референс-центром; существенное расширение территории в различных климато-географических зонах, где зарегистрированы случаи местного заражения ВЗН (рис. 3); раннее начало и позднее окончание эпидемического сезона при сохранении типичной помесечной динамики распределения случаев заболевания.

В 2023 г., как и в предыдущие сезоны, сохранялась тенденция преобладания клинических форм ЛЗН без поражения ЦНС. В среднем по России они составили 64 % от общего числа зарегистрированных случаев (в 2022 г. – 85 %, среднемноголетний показатель – 76 %).

На нейроинвазивные клинические формы в общей структуре выявленных случаев пришлось 36 % (среднемноголетний показатель – 24 %). Превышение среднемноголетнего показателя в целом по Российской Федерации отмечено в следующих субъектах: в Орловской, Пензенской областях (по 1 случаю – 100 %), ДНР (6 случаев – 75 %), Республике Татарстан (6 случаев – 75 %), Омской области (3 случая – 100 %), Волгоградской области (9 случаев – 50 %), Краснодарском крае (39 случаев – 42 %), Ставропольском крае (1 случай – 33 %), Ростовской области (8 случаев – 24 %). В Астраханской области данный показатель был ниже среднемноголетнего (1 случай – 14 %).

Доминирующая часть случаев ЛЗН сезона 2023 г. характеризовалась среднетяжелым клиниче-

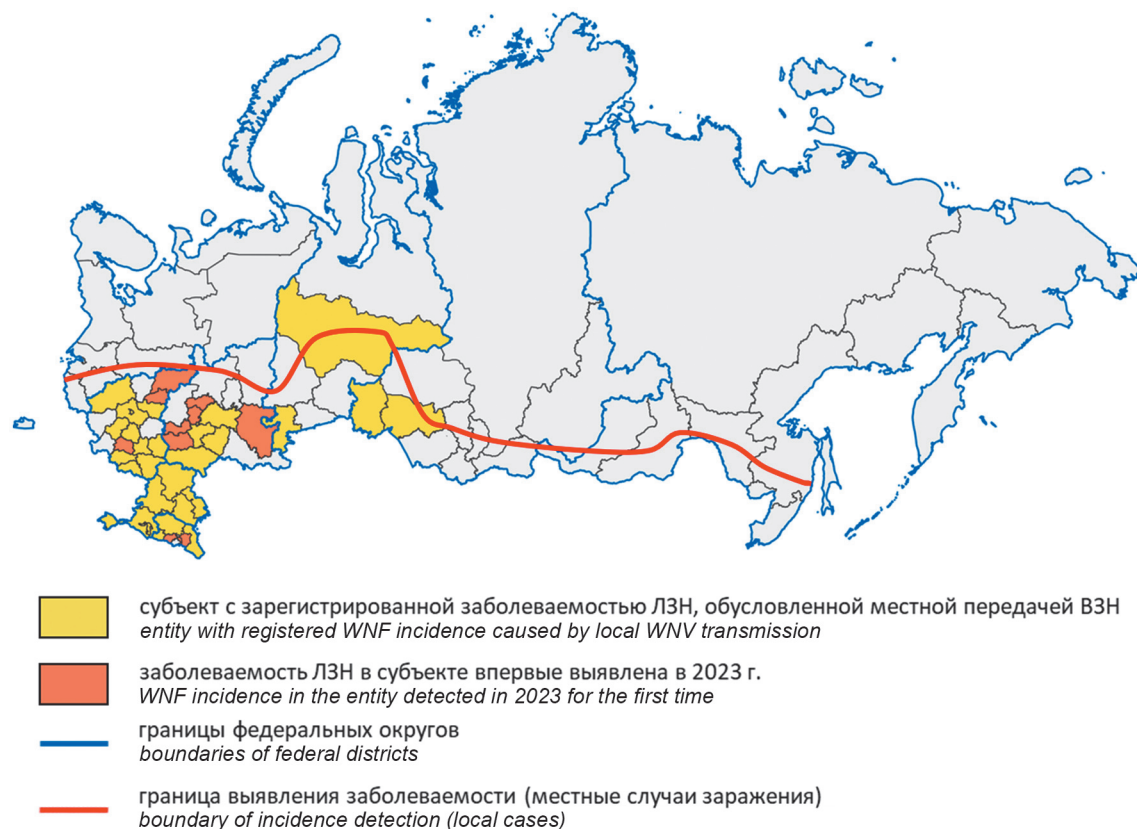


Рис. 3. Территории Российской Федерации с зарегистрированными проявлениями эпидемического процесса ЛЗН в 1997–2023 гг.

Fig. 3. Territories of the Russian Federation with registered manifestations of WNF epidemic process in 1997–2023

ским течением (72,5 %), тяжелое течение отмечено в 19 % случаев, легкое – 8,5 %. Сопоставимые значения удельного веса тяжелых форм заболевания отмечены только в 2018 и 2021 гг. (по 19,7 %). В подавляющем большинстве случаев среднетяжелой и тяжелой форм ЛЗН имела место сочетанная патология (соматические заболевания и другие инфекции: ВИЧ, вирусные гепатиты, острые респираторные вирусные инфекции, эпидемический паротит, бактериальная пневмония, бактериальные кишечные инфекции и др.).

Летальность в сезон 2023 г. в целом по России составила 8,5 % (18 случаев) и зарегистрирована: в Ставропольском крае – 33 % случаев, Омской области – 33 %, Республике Татарстан – 12,5 %, Краснодарском крае – 14 %, Волгоградской области – 5,6 %, Ростовской области – 3 %. Таким образом, на 6 территориях России этот показатель в сезон 2023 г. сопоставим с таковым в странах Европейского и Американского регионов и значительно превышал среднегодовое по России (2010–2022 гг. – 1,2 %).

В структуре случаев летальных исходов, связанных с ЛЗН, 95 % пришлось на лиц возрастной группы «60 лет и старше», в том числе 39 % – в возрасте от 71 года до 80 лет, 16 % – от 81 года до 90 лет. У всех умерших пациентов выявлены сопутствующие соматические заболевания.

При анализе данных о частоте регистрации тяжелых форм заболевания и летальности в 2023 г. и годы предыдущих крупных вспышек ЛЗН в России установлена тенденция роста указанных показателей. В 2010 г. на тяжелые формы заболевания и летальные исходы пришлось 6,5 и 1,1 % случаев соответственно, 2012 г. – 8,9 и 1,8 %, 2019 г. – 10,8 и 1,4 %. Рост удельного веса тяжелых форм и летальности, наиболее отчетливо обозначившийся в сезон 2023 г., по нашему мнению, отражает общую тенденцию изменения подхода медицинских организаций к выявлению случаев ЛЗН, при котором обследованию на наличие маркеров болезни подлежат преимущественно пациенты с более тяжелыми клиническими формами течения. Как следствие, установленные в последние годы проявления эпидемического процесса ЛЗН в России противоречат литературным данным о количественных его показателях, когда на один тяжелый (нейроинвазивный) случай приходится до 150 случаев заболевания с легким клиническим течением [16]. Принимая во внимание вышеизложенное, мы можем предполагать, что реальное количество заболеваний ЛЗН в 2023 г. значительно превосходило официально зарегистрированные цифры.

В сезон 2023 г. в целом по России жители городов составили 71,1 % в общей структуре заболеваемости ЛЗН, что соответствовало показателю за последние 5 лет (71 %). Наименьший удельный вес

жителей городов среди больных ЛЗН установлен в Республике Мордовия (25 %) и Запорожской области (43 %).

В 2023 г. зарегистрировано 5 случаев ЛЗН среди детей в возрасте 1 года – 14 лет (Краснодарский край – 2, Астраханская, Ростовская области и Красноярский край – по 1), что составило 2,4 % от общего числа заболевших в России (в 2022 г. – 3 %, средний показатель за последние 5 лет – 3,7 %). В структуре заболевших в эпидемический подъем заболеваемости в Краснодарском крае 2023 г. на детей пришлось 2 % от всех случаев, что не характерно для ранее регистрируемых вспышек ЛЗН в России, когда заболевшие дети составляли не менее 10 %. Это может быть объяснено только отсутствием выявления в субъекте легких форм течения ЛЗН, которые преобладают у детей.

В сезон 2023 г. продолжилась многолетняя тенденция преобладания в структуре заболеваемости ЛЗН лиц старшей возрастной группы. Удельный вес лиц возрастной категории «60 и более лет» составил 40,3 % (в 2022 г. – 57,6 %, средний показатель за последние 5 лет – 35,1 %). В старшей возрастной группе преобладали больные 70 и более лет (53 %). Доля заболевших в возрасте 70 и более лет в сезон 2023 г. была доминирующей в общей возрастной структуре заболевших и составила 21,8 %, что является самым высоким показателем за последние 5 лет (13,2 %).

В социальной структуре заболевших в 2023 г. установлено абсолютное преобладание группы «пенсионеры, инвалиды», на которую пришлось 34,6 % (в 2022 г. – 52 %, среднемноголетний показатель – 30,9 %). По-прежнему значительный удельный вес имела группа неработающих граждан трудоспособного возраста – 22,3 % (в 2022 г. – 21 %, среднемноголетний показатель – 28,8 %). Группы рабочих и служащих составили 17,5 и 16,6 % соответственно, удельный вес остальных социальных групп в структуре заболеваемости не превышал 3 %; все перечисленные группы имели значения в пределах среднемноголетних показателей.

Половые различия в структуре выявленных больных в сезон 2023 г. соответствовали многолетней тенденции и характеризовались незначительным преобладанием мужчин – 54,5 % (в 2022 г. – 39,4 %, среднемноголетний показатель – 57,8 %).

В сезон 2023 г. основная часть зарегистрированных больных заразилась по месту постоянного проживания – 68,1 % (в 2022 г. – 76 %, среднемноголетний показатель – 53,7 %), в том числе в городах – 43,8 % (в 2022 г. – 49 %, среднемноголетний показатель – 43 %), сельской местности – 24,3 % (в 2022 г. – 27 %, среднемноголетний показатель – 25 %), что соответствовало многолетней тенденции, наблюдаемой в Российской Федерации. Заражение ВЗН 10 % больных связано с пребыванием на дачных (садово-огородных) участках (в 2022 г. – 15 %, среднемноголетний показатель – 17,2 %), 21,9 % – в природных местах отдыха (в 2022 г. – 12 %, сред-

немноголетний показатель – 16,6 %), в том числе в зарубежных странах – 4,3 %. В сезон 2023 г. отмечены возросшие показатели посещения природных мест массового отдыха, где более высокий риск заражения возбудителем ЛЗН.

Таким образом, в 2023 г. сохранилась тенденция доминирования в структуре выявленных больных старшей возрастной группы «60 и более лет» с увеличением удельного веса категории больных старше 70 лет, в социальной структуре – группы «пенсионеры, инвалиды», преобладания больных ЛЗН без поражения ЦНС со среднетяжелым клиническим течением, заражений ВЗН по основному месту постоянного проживания в городах. Вместе с тем отмечено нарастание удельного веса нейроинвазивных форм заболевания ЛЗН и летальности.

В 2023 г. клинический диагноз ЛЗН подтвержден у 210 больных обнаружением специфических антител класса IgM методом ИФА (73,2 %), выявлением РНК ВЗН методом ОТ-ПЦР (24,0 %), выявлением антигена ВЗН методом ДОТ-ИФА (1,9 %, 4 человека, ДНР), обнаружением специфических антител класса IgG методом ИФА (0,9 %, 2 человека, ДНР). В последние 5 лет наметилась тенденция небольшого увеличения доли больных, выявленных методом ПЦР (в 2018 г. – 7,6 %, 2019 г. – 12,5 %, 2020 г. – 0 %, 2021 г. – 20 %, 2022 г. – 16 %, 2023 г. – 24 %). Диагностические исследования методом ОТ-ПЦР в 2023 г. по-прежнему проводили лаборатории научно-исследовательских и противочумных учреждений, центров гигиены и эпидемиологии в субъектах Российской Федерации и отдельные медицинские организации (Республика Татарстан и Краснодарский край).

Таким образом, основным методом лабораторного подтверждения диагноза ЛЗН по-прежнему является ИФА. Исследования на выявление маркеров ЛЗН преимущественно осуществляются в лабораториях учреждений Роспотребнадзора при существенном сокращении исследований в лабораториях медицинских организаций.

На базе Референс-центра проведено типирование методом ОТ-ПЦР проб клинического и секционного материала. Показана принадлежность РНК ВЗН ко 2-му генотипу в образцах от больных из Ростовской, Волгоградской, Ивановской и Орловской областей, Республики Татарстан, Ставропольского и Краснодарского краев, умерших из Волгоградской и Ростовской областей, Республики Татарстан и Краснодарского края, к 1-му генотипу – больных из республик Мордовия и Ингушетия. Находки 1-го генотипа ВЗН на территории центральной части России представляют интерес, поскольку ранее данный генотип обнаруживали только в южных регионах европейской части России, в Западной Сибири и на Дальнем Востоке [17, 18].

По результатам эпидемиологического расследования случаев заболевания ЛЗН в сезон 2023 г. установлено, что в среднем окончательный диагноз

выставлен на 11-й день от момента обращения больного за медицинской помощью и выше среднелетнего показателя (в 2022 г. – на 13-й день, показатель за 2018–2022 гг. – 8,8).

Максимально длительный период постановки окончательного клинического диагноза – на 22-й день от момента обращения за медицинской помощью – установлен в Красноярском крае (диагноз поставлен после подтверждения в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»), на 18-й день – в Омской области (после подтверждения в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор») и 17-й день – в Ставропольском крае. В длительно существующих очагах ЮФО окончательный клинический диагноз выставлялся поздно (в Астраханской области – на 9-й день, Краснодарском крае – на 7-й день). Указанные сроки свидетельствуют о недостаточной подготовленности специалистов медицинских организаций к диагностике ЛЗН, в том числе на природно-очаговых территориях и в период эпидемического подъема.

Результаты мониторинга за возбудителем ЛЗН в Российской Федерации в 2023 г. Выявление больных ЛЗН среди лиц, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении с лихорадкой и другими сходными проявлениями болезни, в 2023 г. проводилось в 50 субъектах Российской Федерации (в 2022 г. – 40, среднелетнее значение – 41). Мониторинг заболеваемости осуществлялся в 3 субъектах СЗФО (12 человек), в 11 субъектах ЦФО (519), 9 субъектах ПФО (212), 8 субъектах ЮФО (1517), 3 субъектах СКФО (280), 2 субъектах УФО (112), 7 субъектах СФО (251), 5 субъектах ДФО (85), а также в новых субъектах (в ДНР – 45, Запорожской области – 267). Общее количество обследованных больных составило 3300, что в 2,5 раза превысило показатель предыдущего года (1328 человек) и сопоставимо со среднелетним уровнем (3042). В 18 (36 %) субъектах на наличие маркеров ЛЗН обследованы единичные пациенты, в том числе на территориях с ранее зарегистрированной заболеваемостью населения.

В ЮФО как регионе с интенсивным течением эпидемического процесса ЛЗН наиболее активно обследование больных осуществлялось в Краснодарском крае (988 человек; 65,1 % от всех обследованных в федеральном округе и 32,7 % – в России) и Волгоградской области (261 человек; 17,2 и 8,7 % соответственно). Однако в большинстве субъектов ЮФО объем проводимых исследований по-прежнему находился на низком уровне: в Республике Калмыкия – 9 человек, Республике Крым и г. Севастополе – 4, Республике Адыгея – 24, Астраханской области – 87. Среди других территорий юга России лабораторное обследование пациентов, обратившихся за медицинской помощью с симптоматикой, не исключаяющей ЛЗН, проведено в Республике Дагестан, Кабардино-Балкарской Республике и Ставропольском крае. В остальных субъектах СКФО в 2023 г., как и в предыдущие

годы, мониторинг заболеваемости ЛЗН не был организован.

В центральной части России высокая распространенность специалистов медицинских организаций в отношении ЛЗН отмечена в Воронежской и Липецкой областях. Из числа субъектов с установленной местной передачей ВЗН лабораторное обследование пациентов в 2023 г. не проводилось в Тверской, Владимирской и Ульяновской областях, а также в Московской области, на территории которой отмечены заражения ВЗН больных, зарегистрированных в Москве в 2021 г.

В 2023 г. сохранилась тенденция сокращения объемов диагностических исследований, выполняемых лабораториями медицинских организаций, связанная с недостаточным их оснащением диагностическими тест-системами. Согласно данным, представленным в Референс-центр управления Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, на начало эпидемического сезона 2023 г. диагностическими средствами, предназначенными для обнаружения маркеров возбудителя, обеспечены лаборатории медицинских организаций только 11 субъектов (12,4 % всех субъектов), центры гигиены и эпидемиологии – 15 субъектов (16,9 %).

Таким образом, лабораторная диагностика ЛЗН (в полном объеме либо медицинскими организациями, либо учреждениями Роспотребнадзора) на июль 2023 г. была обеспечена только в 21 субъекте России (23,6 % всех территорий).

В отдельных субъектах медицинскими специалистами при наличии результатов исследований, верифицирующих этиологию заболевания, не был выставлен клинический диагноз ЛЗН, а значит, не подана статистическая форма экстренного извещения об инфекционном заболевании (Нижегородская и Волгоградская области, Краснодарский край).

Эпизоотологический мониторинг осуществлялся в 74 субъектах Российской Федерации (в 2022 г. – 72, среднелетний показатель 2013–2022 гг. – 66,5), включая новые субъекты (Запорожская область, ДНР). Из числа территорий, где ранее регистрировались проявления эпидемического процесса ЛЗН, исследования инфицированности ВЗН носителей и переносчиков практическими учреждениями Роспотребнадзора не проводились в Карачаево-Черкесской Республике и Владимирской области.

Изучение циркуляции ВЗН среди основных носителей (птиц) в 2023 г. организовано в 33 субъектах (в 2022 г. – 25, среднелетний показатель – 21,7), на юге европейской части России – только в 8 субъектах (Волгоградская, Ростовская, Астраханская области, Республика Крым и г. Севастополь, Республика Адыгея, Кабардино-Балкарская Республика, Ставропольский край). Объемы исследуемых птиц во всех вышеперечисленных субъектах не соответствовали рекомендациям Референс-центра и составили менее 100 особей. Мониторинг инфицированности комаров выполнялся в 72 субъектах (в 2022 г. – 67,

среднемноголетний показатель – 60,7), из них в минимальных объемах, рекомендованных Референс-центром для получения оценочных данных об интенсивности эпизоотического процесса ЛЗН (500 проб), только в 3 субъектах (Курская, Астраханская области, Республика Крым). Исследования клещей на наличие маркеров ВЗН проводились в 50 субъектах (в 2022 г. – 44, среднемноголетний показатель – 45), мелких млекопитающих – в 39 субъектах (в 2022 г. – 30, среднемноголетний показатель – 32,7), крупных млекопитающих, выступающих в роли индикаторов активности циркуляции возбудителя ЛЗН, – всего в 5 субъектах, включая Курскую, Липецкую области, Хабаровский край, Республику Марий Эл, Кабардино-Балкарскую Республику (в 2022 г. – 3, среднемноголетний показатель – 6,5).

При плановом эпизоотологическом мониторинге в субъектах Российской Федерации маркеры возбудителя ЛЗН обнаружены на 6 административных территориях (таблица). Доля положительных находок составила 0,086 % (в 2022 г. – 0,2 %), что обусловлено низкими объемами исследованных проб от носителей и основных переносчиков. О недостаточном эффективном проведении зооэнтомологического мониторинга свидетельствовало отсутствие данных об активизации эпизоотического процесса ЛЗН на большинстве территорий, где были зарегистрированы случаи заболевания и эпидемические вспышки в 2023 г. Суммируя данные по выявлению маркеров ВЗН в носителях и переносчиках, проведенному в субъектах Российской Федерации и силами специалистов научно-исследовательских противочумных учреждений, эпизоотический процесс ЛЗН подтвержден на территории 14 субъектов (в 2022 г. – 12). По результатам типирования установлена принадлежность выделенных фрагментов РНК ВЗН ко 2-му генотипу в пробах от комаров *Aedes caspius*, *Ae. flavescens*, *Ae. vexans* из Волгоградской области, *Ae. caspius*, *Ae. vexans*, *Ae. communis* из Саратовской области, *Culex pipiens* из Астраханской и Запорожской областей, комплекса *Anopheles maculipennis*, *Ae. vexans* из Ростовской области, комплекса *An. maculipennis* из Республики Северная Осетия – Алания, Нижегородской и Ивановской областей, клещей *Hyalomma scupense* и *Dermacentor marginatus*, мелких млекопитающих (лесная мышь), птиц (большой баклан и серая цапля) из Волгоградской области, к 1-му генотипу – крыквы из Ивановской области, 4-му генотипу – лягушки озерной из Волгоградской области.

В 2023 г. серологическое обследование выборочных групп здорового населения проводилось в 65 субъектах Российской Федерации (в 2022 г. – 51, среднемноголетний показатель – 42). Среди субъектов с подтвержденными местными случаями заболевания ЛЗН изучение иммунной прослойки населения не организовано в Калужской, Владимирской, Тверской областях, данные не представлены Республикой Татарстан. Низкий охват

субъектов серозидемиологическими исследованиями отмечался в СКФО и ДФО, что не позволило объективно оценить частоту контакта населения с возбудителем ЛЗН.

В целом наличие иммунной прослойки к ВЗН установлено среди жителей 43 субъектов РФ, из них 19 (44,2 %) относятся к территориям, эндемичным по клещевому вирусному энцефалиту. Перекрестная реакция сывороток к вирусу клещевого энцефалита исключена только в 10 субъектах: в Ярославской, Архангельской, Новгородской, Самарской, Ульяновской, Тюменской областях, республиках Марий Эл, Хакасия, Пермском крае, г. Москве. На остальных эндемичных по клещевому вирусному энцефалиту территориях данные об иммунной прослойке к ВЗН нельзя считать объективными.

Среди территорий, входящих в ЮФО, у населения Республики Крым антитела к ВЗН не обнаружены, что, вероятно, связано с крайне низким количеством обследованных (всего 25 человек). Объемы выполненных исследований в Краснодарском крае (4,8 тыс. сывороток), напротив, продолжают оставаться избыточными, при этом выявляемость антител класса IgG к ВЗН остается самой низкой из всех субъектов юга России.

Полученные данные об уровне иммунной прослойки к ВЗН среди населения новых субъектов РФ сопоставимы с показателями серопревалентности в субъектах РФ, характеризующихся наиболее интенсивными проявлениями эпидемического процесса (Волгоградская, Астраханская, Ростовская области), что позволяет отнести их к территориям высокого эпидемиологического риска.

На Дальнем Востоке по результатам изучения иммунной прослойки антитела класса IgG к ВЗН не выявлены. Вместе с тем ранее проведенные исследования подтвердили контакт населения с возбудителем ЛЗН на всех территориях региона, за исключением Чукотского автономного округа [19, 20].

Характеристика вирусных изолятов 2023 г.
В результате вирусологических исследований из проб биологического материала получено 37 изолятов ВЗН, в том числе из Волгоградской области – 10, Ростовской области – 8, Краснодарского края – 8, Саратовской и Запорожской областей – по 2, Орловской, Астраханской, Нижегородской областей, Республики Башкортостан, Кабардино-Балкарской Республики, Чувашской Республики, Республики Северная Осетия – Алания – по 1.

Специалистами Референс-центра охарактеризованы геномы 31 изолята ВЗН. Установлено, что 26 исследуемых полногеномных последовательностей относятся к субварианту 2-го генотипа ВЗН – АBB.2.1 (рис. 4). Этот субвариант впервые выявлен и охарактеризован в 2021 г. на территории Волгоградской области. За период 2021–2023 гг. его присутствие установлено в 16 субъектах юга и центра европейской части России, а также Северного Кавказа. Вместе с тем говорить о полном замеще-

Выявление маркеров ВЗН в зооэнтомологическом материале (по данным управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации, Референс-центра*)

Identification of WNV markers in zoo-entomological material (according to the Rospotrebnadzor Administrations in the constituent entities of the Russian Federation, Reference Center data*)

Субъект РФ Constituent entity of the Russian Federation	Обнаружение маркеров ВЗН WNV markers detection		Учреждение, проводившее лабораторные исследования Institution that conducted the laboratory tests
	РНК RNA	АГ или АГ AB or AG	
1	2	3	4
Хабаровский край Khabarovsk Territory	Птицы: Кряква (<i>Anas platyrhynchos</i> L.) Birds: Mallard (<i>Anas platyrhynchos</i> L.)		ФКУЗ «Хабаровская противочумная станция» Khabarovsk Plague Control Station (PCS)
Астраханская область Astrakhan Region	Комары: <i>Culex pipiens</i> L. Mosquitoes: <i>Culex pipiens</i> L.		ФКУЗ «Астраханская противочумная станция» Astrakhan PCS
Волгоградская область Volgograd Region	Мелкие млекопитающие: малая лесная мышь (<i>Apodemus uralensis</i> Pall.) Small mammals: small wood mouse (<i>Apodemus uralensis</i> Pall.)		ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Волгоградской области» Center of Hygiene and Epidemiology in the Volgograd Region
	Птицы: большой баклан (<i>Phalacrocorax carbo</i> L.), серая цапля (<i>Ardea cinerea</i> L.) Birds: great cormorant (<i>Phalacrocorax carbo</i> L.), gray heron (<i>Ardea cinerea</i> L.) Земноводные: озерная лягушка (<i>Pelophylax ridibundus</i> Pall.) Amphibians: lake frog (<i>Pelophylax ridibundus</i> Pall.) Комары: <i>Aedes vexans</i> Mg., <i>Aedes caspius</i> Pal., <i>Aedes flavescens</i> Mull. Mosquitoes: <i>Aedes vexans</i> Mg., <i>Aedes caspius</i> Pal., <i>Aedes flavescens</i> Mull. Клещи: <i>Hyalomma scupense</i> Sch., <i>Dermacentor marginatus</i> Sulz. Ticks: <i>Hyalomma scupense</i> Sch., <i>Dermacentor marginatus</i> Sulz.		Референс-центр по мониторингу за возбудителем ЛЗН Reference Center for monitoring over the causative agent of WNF
Ростовская область Rostov Region	Птицы: грач <i>Corvus frugilegus</i> L. Birds: rook <i>Corvus frugilegus</i> L. Комары: <i>Anopheles maculipennis</i> Mg., <i>Aedes vexans</i> Mg. Mosquitoes: <i>Anopheles maculipennis</i> Mg., <i>Aedes vexans</i> Mg.		ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute (RAPI)
Саратовская область Saratov Region	Комары: <i>Aedes caspius</i> Pal., <i>Aedes vexans</i> Mg., <i>Aedes communis</i> De Geer Mosquitoes: <i>Aedes caspius</i> Pal., <i>Aedes vexans</i> Mg., <i>Aedes communis</i> De Geer		Референс-центр Reference Center
Республика Марий Эл Republic of Mari El	Мелкие млекопитающие: рыжая полевка (<i>Myodes glareolus</i> Schr.) Small mammals: bank vole (<i>Myodes glareolus</i> Schr.) Комары р. <i>Aedes</i> Mosquitoes <i>Aedes</i> spp.		ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Марий Эл» Center of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Mari El
Нижегородская область Nizhny Novgorod Region	Комары: <i>Anopheles maculipennis</i> Mg. Mosquitoes: <i>Anopheles maculipennis</i> Mg.		Референс-центр Reference Center
Курская область Kursk Region	—	Лошади (<i>Equus ferus caballus</i>) Horses (<i>Equus ferus caballus</i>)	ОБУ «Курская областная ветеринарная лаборатория» Kursk regional veterinary laboratory
Владимирская область Vladimir Region	Комары: <i>Anopheles maculipennis</i> Mg. Mosquitoes: <i>Anopheles maculipennis</i> Mg.		Референс-центр Reference Center
Ивановская область Ivanovo Region	Птицы: кряква (<i>Anas platyrhynchos</i> L.) Birds: mallard (<i>Anas platyrhynchos</i> L.) Комары: <i>Anopheles maculipennis</i> Mg. Mosquitoes: <i>Anopheles maculipennis</i> Mg.		Референс-центр Reference Center

Окончание таблицы / Ending of the table

1	2	3	4
Республика Северная Осетия – Алания Republic of North Ossetia – Alania	Комары: <i>Anopheles maculipennis</i> Mg. Mosquitoes: <i>Anopheles maculipennis</i> Mg.		Референс-центр Reference Center
Донецкая Народная Республика Donetsk People's Republic		Серая крыса (<i>Rattus norvegicus</i>) Gray rat (<i>Rattus norvegicus</i>)	ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Rostov-on-Don RAPI
Херсонская область Kherson Region	Комары: <i>Culex pipiens</i> L. Mosquitoes: <i>Culex pipiens</i> L.		ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Rostov-on-Don RAPI
Запорожская область Zaporozhye Region	Комары: <i>Culex pipiens</i> L. Mosquitoes: <i>Culex pipiens</i> L. Мелкие млекопитающие семейства мышиные Small mammals of the murine family		Специалисты ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт в составе бригады СПЭБ Роспотребнадзора Specialists of the Volgograd RAPI as a part of the Rospotrebnadzor SAET
	Комары: <i>Culex pipiens</i> L. Mosquitoes: <i>Culex pipiens</i> L.		ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Stavropol RAPI

Примечание: * на стационарной лабораторной базе Референс-центра исследовано 4905 проб зооэнтомологического материала из 19 субъектов России, на базе мобильного комплекса СПЭБ Роспотребнадзора – 530 проб из Запорожской области.

Note: * at the premises of the stationary laboratory base of the Reference Center, 4905 samples of zoo-entomological material from 19 constituent entities of Russia were examined, at the Rospotrebnadzor SAET mobile complex – 530 samples from the Zaporozhye Region.

нии субварианта ВЗН АВВ.3.2, циркулировавшего в 2018–2021 гг., на АВВ.2.1 преждевременно ввиду небольшой выборки проанализированных полнотомных последовательностей, включающей на большинстве территорий по одному изоляту.

Также отдельного внимания заслуживает ситуация в Краснодарском крае. В 2023 г. на территории данного региона установлена одновременная циркуляция двух субвариантов ВЗН, а именно вышеупомянутого АВВ.2.1 (3 образца) и АВВ.2.8 (5 образцов). Субвариант АВВ.2.8 на территории России выявлен впервые, однако представители данной клады обнаружены в Румынии в 2013 г. [22] и Венгрии в 2017 г. [23]. По всей видимости, этот субвариант возбудителя ЛЗН занесен на территорию Краснодарского края в более ранний период. Вместе с тем отсутствие данных о молекулярно-генетических свойствах изолятов ВЗН, циркулировавших в Краснодарском крае до 2023 г., не позволяет подтвердить наше предположение.

Установленная по результатам филогенетического анализа неоднородность штаммов ВЗН 2-го генотипа, выделенных в 2021–2023 гг., указывает на продолжающиеся независимые интродукции вируса на территорию России, что требует усиления мониторинга за возбудителем ЛЗН.

Прогноз развития эпидемиологической ситуации по ЛЗН в Российской Федерации на 2023 г.

Согласно предварительным данным Гидрометеоцентра на 2024 г., температура воздуха летом, вероятно, превысит многолетнюю климатическую норму. Общий тренд показывает, что оптимальная температура воздуха для передачи ВЗН на терри-

тории европейской части России, за исключением южных регионов, ожидается к середине июня, на южных территориях – возможна со второй половины мая. На юге России заболеваемость населения, как интенсивное проявление эпидемического процесса ЛЗН, прогнозируется с июля до конца сентября. Самый высокий риск инфицирования ВЗН предполагается в августе, когда температура воздуха достигнет своего максимума. Раннее начало и позднее окончание эпидемического сезона возможно в южных областях Российской Федерации, где климатические условия являются благоприятными для распространения возбудителя в течение более длительного периода.

В целом в 2024 г. ожидается возникновение случаев ЛЗН в регионах южной и центральной России, на территории которых выявлялись больные и получены свидетельства циркуляции возбудителя в предыдущие годы. К их числу относятся все субъекты ЮФО и СКФО, новые субъекты, а также большинство субъектов ЦФО и ПФО. Прогнозируется возможность заражения ВЗН в южных областях Урала и Западной Сибири. При этом количественные показатели интенсивности проявлений эпидемического процесса будут зависеть главным образом от качества эпидемиологического надзора за ЛЗН и, в частности, обеспечения мероприятий мониторинга заболеваемости.

На модели отдельных субъектов ЮФО, характеризующихся наиболее длительной регистрацией случаев заболевания ЛЗН, специалистами Референс-центра разработан прогноз развития эпидемиологической ситуации, позволяющий получить ориен-

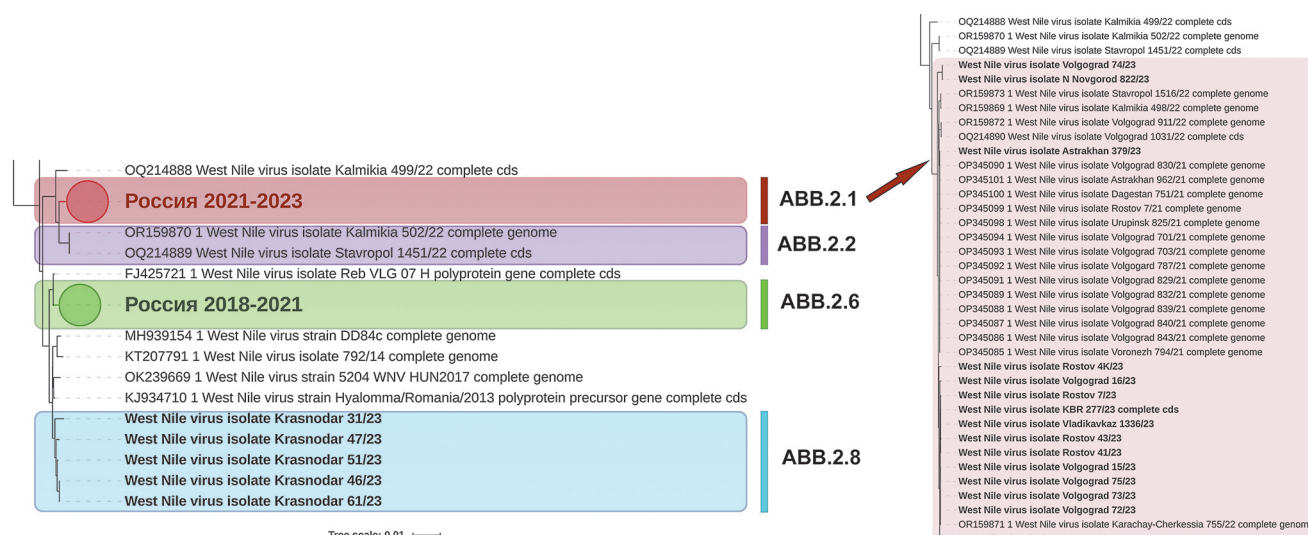


Рис. 4. Дендрограмма, построенная на основе выровненных полногеномных последовательностей ВЗН 2-го генотипа методом максимального правдоподобия с бутстрепом 1000 [21]. Зеленым цветом обозначена клада АBB.2.6, представленная изолятами ВЗН, выделенными на территории России с 2018 по 2021 г.; красным обозначена клада АBB.2.1, состоящая из изолятов, выделенных с 2021 по 2023 г.; лиловым – клада АBB.2.2, состоящая из двух изолятов из Республики Калмыкия и Ставропольского края, выделенных в 2022 г.; голубым – пять изолятов, выделенных на территории Краснодарского края в 2023 г.; жирным шрифтом обозначены изоляты, выделенные в 2023 г.

Fig. 4. Dendrogram constructed on the basis of aligned full-genome sequences of WNV lineage 2 using the maximum likelihood method with a bootstrap of 1000 [21]. The ABB.2.6 clade, represented by WNV isolates found in Russia between 2018 and 2021, is indicated in green; the ABB.2.1 clade, consisting of isolates recovered in 2021–2023, is indicated in red; in lilac – clade ABB.2.2, consisting of two isolates from the Republic of Kalmykia and the Stavropol Territory, isolated in 2022; in blue – five isolates detected in the the Krasnodar Territory in 2023; isolates recovered in 2023 are indicated in bold

тировочные значения заболеваемости населения. Основываясь на ретроспективных данных климатического мониторинга (использованы среднемесячные показатели температуры воздуха за период апрель – октябрь) и ожидаемой температуре воздуха в 2024 г. (расчетные значения по многолетнему тренду), при помощи методов нейросетевого моделирования установлено, что прогнозируемый уровень заболеваемости ЛЗН в Волгоградской, Астраханской и Ростовской областях может превысить средне-многолетние значения во всех указанных субъектах. Таким образом, прогноз демонстрирует дальнейшее осложнение эпидемиологической ситуации в рассмотренных субъектах Российской Федерации, которое может быть выявлено при условии отсутствия существенных изменений других природно-климатических и социальных факторов, влияющих на циркуляцию ВЗН в эпизоотическом и эпидемическом циклах, а также при обеспечении качественного мониторинга заболеваемости ЛЗН.

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

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

Благодарность. Выражаем благодарность руководителям и сотрудникам управлений Роспотребнадзора, центров гигиены и эпидемиологии в субъектах Российской Федерации, а также противочумных институтов и противочумных станций Роспотребнадзора, предоставивших данные для проведения эпидемиологического анализа.

Список литературы

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA. Data and Maps. Current Year Data (2023). West Nile Virus. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdc.gov/westnile/statsmaps/current-season-data.html> (дата обращения 25.12.2023).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA. Data and Maps. Historic Data (1999–2022). West Nile Virus. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdc.gov/westnile/statsmaps/historic-data.html> (дата обращения 25.12.2023).
- Government of Canada. Mosquito-borne disease surveillance: Seasonal update. [Электронный ресурс]. URL: <https://health-infobase.canada.ca/zoonoses/mosquito/> (дата обращения 11.02.2024).
- Adolescente com Febre do Nilo Ocidental está internado na UTI do HGP há cerca de 30 dias. [Электронный ресурс]. URL: <https://g1.globo.com/to/tocantins/noticia/2023/05/11/adolescente-com-febre-do-nilo-ocidental-esta-internado-na-uti-do-hgp-ha-cerca-de-30-dias.ghtml> (дата обращения 23.12.2023).
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Weekly updates: 2023 West Nile virus transmission season. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever-surveillance-and-disease-data/disease-data-ecdc> (дата обращения 15.12.2023).
- Surveillance increased as West Nile virus kills woman in Peshawar. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.dawn.com/news/1787982/surveillance-increased-as-west-nile-virus-kills-woman-in-peshawar> (дата обращения 17.12.2023).

7. Natasha J.A., Yasmin A.R., Sharma R.S.K., Nur-Fazila S.H., Nur-Mahiza M.I., Arshad S.S., Mohammed H.O., Kumar K., Loong S.K., Ahmad Khusaini M.K.S. Circulation of West Nile virus in mosquitoes approximate to the migratory bird stopover in West Coast Malaysia. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2023; 17(4):e0011255. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011255.
8. Rajaiah P., Mayilsamy M., Kumar A. West Nile virus in India: An update on its genetic lineages. *J. Vector Borne Dis.* 2023; 60(3):225–37. DOI: 10.4103/0972-9062.374039.
9. Cao L., Fu S., Lu Z., Tang C., Gao X., Li X., Lei W., He Y., Li M., Cao Y., Wang H., Liang G. Detection of West Nile virus infection in viral encephalitis cases, China. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2019; 19(1):45–50. DOI: 10.1089/vbz.2018.2275.
10. Auerswald H., Ruget A.S., Ladreyt H., In S., Mao S., Sorn S., Tum S., Duong V., Dussart P., Cappelle J., Chevalier V. Serological evidence for Japanese encephalitis and West Nile Virus infections in domestic birds in Cambodia. *Front. Vet. Sci.* 2020; 7:15. DOI: 10.3389/fvets.2020.00015.
11. Notifiable conditions annual reporting. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.health.qld.gov.au/clinical-practice/guidelines-procedures/diseases-infection-surveillance/reports/notifiable/annual> (дата обращения 17.12.2023).
12. Mencattelli G., Ndione M.H.D., Rosà R., Marini G., Diagne C.T., Diagne M.M., Fall G., Faye O., Diallo M., Faye O., Savini G., Rizzoli A. Epidemiology of West Nile virus in Africa: An underestimated threat. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2022; 16(1):e0010075. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010075.
13. World Health Organization. African Region. Weekly bulletin on outbreaks and other emergencies. Week 40: 02 October – 08 October 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373489/OEW40-0208102023.pdf> (дата обращения 21.12.2023).
14. World Health Organization. African Region. Weekly bulletin on outbreaks and other emergencies. Week 12: 13–19 March 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366585/OEW12-1319032023.pdf> (дата обращения 21.12.2023).
15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Table. Transmission of West Nile fever, May to November 2011 – Table of cases, 2011. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/table-transmission-west-nile-fever-may-november-2011-table-cases-2011> (дата обращения 15.01.2024).
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptoms, Diagnosis, & Treatment. West Nile Virus. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.cdc.gov/westnile/symptoms/index.html> (дата обращения 10.01.2024).
17. Батурин А.А., Ткаченко Г.А., Леденева М.Л., Лемасова Л.В., Бондарева О.С., Кайсаров И.Д., Шпак И.М., Бородай Н.В., Король Е.В., Тетерятникова Н.Н. Молекулярно-генетический анализ вариантов вируса Западного Нила, циркулировавших на территории европейской части России в 2010–2019 гг. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2021; 98(3):308–18. DOI: 10.36233/0372-9311-85.
18. Терновой В.А., Протопопова Е.В., Сурмач С.Г., Газетдинов М.В., Золотых С.И., Шестопалов А.М., Павленко Е.В., Леонова Г.Н., Локтев В.Б. Генотипирование вируса Западного Нила, выявленного у птиц на юге Приморского края в течение 2003–2004 гг. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2006; 4:30–5.
19. Андаев Е.И., Климов В.Т., Чеснокова М.В., Борисова Т.И., Вершинин Е.А., Татарников С.А., Бренева Н.В., Адельшин Р.В., Худченко С.Э., Сидорова Е.А., Мазепа А.В., Мельникова О.В., Трушина Ю.Н., Дарижапов Б.Б., Тин Т.К., Легида Н.И., Им Ен Ок Е.А., Балахонов С.В. Современная эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по природно-очаговым инфекциям в Сахалинской области. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2012; 20(20):17–25.
20. Андаев Е.И., Балахонов С.В., Троценко О.Е., Отт В.А., Курганова О.П., Янович В.А., Кузнецова А.В., Афанасьев М.В., Сидорова Е.А., Борисова Т.И., Севостьянова А.В., Мельникова О.В., Трушина Ю.Н., Бренева Н.В., Мазепа А.В., Войткова В.В. Результаты иммунологического скрининга на природно-очаговые и «экзотические» инфекционные болезни отдельных групп населения Хабаровского края, Амурской области и Еврейской автономной области. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2014; 1:112–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-1-112-115.
21. Ward M.D., Ahlquist J.S. Maximum Likelihood for Social Science: Strategies for Analysis. Cambridge University Press; 2018. 298 p. DOI: 10.1017/9781316888544.
22. Kolodziejek J., Marinov M., Kiss B.J., Alexe V., Nowotny N. The complete sequence of a West Nile virus lineage 2 strain detected in a *Hyalomma marginatum marginatum* tick collected from a song thrush (*Turdus philomelos*) in eastern Romania in 2013 revealed closest genetic relationship to strain Volgograd 2007. *PLoS One.* 2014; 9(10):e109905. DOI: 10.1371/journal.pone.0109905.
23. Nagy A., Horváth A., Mezei E., Henczkó J., Magyar N., Nagy O., Koroknai A., Csonka N., Takács M. West Nile virus infections in Hungary: Epidemiological update and phylogenetic analysis of the Hungarian virus strains between 2015 and 2022. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2023; 70(2):111–8. DOI: 10.1556/030.2023.02040.

References

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA. Data and Maps. Current Year Data (2023). West Nile Virus. (Cited 25 Dec 2022). [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/westnile/statsmaps/current-season-data.html>.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), USA. Data and Maps. Historic Data (1999–2022). West Nile Virus. (Cited 25 Dec 2022). [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/westnile/statsmaps/historic-data.html>.
3. Government of Canada. Mosquito-borne disease surveillance: Seasonal update. (Cited 11 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://health-infobase.canada.ca/zoonoses/mosquito/>.
4. Adolescente com Febre do Nilo Ocidental está internado na UTI do HGP há cerca de 30 dias. (Cited 23 Dec 2023). [Internet]. Available from: <https://g1.globo.com/to/tocantins/noticia/2023/05/11/adolescente-com-febre-do-nilo-ocidental-esta-internado-na-uti-do-hgp-ha-cerca-de-30-dias.ghtml>.
5. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Weekly updates: 2023 West Nile virus transmission season. (Cited 15 Dec 2023). [Internet]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/west-nile-fever/surveillance-and-disease-data/disease-data-ecdc>.
6. Surveillance increased as West Nile virus kills woman in Peshawar. (Cited 17 Dec 2023). [Internet]. Available from: <https://www.dawn.com/news/1787982/surveillance-increased-as-west-nile-virus-kills-woman-in-peshawar>.
7. Natasha J.A., Yasmin A.R., Sharma R.S.K., Nur-Fazila S.H., Nur-Mahiza M.I., Arshad S.S., Mohammed H.O., Kumar K., Loong S.K., Ahmad Khusaini M.K.S. Circulation of West Nile virus in mosquitoes approximate to the migratory bird stopover in West Coast Malaysia. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2023; 17(4):e0011255. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011255.
8. Rajaiah P., Mayilsamy M., Kumar A. West Nile virus in India: An update on its genetic lineages. *J. Vector Borne Dis.* 2023; 60(3):225–37. DOI: 10.4103/0972-9062.374039.
9. Cao L., Fu S., Lu Z., Tang C., Gao X., Li X., Lei W., He Y., Li M., Cao Y., Wang H., Liang G. Detection of West Nile virus infection in viral encephalitis cases, China. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2019; 19(1):45–50. DOI: 10.1089/vbz.2018.2275.
10. Auerswald H., Ruget A.S., Ladreyt H., In S., Mao S., Sorn S., Tum S., Duong V., Dussart P., Cappelle J., Chevalier V. Serological evidence for Japanese encephalitis and West Nile Virus infections in domestic birds in Cambodia. *Front. Vet. Sci.* 2020; 7:15. DOI: 10.3389/fvets.2020.00015.
11. Notifiable conditions annual reporting. (Cited 17 Dec 2023). [Internet]. Available from: <https://www.health.qld.gov.au/clinical-practice/guidelines-procedures/diseases-infection-surveillance/reports/notifiable/annual>.
12. Mencattelli G., Ndione M.H.D., Rosà R., Marini G., Diagne C.T., Diagne M.M., Fall G., Faye O., Diallo M., Faye O., Savini G., Rizzoli A. Epidemiology of West Nile virus in Africa: An underestimated threat. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2022; 16(1):e0010075. DOI: 10.1371/journal.pntd.0010075.
13. World Health Organization. African Region. Weekly bulletin on outbreaks and other emergencies. Week 40: 02 October – 08 October 2023. (Cited 21 Dec 2023). [Internet]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/373489/OEW40-0208102023.pdf>.
14. World Health Organization. African Region. Weekly bulletin on outbreaks and other emergencies. Week 12: 13–19 March 2023. (Cited 21 Dec 2023). [Internet]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366585/OEW12-1319032023.pdf>.
15. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Table. Transmission of West Nile fever, May to November 2011 – Table of cases, 2011. (Cited 15 Jan 2024). [Internet]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/table-transmission-west-nile-fever-may-november-2011-table-cases-2011>.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Symptoms, Diagnosis, & Treatment. West Nile Virus. (Cited 10 Jan 2024). [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/westnile/symptoms/index.html>.
17. Батурин А.А., Ткаченко Г.А., Леденева М.Л., Лемасова Л.В., Бондарева О.С., Кайсаров И.Д., Шпак И.М., Бородай Н.В., Король Е.В., Тетерятникова Н.Н. [Molecular genetic analysis of West Nile virus variants circulating in European Russia between 2010 and 2019]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2021; 98(3):308–18. DOI: 10.36233/0372-9311-85.
18. Терновой В.А., Протопопова Е.В., Сурмач С.Г., Газетдинов М.В., Золотых С.И., Шестопалов А.М., Павленко Е.В., Леонова Г.Н., Локтев В.Б. [The genotyping of the West Nile virus in birds in the south of Primorsky Krai during 2003–2004]. *Molekulyarnaya*

Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]. 2006; (4):30–5.

19. Andaev E.I., Klimov V.T., Chesnokova M.V., Borisova T.I., Vershinin E.A., Tatarnikov S.A., Breneva N.V., Adel'shin R.V., Khudchenko S.E., Sidorova E.A., Mazepa A.V., Mel'nikova O.V., Trishina Yu.N., Darizhapov B.B., Tin T.K., Legeida N.I., Im En Ok E.A., Balahonov S.V. [Modern epizootiological and epidemiological status on natural focal infections in the Sakhalin Region]. *Dal'nevostochny Zhurnal Infektsionnoy Patologii [Far Eastern Journal of Infectious Pathology]*. 2012; 20(20):17–25.

20. Andaev E.I., Balakhonov S.V., Trotsenko O.E., Ott V.A., Kurganova O.P., Yanovich V.A., Kuznetsova A.V., Afanas'ev M.V., Sidorova E.A., Borisova T.I., Sevost'yanova A.V., Mel'nikova O.V., Trushina Yu.N., Breneva N.V., Mazepa A.V., Voitkova V.V. [Results of immunological screening for natural-focal and “exotic” infectious diseases among certain population groups of the Khabarovsk Territory, the Amur Region and the Jewish Autonomous Region]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2014; (1):112–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2014-1-112-115.

21. Ward M.D., Ahlquist J.S. Maximum Likelihood for Social Science: Strategies for Analysis. Cambridge University Press; 2018. 298 p. DOI: 10.1017/9781316888544.

22. Kolodziejek J., Marinov M., Kiss B.J., Alexe V., Nowotny N. The complete sequence of a West Nile virus lineage 2 strain detected in a *Hyalomma marginatum marginatum* tick collected from a song thrush (*Turdus philomelos*) in eastern Romania in 2013 revealed closest genetic relationship to strain Volgograd 2007. *PLoS One*. 2014; 9(10):e109905. DOI: 10.1371/journal.pone.0109905.

23. Nagy A., Horváth A., Mezei E., Henczkó J., Magyar N., Nagy O., Koroknai A., Csonka N., Takács M. West Nile virus infections in Hungary: Epidemiological update and phylogenetic analysis of the Hungarian virus strains between 2015 and 2022. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2023; 70(2):111–8. DOI: 10.1556/030.2023.02040.

Authors:

Putintseva E.V., Udovichenko S.K., Nikitin D.N., Boroday N.V., Antonov A.S., Toporkov A.V. Volgograd Research Anti-Plague Institute. 7, Golubinskaya St., Volgograd, 400131, Russian Federation. E-mail: vari2@sprint-v.com.ru.

Об авторах:

Путинцева Е.В., Удовиченко С.К., Никитин Д.Н., Бородай Н.В., Антонов А.С., Топорков А.В. Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 400131, Волгоград, ул. Голубинская, 7. E-mail: vari2@sprint-v.com.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-102-112

УДК 616.022.14:614.4(672.4)

Н.Ю. Пшеничная¹, Е.В. Найденова², Г.В. Гопаца¹, Д.А. Кузнецова³, Л.Н. Дмитриева², А.В. Евтеев³,
А.А. Тушинский³, С.А. Портенко², N. Obissa⁴, M. Mpompolo⁵, Sh.L. Elenga-Bongo⁶, M. Inana⁷,
J.-C. Mobousse Misse⁴, В.В. Кутырев², В.Ю. Смоленский⁸

Результаты работы инфекционистов и эпидемиологов Роспотребнадзора во время вспышки острых кишечных инфекций в Республике Конго (Браззавиль) в 2023 г.

¹ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии», Москва, Российская Федерация;

²ФКУН «Российский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация; ³ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ⁴Министерство здравоохранения и народонаселения Республики Конго, Браззавиль, Республика Конго; ⁵Генеральный госпиталь г. Долизи, Долизи, Республика Конго;

⁶Генеральный госпиталь им. Адольфа Сисе, Пуэнт-Нуар, Республика Конго; ⁷Департамент здравоохранения провинции Ниари, Долизи, Республика Конго; ⁸Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Российская Федерация

Представлен анализ результатов совместной работы российских и конголезских инфекционистов и эпидемиологов по расшифровке этиологии и причин вспышки кишечных инфекций в г. Долизи (Республика Конго) летом 2023 г. Установлено, что подъем заболеваемости кишечными инфекциями вызван преимущественно возбудителями брюшного тифа и дизентерии, в качестве сочетанной патологии выступала тропическая малярия. Случаев выявления больных холерой не зарегистрировано. Активной передаче возбудителей способствовали проблемы систем водоснабжения г. Долизи, бытовая неблагоустроенность, низкая осведомленность населения о профилактике кишечных инфекций. Сочетание проявлений эпидемического процесса свидетельствовало о водном характере вспышки, также зарегистрированы случаи передачи возбудителя контактно-бытовым путем, не исключался и пищевой. Больные с тяжелыми и осложненными формами брюшного тифа и шигеллеза составляли 50 % госпитализированных. Отмечалось позднее обращение за медицинской помощью. Имеющиеся схемы антибактериальной терапии были малоэффективны, так как отсутствовала возможность лабораторного подтверждения диагноза с определением чувствительности к препаратам. Бесконтрольное лечение способствовало возникновению антибиотикорезистентности возбудителей, длительному бактериовыделению и последующему распространению инфекции. Инфекционистами и эпидемиологами Роспотребнадзора оказана консультационная и практическая помощь конголезским коллегам, разработаны и представлены рекомендации по оптимизации противоэпидемических и лечебных мероприятий с учетом результатов анализа причин возникновения и развития вспышки.

Ключевые слова: брюшной тиф, шигеллез, вспышка, путь передачи, осложненное течение, противоэпидемические мероприятия, внутрибольничное инфицирование, антибактериальная терапия, кишечное кровотечение, перфорация кишечника.

Корреспондирующий автор: Найденова Екатерина Владимировна, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Пшеничная Н.Ю., Найденова Е.В., Гопаца Г.В., Кузнецова Д.А., Дмитриева Л.Н., Евтеев А.В., Тушинский А.А., Портенко С.А., Obissa N., Mpompolo M., Elenga-Bongo Sh.L., Inana M., Mobousse Misse J.-C., Кутырев В.В., Смоленский В.Ю. Результаты работы инфекционистов и эпидемиологов Роспотребнадзора во время вспышки острых кишечных инфекций в Республике Конго (Браззавиль) в 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:102–112. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-102-112

Поступила 21.02.2024. Принята к публ. 04.03.2024.

N.Yu. Pshenichnaya¹, E.V. Naidenova², G.V. Gopatsa¹, D.A. Kuznetsova³, L.N. Dmitrieva²,
A.V. Evteev³, A.A. Tushinsky³, S.A. Portenko², N. Obissa⁴, M. Mpompolo⁵, Sh.L. Elenga-Bongo⁶,
M. Inana⁷, J.-C. Mobousse Misse⁴, V.V. Kutyrev², V.Yu. Smolensky⁸

The Results of Work of Infectious Disease Specialists and Epidemiologists of the Rospotrebnadzor during the Outbreak of Acute Intestinal Infections in the Republic of the Congo (Brazzaville) in 2023

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

²Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation;

³Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation;

⁴Ministry of Health and Population of the Republic of the Congo, Brazzaville, Republic of the Congo;

⁵Dolisie General Hospital, Dolisie, Republic of the Congo;

⁶Adolphe Cissé General Hospital, Pointe Noire, Republic of the Congo;

⁷Department of Health of Niari Province, Dolisie, Republic of the Congo;

⁸Federal Service for Surveillance on Consumers' Rights Protection and Human Well-being, Moscow, Russian Federation

Abstract. This paper provides an analysis of the results of joint work of Russian and Congolese infectious disease specialists and epidemiologists to decipher the etiology and causes of the outbreak of intestinal infections in Dolisie (Republic of the Congo) in the summer of 2023. It has been found that the increase in the incidence of intestinal infections was caused mainly by the agents of typhoid fever and dysentery; tropical malaria was a combined pathology. No cases of cholera patient detection were registered. Failure of water supply system, domestic disrepair, and low public awareness about prevention of intestinal infections contributed to the active transmission of pathogens. The combination of epidemic process manifestations testified to the aquatic nature of the outbreak. Also, cases of pathogen transmission through contact household route were recorded, food transmission was not excluded. Patients with severe and compli-

cated forms of typhoid fever and shigellosis accounted for 50 % of those hospitalized. There was delay in seeking medical care. The available regimens of antibacterial therapy were ineffective, since there was no possibility of laboratory confirmation of the diagnosis with determination of sensitivity to drugs. Uncontrolled treatment facilitated the emergence of antibiotic resistance in pathogens, prolonged bacterial release and subsequent spread of infection. Infectious disease specialists and epidemiologists of the Rospotrebnadzor provided consulting and practical assistance to Congolese colleagues, developed and presented recommendations for optimizing anti-epidemic and therapeutic measures, taking into account the results of assessment of the causes for onset and development of the outbreak.

Key words: typhoid fever, shigellosis, outbreak, transmission route, complicated course, anti-epidemic measures, nosocomial infection, antibacterial therapy, intestinal bleeding, intestinal perforation.

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

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

Bioethics: Examination, interviewing, and collection of biological material from patients were carried out with their informed consent. Photos of minor patients were taken after obtaining the consent of their parents (legal representatives).

Acknowledgements: The team of authors expresses gratitude for the assistance in organizing the work to the administration and staff of the Ministry of Health and Population of the Republic of the Congo, as well as medical institutions in Dolisie, Pointe-Noire, and Brazzaville.

Corresponding author: Ekaterina V. Naidenova, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Pshenichnaya N.Yu., Naidenova E.V., Gopatsa G.V., Kuznetsova D.A., Dmitrieva L.N., Evteev A.V., Tushinsky A.A., Portenko S.A., Obissa N., Mpompolo M., Elenga-Bongo Sh.L., Inana M., Mobousse Misse J.-C., Kutyrav V.V., Smolensky V.Yu. The Results of Work of Infectious Disease Specialists and Epidemiologists of the Rospotrebnadzor during the Outbreak of Acute Intestinal Infections in the Republic of the Congo (Brazzaville) in 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; 1:102–112. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-102-112

Received 21.02.2024. Accepted 04.03.2024.

Pshenichnaya N.Yu., ORSID: <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>
Naidenova E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6474-3696>
Gopatsa G.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8703-7671>
Kuznetsova D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4198-0629>
Evteev A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0087-9153>

Tushinsky A.A., ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2889-4724>
Portenko S.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8334-9173>
Obissa N., ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9744-459X>
Kutyrav V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

Анализ структуры инфекционных заболеваний, регистрируемых в Африке, свидетельствует о том, что во многом их спектр определяется как геоклиматическими условиями, так и социально-экономическими факторами. Системы здравоохранения во многих странах Африканского континента недостаточно развиты, что является причиной ограниченной информации о заболеваемости населения в этом регионе.

Наиболее распространенными инфекциями в Центральной Африке традиционно являются тропическая малярия, острые кишечные инфекции (ОКИ), СПИД, гепатиты А, В и С, паразитарные болезни. Из кишечных инфекций, по данным имеющихся публикаций, широкое распространение получили шигеллез, кампилобактериоз, сальмонеллез, эшерихиоз, норо- и ротавирусная инфекции, бактериальная и амебная дизентерия [1–3]. Показано, что смертность от диарейных заболеваний в регионе в среднем составляет 30 на 100 тыс. населения [4].

Республика Конго (République Du Congo) расположена в Центральной Африке и в настоящее время является быстроразвивающейся страной. По данным Всемирного банка, валовый доход на душу населения составляет 2,448 доллара США [5]. На начало ноября 2023 г. в стране зарегистрировано 5,6 млн жителей, из которых 47 % – лица моложе 18 лет, плотность населения – 14,8 человека/км². Основная масса людей проживает в двух самых крупных городах: это Браззавиль (Brazzaville), который является столицей государства, и Пуэнт-Нуар (Pointe-Noire), где расположен крупный морской порт. Город Долизи (Dolisie), являющийся административным центром

провинции Ниари и третьим по величине (население более 250 тыс. человек) населенным пунктом, расположен на юге страны [5] (рис. 1).

В Республике Конго постоянно регистрируются больные брюшным тифом, получившим широкое распространение в странах с невысоким уровнем дохода, в том числе в соседней Демократической Республике Конго [6, 7]. В случае несвоевременной или в неполном объеме назначенной антибактериальной терапии и возникновения резистентности к антимикробным препаратам болезнь может приобретать затяжное течение и приводить к тяжелым осложнениям, таким как перфорация кишечника и кишечное кровотечение, требующим серьезного хирургического лечения [8].

Постановка диагноза при брюшном тифе вызывает определенные сложности, так как полиморфизм клинических проявлений обуславливает клиническое сходство на разных этапах течения заболевания с другими инфекционными болезнями: малярией, различными вирусными и бактериальными кишечными инфекциями. Золотым стандартом диагностики брюшного тифа остается бактериологический метод выделения этиологических агентов – *Salmonella enterica* серотипа Typhi и *S. enterica* серотипа Paratyphi A [9]. Однако возможности проведения данных лабораторных исследований в большинстве стран с низким и средним уровнем дохода достаточно ограничены.

Без правильно подобранной антибактериальной терапии заболевание может длиться от 3 до 4 недель, а уровень летальности варьировать от 12 до 30 %. Состояние хронического носительства, при



Рис. 1. Географическое расположение Республики Конго с указанием эпицентра вспышки острых кишечных инфекций

Fig. 1. The geographical location of the Republic of the Congo, indicating the epicenter of the outbreak of intestinal infections

котором посевы кала или мочи на *Salmonella* Typhi остаются положительными в течение более одного года, встречается у 5 % инфицированных людей. Все эти факторы ведут к дальнейшему распространению брюшного тифа. Также ситуация осложняется повсеместным развитием множественной лекарственной устойчивости к антибактериальным препаратам. Замедленное реагирование на лечение антибиотиками приводит, в свою очередь, к расширению списка используемых антибактериальных препаратов и способствует развитию множественной лекарственной устойчивости, особенно в странах, где лекарственные средства отпускаются без рецепта [10].

В стране также практически ежегодно отмечаются и вспышки, и спорадические случаи заболевания холерой. По данным Министерства здравоохранения и народонаселения Республики Конго, в 2006 г. в стране зарегистрировано 5757 случаев холеры, в 2007 г. – 650, в 2011 г. – 1600. В 2012 г., после обильных проливных дождей, возникла очередная крупная вспышка холеры с 1624 заболевшими. Согласно статистическим данным, в период с 2007 по 2012 г. только в г. Пуэнт-Нуар от холеры погибло более 100 человек. Начиная с 2013 г. заболевание регистрируется редко. В 2016 г. сообщалось о 18 больных в провинции Плато (Plateaux), включая 3 летальных [11], в 2018 г. – об 1 подтвержденном и 5 подозрительных случаях холеры в г. Браззавиль [12].

По предположениям некоторых авторов, во многих случаях причиной вспышек кишечных инфекций

в Республике Конго являются проблемы с водопроводной водой. Недавно проведенное исследование микробиологического качества водопроводной воды и подземных вод, потребляемых в г. Браззавиль, показало, что все пробы имели высокий уровень загрязнения бактериями группы кишечной палочки, золотистым стафилококком и аэробной мезофильной флорой [13].

По некоторым данным, Центральная Африка разделяет общемировую тенденцию роста резистентности к противомикробным препаратам. Особую настороженность вызывает множественная лекарственная устойчивость у *Shigella* и *Salmonella* spp. Отмечен высокий уровень резистентности этих микроорганизмов к ампициллину, хлорамфениколу, стрептомицину, сульфаниламидам, триметоприму и тетрациклину. Другие энтеробактерии, по-видимому, становятся все более устойчивыми к широко используемым антибиотикам, таким как амоксициллин / клавулановая кислота.

В последнее время в странах Африки отмечается тенденция к росту устойчивости *S. Typhi* и к фторхинолонам [14]. В частности, о выявлении штаммов, устойчивых к фторхинолонам, сообщили Нигерия и Кения [15–17].

Есть также сообщения об устойчивости холерного вибриона *Vibrio cholerae* O1 из Анголы к ампициллину, тетрациклину, доксициклину, триметоприму/сульфаметоксазолу, налидиксовой кислоте и хлорамфениколу [18].

В июле 2023 г. в Республике Конго вновь произошла крупная вспышка ОКИ. Так, 17.07.2023 Министерство здравоохранения и народонаселения Республики Конго объявило о вспышке гастроэнтерита, предположительно вызванной тремя инфекциями: брюшным тифом, шигеллезом и холерой, – с эпицентром в г. Долизи (рис. 1) [19]. Информация о сложившейся ситуации была представлена на встрече на высшем уровне во время форума Россия – Африка (27–28 июля 2023 г., Санкт-Петербург). Далее, во исполнение поручения Правительства Российской Федерации, с целью оказания практического и научно-методического содействия конголезским партнерам, Руководством Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) в Республику Конго была направлена бригада сотрудников вместе с необходимым оборудованием, реагентами и средствами индивидуальной защиты. Через 48 часов первая группа специалистов (эпидемиологи и инфекционисты) прибыла на территорию страны и приступила к выполнению распоряжения руководства. После достижения договоренностей с Министерством здравоохранения и народонаселения Республики Конго была начата активная совместная работа инфекционистов и эпидемиологов Роспотребнадзора и их конголезских коллег в г. Долизи.

Цель статьи – анализ результатов совместной работы российских и конголезских специалистов по расшифровке этиологии и причин возникновения вспышки ОКИ в Республике Конго летом 2023 г.

Эпидемиологическая обстановка до приезда специалистов Роспотребнадзора расценивалась как напряженная. С 28 июня по 29 июля 2023 г. в пяти департаментах страны было зарегистрировано в общей сложности 1689 случаев кишечных инфекций с 37 смертельными исходами (летальность состави-

ла 2,2 %), из них 919 – с подозрением на шигеллез, 705 – брюшной тиф и 65 – холеру. Город Долизи являлся эпицентром вспышки, в котором, по данным Африканского отделения ВОЗ, по всем трем инфекциям зарегистрировано в общей сложности 2178 подозрительных случаев (91,2 % всех заболевших), в том числе 33 случая смерти (коэффициент летальности – 1,5 %) [20].

В начале работы российских специалистов установлено, что медицинская помощь населению с ОКИ в г. Долизи проводилась в большинстве случаев в Генеральном госпитале г. Долизи (Hôpital général de Dolisi) (250 коек, из них 20 – инфекционного профиля) и Референс-госпитале (Reference) (150 коек). Часть больных самостоятельно обращались за помощью в медицинские учреждения г. Пуэнт-Нуар.

При анализе текущей вспышки ОКИ и на основании информации, полученной от сотрудников Департамента здравоохранения провинции Ниари, установлено, что заболеваемость населения регистрируется в течение всего года. Показано, что в феврале – июле 2022 г. выявлено в среднем 8,2 случая заболеваний в день, а в августе – октябре – уже 21,7 (рост в 2,6 раза). До июля 2023 г. число больных с диагнозом «сальмонеллез» оставалось на уровне 36,4 случая в день, причем четких данных, о каких именно инфекциях, вызванных бактериями рода *Salmonella* spp., шла речь, получить не удалось. Скорее всего, подавляющее большинство ОКИ проходили по статистике под термином «сальмонеллез», несмотря на отсутствие во многих случаях лабораторного подтверждения, и под этим диагнозом мог подразумеваться как сальмонеллез, так и брюшной тиф. Достоверных сведений о проведении эпидемиологического расследования также не было. С конца июня 2023 г. начался рост ОКИ. Число больных на пике заболеваемости (23.07.2023) составило 173 человека (рис. 2).

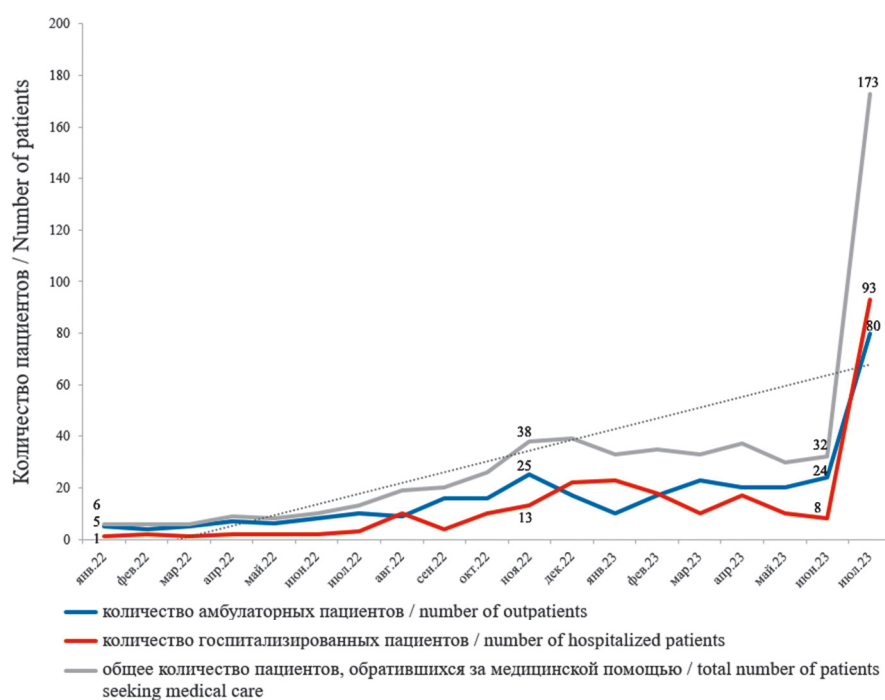


Рис. 2. Динамика заболеваемости ОКИ лиц, обратившихся в медицинские учреждения г. Долизи и Пуэнт-Нуар (2022 г. – 6 мес. 2023 г.)

Fig. 2. The dynamics of intestinal infections incidence among persons who applied to medical institutions in Dolisi and Pointe-Noire (2022 – 6 months of 2023)

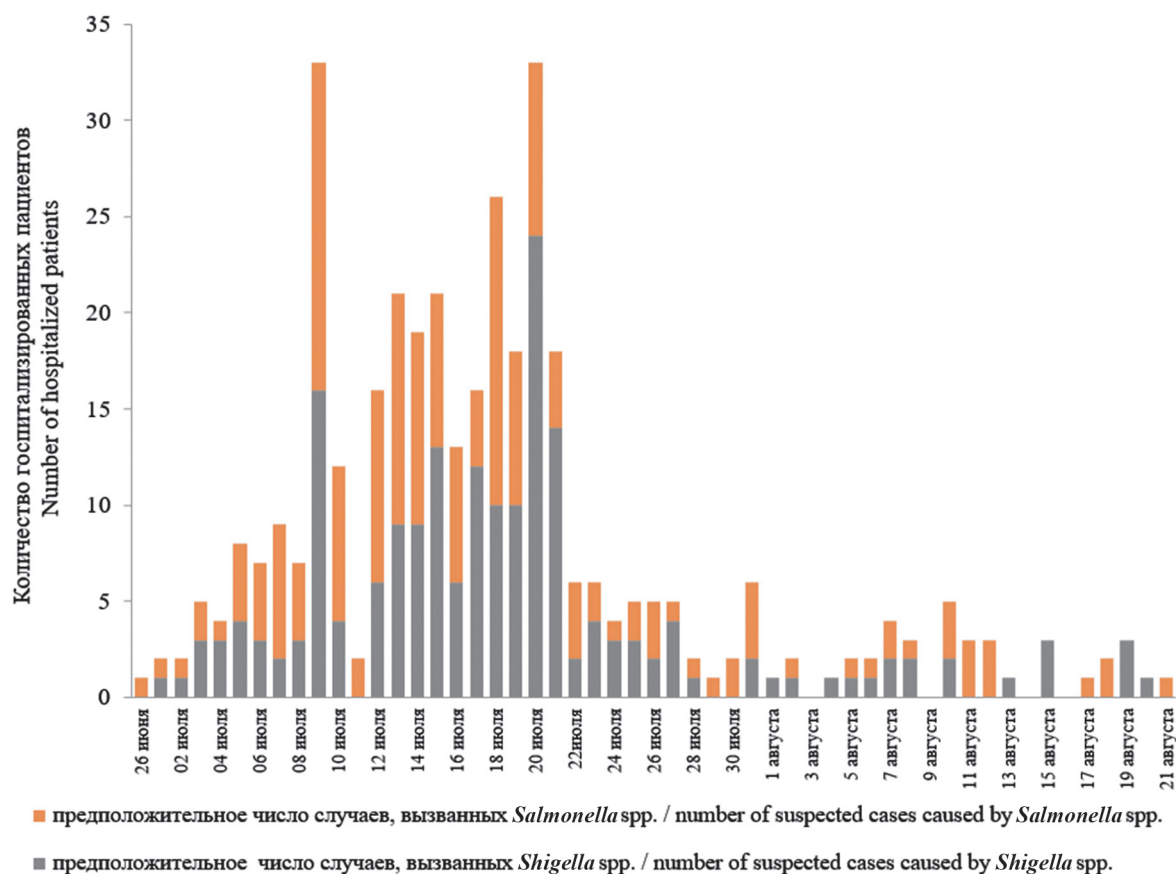


Рис. 3. Динамика количества госпитализированных в стационары г. Долизи (июнь – август 2023 г.)

Fig. 3. Dynamics of the number of persons hospitalized into hospitals in Dolisie (June – August, 2023)

При анализе данных о текущей вспышке, предоставленных отделом статистики Департамента здравоохранения провинции Ниари, установлено, что первый больной с диагнозом «сальмонеллез» госпитализирован 26 июня 2023 г. Всего с 26 июня по 21 августа 2023 г. медицинскую помощь получили 373 пациента с диагнозами «сальмонеллез» и «шигеллез». Следует отметить, что диагноз «шигеллез» также ставился на основании клинической картины (тенезмы, проявления колита, гемоколита и др.) (рис. 3). Максимальное количество госпитализированных лиц отмечено с 9 по 21 июля – 66,5 %. Количество заболевших мужчин и женщин было практически равным (48,5 и 51,5 % соответственно). При опросе медицинского персонала, больных и изучении историй болезни в госпиталях г. Долизи и Пуэнт-Нуар случаев подозрения на заболевание холерой не выявлено.

В эпидемический процесс были вовлечены все возрастные группы населения г. Долизи. Часть заболевших лиц составляли дети. Всего проходили лечение в стационарах 164 ребенка в возрасте 2–16 лет (43,9 % от общего числа госпитализированных), при этом доля пациентов возрастной группы 6–16 лет составляла 28,4 % (рис. 4).

Данная вспышка характеризовалась большим количеством случаев внутрибольничного заражения, в том числе и среди медицинских работников,

что свидетельствует в пользу тифо-паратифозных заболеваний, являющихся исключительно антропонозными из всех инфекций, вызванных бактериями рода *Salmonella* spp. Скорее всего, нозокомиальные случаи заражения происходили на фоне нарушений противоэпидемического режима в госпиталях (несоблюдение потоков движения больных и персонала, размещение в палатах одновременно больных с инфекционной и неинфекционной патологией, допуск в инфекционные отделения лиц, не связан-

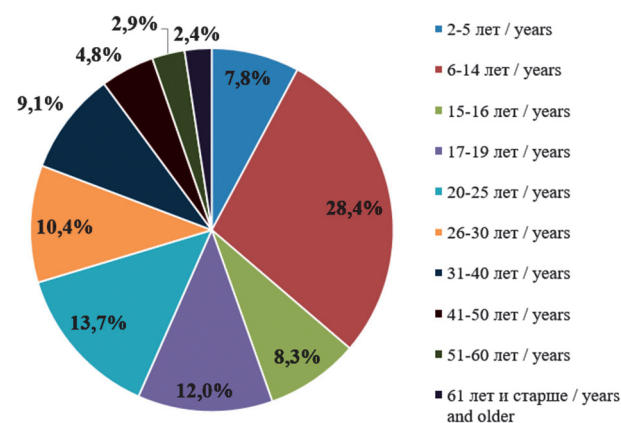


Рис. 4. Распределение пациентов, госпитализированных в медицинские учреждения г. Долизи, в соответствии с возрастом

Fig. 4. Distribution of patients admitted to medical institutions in Dolisie by age

ных с оказанием медицинской помощи, отсутствие централизованного питания, нарушения дезинфекционного режима), что установлено российскими специалистами во время очной оценки соблюдения требований биологической безопасности при работе с инфекционными больными.

Общая летальность среди госпитализированных взрослых составила 7,8 %, среди детей – 9,0 %. У умерших пациентов чаще всего непосредственными причинами смерти были перитонит (55,2 %) и острая анемия, обусловленная кишечным кровотечением (31 %), которые являются специфическими осложнениями брюшного тифа. Гибель пациентов после оперативного вмешательства отмечалась в 34,5 % случаев. Позднее обращение больных за медицинской помощью (через 2 недели от начала заболевания госпитализировано 29,8 % больных, через 3 недели и более – 10,2 %) могло стать одной из причин создавшейся ситуации.

Всем госпитализированным больным выполнялись общеклиническое исследование крови, скрининговое паразитологическое исследование на малярию, а пациентам с клиникой острой кишечной непроходимости – обзорное рентгенологическое исследование органов брюшной полости (по возможности).

Часть клинического материала от больных направлялась в Исследовательскую лабораторию г. Браззавиль, где, по утверждению сотрудников данного учреждения, в 10–15 % случаев были выделены бактерии групп *Salmonella* spp., *Shigella* spp. Следует отметить, что информация о результатах прове-

денных исследований из лаборатории в столице в медицинские учреждения г. Долизи и Пуэнт-Нуар поступала с задержкой, иногда до 20 дней, нередко отсутствовала обратная связь, в результате чего диагноз в большинстве случаев базировался только на клинической картине.

После осмотра больных в госпиталях г. Долизи российскими специалистами определены основные симптомокомплексы, преобладающие у пациентов:

- лихорадка + гемоколит (как правило, среди пациентов детского возраста) (рис. 5);
- лихорадка + клиника острой кишечной непроходимости (появлялась через 2–3 дня после клинического улучшения);
- лихорадка + боль в животе;
- лихорадка + кишечное кровотечение.

В некоторых случаях как микст-инфекция наблюдалась малярия.

У всех осмотренных пациентов основные клинические признаки холеры, такие как энтеритоподобный стул и обезвоживание, отсутствовали.

До определения этиологии заболевания всем пациентам с лихорадкой на амбулаторном этапе эмпирически назначался противомаларийный препарат артемизинин и ингибитор нейраминидазы вируса гриппа осельтамивир. Добиться положительной динамики у больных на фоне этой терапии в подавляющем большинстве случаев не удавалось. Антибактериальная терапия назначалась только спустя 5–7 дней, на фоне отсутствия клинического улучшения пациентов от ранее назначенного лечения.

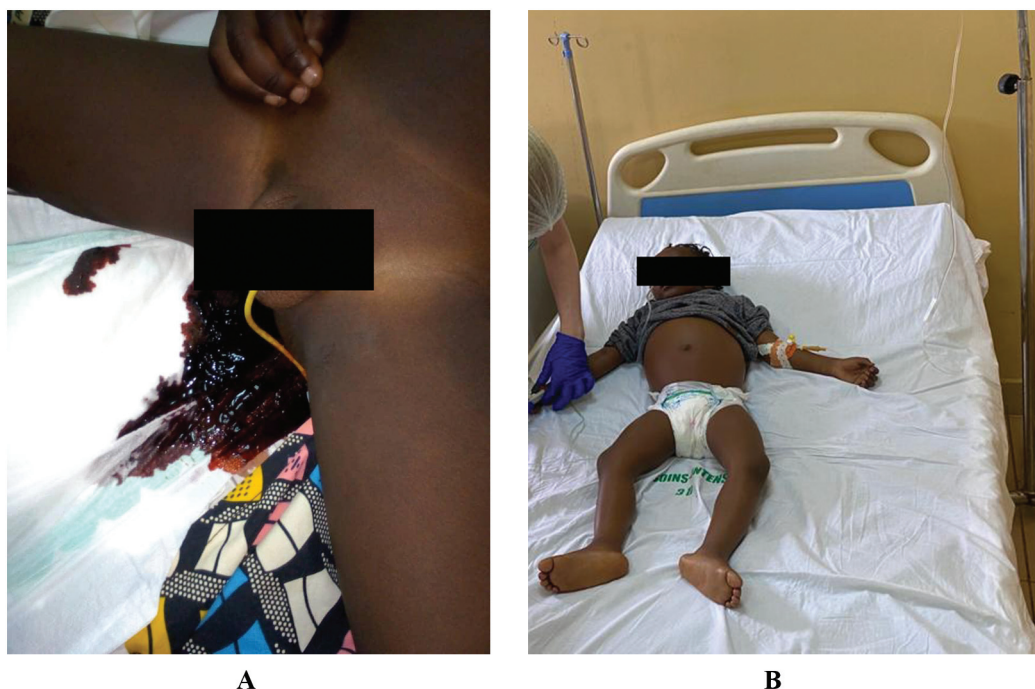


Рис. 5. Примеры тяжелого течения ОКИ у детей-пациентов госпиталей г. Долизи:

А – гемоколит у ребенка с шигеллезом; В – ребенок с тяжелой формой брюшного тифа, осложненной перфорацией тонкого кишечника (фото сделаны после получения согласия родителей [законных представителей] несовершеннолетних пациентов)

Fig. 5. Examples of severe acute intestinal infections in child patients of hospitals in Dolisie:

А – hemocolitis in a child with shigellosis; В – a child with a severe form of typhoid fever, complicated by perforation of the small intestine (photos were taken after obtaining the consent of the parents [legal representatives] of minor patients)

В начале вспышки, в конце июня и в первой половине июля 2023 г., амбулаторно и в стационаре обычно применяли амоксициллин, но существенно положительного эффекта от этого препарата также получить не удалось. Тактика терапии была изменена на комбинированное назначение других антибактериальных препаратов, также без лабораторного подтверждения этиологии заболевания и проведения антибиотикограммы. Антибиотикотерапия обычно состояла из двух курсов. Первый курс включал комбинацию 2–3 препаратов (левофлоксацин + цефтриаксон +/- метронидазол), второй обычно состоял из азитромицина. Следует отметить, что левофлоксацин назначался не только взрослым, но и детям любого возраста. Такая тактика терапии и комбинация антибактериальных препаратов была выбрана в связи с отсутствием эффекта в начале вспышки от применения амоксициллина. Ципрофлоксацин не применялся, так как при выделении *S. Typhi* у пациентов ранее, до текущего подъема заболеваемости ОКИ, была обнаружена резистентность к данному препарату. Схема с включением метронидазола применялась у всех пациентов с наличием клиники перитонита и перфорации кишечника.

При подтверждении острой хирургической патологии (также чаще всего на основании клинической картины) проводилось оперативное лечение. Объем хирургического вмешательства заключался в ушивании прободных язв, санации брюшной полости или резекции фрагмента тонкой кишки с множеством перфоративных язв с последующим формированием илеостомы. В большинстве случаев у прооперированных больных интраоперационно зафиксировано наличие перфораций с формированием межпетель-

ных абсцессов и множественных мелких язв в тонком и толстом отделах кишечника (рис. 6).

Оперативное лечение в г. Долизи проводилось только на территории Генерального госпиталя, где имелись три операционных зала, один из которых был полностью определен для оказания хирургического пособия пациентам во время вспышки. В связи с этим все тяжелые пациенты госпитализировались только в данное лечебное учреждение, что усиливало и так большую нагрузку на медицинский персонал, а также создавало дополнительные условия для нарушения противоэпидемического режима. В частности, в переоборудованных под палаты интенсивной терапии помещениях послеоперационные пациенты находились вместе с родственниками, обеспечивающими уход без соблюдения правил посещения больных. Данные обстоятельства установлены специалистами Роспотребнадзора и устранены персоналом госпиталя после получения соответствующих рекомендаций.

В Референс-госпиталь поступали в основном взрослые и дети со среднетяжелыми и легкими формами заболевания. При возникновении острой хирургической патологии некоторые пациенты оперировались на месте; если состояние больных позволяло, они транспортировались для оперативного лечения в Генеральный госпиталь г. Долизи.

Для оценки имеющихся возможностей назначения антибактериальной и патогенетической терапии российскими специалистами проведена ревизия аптечных пунктов госпиталей, недостатка в лечебных препаратах не обнаружено. В аптеках больниц в полном объеме находился ряд лекарственных препаратов: левофлоксацин, ципрофлоксацин, азитромицин,

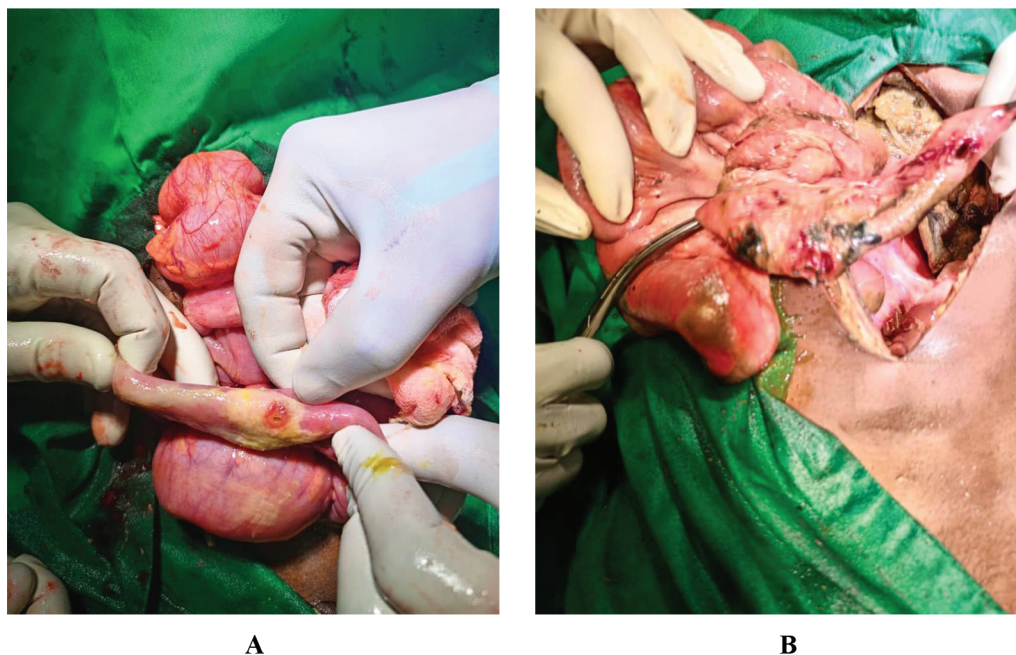


Рис. 6. Межпетельные абсцессы (А) и множественные язвы (В) в кишечнике, выявленные интраоперационно (фото предоставлено сотрудниками госпиталя г. Долизи)

Fig. 6. Inter-loop abscesses (A) and multiple ulcers (B) in the intestine, identified intraoperatively (photo courtesy of Dolisie Hospital staff)

цефтриаксон, амоксициллин, цефотаксим, метронидазол, солевые растворы (раствор Рингера, гелофузин), парацетамол для инфузий, а также противомаларийные препараты.

После анализа полученной информации разработаны рекомендации по ведению пациентов с брюшным тифом и шигеллезом на основе принципов рациональной антибиотикотерапии. По литературным данным, в последние годы отмечается быстрое развитие резистентности или низкая чувствительность *S. Typhi* к фторхинолонам [15–17]. Первоначально, до получения результатов лабораторных исследований, инфекционистами Роспотребнадзора было рекомендовано не использовать данную группу препаратов в качестве стартовой антибактериальной терапии всем без исключения пациентам. На начальном этапе лечения у взрослых и детей, до получения результатов антибиотикограммы, рекомендована терапия цефалоспоридами 2–3-го поколения, при среднетяжелых и тяжелых формах – в комбинации с азитромицином и метронидазолом. В связи с большим числом случаев заболевания, сходных по клиническим данным с осложненными формами брюшного тифа, выписка из стационара рекомендовалась только после завершения курса антибактериальной терапии и выполнения хотя бы одного контрольного лабораторного исследования кала на *S. Typhi* не ранее, чем через 2 дня после завершения курса терапии (или через 5 дней после нормализации температуры). В рекомендациях были отражены риски развития осложненных форм заболевания в случае несоблюдения механически и химически щадящей диеты, полупостельного режима до 11–12-го дня болезни, который в обязательном порядке должен быть назначен больным. Также сделаны замечания по медицинской сортировке и когортной изоляции больных, недопущению свободного доступа в палаты родственников, надлежащему использованию средств индивидуальной защиты, соблюдению гигиены рук как медработниками, так и самими пациентами, применения для питья только кипяченой или бутилированной воды. Рекомендации представлены в Министерство здравоохранения и народонаселения Республики Конго, Департамент здравоохранения провинции Ниари, а также обсуждены на семинаре для медицинского персонала двух госпиталей г. Долизи.

При проведении эпидемиологического расследования рассматривались версии о том, что подъем заболеваемости ОКИ (сальмонеллез, шигеллез и, предположительно, холера) произошел после ежегодных заключительных экзаменов в школах г. Долизи, где было отмечено большое скопление детей различных возрастных групп. Данное предположение получило подтверждение при совместном санитарно-эпидемиологическом обследовании со специалистами Департамента здравоохранения провинции Ниари ряда образовательных учреждений города. Установлено, что отсутствие централизованного питания, безопасного и качественного водо-

снабжения, условий для мытья рук, оборудованных соответствующим образом санузлов стало фактором для распространения кишечных инфекций.

При рассмотрении сложившейся эпидемиологической ситуации определены территории, на которых имел место высокий уровень заболеваемости. По данным Департамента здравоохранения, к 20 июля случаи ОКИ были зарегистрированы во всех 28 административных районах города, наиболее высокий уровень заболеваемости отмечался в двух из них – Баконго и Лисанга (21 % от всех зарегистрированных случаев) [21], где как раз и расположены большие государственные школы, в которых проводились ежегодные выпускные экзамены.

Группой специалистов Роспотребнадзора при оценке санитарно-гигиенического состояния территории г. Долизи установлено, что для данного населенного пункта актуальны проблемы с чистой питьевой водой, невысокий уровень санитарных условий (застой сточных вод, дворные туалеты, мусор), которые являются факторами, способствующими водному пути передачи кишечных инфекций. Кроме того, по территории района Баконго протекает река Локо, вода которой используется населением для хозяйственно-бытовых нужд (полив огородов, стирка белья, мытье). Во время сезона дождей увеличивающееся количество осадков уносит все стоки в открытые водоемы, повышая риск загрязнения источников водоснабжения. Текущая вспышка произошла после обильного выпадения осадков с марта по май. Первый случай заболевания в г. Долизи зарегистрирован в конце июня, т.е. в пределах инкубационного периода брюшного тифа.

В первые дни работы специалистов проведена оценка санитарно-гигиенического состояния этих районов с отбором проб воды открытых водоемов. Опрос пациентов показал, что некоторые больные использовали для питья небезопасную в эпидемиологическом отношении воду, например дождевую.

При сильной изношенности городской системы водоснабжения г. Долизи последнее лабораторное исследование воды по санитарно-бактериологическим показателям проведено 10 февраля 2023 г., в разгар вспышки ОКИ определение количества индикаторных микроорганизмов в пробах воды не проводилось.

Для подтверждения характера вспышки специалистами Роспотребнадзора организован ежедневный мониторинг эпидемиологически значимых городских объектов: вода открытых водоемов с учетом особенностей местного рельефа (крутые и замусоренные склоны, труднодоступные места с густой растительностью, заиленные водоемы), сточные воды, помещения Центрального рынка, стихийные точки питания.

Всего за время работы определены и осмотрены 38 точек для сбора воды из открытых водоемов и источников централизованного водоснабжения (водозаборные и водоразборные станции, резервуар для хранения запасов воды, колодцы, водоемы для

полива огородов и разведения рыбы, сточные воды). Для всех точек определены географические координаты. Совместно с представителями Департамента здравоохранения провинции Ниари на территории Центрального городского рынка проведена закупка пищевых продуктов, редко подвергающихся термической обработке (зелень и овощи), готовой продукции, а также взяты смывы с инвентаря для приготовления пищи, столовых приборов, посуды и рук персонала в несанкционированных точках питания в центральных районах города. Но даже несмотря на присутствие сотрудников органов местного здравоохранения, в некоторых наиболее эпидемически значимых местах собрать пробы не удалось, так как жители отказывались пускать специалистов в частные владения, не разрешали доступ к источникам водоснабжения, но наличие в семье больных с признаками ОКИ не отрицали.

Все пробы исследованы методом ПЦР с целью выявления генетического материала возбудителей холеры и ОКИ бактериальной и вирусной природы, а также подвергнуты бактериологическому анализу. Диагностическая работа велась в помещениях Генерального госпиталя г. Долизи на базе организованной лаборатории, для чего использовались наборы реагентов «АмплиСенс® *Vibrio cholerae*-FL», «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL», «АмплиСенс® *Salmonella typhi*-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Бактериологические исследования проводились с применением жидких и твердых питательных сред российского производства.

Всего в рамках данной работы собрано и исследовано 64 пробы из объектов окружающей среды и 82 образца клинического материала от больных из Генерального и Референс-госпиталя (г. Долизи) и госпиталя им. А. Сисе (г. Пуэнт-Нуар), а также 8 проб (предположительно, фекалии и культуральные взвеси) и 9 бактериологических культур из лаборатории Института общественного здравоохранения (г. Браззавиль) и Генерального госпиталя г. Долизи соответственно.

При исследовании бактериологическим и молекулярно-генетическим методами патогенные микроорганизмы в материале из объектов окружающей среды не обнаружены. В 22 пробах клинического материала от 18 пациентов, находящихся на лечении в госпиталях, методом ПЦР выявлены маркеры возбудителей ОКИ бактериальной и вирусной природы, из которых: ДНК *Salmonella* spp. – в 15 случаях и РНК ротавируса группы А – в 1 случае; ДНК *Shigella* spp. – в 2, ДНК *Campylobacter* spp. – в 1; из проб, поступивших из лаборатории Института общественного здравоохранения г. Браззавиль, ДНК *Salmonella* spp. – в 1 пробе фекалий и 1 пробе культуральной взвеси. Во всех случаях получен отрицательный результат на *Vibrio cholerae*.

За время работы выделено и идентифицировано 8 штаммов *Salmonella enterica* serovar Typhi из

ректальных мазков, проб фекалий, перитонеальной жидкости, кишечного содержимого. Выявлена чувствительность выделенных штаммов *S. enterica* serovar Typhi к фторхинолонам, цефалоспорином и карбапенемам и устойчивость к бета-лактамам антибиотикам (аминопенициллинам, в том числе ингибиторзащищенным) и нирофурантоину.

На основании проведенных осмотров в динамике и полученных результатов бактериологических исследований, выполненных в лаборатории сотрудниками Роспотребнадзора, скорректированы схемы антибактериальной и патогенетической терапии в зависимости от тяжести течения. Учитывая полученные результаты антибиотикограммы *S. enterica* serovar Typhi, рекомендована стартовая терапия легких и среднетяжелых форм брюшного тифа у взрослых, состоящая из цефалоспоринов 2–3-го поколения в суточной дозировке 2 г в сутки, в тяжелых случаях рекомендовано применение ципрофлоксацина 800 мг в сутки внутривенно капельно 10–14 дней (при развитии хирургических осложнений с метронидазолом), детям при легких и среднетяжелых формах – цефалоспорины 2–3-го поколения (цефотаксим 200 мг/кг 2 раза в день или цефтриаксон 80–100 мг/кг в день), при тяжелых формах – в комбинации с азитромицином 20 мг/кг в сутки.

В результате совместной работы российских и конголезских специалистов установлены следующие факты:

- подъем заболеваемости кишечными инфекциями в г. Долизи обусловлен преимущественно возбудителями брюшного тифа и дизентерии, в качестве сочетанной патологии нередко выступала тропическая малярия. Случаев заболевания холерой не выявлено;

- сочетание проявлений эпидемического процесса свидетельствует о водном характере данной вспышки. Активной передаче возбудителя способствовали проблемы водоснабжения и очистки г. Долизи, бытовая неблагоустроенность, низкая осведомленность населения о профилактике;

- пути передачи: водный (первичный), контактно-бытовой (вторичный, внутрисемейный), нельзя исключить также пищевой;

- среди госпитализированных пациентов преобладали тяжелые и осложненные формы брюшного тифа и шигеллеза (более 50 % всех госпитализаций);

- зафиксировано позднее обращение за медицинской помощью пациентов (через 2 недели от начала заболевания госпитализировано 29,8 % больных, через 3 недели и более – 10,2 %);

- самостоятельное, неконтролируемое применение антибактериальных препаратов пациентами (преимущественно ампициллина) без рекомендации врача способствовало возникновению резистентности возбудителей к применяемым препаратам, более длительному бактериовыделению и последующему распространению вспышки;

– применяемые в начале схемы антибактериальной терапии обладали малой эффективностью, так как отсутствовала возможность лабораторного подтверждения диагноза с определением чувствительности к антибиотикам;

– массовое количество поступающих больных с моноклиникой и отсутствие их надлежащей сортировки, свободное посещение больных, находящихся в палатах терапевтического профиля и в отделении интенсивной терапии, приводило к возникновению внутрибольничного инфицирования, а также распространению инфекции среди населения;

– последующее распространение инфекции, а также развитие такого большого процента осложнений также связано с отсутствием контрольного бактериологического исследования и выпиской пациентов по клиническому улучшению, без соблюдения лечебно-охранительного режима и надлежащих схем приема антибиотиков.

Российскими специалистами разработаны и представлены в Департамент здравоохранения провинции Ниари рекомендации по оптимизации противоэпидемических и лечебных мероприятий с учетом результатов анализа причин возникновения и развития вспышки, реализация которых привела к ее локализации и ликвидации.

При повторных посещениях госпитальных учреждений отмечено усиление противоэпидемического режима, соблюдение когортной изоляции пациентов (в зависимости от предполагаемой нозологии), появление дезинфектантов в необходимом объеме во всех стационарах и надлежащее их использование. Во время пребывания на территории Республики Конго неоднократно проводились совещания с представителями Министерства здравоохранения и народонаселения, санитарной службы, главными врачами госпиталей. Достигнута договоренность о пересмотре протоколов ведения пациентов с брюшным тифом, шигеллезами и другими бактериальными кишечными инфекциями на основании результатов бактериологических исследований с определением чувствительности микроорганизмов к применяемым антибиотикам. За последнюю неделю работы специалистов Роспотребнадзора число госпитализаций больных с острыми кишечными инфекциями уменьшилось до 1–3 в сутки, по сравнению с началом мероприятий, когда регистрировалось до 32 случаев в день.

Таким образом, противоэпидемические мероприятия, проводимые в г. Долизи и провинции Ниари, с начала вспышки и в дальнейшем, с учетом рекомендаций специалистов Роспотребнадзора, уточнение этиологии заболевания с помощью молекулярно-генетического и бактериологического методов исследования, изменение тактики ведения больных с переориентацией на раннее назначение антибактериальной терапии с учетом установленной чувствительности микрофлоры к назначаемым препаратам и в зависимости от этиологического агента

и тяжести заболевания, определение правил выписки пациентов на основании микробиологического контроля за эффективностью лечения привели к локализации и последующей ликвидации вспышки ОКИ в Республике Конго, вызванной преимущественно возбудителями брюшного тифа и шигеллеза.

Этапы организации и проведения совместной работы, а также результаты лабораторных исследований клинического и биологического материала, полученного во время пребывания специалистов Роспотребнадзора в Республике Конго, более детально будут отражены в последующих публикациях.

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. Осмотр, опрос, забор биологического материала от больных проводились с их информированного согласия. Фото несовершеннолетних пациентов сделаны после получения согласия их родителей (законных представителей).

Благодарность. Авторский коллектив выражает благодарность за помощь в организации работы руководству и сотрудникам Министерства здравоохранения и народонаселения Республики Конго, а также медицинских учреждений г. Долизи, Пуэнт-Нуар и Браззавиль.

References / Список литературы

1. Burchard G.D., Grobusch M.P. Chapter 7. Central Africa. In: Petersen E., Chen L.H., Schlagenhauf-Lawlor P., editors. *Infectious Diseases: A Geographic Guide*. 2nd ed. John Wiley & Sons Inc.; 2017. P. 78–92.
2. Mikounou Louya V., Vouvongui C., Koukouikila-Koussounda F., Veas F., Kobawila S.C., Ntoumi F. Molecular characterization of norovirus infection responsible for acute diarrhea in Congolese hospitalized children under five years old in Brazzaville, Republic of Congo. *Int. J. Infect. Dis.* 2019; 88:41–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.07.034.
3. Nguekeng Tsague B., Mikounou Louya V., Ntoumi F., Adefoju A., Vouvongui C.J., Peko S.M., Abena A.A. Occurrence of human astrovirus associated with gastroenteritis among Congolese children in Brazzaville, Republic of Congo. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 95:142–7. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.056.
4. WHO. Health data overview for the Republic of the Congo. (Cited 22 Jan 2024). [Internet]. Available from: <https://data.who.int/countries/178>.
5. The World Bank. Congo, Rep. (Cited 22 Jan 2024). [Internet]. Available from: <https://data.worldbank.org/country/congo-rep?view=chart>.
6. Assounga A.G., Assambo-Kieli C., Mafoua A., Moyon G., Nzingoula S. Etiology and outcome of acute renal failure in children in Congo-Brazzaville. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2000; 11(1):40–3.
7. Brainard J., D'hondt R., Ali E., Van den Bergh R., De Weggheleire A., Baudot Y., Patigny F., Lambert V., Zachariah R., Maes P., Kuma-Kuma Kenge D., Hunter P.R. Typhoid fever outbreak in the Democratic Republic of Congo: Case control and ecological study. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(10):e0006795. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006795.
8. Azmatullah A., Qamar F.N., Thaver D., Zaidi A.K., Bhutta Z.A. Systematic review of the global epidemiology, clinical and laboratory profile of enteric fever. *J. Glob. Health.* 2015; 5(2):020407. DOI: 10.7189/jogh.05.020407.
9. Wain J., Hosoglu S. The laboratory diagnosis of enteric fever. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2008; 2(6):421–5.
10. Wong V.K., Baker S., Pickard D.J., Parkhill J., Page A.J., Feasey N.A., Kingsley R.A., Thomson N.R., Keane J.A., Weill F.X., Edwards D.J., Hawkey J., Harris S.R., Mather A.E., Cain A.K., Hadfield J., Hart P.J., Thieu N.T., Klemm E.J., Glinos D.A.,

- Breiman R.F., Watson C.H., Kariuki S., Gordon M.A., Heyderman R.S., Okoro C., Jacobs J., Lunguya O., Edmunds W.J., Msefula C., Chabalgoity J.A., Kama M., Jenkins K., Dutta S., Marks F., Campos J., Thompson C., Obaro S., MacLennan C.A., Dolecek C., Keddy K.H., Smith A.M., Parry C.M., Karkey A., Mulholland E.K., Campbell J.I., Dongol S., Basnyat B., Dufour M., Bandaranayake D., Naseri T.T., Singh S.P., Hattai M., Newton P., Onsare R.S., Isaia L., Dance D., Davong V., Thwaites G., Wijedoru L., Crump J.A., De Pinna E., Nair S., Nilles E.J., Thanh D.P., Turner P., Soeng S., Valcanis M., Powling J., Dimovski K., Hogg G., Farrar J., Holt K.E., Dougan G. Phylogeographical analysis of the dominant multidrug-resistant H58 clade of *Salmonella* Typhi identifies inter- and intra-continental transmission events. *Nat. Genet.* 2015; 47(6):632–9. DOI: 10.1038/ng.3281.
11. ReliefWeb. 04 Subject: PRO/EDR> Cholera, diarrhea & dysentery update (19): Africa Archive Number: 20170504.5012967. (Cited 29 Oct 2023). [Internet]. Available from: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/WCA%20Cholera_Update_W14.pdf.
12. Nkala O. Cholera outbreaks haunt Central and West Africa. (Cited 22 Jan 2024). [Internet]. Available from: <https://outbreaknewstoday.com/cholera-outbreaks-haunt-central-west-africa-59418/>.
13. Kevin N.H., Feng L.J. Health challenges and environmental problems of the city of Pointe-Noire, Republic of Congo. *J. Stud. Soc. Sci.* 2017; 16(2):105–26.
14. Barkume C., Date K., Saha S.K., Qamar F.N., Sur D., Andrews J.R., Luby S.P., Khan M.I., Freeman A., Yousafzai M.T., Garrett D. Phase I of the Surveillance for Enteric Fever in Asia Project (SEAP): An overview and lessons learned. *J. Infect. Dis.* 2018; 218(suppl. 4):S188–S194. DOI: 10.1093/infdis/jiy522.
15. Britto C.D., Wong V.K., Dougan G., Pollard A.J. A systematic review of antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhi, the etiological agent of typhoid. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12(10):e0006779. DOI: 10.1371/journal.pntd.0006779.
16. Al-Emran H.M., Eibach D., Krumkamp R., Ali M., Baker S., Biggs H.M., Bjerregaard-Andersen M., Breiman R.F., Clemens J.D., Crump J.A., Cruz Espinoza L.M., Deerin J., Dekker D.M., Gassama Sow A., Hertz J.T., Im J., Ibrango S., von Kalckreuth V., Kabore L.P., Konings F., Løfberg S.V., Meyer C.G., Mintz E.D., Montgomery J.M., Olack B., Pak G.D., Panzner U., Park S.E., Razafindrabe J.L., Rabezanahary H., Rakotondrainiarivelo J.P., Rakotozandrindrainy R., Raminosoa T.M., Schütt-Gerowitt H., Sampo E., Soura A.B., Tall A., Warren M., Wierzbica T.F., May J., Marks F. A multicountry molecular analysis of *Salmonella enterica* serovar Typhi with reduced susceptibility to ciprofloxacin in Sub-Saharan Africa. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 Suppl. 1:S42–6. DOI: 10.1093/cid/civ788.
17. International Typhoid Consortium; Wong V.K., Holt K.E., Okoro C., Baker S., Pickard D.J., Marks F., Page A.J., Olanipekun G., Munir H., Alter R., Fey P.D., Feasey N.A., Weill F.-X., Le Hello S., Hart P.J., Kariuki S., Breiman R.F., Gordon M.A., Heyderman R.S., Jacobs J., Lunguya O., Msefula C., MacLennan C.A., Keddy K.H., Smith A.M., Onsare R.S., De Pinna E., Nair S., Amos B., Dougan G., Obaro S. Molecular surveillance identifies multiple transmissions of typhoid in West Africa. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(9):e0004781. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004781.
18. Vlieghe E., Phoba M.F., Tamfun J.J., Jacobs J. Antibiotic resistance among bacterial pathogens in Central Africa: a review of the published literature between 1955 and 2008. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009; 34(4):295–303. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.04.015.
19. WHO. Disease Outbreak News. Suspected triple outbreak of typhoid fever, shigellosis and cholera – Congo 23 September 2023. (Cited 22 Jan 2024). [Internet]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON488>.
20. WHO. Weekly bulletin on outbreaks and other emergencies. Week 30: 24–30 July 2023. (Cited 22 Jan 2024). [Internet]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/372200/OEW30-2430072023.pdf>.
21. SITREP N° 03 DU 19 au 20 JUILLET 2023 Epidémies de Choléra, Shigellose et Salmonellose à Dolisie, département du Niari. (Cited 22 Jan 2024). [Internet]. Available from: <https://sante.gouv.cg/sitrep-n-03-du-19-au-20-juillet-2023-epidemies-de-cholera-shigellose-et-salmonellose/>.

Authors:

Pshenichnaya N.Yu., Gopatsa G.V. Central Research Institute of Epidemiology, 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russian Federation. E-mail: crie@pcr.ru.

Naidenova E.V., Dmitrieva L.N., Portenko S.A., Kutyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Kuznetsova D.A., Evteev A.V., Tushinsky A.A. Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute. 117/40, M. Gor’kogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: plague@aaanet.ru.

Obissa N., Mobousse Misse J.-C. Ministry of Health and Population of the Republic of the Congo. Brazzaville, Republic of the Congo.

Mpompolo M. Dolisie General Hospital. Dolisie, Republic of the Congo.

Elenga-Bongo Sh.L. Adolphe Cissé General Hospital. Pointe Noire, Republic of the Congo.

Inana M. Department of Health of Niari Province. Dolisie, Republic of the Congo.

Smolensky V.Yu. Federal Service for Surveillance on Consumers’ Rights Protection and Human Well-being. 18, Bld. 5 and 7, Vadkovsky Lane, Moscow, 127994, Russian Federation.

Об авторах:

Пишеничная Н.Ю., Гонаца Г.В. Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии. Российская Федерация, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. E-mail: crie@pcr.ru.

Найденова Е.В., Дмитриева Л.Н., Портенко С.А., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Кузнецова Д.А., Евтеев А.В., Тушинский А.А. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40. E-mail: plague@aaanet.ru.

Обисса Н., Мобуссе Миссе Ж.-С. Министерство здравоохранения и народонаселения Республики Конго. Республика Конго, Браззавиль.

Мпмполо М. Генеральный госпиталь г. Долизи. Республика Конго, Долизи.

Эленга-Бонго Ш.Л. Генеральный госпиталь им. Адольфа Сисе. Республика Конго, Пуэнт-Нуар.

Инана М. Департамент здравоохранения провинции Ниари. Республика Конго, Долизи.

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

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-113-124

УДК 616.98:578.8(470)

Т.А. Савицкая¹, А.В. Иванова², А.А. Зубова², И.Д. Решетникова^{1,3}, Г.Ш. Исаева^{1,4}, В.А. Трифонов¹,
Ш.В. Магеррамов², К.С. Марцоха², Д.В. Транквилевский^{5,6}

**Хантавирусные болезни: обзор эпидемиологической ситуации в мире.
Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке
с почечным синдромом в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г.**

¹ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, Российская Федерация;

²ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация;

³ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Российская Федерация; ⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация; ⁵ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии», Москва, Российская Федерация;

⁶Институт дезинфектологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана», Москва, Российская Федерация

Дана характеристика эпидемиологической ситуации в странах мира по заболеваемости хантавирусными болезнями. Представлены результаты эпидемиологического анализа по заболеваемости геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в Российской Федерации в 2023 г. в разрезе федеральных округов и подготовлен прогноз на 2024 г. В 2023 г. в Российской Федерации зарегистрировано 5093 случая заболевания ГЛПС (3,47 на 100 тыс. населения). Заболеваемость отмечена в 7 из 8 федеральных округов страны. В возрастной структуре преобладали лица 30–59 лет (65,7 %); среди детей до 17 лет отмечено 247 случаев болезни. Доля мужского населения составила 70,3 %. Среди городского населения зарегистрировано 63,2 % от общего числа заболевших. Летальность зафиксирована на уровне 0,49 % – зарегистрировано 25 летальных исходов. По результатам анализа установлено снижение заболеваемости ГЛПС в России на 27,2 % по сравнению с показателями предыдущего года, однако данные эпизоотологического мониторинга и результаты лабораторного исследования полевого материала свидетельствуют о сохраняющейся напряженной ситуации в целом по стране. В ряде регионов прогнозируется высокий риск осложнения эпидемиологической обстановки (в основном в субъектах Приволжского и Центрального федеральных округов). Умеренные риски развития локальных осложнений эпидемиологической обстановки на уровне среднесрочной заболеваемости ожидаются в субъектах Северо-Западного, Уральского и Дальневосточного федеральных округов. Не исключены спорадические случаи заболевания на территории субъектов Южного федерального округа. Обострения ситуации по ГЛПС на территории Северо-Кавказского и Сибирского федеральных округов в 2024 г. не ожидается.

Ключевые слова: хантавирусная болезнь, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, эпидемиологический анализ, эпизоотологический мониторинг, профилактические мероприятия.

Корреспондирующий автор: Иванова Александра Васильевна, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Савицкая Т.А., Иванова А.В., Зубова А.А., Решетникова И.Д., Исаева Г.Ш., Трифонов В.А., Магеррамов Ш.В., Марцоха К.С., Транквилевский Д.В. Хантавирусные болезни: обзор эпидемиологической ситуации в мире. Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:113–124. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-113-124
Поступила 05.03.2024. Принята к публ. 11.03.2024.

T.A. Savitskaya¹, A.V. Ivanova², A.A. Zubova², I.D. Reshetnikova^{1,3}, G.Sh. Isaeva^{1,4}, V.A. Trifonov¹,
Sh.V. Magerramov², K.S. Martsokha², D.V. Trankvilevsky^{5,6}

**Hantavirus Infections: Review of the Epidemiological Situation around the World.
Analysis of the Epidemiological Situation on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome
in the Russian Federation in 2023 and Forecast of Its Development for 2024**

¹Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russian Federation;

²Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation;

³Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation;

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation;

⁵Federal Center of Hygiene and Epidemiology, Moscow, Russian Federation;

⁶Institute of Disinfectology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Moscow, Russian Federation

Abstract. The paper describes the epidemiological situation in the countries of the world in terms of the incidence of Hantavirus diseases. The results of an epidemiological analysis of the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the Russian Federation in 2023 by federal districts are presented and a forecast for 2024 is made. In 2023, 5 093 cases of HFRS were registered in the Russian Federation (3.47 per 100 thousand population). The incidence was reported in 7 out of 8 federal districts of the country. The age structure was dominated by people in the 30–59 age category (65.7 %); 247 cases of the disease were noted among children under 17 years of age. The proportion of the male population was 70.3 %. 63.2 % of the total number of cases was registered among the urban residents. The mortality rate was at the level of 0.49 % – 25 lethal outcomes. Analysis of the data has revealed a decrease in the incidence of HFRS in Russia by 27.2 % as compared to the previous year. However, the data from epizootiological monitoring and the results of laboratory research of field material indicate a continuing tense situation in the country as a whole. In a number of regions, a high risk of complications of the epidemiological situation is predicted (mainly, in the constituent entities of the Volga and Central Federal Districts). Moderate risks of developing local complications of the epidemiological situation

at the level of long-term average morbidity are expected to be realized in the entities of the Northwestern, Ural and Far Eastern Federal Districts. Sporadic cases of the disease in the territory of the Southern Federal District are not excluded. The aggravation of the situation on HFRS in the territory of the North-Caucasian and Siberian Federal Districts is not anticipated in 2024.

Key words: hantavirus disease, hemorrhagic fever with renal syndrome, epidemiological analysis, epizootiological monitoring, preventive measures.

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

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

Corresponding author: Alexandra V. Ivanova, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Zubova A.A., Reshetnikova I.D., Isaeva G.Sh., Trifonov V.A., Magerramov Sh.V., Martsokha K.S., Trankvilevsky D.V. Hantavirus Infections: Review of the Epidemiological Situation around the World. Analysis of the Epidemiological Situation on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome in the Russian Federation in 2023 and Forecast of Its Development for 2024. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; 1:113–124. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-113-124

Received 05.03.2024. **Accepted** 11.03.2024.

Savitskaya T.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6229-0387>
Ivanova A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4849-3866>
Zubova A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8741-5756>
Reshetnikova I.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3584-6861>
Isaeva G.Sh., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1462-8734>

Trifonov V.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1810-1825>
Magerramov Sh.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4733-3959>
Martsokha K.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2913-3766>
Trankvilevsky D.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4896-9369>

Широкое распространение хантавирусной инфекции с тенденцией к постоянному увеличению числа заболевших является актуальной проблемой практического здравоохранения во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно хантавирусными болезнями болеет от 100 до 200 тыс. человек во всем мире, у большинства инфекция протекает в форме геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) [1–3]. Случаи болезни регистрируются в 29 из 53 стран Европейского региона, в Южной Корее, Вьетнаме, Сингапуре, Лаосе, Таиланде, Малайзии. На Азиатский регион приходится наибольшее число ежегодно выявляемых случаев. Единичные случаи ГЛПС регистрируют в США и Латинской Америке. Во многих странах Африканского региона, Юго-Восточной Азии эпидемиологический надзор за хантавирусными болезнями не установлен, в связи с чем реальные масштабы их распространения могут быть намного значительнее, чем известно на сегодняшний день.

На долю Китая приходится львиная доля всей мировой заболеваемости ГЛПС (от 64 до 90 % по разным источникам) [4]. До 1950 г. случаи ГЛПС регистрировались только в двух провинциях на севере Китая (Хейлунцзян и Цзилинь), граничащих с Российской Федерацией и Кореей. К концу 1960-х гг. спорадическая заболеваемость отмечалась в 18 провинциях; в 1970-х гг. – в 19 провинциях; в 1980–1990-х гг. распространение ГЛПС стало повсеместным [5]. Увеличение числа случаев ГЛПС с конца 1970-х гг. совпало с быстрым социально-экономическим развитием страны. За несколько десятилетий Китай претерпел значительные изменения, существенно развив такие направления, как сельское хозяйство, городское строительство, добыча полезных ископаемых, расширение сети автомобильных и железных дорог. Все эти преобразования очевидно связаны с увеличением контакта человека с носителями хантавирусов в природе. На сегодняшний день в Китае идентифицирована циркуляция

семи хантавирусов, два из которых (*Hantaan* и *Seoul orthohantavirus*) представляют серьезнейшую проблему общественному здравоохранению. В 2022–2023 гг. зарегистрировано более 30 тыс. случаев болезни. На острове Тайвань в последние годы отмечена спорадическая заболеваемость ГЛПС [6].

Циркуляция *Seoul orthohantavirus* и связанные с ним случаи заболевания ГЛПС в Азиатском регионе отмечены в Южной Корее, Малайзии, Вьетнаме, Сингапуре, Таиланде и в Австралии [7, 8].

Случаи заболевания ГЛПС, обусловленные *Hantaan orthohantavirus*, отмечены в Индонезии, Индии и Шри-Ланке [9].

В Европейском регионе ГЛПС официально регистрируется с 1963 г. Случаи болезни отмечают ежегодно, в основном в странах Северной и Центральной Европы (2–3 тыс. случаев в год). Эндемичными по ГЛПС считаются 29 европейских стран (без учета Российской Федерации). Ежегодное количество заболевших заметно варьирует в разных странах, однако большинство случаев регистрируют в Финляндии (до 60 % от общеевропейской заболеваемости) и Германии (10–12 %). Всего за период с 2010 по 2023 г., по данным Европейского бюро ВОЗ, зарегистрировано 32 714 случаев ГЛПС, большинство из которых обусловлено *Puumala orthohantavirus* (96 % от всех циркулирующих хантавирусов в регионе). На юго-востоке Европы регистрируется спорадическая заболеваемость ГЛПС, ассоциированная с *Dobrava-Belgrade orthohantavirus*. Кроме того, крайне редко в регионе отмечают случаи ГЛПС, вызванной *Seoul orthohantavirus*, без конкретной привязки к местности, в связи с повсеместным распространением резервуарного хозяина данного вируса – серой крысы (*Rattus norvegicus*) [10, 11].

В отчете Европейского бюро ВОЗ за 2023 г. в 19 европейских странах (без учета Российской Федерации) зарегистрировано 1256 случаев заболевания ГЛПС, наибольшее количество заболевших отмечено на территории Финляндии (716 случаев), что составило 57 % от общего числа случаев заболевания

на территории Европы. Ретроспективные эпидемиологические данные показывают, что большинство случаев ГЛПС регистрируется среди возрастных категорий 45–64 лет (37,5 %) и 25–44 лет (28,4 %). При этом чаще всего (60,8 % случаев) ГЛПС выявляют среди мужского населения [12].

В Американском регионе эпидемиологический надзор за ГЛПС установлен в 2015 г. Единичные случаи ГЛПС, связанные с *Seoul orthohantavirus*, регистрируют в южных штатах США. По данным Центра по контролю заболеваний США, за период с 2015 по 2023 г. зарегистрировано 34 случая ГЛПС без летальных исходов среди жителей страны. На Южноамериканском континенте имелись положительные находки в полевом материале, указывающие на наличие циркуляции *Seoul orthohantavirus*, однако случаи заболевания человека не задокументированы. В 2023 г. в США выявлено два случая ГЛПС [13].

Современные знания о распространенности ГЛПС на Африканском континенте, Ближнем Востоке и в Юго-Восточной Азии очень скудны в связи с низким уровнем диагностики в перечисленных регионах. Вероятно, хантавирусные болезни являются недооцененной проблемой общественного здравоохранения на данных территориях, а действительные масштабы распространения инфекции предстоит выяснить в будущих исследованиях.

Другой, наиболее тяжело протекающий клинический вариант болезни – хантавирусный пульмональный синдром (ХПС), с летальностью до 38 %, регистрируется только на территориях Северной и Южной Америки, где официальная статистика болезни ведется с 1995 г. (США). Ретроспективно подтверждено, что случаи болезни со схожей симптоматикой имели место в регионе задолго до установления эпидемиологического надзора за болезнью (штат Юта, 1959 г.). В Канаде с 1993 г. регистрируются единичные случаи болезни. На территории Южноамериканского континента ХПС распространен в Аргентине (около 100 случаев в год), Чили (более 1 тыс. случаев за весь период наблюдения), Бразилии (более 2 тыс. случаев за весь период наблюдения). Кроме того, единичные случаи ХПС, а также серологические подтверждения циркуляции хантавирусной инфекции в регионе обнаружены в Колумбии, Перу, Парагвае, Эквадоре, Венесуэле, Боливии, Уругвае, Суринаме, Французской Гвиане [14].

За весь период регистрации болезни в Американском регионе и, соответственно, в мире на настоящий момент выявлено не более 10 тыс. случаев заболевания ХПС.

Общие эпидемиологические особенности и патогенетические механизмы поражения органов-мишеней, схожие клинические проявления позволили в Международной классификации болезней (МКБ-11), принятой на 72-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2019 г., объединить болезни, вызванные хантавирусами, – ХПС и

ГЛПС – в одну рубрику «Отдельные зоонозные вирусные болезни» под кодом 1D62 «Хантавирусные болезни» [15]*. Ввиду значительного разнообразия природных резервуаров инфекции и участвующих контактов человека с инфицированными животными в их естественных условиях обитания (посещение рекреационных зон, сельскохозяйственная деятельность, вырубка лесов, освоение новых территорий) возникновение хантавирусной болезни все чаще наблюдается в различных климатических зонах, что делает ее убиквитарным заболеванием, грозящим серьезными осложнениями эпидемиологической ситуации в любой точке мира и в любой момент времени.

В Российской Федерации геморрагическая лихорадка с почечным синдромом представляет собой наиболее явную угрозу санитарно-эпидемиологическому благополучию населения, являясь одной из самых распространенных природно-очаговых болезней вирусной этиологии в стране. С момента включения ГЛПС в официальную отчетность Министерства здравоохранения Российской Федерации (1978 г.) по 2023 г. зарегистрировано 297 172 случая заболевания ГЛПС.

В последние десятилетия проблема ГЛПС стала особенно актуальной в России в связи с ростом заболеваемости и увеличением частоты вспышек на эндемичных территориях в силу влияния различных природно-климатических и социальных факторов [16]. До 2000 г. (1978–1999 гг.) в целом по стране отмечен 127 571 случай болезни, после (2000–2022 гг.) – 164 582 случая. Увеличение регистрации заболеваемости во многом обусловлено повышением уровня клинической осведомленности, разработкой чувствительных диагностических тестов и интенсивными исследованиями в области эпидемиологии болезни. В настоящее время более 100 млн человек (большинство населения европейской части страны и жителей Дальневосточного региона) в России ежегодно подвергаются риску заболевания ГЛПС. По данным Роспотребнадзора, за последние 10 лет (2013–2023 гг.) в стране зарегистрировано 77 269 случаев болезни; ежегодно происходит от 2,5 тыс. до 14 тыс. случаев инфицирования ГЛПС, из которых 13–15 % протекают в тяжелой форме, в 2–5 % случаев заболевание приводит к пожизненной инвалидизации и в 0,33 % – к летальному исходу. Высокая социальная и медицинская значимость проблемы ГЛПС в Российской Федерации обусловлена:

- широким распространением этой инфекции (заболеваемость за период с 2013 по 2023 г. регистрировалась во всех федеральных округах Российской Федерации, в 66 субъектах);

- высокими показателями заболеваемости (интенсивный показатель заболеваемости колебался в пределах 1,56–9,5 на 100 тыс. населения, среднемноголетний показатель составил 4,8);

* В настоящее время внедрение МКБ-11 на территории Российской Федерации приостановлено.

– преимущественным контингентом риска – лица наиболее активного, трудоспособного возраста (в диапазоне от 30 до 59 лет);

– высокой долей детской заболеваемости (до 15 %);

– отсутствием на сегодняшний день эффективных специфических средств лечения и профилактики.

Среди прочего, социально-экономические потери усугубляются снижением качества жизни пациентов, перенесших ГЛПС, и ростом затрат на пожизненное применение лекарственных препаратов, дорогостоящую высокотехнологичную медицинскую помощь, длительными периодами нетрудоспособности и выплатами по инвалидности. Экономический ущерб от высокой заболеваемости ГЛПС для бюджета страны исчисляется миллиардами рублей ежегодно.

Сохраняющаяся напряженность эпидемической обстановки по ГЛПС в целом по стране и периодические крупные вспышки на отдельных территориях свидетельствуют о необходимости совершенствования комплекса мероприятий по управлению этой болезнью в современных условиях посредством своевременной организации эффективных профилактических и противоэпидемических мероприятий в природных и эпидемических очагах ГЛПС.

В связи с вышесказанным **целью** данной работы является проведение анализа заболеваемости ГЛПС в Российской Федерации в 2023 г. и разработка прогноза развития эпидемиологической ситуации на 2024 г., ориентированного на уменьшение информационной неопределенности при принятии управлен-

ческих решений и совершенствование тактики профилактической и противоэпидемической работы.

Результаты эпизоотолого-эпидемиологического мониторинга ГЛПС в Российской Федерации в 2023 г. В Российской Федерации в 2023 г. зарегистрировано 5093 случая заболевания ГЛПС (3,47 на 100 тыс. населения), из которых среди детского населения в возрасте 0–17 лет включительно отмечено 247 случаев болезни (0,8 на 100 тыс. населения). В возрастной структуре заболеваемости преобладали лица в категории 30–59 лет (65,7 %). Доля мужского населения составила 70,3 %. Среди городского населения зарегистрировано 63,2 % от общего числа заболевших. Летальность зафиксирована на уровне 0,49 % – зарегистрировано 25 летальных исходов; смертность составила 0,02 на 100 тыс. населения. В 2023 г. на территории Российской Федерации, по сравнению с показателями 2022 г., отмечено снижение заболеваемости ГЛПС на 27,2 %. Многолетняя динамика заболеваемости ГЛПС в Российской Федерации приведена на рис. 1.

Согласно проведенному анализу, инфицирование значительной части выявленных больных (45,8 %) связано с бытовыми заражениями по месту жительства. Случаи болезни, ассоциированные с пребыванием в лесу, составили 25,6 %, на садоводческих участках – 19,3 %. Заражения, связанные с трудовой деятельностью в сельском хозяйстве и производственной деятельностью, – по 3,2 %. В социальной структуре заболевших установлено преобладание лиц из категории «неработающие граждане», которая составила 25,0 %. Большая часть выявлен-

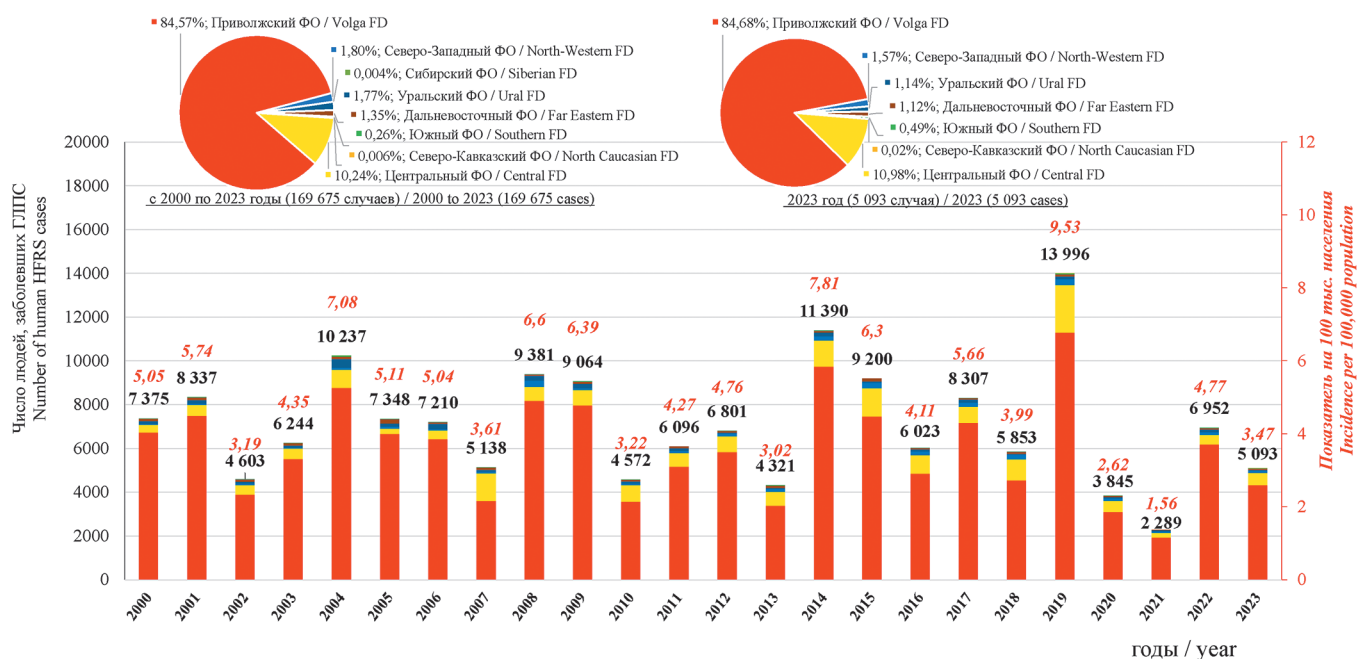


Рис. 1. Число случаев ГЛПС с 2000 по 2023 г. в Российской Федерации (данные формы государственной статистической отчетности № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», в том числе по Республике Крым – с 2014 г.). По основной оси ординат приведено число случаев заболеваний, по вспомогательной оси ординат – относительные значения заболеваемости (курсив)

Fig. 1. Hemorrhagic fever with renal syndrome cases in the Russian Federation between 2000 and 2023 (according to the state statistical reporting form No. 2 “Information on infectious and parasitic diseases”, including in the Republic of Crimea – since 2014). The main ordinate axis shows the number of cases of the disease, the auxiliary ordinate axis shows the relative incidence rates (italics)

ных больных заразились в очагах по месту постоянного проживания, тогда как 282 (5,5 %) человека заразились на других территориях.

Доля тяжелых клинических форм ГЛПС варьировала от 2,9 % (в Приволжском федеральном округе) до 28 % (в Дальневосточном федеральном округе). Процентная доля клинических форм со средней степенью тяжести заболевания по федеральным округам находилась в пределах от 60,0 до 92,5 %. На легкие формы пришлось от 3,4 до 40,0 %.

В лабораторной диагностике ГЛПС наиболее часто использовался метод иммуноферментного анализа (ИФА) – 80,7 %, методом реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) подтверждено 19,8 % случаев ГЛПС. В целом по стране из 5093 случаев получили лабораторное подтверждение 5089 (99,9 %).

В рамках серологического мониторинга состояния популяционного иммунитета к возбудителям ГЛПС исследовано 12 895 проб сывороток крови от лиц, ранее не болевших ГЛПС, из 48 субъектов России; из них положительными оказались 973 (7,5 %). Наиболее высокий уровень серопозитивных сывороток отмечен в Республике Коми – 24,1 %, Челябинской области – 20,8 %, Тульской области – 18,0 %, Республике Башкортостан – 15,9 %, Тамбовской области – 14,6 %, Республике Татарстан – 12,0 %, Калужской области – 11,0 %, Костромской области – 10,4 %, Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО – Югра) – 10,3 % и Оренбургской области – 10,3 %, что свидетельствует о значительной доле лиц, у которых инфекция протекает в легкой,

бессимптомной, стертой форме, а также недостаточной настороженности врачей в отношении данной болезни и отсутствии должного объема лабораторного исследования пациентов с симптомами, не включающими ГЛПС.

В ходе анализа эпидемиологической ситуации отмечен неоднородный характер распределения заболеваемости ГЛПС по территории Российской Федерации. В ходе статистической обработки данных методом квантильного ранжирования интенсивных показателей заболеваемости ГЛПС в каждом субъекте Российской Федерации с определением доверительных интервалов уровня заболеваемости в 2023 г. получено четыре группы территорий, отличающихся по уровню заболеваемости ГЛПС: заболеваемость отсутствует (1), низкая (2), средняя (3), высокая (4) (рис. 2).

К первой группе территорий, на которых заболеваемость не зарегистрирована, отнесены следующие субъекты: республики Адыгея, Калмыкия, Крым, Дагестан, Ингушетия, Кабардино-Балкария, Бурятия, Саха (Якутия), Алтай, Тыва, Хакасия и Северная Осетия – Алания, Чеченская Республика, Ставропольский, Алтайский, Красноярский и Камчатский края, Ненецкий и Чукотский автономные округа, г. Севастополь, Донецкая (ДНР) и Луганская (ЛНР) народные республики, Липецкая, Архангельская, Ленинградская, Мурманская, Астраханская, Ростовская, Курганская, Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская, Томская, Магаданская, Сахалинская, Запорожская и Херсонская области.

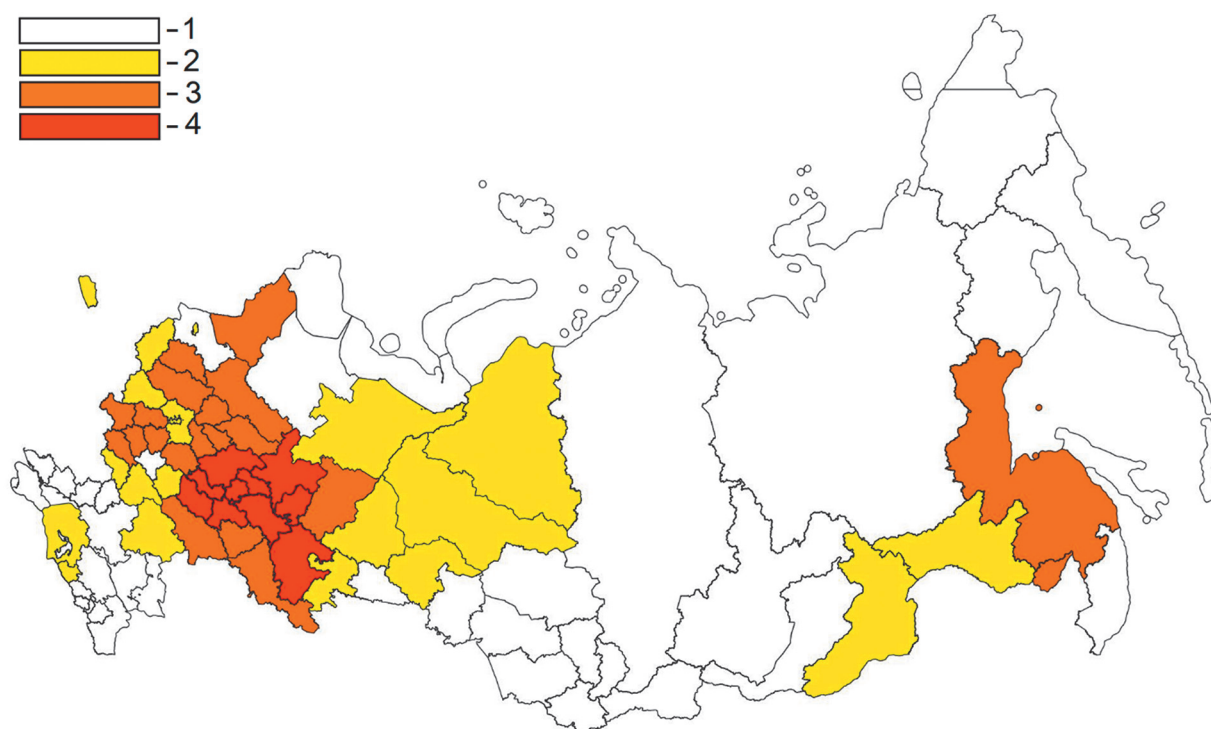


Рис. 2. Ранжирование территории Российской Федерации по уровню заболеваемости ГЛПС в 2023 г.:

1 – заболеваемость не зарегистрирована; 2 – низкая заболеваемость; 3 – средняя; 4 – высокая

Fig. 2. Ranking of the territory of the Russian Federation by the level of HFPS incidence in 2023:

1 – no morbidity; 2 – low incidence; 3 – average; 4 – high

Ко второй группе, с низким уровнем заболеваемости, отнесены субъекты с диапазоном интенсивного показателя заболеваемости от 0,08 до 0,98 на 100 тыс. населения: Забайкальский и Краснодарский края, Карачаево-Черкесская Республика, Республика Коми, г. Москва, г. Санкт-Петербург, ХМАО – Югра и Ямало-Ненецкий автономный округ (ЯНАО), Московская, Псковская, Калининградская, Смоленская, Волгоградская, Тюменская, Свердловская, Воронежская, Челябинская, Белгородская, Амурская и Тамбовская области.

К третьей группе, со средним уровнем заболеваемости, отнесены субъекты Российской Федерации, в которых показатель заболеваемости на 100 тыс. населения варьировал в диапазоне от 1,01 до 7,41: Хабаровский, Пермский и Приморский края, Республика Карелия, Курская, Тверская, Владимирская, Новгородская, Вологодская, Рязанская, Ивановская, Саратовская, Калужская, Ярославская, Орловская, Самарская, Оренбургская, Брянская, Костромская, Тульская области и Еврейская автономная область.

К четвертой группе территорий, с высоким уровнем заболеваемости, отнесены 10 субъектов со значением интенсивного показателя заболеваемости выше 10 на 100 тыс. населения: республики Мордовия, Чувашия, Марий Эл, Татарстан, Удмуртия и Башкортостан, Ульяновская, Пензенская, Нижегородская и Кировская области.

Эпидемиологическая ситуация в Приволжском федеральном округе (ПФО) в 2023 г. Заболеваемость ГЛПС в округе составила 84,6 % от всех зарегистрированных случаев заболевания ГЛПС по стране. При этом в целом по округу отмечено снижение заболеваемости ГЛПС на 30 % по сравнению с предыдущим годом – зарегистрировано 4313 случаев ГЛПС; 14,9 на 100 тыс. населения (в 2022 г. – 6176 и 21,3 соответственно). Наиболее высокие уровни заболеваемости ГЛПС отмечены в Удмуртской Республике (41,09 на 100 тыс. населения), республиках Марий Эл (25,6), Татарстан (24,4) и Башкортостан (23,1). Среди детей до 17 лет зарегистрировано 209 случаев (3,5 на 100 тыс. населения), что в 1,8 раза ниже уровня прошлого года.

Среди заболевших ГЛПС в округе основное количество составили неработающие граждане (3,8 на 100 тыс. населения), пенсионеры (2,4) и служащие (1,05). В возрастной группе 30–59 лет зарегистрировано наибольшее количество заболевших (9,9 на 100 тыс. населения); среди лиц в возрасте 18–29 лет – 1,69; от 60 лет и старше – 2,7; среди детей в возрасте 0–17 лет – 0,72. По степени тяжести преобладали случаи заболевания средней степени тяжести, составившие 92,5 %; тяжелые формы – 2,9 %; легкие формы – 4,6 %. Доминирующий тип заражения – бытовой (46,5 %).

Эпидемиологическая ситуация в Центральном федеральном округе (ЦФО) в 2023 г. Округ занимает второе место по числу заболевших ГЛПС

в Российской Федерации после ПФО. Всего по округу зарегистрировано 559 случаев заболевания ГЛПС (1,39 на 100 тыс. населения), что на 22,3 % выше уровня 2022 г. (425 и 1,08 соответственно). Заболеваемость ГЛПС по округу составила 10,9 % от общероссийской. Наибольший уровень заболеваемости отмечен в Тульской (7,09 на 100 тыс. населения), Брянской (5,3) и Орловской (4,62) областях. Случаи заболевания ГЛПС не регистрировали только на территории Липецкой области.

Среди заболевших ГЛПС в округе основное количество составили неработающие граждане (0,31 на 100 тыс. населения), пенсионеры (0,26) и служащие (0,22). Наибольшее количество случаев заболевания зарегистрировано в возрастной группе 30–59 лет (0,91 на 100 тыс. населения), среди лиц старше 60 лет (0,28) и в возрасте от 18 до 29 лет (0,14). По степени тяжести преобладали заболевания средней степени тяжести – 83,3 %, легкие формы составили 10,3 %, доля тяжелых форм – 6,4 %. По типу заражения на большинстве территорий округа преобладал бытовой – 40,8 %, садово-дачный составил 36,8 %, лесной – 10,5 %, производственный – 4,9 %, сельскохозяйственный – 4,1 %.

Эпидемиологическая ситуация в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) в 2023 г. На территории округа в 2023 г. зафиксировано снижение заболеваемости по сравнению с 2022 г. на 37,4 %. Заболеваемость ГЛПС по округу составила 1,5 % от общероссийской. Наибольшее количество заболевших зарегистрировано в Вологодской области – 28 случаев (2,48 на 100 тыс. населения), Новгородской области – 11 (1,91) и г. Санкт-Петербурге – 27 (0,5). Случаи болезни не регистрировали в Архангельской, Ленинградской, Мурманской областях и Ненецком автономном округе. В остальных субъектах регистрировались единичные случаи.

Среди заболевших ГЛПС в СЗФО основное количество составили неработающие граждане (0,13 на 100 тыс. населения), служащие (0,08) и пенсионеры (0,07). Наибольшее количество случаев заболевания зарегистрировано в возрастной группе 30–59 лет (0,35 на 100 тыс. населения), среди лиц в возрасте старше 60 лет – 0,16. По степени тяжести преобладали заболевания средней степени тяжести – 84,1 %, тяжелые формы составили 11,1 %, легкие – 4,7 %. Тип заражения в большинстве случаев – бытовой (51,3 %), садово-дачный тип заражения составил 33,7 %, лесной – 13,7 %.

Эпидемиологическая ситуация в Южном федеральном округе (ЮФО) в 2023 г. В округе в 2023 г. отмечено снижение заболеваемости ГЛПС на 32 % относительно показателей предыдущего года. Всего зарегистрировано 25 случаев заболевания ГЛПС, интенсивный показатель – 0,15 на 100 тыс. населения (в 2022 г. – 36 случаев заболевания; 0,22 на 100 тыс. населения). Заболеваемость ГЛПС по округу составила 0,5 % от общероссийской. Заболевания регистрировались только в двух субъектах округа:

в Краснодарском крае (19 случаев) и Волгоградской области (6).

Большинство случаев заболевания зарегистрировано в возрастной группе 30–59 лет – 16 случаев (0,09 на 100 тыс. населения). Превалировали заболевания средней степени тяжести – 60,0 %, легкие формы составили 40,0 %. Доминирующий тип заражения – бытовой (76,0 %).

Эпидемиологическая ситуация в Уральском федеральном округе (УФО) в 2023 г. В округе в 2023 г. зарегистрировано 58 случаев ГЛПС (0,47 на 100 тыс. населения). Относительно показателей предыдущего года произошло снижение заболеваемости в 2,2 раза (128 случаев; 1,04 на 100 тыс. населения). Заболеваемость по округу составила 1,1 % от общероссийской. Наибольшее число заболевших зарегистрировано в Свердловской области – 19 случаев (0,45 на 100 тыс. населения) и Челябинской области – 17 (0,5). Случаи ГЛПС не зарегистрированы только на территории Курганской области.

Среди заболевших основное количество составили работники транспорта (0,09 на 100 тыс. населения), изыскатели, геологи, нефтяники (0,07). Большинство случаев заболевания зарегистрировано в возрастной группе 30–59 лет (0,32 на 100 тыс. населения). По степени тяжести превалировали заболевания средней степени тяжести – 84,9 %, тяжелые формы составили 12,0 %, легкие – 3,4 %. В целом по округу преобладал бытовой путь заражения – 60,3 %, производственный – 15,5 %.

Эпидемиологическая ситуация в Дальневосточном федеральном округе (ДФО) в 2023 г. В округе зарегистрировано 57 заболевших ГЛПС, что составило 1,1 % от всех случаев по стране. Интенсивный показатель заболеваемости – 0,72 на 100 тыс. населения. По сравнению с 2022 г. уровень заболеваемости остается стабильным (в 2022 г. – 60 случаев; 0,74 на 100 тыс. населения). Случаи болезни отмечены в Приморском крае – 26 случаев (1,42 на 100 тыс. населения), Хабаровском крае – 13 (1,01), Амурской области – 5 (0,65) и Еврейской автономной области – 11 (7,41). В остальных субъектах округа заболевания ГЛПС не регистрировали.

Среди заболевших ГЛПС в округе основное количество составили неработающие граждане (0,26 на 100 тыс. населения) и пенсионеры (0,06). Превалировал бытовой тип заражения (49,1 %). По возрастному составу заболевшие поделены на следующие категории: лица в возрасте 30–59 лет (0,43 на 100 тыс. населения), 18–29 лет (0,15) и 60 лет и старше (0,08). По степени тяжести превалировали заболевания со средней степенью тяжести – 71,9 %, тяжелые формы составили 28,1 %.

В 2023 г. в **Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО)** зарегистрирован один случай заболевания ГЛПС в Карачаево-Черкесской Республике. На территории **Сибирского федерального округа (СФО)** сохранялось эпидемиологическое благополучие по ГЛПС, заболеваний не зарегистрировано.

Лабораторные исследования материала от мелких млекопитающих (ММ) на инфицированность хантавирусами проводились на базе лабораторий центров гигиены и эпидемиологии, противочумных станций, научно-исследовательских учреждений Роспотребнадзора и других организаций в 81 субъекте Российской Федерации (в 74 – в 2022 г.), в том числе в ДНР, ЛНР, Запорожской и Херсонской областях. Всего исследовано 37 414 особей ММ (38 243 – в 2022 г.). Инфицированные ММ выявлены в 59 субъектах страны (в 53 – в 2022 г.), во всех округах (не выявляли в СКФО – в 2021 г.), в ДНР и ЛНР. Среди инфицированных ММ отмечен разнообразный видовой состав (рис. 3).

Материал исследовали от представителей 66 видов млекопитающих (от 60 – в 2022 г.). Основную долю (27,2 %) составляла рыжая полевка (27,4 % – в 2022 г.). Также исследовали материал от полевой мыши – 13,7 % (13,0 % – в 2022 г.), кавказской мыши – 0,6 % (0,3 % – в 2022 г.), восточноазиатской мыши – 1,4 % (1,6 % – в 2022 г.) и серой крысы – 1,3 % (1,7 % – в 2022 г.).

Инфицированные хантавирусами особи выявлены среди представителей 24 видов, в том числе видов – резервуарных хозяев патогенных для человека возбудителей ГЛПС (28 – в 2022 г.). В структуре инфицированных млекопитающих на долю рыжей полевки приходится более половины от всех выявленных проб в Российской Федерации (рис. 4). Инфицированные пробы от этого вида получены в пяти федеральных округах, из которых основную долю составляют пробы из ПФО (32,4 %) и ЦФО (16,3 %) – территорий с наиболее активными лесными природными очагами ГЛПС. Среди основных резервуарных хозяев патогенных для человека хантавирусов на долю инфицированных проб от полевой мыши приходится 10,0 % от всех выявленных в Российской Федерации, из них 5,3 % – в ЦФО и 3,4 % – в ДФО. Также единичные особи – хантавирусоносители выявлены при исследовании материала от кавказской и восточноазиатской мышей, серой крысы.

В 2023 г. в Российской Федерации выявлено 5,1 % инфицированных млекопитающих от исследованных (3,9 % – в 2022 г.). Показатели по отдельным видам млекопитающих отличались и зависели от территорий, на которых они распространены, а также от эпизоотологической ситуации и объемов проведенных лабораторных исследований. Среди выявленных хантавирусоносителей у рыжей полевки доля инфицированных проб составила 10,4 % (8,2 % – в 2022 г.), полевой мыши – 3,7 % (2,8 % – в 2022 г.), восточноазиатской мыши – 8,8 % (5,6 % – в 2022 г.).

При исследовании материала от ММ из ДНР, ЛНР, Запорожской и Херсонской областей единичные хантавирусоносители выявлены в первых двух территориях в материале от домового, малой и европейской лесных мышей, обыкновенной полевки, малой белозубки и серого хомячка.

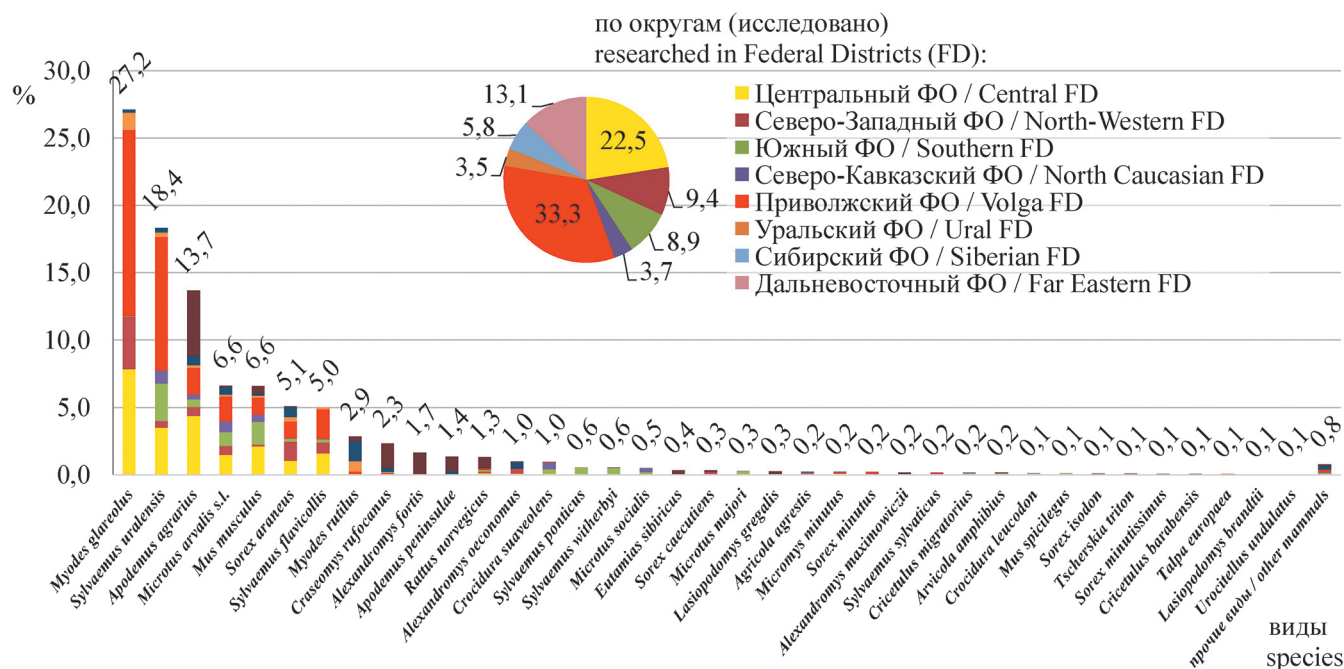


Рис. 3. Структура исследованных млекопитающих в Российской Федерации в 2023 г. (по данным формы 29-23). Выделены виды – резервуарные хозяева патогенных для человека хантавирусов. Обыкновенная полевка, не определенная до вида, – *Microtus arvalis* и *Microtus rossiaemeridionalis*. Прочие 29 видов: крупнозубая бурозубка, уссурийская белозубка, лесная соня, тонконосая бурозубка, полуденная песчанка, бурозубка Волнухина, обыкновенная кутора, обыкновенный хомяк, камчатская бурозубка, ласка, лесная мышовка, тушканчик-прыгун, гудайская полевка, белогрудый еж, кавказский крот, заяц-беляк, полчок, ондатра, сибирский лемминг, подземная полевка, европейский еж, кавказская бурозубка, когтистая бурозубка, малая кутора, лесной (черный) хорь, колонок, заяц-русак, обыкновенная белка, черная крыса

Fig 3. Structure of the researched mammals collected in the Russian Federation in 2023 (according to form 29-23). Identified are the species – reservoir hosts of human pathogenic hantaviruses. Common vole, in a broad sense (*Microtus arvalis*, *Microtus rossiaemeridionalis*). Other 29 species: *Sorex daphaenodon*, *Crocidura lasiura*, *Dryomys nitedula*, *Sorex gracillimus*, *Meriones meridianus*, *Sorex volnuchini*, *Neomys fodiens*, *Cricetus cricetus*, *Sorex camtschaticus*, *Mustela nivalis*, *Sicista betulina*, *Allactaga sibirica*, *Chionomys gud*, *Erinaceus roumanicus*, *Talpa caucasica*, *Lepus timidus*, *Glis glis*, *Ondatra zibethicus*, *Lemmus lemmus*, *Microtus subterraneus*, *Erinaceus europaeus*, *Sorex satunini*, *Sorex unguiculatus*, *Neomys anomalus*, *Mustela putorius*, *Mustela sibirica*, *Lepus europaeus*, *Sciurus vulgaris*, *Rattus rattus*

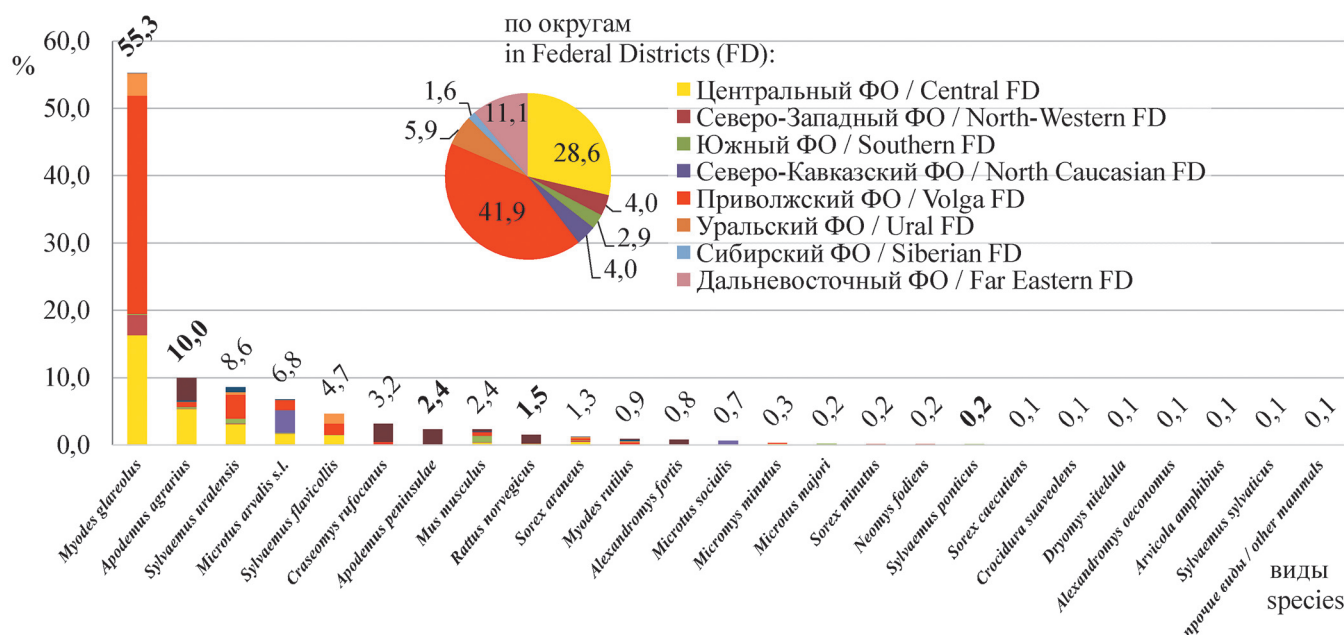


Рис. 4. Структура инфицированных хантавирусами млекопитающих в Российской Федерации в 2023 г. (по данным формы 29-23)

Fig. 4. Composition of mammals infected with hantaviruses, collected in the Russian Federation in 2023 (according to form 29-23)

В 2023 г. Референс-центром по мониторингу за ГЛПС ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» проведен выборочный мониторинг инфицированности мелких млекопитающих, отловленных на территории природных очагов семи субъектов страны. В результате определения методом ОТ-ПЦР хантавирусная РНК выявлена в 166 из 821 образца биологического материала. Доля положительных образцов составила по Челябинской области 11 %, Пермскому краю – 19 %, республикам Марий Эл – 29 %, Татарстан – 21,3 %, Башкортостан – 42 %, Кировской области – 13,8 % и Удмуртской Республике – 16,0 %, что согласуется с результатами, полученными на территориях.

Скрининговое обследование 1005 проб сывороток крови среди населения из числа лиц, ранее не болевших ГЛПС, показало наличие иммуноглобулинов класса G в 10,0 % проб от населения Республики Марий Эл, в 12,0 % проб – Кировской области, в 17 % проб – Республики Башкортостан, в 10,0 % проб – Пермского края и 12,0 % проб – Республики Татарстан.

Обзор профилактических мероприятий по ГЛПС, проведенных в 2023 г. в субъектах Российской Федерации. В 2023 г. на территориях всех субъектов РФ, эндемичных по ГЛПС, проводились дератизационные и дезинфекционные мероприятия в природных очагах. Профилактическими мероприятиями охвачено 1 352 023 га (79,9 % от запланированного). При этом сплошной дератизации подлежало 602 949 га, охвачено – 500 023 га (82,9 %); барьерной дератизации подлежало 591 689 га, охвачено – 316 336 га (53,4 %). На территориях высокого эпидемиологического прогностического риска, в основном в субъектах ЦФО и ПФО, проведена ранневесенняя дератизация с целью предупреждения расселения грызунов из мест переживания, неблагоприятных условий зимнего периода (50 субъектов страны). Отмечено, что барьерная дератизация не проводилась в ряде эпидемически активных территорий, в частности в Костромской, Тверской и Тульской областях (при этом в Тверской и Тульской областях отмечен рост заболеваемости по сравнению с предыдущим годом). Барьерной дератизацией 500-метровой зоны, прилегающей к летним оздоровительным учреждениям, расположенным на территории природных очагов ГЛПС, не охвачены объекты в Ивановской, Тверской, Тульской областях и Пермском крае, что значительно увеличивает риск заражения ГЛПС в период летнего отдыха на этих территориях.

Анализ современных проблем организации и обеспечения неспецифических профилактических мероприятий в очагах ГЛПС показал, что используемые в настоящее время подходы к организации борьбы с ГЛПС в природных очагах не всегда в полной мере реализуются в практической деятельности и зачастую оказываются недостаточно эффективными. Немаловажное значение здесь имеют нарушения

исполнительской дисциплины, а также просчеты и упущения в методическом и организационном плане на всех уровнях проведения противоэпидемической работы и хозяйственной деятельности на местах. Отмечено, что не все сотрудники организаций, занимающихся проведением дератизационных и дезинфекционных мероприятий, имеют необходимое дополнительное образование по специальности «дезинфектология». Так, доля сотрудников организаций дезинфекционного профиля, имеющих специальное профессиональное образование, в 20 субъектах РФ составляет от 9 до 57 %; среди сотрудников центров гигиены и эпидемиологии в 17 субъектах РФ – от 13 до 50 %. Отсутствие контроля за остаточной численностью грызунов после дератизационной обработки также является существенным фактором низкой эффективности проводимых мероприятий. Контроль качества дератизационных работ не проводили в Костромской, Волгоградской, Кемеровской, Новосибирской областях, республиках Карелия, Крым, Дагестан, Кабардино-Балкария, Карачаево-Черкесия, Алтай, Саха (Якутия) и Чукотском автономном округе, в связи с чем на указанных территориях эффективность данных мероприятий не подтверждена.

С целью повышения настороженности медицинских работников в отношении ГЛПС в течение года органами и учреждениями Роспотребнадзора проведено 6778 обучающих семинаров по всей стране по вопросам клиники, диагностики, эпидемиологии и профилактики ГЛПС. На постоянной основе ведется работа по гигиеническому воспитанию населения по вопросам профилактики ГЛПС. В 2023 г. зафиксировано 61 192 выступления специалистов в средствах массовой информации, выпущено 170 272 экземпляра листовок, плакатов и бюллетеней.

Прогноз развития эпидемиологической ситуации по ГЛПС в Российской Федерации на 2024 г. Проведенный анализ эпидемиологической ситуации по ГЛПС в 2023 г., с учетом результатов эпизоотологического мониторинга за II полугодие 2023 г. и климатических условий зимнего сезона 2023/24 г., позволяет прогнозировать сохранение напряженной эпидемиологической обстановки в субъектах ПФО и ЦФО. Умеренные риски развития локальных осложнений эпидемиологической обстановки на уровне sporadicческой заболеваемости ожидаются в субъектах СЗФО, УФО и ДФО. Не исключены sporadicческие случаи заболевания на территории отдельных субъектов ЮФО, СКФО и СФО.

Прогностические риски ГЛПС на территории Российской Федерации в 2024 г., рассчитанные на основе интегральных показателей, с учетом эпидемической ситуации, результатов зоолого-эпизоотологического мониторинга и численности населения представлены на рис. 5.

В 2024 г. к группе территорий с высоким прогностическим риском заражения ГЛПС отнесены 14 субъектов, в том числе Ульяновская, Саратовская,

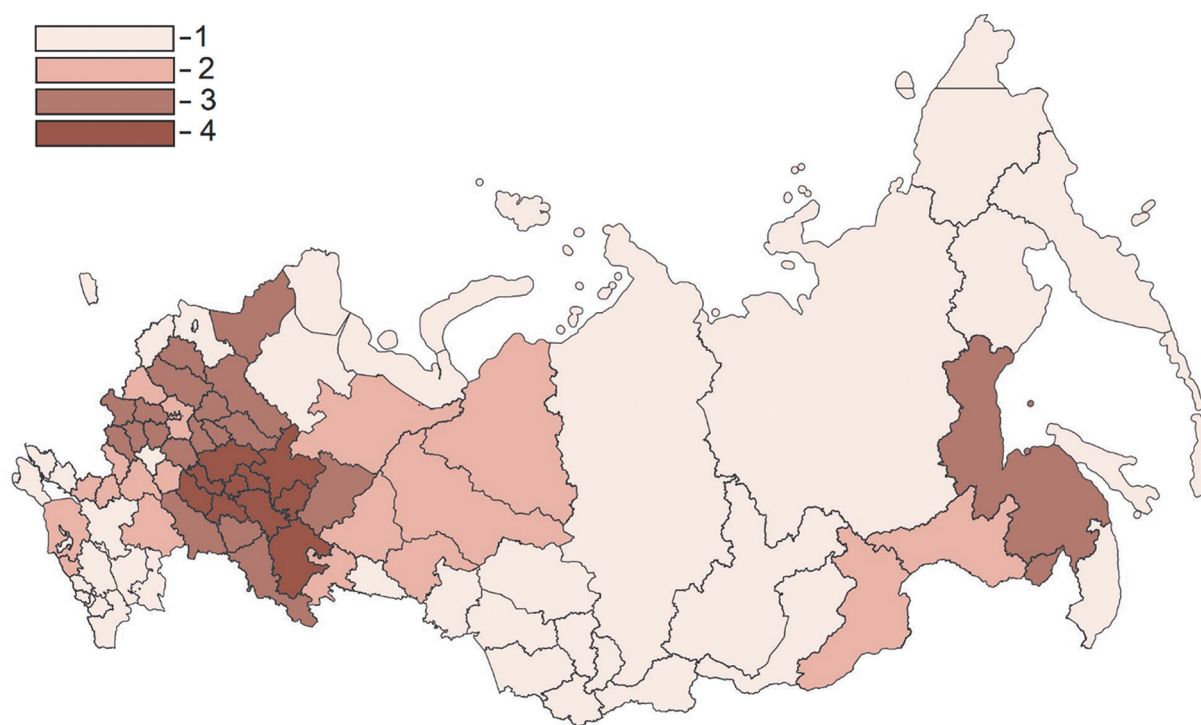


Рис. 5. Прогностические риски заражения ГЛПС на территории Российской Федерации в 2024 г.:

1 – крайне низкий; 2 – низкий; 3 – средний; 4 – высокий

Fig. 5. Prognostic risks of HFRS infection on the territory of the Russian Federation in 2024:

1 – extremely low; 2 – low; 3 – moderate; 4 – high

Самарская, Оренбургская, Кировская, Пензенская, Нижегородская области, республики Мордовия, Чувашия, Марий Эл, Татарстан, Удмуртия, Башкортостан и Пермский край.

К группе территорий со средним прогностическим риском заражения отнесены 17 субъектов, в том числе: Хабаровский и Приморский края, Курская, Тверская, Владимирская, Новгородская, Вологодская, Тульская, Рязанская, Ивановская, Калужская, Ярославская, Орловская, Брянская, Костромская области, Республика Карелия и Еврейская автономная область.

К группе территорий с низким прогностическим риском заражения отнесены 22 субъекта, в том числе: Московская, Псковская, Калининградская, Смоленская, Волгоградская, Тюменская, Свердловская, Воронежская, Челябинская, Белгородская, Амурская, Тамбовская области, Москва, Санкт-Петербург, ХМАО – Югра, ЯНАО, Карачаево-Черкесская Республика и Республика Коми, Забайкальский и Краснодарский края, ДНР, ЛНР.

К группе территорий, на которых риск заражения ГЛПС крайне низкий, отнесены территории 36 субъектов, в том числе: Липецкая, Архангельская, Ленинградская, Мурманская, Астраханская, Ростовская, Курганская, Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская, Томская, Магаданская, Сахалинская, Запорожская, Херсонская области, республики Дагестан, Ингушетия, Кабардино-Балкария, Северная Осетия – Алания, Чечня, Адыгея, Алтай, Тыва, Хакасия, Калмыкия, Крым,

Бурятия, Саха (Якутия), Камчатский, Алтайский, Красноярский и Ставропольский края, Ненецкий и Чукотский автономные округа, г. Севастополь.

Таким образом, несмотря на отмеченное снижение заболеваемости ГЛПС в целом по России в 2023 г. (на 27,2 % по сравнению с показателями 2022 г.), результаты эпидемиологического анализа сложившейся ситуации, данные эпизоотологического мониторинга и лабораторного исследования полевого материала свидетельствуют о сохраняющейся напряженной ситуации по ГЛПС. В ряде регионов страны прогнозируется высокий риск осложнения эпидемиологической обстановки.

В целях контроля за эпидемиологической ситуацией и недопущения возникновения вспышек ГЛПС необходим грамотно организованный, достаточно финансируемый и правильно распределенный во времени и пространстве комплексный подход к защите населения, базирующийся на эффективном использовании санитарно-технических, агротехнических, лесотехнических, дезинфекционных, дератизационных, пропагандистских, агитационных, образовательных и воспитательных методов.

Одной из основных задач организации эффективного эпидемиологического надзора за ГЛПС является обеспечение контроля за выполнением требований действующей нормативной документации по порядку организации и обеспечению мероприятий в природных и эпидемических очагах ГЛПС с применением мер административного воздействия в случаях выявления нарушений санитарного законо-

дательства. Обязательный контроль эффективности проводимых дератизационных обработок, повышение их качества за счет совершенствования уровня квалификации специалистов и устранения методических ошибок в исполнении [17] также позволят существенно повысить эффективность выполняемых работ.

Для повышения эффективности неспецифической профилактики в очагах ГЛПС целесообразно внедрять в практику эпидемиологического надзора научно обоснованные подходы к планированию и проведению истребительных мероприятий в очагах ГЛПС, основанные на дифференциации территории в зависимости от активности очага. Дифференцированный подход в отношении территории риска послужит основой для концентрации профилактических мероприятий на участках высокого риска заражения ГЛПС и обоснованием для расчетов необходимых объемов проводимых мероприятий.

Увеличение объемов серологического мониторинга иммунного статуса населения к возбудителям ГЛПС как важного диагностического инструмента при постановке эпидемиологического диагноза в системе эпидемиологического надзора позволит обеспечить непрерывный процесс объективной оценки состояния проблемы ГЛПС в стране. Обучение и повышение настороженности специалистов медицинской сети в отношении данного заболевания будут способствовать его ранней диагностике, включая легкие и стертые формы, и своевременно начатому лечению. Это снизит процент осложнений и уменьшит отдаленные социально-экономические последствия для государства. Несомненно, в сохранении здоровья и продлении жизни каждого гражданина важную роль занимает санитарно-разъяснительная работа. Своевременное представление населению подробной информации о рисках заражения ГЛПС и мерах профилактики болезни позволит существенно сократить возможные случаи заражения.

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. ВОЗ. Конго-Крымская геморрагическая лихорадка, хантавирусные инфекции и геморрагическая лихорадка Алхурма как угрозы новых инфекционных заболеваний. Доклад Секретариата. [Электронный ресурс]. URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB127/B127_3-ru.pdf (дата обращения 02.03.2024).
2. Bi Z., Formenty P.B., Roth C.E. Hantavirus infection: a review and global update. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2008; 2(1):3–23. DOI: 10.3855/jdc.317.
3. Manigold T., Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med. Wkly.* 2014; 144(1112):w13937. DOI: 10.4414/smw.2014.13937.
4. Zhang Y.Z., Zou Y., Fu Z.F., Plyusnin A. Hantavirus infections in humans and animals, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(8):1195–203. DOI: 10.3201/eid1608.090470.
5. Fang L.Q., Goeijenbier M., Zuo S.Q., Wang L.P., Liang S., Klein S.L., Li X.L., Liu K., Liang L., Gong P., Glass G.E., van Gorp E., Richardus J.H., Ma J.Q., Cao W.C., de Vlas S.J. The association

between hantavirus infection and selenium deficiency in mainland China. *Viruses.* 2015; 7(1):333–51. DOI: 10.3390/v7010333.

6. Hsieh C.J., Li C.W., Cheng C.A., Wu D.C., Wu W.C., Lin F.H., Chou Y.C., Yu C.P. Epidemiologic characteristics of domestic patients with hemorrhagic fever with renal syndrome in Taiwan: A 19-year retrospective study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(15):5291. DOI: 10.3390/ijerph17155291.

7. Касьян Ж.А., Проскурякова М.В., Чумачкова Е.А., Поршаков А.М., Корнеев М.Г., Кыонг В.В., Тоан Ч.В., Тан Н.Н., Хыонг Д.Т.В., Нга Б.Т.Т. Выявление специфических антител к хантавирусам в сыворотках крови жителей северных провинций Вьетнама. В кн.: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. М.: Медицинское маркетинговое агентство; 2021. С. 73.

8. Stukolova O., Le Thi L.A., Makenov M., Sokolova M., Strelnikova O., Raduk E., Thanh Nga B.T., Dao M., Nguyen T., Nguyen C., Karan L. Seroprevalence of Borrelia, Rickettsia and Hantaviruses in North Vietnam. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 116:126. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.12.298.

9. Suharti C., van Gorp E.C., Dolmans W.M., Groen J., Hadisaputro S., Djokomoeljanto R.J., Osterhaus A.D.M.E., van der Meer J.W.M. Hantavirus infection during dengue virus infection outbreak in Indonesia. *Acta Med. Indones.* 2009; 41(2):75–80.

10. Papa A. Dobrava-Belgrade virus: phylogeny, epidemiology, disease. *Antiviral Res.* 2012; 95(2):104–17. DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.05.011.

11. Macé G., Feyeux C., Mollard N., Chantegret C., Audia S., Rebibou J.M., Spagnolo G., Bour J.B., Denoyel G.A., Sagot P., Reynes J.M. Severe Seoul hantavirus infection in a pregnant woman, France, October 2012. *Euro Surveill.* 2013; 18(17):20464.

12. ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. [Электронный ресурс]. URL: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> (дата обращения 27.02.2024).

13. Centers for Disease Control and Prevention. Nationally Notifiable Infectious Diseases and Conditions, United States: Weekly Tables. [Электронный ресурс]. URL: <https://wonder.cdc.gov/nndss/static/2023/52/2023-52-table660.html> (дата обращения 26.02.2024).

14. Vadel M.V., Gómez Villafañe I.E., Carbajo A.E. Hantavirus infection and biodiversity in the Americas. *Oecologia.* 2020; 192(1):169–77. DOI: 10.1007/s00442-019-04564-0.

15. МКБ-11 (Международный классификатор болезней 11 пересмотра). [Электронный ресурс]. URL: <https://icd.who.int/ru> (дата обращения 01.03.2024).

16. Компанец Г.Г., Иунихина О.В. К истории открытия и изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНISCO.* 2021; 5:33–8. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-338-5-33-38.

17. Фокеева В.Н., Кинах Б.П., Гудков А.Б., Бобун И.И. К вопросу о современных проблемах организации и обеспечения мероприятий по профилактической дезинфекции, дезинсекции и дератизации в Архангельской области. *Экология человека.* 2009; 01:24–8.

References

1. WHO. [Crimean-Congo hemorrhagic fever, hantavirus infections and Alkhurma hemorrhagic fever as threats of new infectious diseases. Report by the Secretariat]. (Cited 02 March 2024). [Internet]. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB127/B127_3-ru.pdf.
2. Bi Z., Formenty P.B., Roth C.E. Hantavirus infection: a review and global update. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2008; 2(1):3–23. DOI: 10.3855/jdc.317.
3. Manigold T., Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med. Wkly.* 2014; 144(1112):w13937. DOI: 10.4414/smw.2014.13937.
4. Zhang Y.Z., Zou Y., Fu Z.F., Plyusnin A. Hantavirus infections in humans and animals, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(8):1195–203. DOI: 10.3201/eid1608.090470.
5. Fang L.Q., Goeijenbier M., Zuo S.Q., Wang L.P., Liang S., Klein S.L., Li X.L., Liu K., Liang L., Gong P., Glass G.E., van Gorp E., Richardus J.H., Ma J.Q., Cao W.C., de Vlas S.J. The association between hantavirus infection and selenium deficiency in mainland China. *Viruses.* 2015; 7(1):333–51. DOI: 10.3390/v7010333.
6. Hsieh C.J., Li C.W., Cheng C.A., Wu D.C., Wu W.C., Lin F.H., Chou Y.C., Yu C.P. Epidemiologic characteristics of domestic patients with hemorrhagic fever with renal syndrome in Taiwan: A 19-year retrospective study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(15):5291. DOI: 10.3390/ijerph17155291.
7. Kas'yan Zh.A., Proskuryakova M.V., Chumachkova E.A., Porshakov A.M., Korneev M.G., Kyong Vo Viet, Toan Chin Wang, Tan Nguyen Ngoc, Huang Dang Thi Viet, Nga Bui Thi Thanh. [Identification of specific antibodies to hantaviruses in the blood sera of residents of the northern provinces of Vietnam]. In: [Infectious

Diseases in the Modern World: Evolution, Current and Future Threats. Proceedings of the XIII Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases named after Academician V.I. Pokrovsky]. Moscow: "Medical Marketing Agency"; 2021. P. 73.

8. Stukolova O., Le Thi L.A., Makenov M., Sokolova M., Strelnikova O., Raduk E., Thanh Nga B.T., Dao M., Nguyen T., Nguyen C., Karan L. Seroprevalence of Borrelia, Rickettsia and Hantaviruses in North Vietnam. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 116:126. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.12.298.

9. Suharti C., van Gorp E.C., Dolmans W.M., Groen J., Hadisaputro S., Djokomoeljanto R.J., Osterhaus A.D.M.E., van der Meer J.W.M. Hantavirus infection during dengue virus infection outbreak in Indonesia. *Acta Med. Indones.* 2009; 41(2):75–80.

10. Papa A. Dobrava-Belgrade virus: phylogeny, epidemiology, disease. *Antiviral Res.* 2012; 95(2):104–17. DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.05.011.

11. Macé G., Feyeux C., Mollard N., Chantegret C., Audia S., Rebibou J.M., Spagnolo G., Bour J.B., Denoyel G.A., Sagot P., Reynes J.M. Severe Seoul hantavirus infection in a pregnant woman, France, October 2012. *Euro Surveill.* 2013; 18(17):20464.

12. ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. (Cited 27 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.

13. Centers for Disease Control and Prevention. Nationally Notifiable Infectious Diseases and Conditions, United States: Weekly Tables. (Cited 26 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://wonder.cdc.gov/nndss/static/2023/52/2023-52-table660.html>.

14. Vadell M.V., Gómez Villafañe I.E., Carbajo A.E. Hantavirus infection and biodiversity in the Americas. *Oecologia.* 2020; 192(1):169–77. DOI: 10.1007/s00442-019-04564-0.

15. [ICD-11 (International Classification of Diseases 11th Revision)]. (Cited 01 March 2024). [Internet]. Available from: <https://icd.who.int/ru>.

16. Companets G.G., Iunikhina O.V. [On the history of the discovery and study of hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Zdorovie Naseleniya i Sreda Obitaniya [Public Health and Life Environment]*. 2021; (5):33–8. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-338-5-33-38.

17. Fokeeva V.N., Kinakh B.P., Gudkov A.B., Bobun I.I. [Regarding current issues of organization and support of preventive disinfection, disinsection and deratization in the Arkhangelsk Region]. *Ekologiya Cheloveka [Human Ecology]*. 2009; (01):24–8.

Authors:

Savitskaya T.A., Trifonov V.A. Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology. 67, Bolshaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russian Federation. E-mail: kniem@mail.ru.

Ivanova A.V., Zubova A.A., Magerramov Sh.V., Martsokha K.S. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Reshetnikova I.D. Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 67, Bolshaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russian Federation; e-mail: kniem@mail.ru. Kazan (Volga Region) Federal University; Kazan, Russian Federation.

Isaeva G.Sh. Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology; 67, Bolshaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russian Federation; e-mail: kniem@mail.ru. Kazan State Medical University; Kazan, Russian Federation.

Trankvilevsky D.V. Federal Center of Hygiene and Epidemiology; 19a, Varshavskoe Highway, Moscow, 117105, Russian Federation. Institute of Disinfectology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman; Moscow, Russian Federation.

Об авторах:

Савицкая Т.А., Трифонов В.А. Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии. Российская Федерация, 420015, Казань, ул. Большая Красная, 67. E-mail: kniem@mail.ru.

Иванова А.В., Zubova A.A., Магерамов Ш.В., Марцоха К.С. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Решетникова И.Д. Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии; Российская Федерация, 420015, Казань, ул. Большая Красная, 67; e-mail: kniem@mail.ru. Казанский (Приволжский) федеральный университет; Российская Федерация, Казань.

Исаева Г.Ш. Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии; Российская Федерация, 420015, Казань, ул. Большая Красная, 67; e-mail: kniem@mail.ru. Казанский государственный медицинский университет; Российская Федерация, Казань.

Транквилевский Д.В. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии; Российская Федерация, 117105, Москва, Варшавское шоссе, 19а. Институт дезинфектологии ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана; Российская Федерация, Москва.

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-125-134

УДК 576.895.42:616.995.7(470)

Н.В. Цапко¹, Л.И. Климова²**Особенности распространения иксодового клеща *Hyalomma marginatum* (Acari, Ixodidae) в очаге Крымской геморрагической лихорадки на территории России**¹ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт», Ставрополь, Российская Федерация;²ФКУЗ «Дагестанская противочумная станция», Махачкала, Российская Федерация

В обзоре представлены обобщенные и актуализированные данные о современном распространении клеща *Hyalomma marginatum* в очаге Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) на территории России. В основу работы положены материалы анализа многочисленных литературных источников, а также данные личных сборов авторов во время многолетних полевых исследований. Помимо этого, использована коллекция иксодовых клещей ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора и база данных сборов *H. marginatum* в различных регионах юга России. При оконтуривании границ ареала *H. marginatum* и очага КГЛ использовали также сведения из карт эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания, еженедельные и ежегодные итоговые донесения по заболеваемости КГЛ управлений Роспотребнадзора. *H. marginatum* населяет все регионы Южного и Северо-Кавказского федеральных округов, а также Крымский полуостров и юг Саратовской области. Северная граница ареала доходит до Луганской Народной Республики, Ростовской, Волгоградской и Саратовской областей. *H. marginatum* широко населяет территорию Калмыкии и Астраханской области. На Северном Кавказе населяет всю равнинную часть вплоть до предгорий Большого Кавказа. Широко распространен в Ставропольском крае, где заселяет всю территорию региона. В горной части Краснодарского края этот вид отсутствует, но обычен на остальной его территории. Помимо этого, обитает на черноморском побережье. В Карачаево-Черкесии, Кабардино-Балкарии, Северной Осетии и Ингушетии обитает в северных степных районах республик, кое-где проникает в предгорья. В Чечне и Дагестане вид широко населяет степи и полупустыни Терско-Кумского междуречья. Причем в Дагестане *H. marginatum* обитает по всей равнинной и предгорной территории республики и даже проникает в высокогорья до высоты более 2000 м над уровнем моря. Кроме того, широко населяет Крымский полуостров, как равнинную его часть, так и горную.

Ключевые слова: *Hyalomma marginatum*, распространение, границы ареала, Крымская-Конго геморрагическая лихорадка.

Корреспондирующий автор: Цапко Николай Владимирович, e-mail: stavnipchi@mail.ru.

Для цитирования: Цапко Н.В., Климова Л.И. Особенности распространения иксодового клеща *Hyalomma marginatum* (Acari, Ixodidae) в очаге Крымской геморрагической лихорадки на территории России. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:125–134. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-125-134

Поступила 27.11.2023. Отправлена на доработку 31.01.2024. Принята к публ. 09.02.2024.

N.V. Tsapko¹, L.I. Klimova²**Features of Distribution and Spread of *Hyalomma marginatum* (Acari, Ixodidae) Ticks in the Crimean Hemorrhagic Fever Focus in the Territory of Russia**¹Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Federation;²Dagestan Plague Control Station, Makhachkala, Russian Federation

Abstract. The review provides the summarized and updated information on the current distribution of the tick *Hyalomma marginatum* in the natural Crimean hemorrhagic fever (CHF) focus in Russia. The work is based on the analysis of numerous literature sources, as well as the evidence from the personal collecting of ticks during long-term field research. In addition, the collection of ticks of the Stavropol Research Anti-Plague Institute of the Rospotrebnadzor and the database of *H. marginatum* collections in various regions of southern Russia were used. When delineating the boundaries of the *H. marginatum* areal and the CHF focus, we also deployed maps of the epidemiological survey of the focus, weekly and annual final reports on the CHF incidence from the Rospotrebnadzor Administrations. *H. marginatum* inhabits all regions of the Southern Federal District and the North-Caucasian Federal District, as well as the Crimean Peninsula and the south of the Saratov Region. The northern border of the areal reaches the Lugansk People's Republic, Rostov, Volgograd, and Saratov Regions. *H. marginatum* is widely disseminated in the territory of Kalmykia and the Astrakhan Region. In the North Caucasus, it inhabits the entire flatland up to the foothills of the Greater Caucasus. The tick is widely distributed in the Stavropol Territory, populating the entire region. In the mountainous part of the Krasnodar Territory, this species is absent, but common in the rest of the areas. Beyond that, it is found on the Black Sea coast. In Karachay-Cherkessia, Kabardino-Balkaria, North Ossetia and Ingushetia, the tick lives in the northern steppe regions of the republics, in some places it invades the foothills. In Chechnya and Dagestan, the species widely inhabits the steppes and semi-deserts of the Terek-Kuma Interfluve. Moreover, in Dagestan, *H. marginatum* lives across the plain and foothill territory of the republic and even reaches the highlands up to a height of more than 2000 m above sea level. In addition, it is widely disseminated on the Crimean peninsula, both the flatland and the mountainous part.

Key words: *Hyalomma marginatum*, distribution, areal boundaries, Crimean-Congo hemorrhagic fever.

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

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

Corresponding author: Nikolay V. Tsapko, e-mail: stavnipchi@mail.ru.

Citation: Tsapko N.V., Klimova L.I. Features of Distribution and Spread of *Hyalomma marginatum* (Acari, Ixodidae) Ticks in the Crimean Hemorrhagic Fever Focus in the Territory of Russia. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; 1:125–134. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-125-134

Received 27.11.2023. *Revised* 31.01.2024. *Accepted* 09.02.2024.

Tsapko N.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5771-2808>

В таксономическом плане комплекс видов группы *Hyalomma marginatum* является одним из самых сложных. Ранее данная группа рассматривалась в рамках одного полиморфного вида – *H. marginatum* Koch, 1844, с четырьмя подвидами. Согласно современным представлениям [1, 2] о внутривидовой структуре *H. marginatum*, в настоящее время данный таксон трактуется как монотипический, в результате чего изменились и границы его ареала. Вид имеет типичный средиземноморский ареал, встречаясь в регионах с мягким климатом. В Европе регистрируется в Португалии, Испании, на юге Франции, в Италии, Хорватии, Боснии и Герцеговине, Черногории, Македонии, Сербии, Албании, Румынии, Болгарии, Греции. В Африке известен из Марокко, Ливии, Туниса, Алжира и Египта, а в Азии населяет Турцию, Кипр, Сирию, Ливан, Ирак и Иран. В пределах бывшего СССР населяет Молдавию, юг Украины, Грузию, Азербайджан, Армению и Туркменистан [1]. Очевидно, что *H. marginatum* населяет и западную часть Казахстана, так как обычен на прилегающей территории России. Страны Средней, Южной Азии и большей части Африки в настоящее время не входят в ареал изучаемого вида и населены его бывшими подвидами (*H. rufipes* Koch, 1844, *H. isaaci* Sharif, 1928, и *H. turanicum* Pomerantzev, 1946).

Несмотря на такой обширный ареал, региональные особенности распространения этого вида исследованы не в полной мере. Среди всех представителей рода этот вид идет далее всех на север (за исключением разве что *H. scupense*). Вид не выдерживает длительной и морозной зимы и встречается в тех районах, где среднемесячная температура зимой не опускается ниже минус 10 °С. Северная граница ареала определяется также значениями ранневесенних температур. Температурный режим весеннего периода имеет большое значение в жизненном цикле клеща, так как в этот период идет яйцекладка и созревание яиц, для чего необходима температура не ниже 17–19 °С [3]. Закономерности распространения вида на современном этапе отчасти определяются хозяйственной деятельностью человека, как за счет антропогенной трансформации территории, так и за счет постоянного перемещения поголовья сельскохозяйственных животных. Последнее особенно характерно для регионов Северного Кавказа, где сезонные перегоны скота с гор на равнину и наоборот практикуются до сих пор. Характерной особенностью распространения вида на юге России является его полная привязанность к поселениям человека в местах содержания домашних копытных – основных

прокормителей взрослых клещей. Последнее объясняется тем, что в сильно трансформированных ландшафтах Европейского юга России дикие копытные млекопитающие – основные прокормители взрослых клещей – практически исчезли или населяют высокогорья Большого Кавказа, где клещ не встречается. Исключением является регион Северо-Западного Прикаспия, где в настоящее время обитает довольно многочисленная популяция сайгака.

H. marginatum является обычным и широко распространенным (в ряде регионов – массовым) видом клещей на юге европейской части России [4–6]. Многочисленная литература и обширный коллекционный материал свидетельствуют о широком распространении вида на юге России. Он населяет все регионы Южного (ЮФО) и Северо-Кавказского (СКФО) федеральных округов, а также Крымский полуостров и самый юг Саратовской области. Учитывая, что вид является резервуаром и переносчиком возбудителя Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) и ряда других инфекций, информация об ареале переносчика является необходимой как для планирования акарицидных обработок, так и для составления прогноза по заболеваемости КГЛ и принятия своевременных мер неспецифической профилактики. Несмотря на обширный литературный материал о *H. marginatum*, большинство исследований посвящены его роли как резервуара и переносчика вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ), а информация о его распространении фрагментарна и разбросана в большом количестве публикаций или же описывает региональные особенности распределения вида. Конкретная же информация об ареале вида на территории России отсутствует. В связи с этим **целью** настоящего обзора является обобщение разнообразных литературных сведений о распространении клеща *H. marginatum* на территории России.

В основу работы положены материалы анализа многочисленных литературных источников, а также данные личных сборов авторов во время многолетних полевых исследований. Помимо этого, использована коллекция иксодовых клещей ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора и база данных сборов *H. marginatum* в различных регионах юга России. При оконтуривании границ ареала *H. marginatum* и очага КГЛ использовали также сведения из карт эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания, еженедельные и ежегодные итоговые донесения по заболеваемости КГЛ управлений Роспотребнадзора, предоставлен-

ные Референс-центру по мониторингу за возбудителем КГЛ за период 1999–2022 гг. Ввиду того, что неполовозрелые клещи прокармливаются на птицах и часто заносятся на далекие расстояния, для оконтуривания ареала использовались данные анализа находок только взрослых клещей. Для составления карт распространения клеща и эпидемических проявлений применялся формально-административно-территориальный метод, в котором мы использовали минимальную административную единицу (муниципальное образование в пределах района) как элементарную зоогеографическую единицу, в пределах которой обнаружен вид или отмечены заболевания людей. Использование более крупных административных единиц, ввиду их сильной разнородности, ведет к неправильной интерпретации фактических данных.

H. marginatum широко распространен на юге европейской части России, а в некоторых регионах является одним из массовых видов клещей. В Ростовской области *H. marginatum* выявлен практически на всей территории региона (за исключением нескольких районов на крайнем северо-востоке), от Верхнедонского района на севере до Песчанокопского на юге и от Матвеево-Курганского и Неклиновского на западе до Заветинского и Ремонтненского на востоке. При этом установлено, что ареал клеща *H. marginatum* на севере включает населенные пункты (х. Базковский и Кукуевский) Верхнедонского района, находящегося на уровне 49,7° северной широты (с.ш.), что является северной границей его распространения не только в Ростовской области, но и в пределах всего мирового ареала вида. Учитывая тенденции расселения вида, вскоре возможны его находки на территории южных районов Воронежской области. Ареал этого вида клеща несколько сместился на север, по сравнению с 2003 г., когда он был на уровне 49,2–49,5° с.ш., что указывает на продолжающееся его расширение. Высокая численность клещей отмечена в Сальском, Пролетарском, Ремонтненском, Орловском, Зимовниковском районах, расположенных в сухостепной и полупустынной зонах южной и юго-восточной части области. Вид доминирует в сборах на большей части территории региона. В различных районах индекс доминирования составляет от 29 до 56 % [7]. К западу от Ростовской области граница ареала охватывает часть Луганской Народной Республики (ЛНР). Сведения об обитании здесь *H. marginatum* отрывочны и их явно недостаточно для оконтуривания ареала. Известно, что в ЛНР ареал простирается на север до Кременского, Старобельского и Беловодского районов. Распространен также в Донецкой Народной Республике, Запорожской и Херсонской областях, где наиболее обычен в приморской степной части [8]. К востоку от Ростовской области граница ареала уходит в Волгоградскую область. В 2000 г. ареал данного вида охватывал лишь шесть юго-западных районов: Котельниковский, Октябрьский, Суровикинский,

Калачевский, Клетский и Чернышковский. Позже находки отмечались в Иловлинском, Городищенском, Серафимовичском и Светлоярском районах [9]. В последние годы *H. marginatum* найден в Среднеахтубинском районе (с. Репино). На долю клещей этого вида приходится 27 % в сборах. По данным Я.Ф. Шатас [10], в середине прошлого века вид на территории области был малочисленным. Самое северное местонахождение в то время было отмечено в Городищенском районе, а наибольшее количество клещей собрано в Котельниковском районе, расположенном на самом юге области. В настоящее время в границах ареала это один из самых многочисленных видов в области. Особенности распространения вида в Волгоградской области до конца не ясны, так как информация об обитании вида в левобережной полупустынной части области практически отсутствует, что не позволяет точно очертить северо-восточную границу ареала. После небольшого разрыва ареала на востоке Волгоградской области вид начинает встречаться в Саратовской области, куда, вероятно, проникает с территории Западного Казахстана [11]. Но здесь *H. marginatum* уже очень редок и встречается только на юге области в Ершовском, Новоузенском и Александрово-Гайском районах [12]. В весенне-летний период 2002–2003 гг. здесь были собраны единичные экземпляры. В 2008 г. доля в сборах составила 1,1 % [13, 14]. В расположенной южнее Астраханской области *H. marginatum* начинает встречаться гораздо чаще. Широко распространен по территории области как на левобережье, так и на правом берегу Волги. Несмотря на то, что клещи известны по сборам с территории всех районов, их распространение в пределах региона далеко не равномерно [15, 16]. Стабильно высокая численность их отмечается в Приволжском, Наримановском, Икрянинском, Камызякском, Красноярском и Харабалинском районах [17]. Является наиболее многочисленным видом среди иксодовых клещей в дельте Волги на территории Наримановского и Камызякского районов [18]. В ряде районов области численность вида начиная с первой декады мая составляет 97–99 % от численности всех паразитирующих на скоте клещей [19]. На схожей в ландшафтно-биотопическом плане территории Калмыкии вид распространен также широко. Населяет всю территорию республики и выявлен во всех административных районах. Наиболее часто встречается в Яшалтинском и Приютненском районах, прилежащих к Кумо-Манычской впадине, а также в ряде районов на Ергенинской возвышенности. В расположенных восточнее районах Прикаспийской низменности встречается реже, как в силу природно-климатических условий, так и ввиду слабой заселенности данной территории человеком и, как следствие, спорадического распространения основных прокормителей взрослых клещей. В целом же это наиболее обычный вид в иксодофауне региона. Доля в населении клещей составляет более 70 %, а на севере и северо-востоке республики достигает

98 % [20]. Хотя ранее, по данным Я.Ф. Шатас [10], вид был малочисленным и известен по сборам в Яшкульском, Сарпинском и Кетченеровском районах.

На Северном Кавказе *H. marginatum* обнаружен на территории всех регионов. Заселяет всю равнинную часть Предкавказья, предгорья Большого Кавказа, а на востоке проникает в высокогорья. В Краснодарском крае населяет всю равнинную территорию, где является одним из доминирующих видов иксодид. В приморской зоне относительно часто встречается в Анапском, Славянском и Приморско-Ахтарском районах. В степной зоне края обычен в Староминском, Новопокровском, Белоглинском, Крыловском, Успенском районах, граничащих с Ростовской областью и Ставропольским краем. В предгорной части Краснодарского края, с сильно изрезанными ущельями, балками и широкими долинами, встречается реже. С продвижением в горы встречается еще реже, что объясняется сильной облесенностью этой части края. В узкой полосе побережья Черного моря, по данным З.Г. Шевченко и соавт. [21], также встречается редко. Однако, по нашим данным, встречается здесь относительно часто, особенно в Сочинском районе. Клещи собраны в населенных пунктах Хлебороб, Прогресс, Верино, Верхнениколаевское, Бестужевское, Краевско-Армянское, располагающихся в низкогорьях лесной зоны. Данные по распространению вида на территории Адыгеи практически отсутствуют. Известен по сборам в северных равнинных районах, численность неизвестна, но, вероятно, она сопоставима с таковой на прилегающей территории Краснодарского края. Находки клещей в горной облесенной части региона, видимо, имеют заносной характер (Гузерибль, коллекция Ставропольского противочумного института).

H. marginatum найден во всех административных районах Ставропольского края в пределах всех ландшафтных зон [22, 23]. Однако особенности распространения и численность клещей в пределах края весьма неравномерны. В предгорьях вид встречается реже всего, а на юге Предгорного района, видимо, отсутствует вовсе, ввиду того что ландшафтно-климатические условия территории Приэльбрусья находятся вне зоны оптимума ареала. С продвижением на север и восток обилие вида заметно увеличивается и в лесостепной и степной зонах (Андроповский, Александровский, Кочубеевский, Труновский, Грачевский, Новоселицкий районы) индекс доминирования достигает 50–60 %. Наиболее многочислен *H. marginatum*, по нашим данным, в Апанащенковском, Ипатовском, Нефтекумском, Арзгирском, Левокумском, Буденновском районах, расположенных в полупустынной и сухостепной зонах. В ряде мест, прилежащих к Кумо-Манычской впадине, индекс доминирования достигает 90 % и более. Высокая численность клещей в данных районах, наряду с высокой вирусофорностью популяции, судя по всему, отражает экологический оптимум ареала

H. marginatum. Данная территория в ландшафтно-географическом (большие площади нераспаханных сухих степей и полупустынь, используемых под пастбища) и экологическом (состав и численность основных прокормителей клещей) плане относится к наиболее характерным станциям для этого вида. На пастбищах, прилежащих к Кумо-Манычской впадине, высока численность основных прокормителей взрослых клещей – сельскохозяйственных животных, а многочисленные птицы обеспечивают прокормление личинок и нимф. Здесь же наблюдается довольно высокая плотность зайцев-русаков – единственных известных в настоящее время в очаге КГЛ в России естественных носителей вируса, на которых в массе паразитируют неполовозрелые *H. marginatum* [24].

К югу от Ставропольского края граница ареала *H. marginatum* проходит по равнинным районам республик Северного Кавказа. В Карачаево-Черкесии распространение спорадично, а численность в большинстве выявленных мест обитания низкая. Из 86 обследованных населенных пунктов вид был найден в 13 из них, на территории Прикубанского, Адыге-Хабльского и Усть-Джегутинского районов в лесостепной зоне северной части республики [25]. Известны единичные находки из населенных пунктов северной части Малокарачаевского района (наши данные). Далее на восток, после разрыва ареала в районе Приэльбрусья, вид начинает встречаться в Кабардино-Балкарии, где населяет степную и предгорную зоны республики. В равнинных районах является многочисленным видом, уступая в обилии лишь *Rhipicephalus annulatus* и *H. scupense*. Наиболее обычен в Прохладненском, Терском и Майском районах. Встречается также в Лескенском и Зольском районах. В предгорьях известен по сборам в Черекском районе (с. Кашхатау). На территории Северной Осетии особенности распространения неясны. По данным немногочисленных сборов установлено его наличие в степной и лесостепной зонах региона в населенных пунктах Карджин, Дарг-Кох и Хумалаг Кировского и Правобережного районов [26]. В Ингушетии вид известен на севере республики, в Малгобекском и Сунженском районах, располагающихся в степной зоне [27, 28]. Южнее, в предгорьях на территории Назрановского района, встречается редко. Численность в пределах республики невелика. В период 2005–2008 гг. на долю *H. marginatum* пришлось всего 4,3 % сборов [28]. В равнинной и предгорной зоне Чечни – это широко распространенный и обычный вид. В предгорьях обитает на территории Гудермесского, Урус-Мартановского, Грозненского, Надтеречного, Ачхой-Мартановского и Шалинского районов. На территории последних двух районов, по данным М.Н. Мирзоевой [27], многочислен. В Ачхой-Мартановском районе, по данным М.М. Руднева и соавт. [29], найден в долине р. Асса, но встречается здесь редко. Данные об обитании в высокогорьях на территории республики

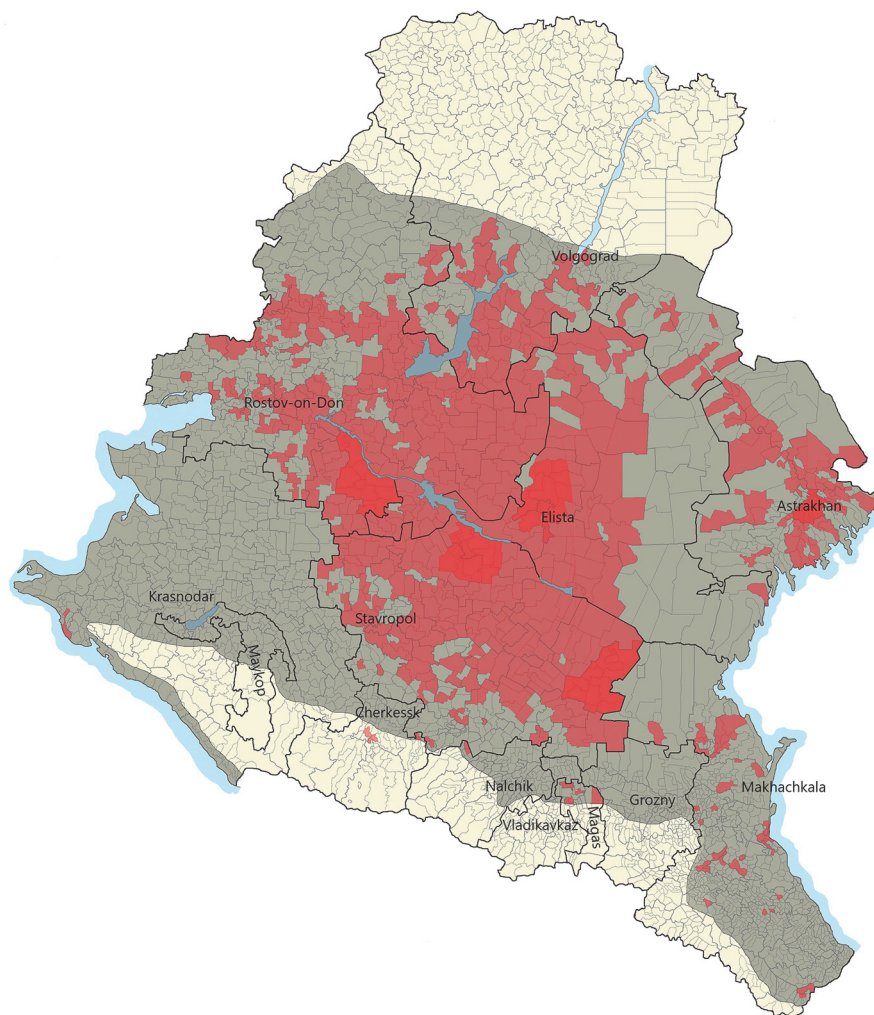
отсутствуют. В равнинной части Дагестана встречается повсеместно. В Ногайском и Тарумовском районах является доминирующим видом иксодид. Индекс доминирования на крупном (КРС) и мелком рогатом скоте в различных точках Бажиганских и Прикумских песков варьировал от 50 до 100 %. На территории Кизлярского района индекс доминирования в пик активности был значительно ниже и составлял 14–17 %. Обилие клещей выше в животноводческих хозяйствах, располагающихся на участках полынно-злакового разнотравья и песчаной полупустыни. В местах с сильным развитием поливных сенокосных угодий вид встречался реже. В предгорных районах Дагестана обычен в Буйнакском и Карабудахкентском районах. Здесь клещи составляли 30 % от общего количества клещей, собранных с КРС. На ряде участков в Буйнакском районе обилие клещей доходило до 81 %. Клещи выявлены также при обследовании скота в Кайтагском, Дербентском и Сулейман-Стальском районах [30]. По данным И.М. Ганиева [31], *H. marginatum* является самым распространенным и многочисленным видом. Его обитание установлено во всех равнинных и предгорных районах Дагестана, а также в ряде горных районов, где вид найден на высоте более 2500 м над уровнем моря (ур. м.). Распространение вида во внутригорном Дагестане требует дальнейшего изучения. Его обитание здесь значительно расширяет имеющиеся представления о ландшафтно-биотопической, высотной и климатической приуроченности вида. На горных пастбищах Гумбетовского района (высота 1100 м над ур. м.), по данным наших исследований, является обычным видом, при этом индекс доминирования на основных прокормителях составляет 92 %. Известен по сборам с КРС в Агульском районе (с. Тпиг, Гоа) на высоте 1700–1800 м над ур. м. на горных лугах, Ахвахском районе (с. Тад-Магитль, 1500–1600 м над ур. м.), Ахтынском районе – от 1000 м в долинах рек (с. Кака, Аты, Луткун) до более 1700 м над ур. м. (с. Джаба, Кхем), Дахадаевском (с. Харбук, 1500 м над ур. м.), Курахском (с. Усуг, Хвередж, 1900–2000 м над ур. м.), Лакском (горный луг у с. Вихли, 1900–2000 м над ур. м.), Рутульском (с. Ихрек, Шиназ, 1700–1900 м над ур. м.), Хунзахском (с. Хунзах, Шотода, 1700–1900 м над ур. м.) районах. Широко распространен в Шамильском районе (с. Тлянуб, Мочох, Куаниб, Хучада, Телетль) – от 1500 до 1800 м над ур. м. и выше.

Вид *H. marginatum* является многочисленным и широко распространенным во всех ландшафтных зонах Крымского полуострова [32, 33]. Нами в Крыму найден в Черноморском, Сакском и Ленинском районах, где индекс встречаемости на КРС составлял более 70 % [34, 35]. В Белогорском, Судакском, Алуштинском, Бахчисарайском и Ялтинском районах, занимающих горную часть Крыма, индекс встречаемости на КРС составлял более 80 %, а доля от всех собранных видов клещей достигала 18 % (наши данные).

В то время как обитание клеща установлено на территории 15 субъектов РФ (рисунок), эпидемические проявления КГЛ в последние 20 лет зарегистрированы в 11 регионах. До настоящего времени заболевания не выявлены в Адыгее, Северной Осетии, Чечне и Саратовской области. В Крыму, Краснодарском крае, Карачаево-Черкесии и Кабардино-Балкарии зарегистрированы единичные случаи заболевания. Эпидемические проявления КГЛ полностью совпадают с распространением клещей *H. marginatum* и располагаются внутри ареала последнего. Однако закономерности и особенности эпидпроявлений внутри ареала клеща до конца не изучены. Наиболее эпидемически неблагоприятные территории с высокой численностью клещей располагаются практически в центре ареала и территориально относятся к нескольким районам Кумо-Манычской впадины в границах Ростовской области, Ставропольского края и Калмыкии. На остальной территории заболевания проявляются не ежегодно, и динамика эпидемических проявлений может значительно различаться. На границах ареала заболевания практически не регистрируются либо носят единичный характер. Редкие заболевания на территории Северо-Западного Прикаспия, возможно, обусловлены низкой плотностью проживающего здесь населения и, как итог, редкими случаями контакта с переносчиком. Отсутствие заболеваний в ряде регионов Северного Кавказа пока трудно объяснить исходя из известного ареала основного переносчика возбудителя КГЛ. Особенно это касается территории Краснодарского края, где *H. marginatum* населяет значительную его часть, а активные очаги КГЛ Ростовской области и Ставропольского края вплотную примыкают к границам Краснодарского края. Тем не менее ежегодный эпизоотологический мониторинг подтверждает циркуляцию возбудителя КГЛ и на этой территории [24].

Представители рода *Hyalomma* в своем распространении тесно связаны с открытыми аридными ландшафтами, где, видимо, и проходило эволюционное становление клещей этой группы. Именно поэтому наибольшим видовым разнообразием отличается фауна *Hyalomma* открытых пространств Африки и Передней Азии. Диапазон биотопической приуроченности в объеме всего ареала очень широк и охватывает зональные и аazonальные участки пустыни, полупустыни, различного типа низменные степные пространства, горные степи, а также различные типы лесов – от мезофильных до лиановых колхидского типа [4, 36]. Среди всех видов иксодид, населяющих юг России, *H. marginatum* является наиболее эвриотопным.

Характерной особенностью распространения этого вида является его тесная связь с поселениями человека. Человек оказал глубокое влияние на распространение *H. marginatum* как за счет изменения и преобразования окружающей среды, так и за счет интродукции сельскохозяйственных животных. Ввиду



Ареал иксодового клеща *H. marginatum* в России (серый цвет), места регистрации заболевших КГЛ за период 1999–2022 гг. (красный), наиболее эпидемически неблагоприятные территории (темно-красный)

Spread of *H. marginatum* ticks in Russia (gray color), CHF cases in 1999–2022 (red), the most epidemically disadvantaged territories (dark red)

практически полного отсутствия на юге России естественных прокормителей взрослых клещей, последние перешли к паразитированию исключительно на домашних копытных. Поэтому на большей части ареала *H. marginatum* распространение этого паразита определяется наличием его основным прокормителей – сельскохозяйственных животных – и напрямую зависит от хозяйственной деятельности человека. На аграрном юге европейской части России, где все пригодные для земледелия степные участки распаханы, распространение *H. marginatum* носит очаговый характер и приурочено к ближайшим окрестностям населенных пунктов, где выпасаются домашние животные. В полупустынных ландшафтах Прикаспия и восточного Предкавказья, непригодных для земледелия и используемых под пастбища, распространение *H. marginatum* носит более или менее сплошной характер. Но и здесь его обитание приурочено к населенным пунктам и животноводческим фермам.

Несомненно, что на формирование ареала оказывает влияние круг хозяев паразита. Ввиду того, что основными прокормителями взрослых *H. marginatum* являются домашние сельскохозяйственные животные, очаг КГЛ на территории России является антропоургическим, а на территориях с нарушенными

пищевыми связями (домашние животные отсутствуют или не выпасаются на пастбищах) клещи, как правило, отсутствуют. Многочисленные перемещения домашнего скота как в историческом прошлом, так и в настоящее время безусловно способствуют пассивному расселению клещей, и, возможно, это способствовало заселению *H. marginatum* в том числе и горных районов Кавказа [37]. Многочисленные факты находок личинок и нимф *Hyalomma* на мигрирующих весной и осенью птицах вне ареала клещей *H. marginatum* указывают на важную роль птиц как распространителей клещей [38, 39]. К этому следует добавить находки взрослых клещей *H. marginatum* и *H. rufipes* в ряде стран Европы вне ареала паразитов, которые говорят о том, что нимфы, занесенные птицами, способны закончить линьку в несвойственном климате. Несмотря на регулярность таких находок, вероятность образования размножающихся популяций вне исконного ареала крайне мала. Неспособность вида закрепиться на новом месте, по-видимому, регулируется целым рядом факторов, ведущим из которых является климатический. Как уже было отмечено выше, большое значение в жизненном цикле клеща имеет температурный режим весеннего периода, так как в этот период идет эмбриогенез и яйцекладка, для чего необходима температура не ниже

17–19 °C [3]. К тому же масштаб заносов клещей не позволяет малому количеству перелинявших особей сформировать жизнеспособную самовоспроизводящуюся популяцию. Вероятно, устоявшееся в литературе мнение о роли птиц в становлении ареала этого вида верно лишь отчасти, и, скорее всего, потенциал птиц в этом плане исчерпан. Тем не менее ежегодные миграционные перемещения птиц способствуют заносу не только клещей, но и различных патогенов, ассоциированных с эктопаразитами. Таким образом возможен вынос возбудителя КГЛ с напитавшимися нимфами за пределы очага инфекции как внутри ареала *H. marginatum*, так и за его пределы [39].

Широкое распространение и чрезвычайная пластичность позволяют этому виду заселить самые разнообразные местообитания. Однако внутри ареала вид распространен не равномерно, а приурочен к территориям, которые ландшафтно-биотопически и экологически наиболее благоприятны для прохождения жизненного цикла клеща. Анализ многочисленных литературных данных, а также наши исследования показали, что наиболее оптимальными для обитания *H. marginatum* являются сухостепные и полупустынные станции с низким травостоем и редким проективным покрытием. Такие биотопы являются излюбленными местами кормежки и отдыха многочисленных видов птиц, где происходит нападение личинок на прокормителей. Здесь же наблюдается высокая численность зайцев и ежей – единственных среди млекопитающих прокормителей неполовозрелых клещей *H. marginatum*. Высокотравные степные или луговые формации также населены этим видом, но обилие клещей здесь на порядок ниже, что объясняется трудностями в поисках основных прокормителей (птицы, зайцы), для которых данные биотопы непривлекательны с трофической точки зрения. При этом большая часть личинок так и не прикрепляется к хозяину и в конце концов отмирает. Характерной особенностью представителей рода является то, что взрослые клещи активно ищут прокормителя, пользуясь зрительными и сенсорными сигналами, в отличие от других пастбищных видов клещей, которые ждут встречи с хозяином пассивно (забравшись на растительность). Таким образом, высота и плотность травянистой растительности играют ключевую роль в обнаружении и нападении клещей на сельскохозяйственных животных, так как густая и высокая растительность сильно препятствует активному передвижению и поиску прокормителя взрослыми клещами. Установлено, что на высокотравных участках взрослые клещи концентрируются по обочинам полевых дорог и в местах, сбитых скотом. Это характерно для западной лесостепной зоны Предкавказья и наблюдалось нами в ряде районов Краснодарского и Ставропольского краев. В таких местах нами отмечено интересное адаптивное поведение, при котором взрослые клещи, оказавшиеся в высокой и густой растительности, вынуждены забираться на верхушки травинки, как это делают типич-

ные пастбищные виды, и таким образом, вероятно, поджидают потенциального прокормителя. В ряде районов Ставропольского края мы неоднократно собирали *H. marginatum* на флаг с высокой растительности по обочинам дорог наравне с представителями рода *Dermacentor*. Аналогичные данные приводит А.В. Дойников [18] по материалам сборов в дельте Волги. С травянистой растительности вдоль тропинки автором было снято 50 взрослых *H. marginatum* на протяжении 20–25 метров. Клещи сидели на листьях лебеда, пырея, птичьей гречихи и солодки.

Факторы, обуславливающие распространение клеща в горных районах, в целом такие же, как и на остальной части ареала. Хотя в горах существенную роль, скорее всего, играют ландшафтно-биотопические особенности. В лесистых и сильно увлажненных горах Западного Кавказа в пределах Краснодарского края, Адыгеи и Карачаево-Черкесии клещи этого вида не обитают. Нет их и восточнее, на Центральном Кавказе, хотя здесь лесов становится гораздо меньше, а значительные пространства заняты так называемыми горными степями. Возможно, отсутствие здесь клещей объясняется малой теплообеспеченностью данной местности ввиду относительно больших высот и обильных осадков. В восточной части Кавказа в пределах безлесных гор Дагестана этот вид становится обычным и заселяет как предгорную зону, так и внутригорный Дагестан [31]. Здесь его территориальная приуроченность определяется ландшафтными особенностями. В большинстве своем вид населяет долины рек, отличающиеся как низкой относительной высотой, так и наибольшей теплообеспеченностью. Помимо этого, в ряде районов внутреннего Дагестана *H. marginatum* заселяет платообразные горы с высотой до 2000 м над ур. м. (Гунибский, Лакский районы). Из-за высоты жизненный цикл клещей здесь сдвинут на месяц вперед по сравнению с равнинными популяциями, но благоприятные температуры позволяют им выживать и здесь [37]. Подтверждением этого являются находки на этих же территориях неполовозрелых *Rhipicephalus annulatus* – довольно теплолюбивых клещей, населяющих территории с повышенной инсоляцией и увлажнением. В скалистых среднегорьях Дагестана с узкими ущельями и долинами рек обитание клеща отмечено на горных опустыненных пастбищах, располагающихся на склонах гор выше населенных пунктов, как это установлено нами в Гумбетовском районе. В невысоких лесистых горах Крымского полуострова этот вид также имеет широкое распространение, встречаясь в том числе и внутри лесных массивов.

Теплообеспеченность и влажность, действующие, как известно, сопряженно, также несомненно оказывают влияние на распространение клещей. Но, учитывая широкий ареал и эвритопность клещей этого вида, можно говорить, что температурный режим и влагообеспеченность территории, благоприятные для прохождения жизненного цикла *H. marginatum*, имеют весьма широкий диапазон. Хотя на северной

границе ареала или в высокогорьях действие этих факторов, вероятно, будет носить лимитирующий характер.

Таким образом, зональное распределение и численность клещей *H. marginatum* в пределах ареала определяются большей частью не абиотическими факторами, а ландшафтно-биотопическими особенностями территории, в первую очередь характером растительности. В типично степной и лесостепной зонах этот вид относительно редок и встречается в основном на выбитых скотом пастбищах в окрестностях населенных пунктов и по обочинам дорог, а в сухостепной и полупустынной зонах с низкой травянистой растительностью и редким проективным покрытием клещи *H. marginatum* обычны и по подходящим биотопам поднимаются по опустыненным склонам гор до 2000 м над ур. м. и выше, как это имеет место в Дагестане. По облесенным предгорьям и на высокотравных лугах Западного Кавказа этот вид не встречается. Нет его и на горностепных пастбищах Центрального Кавказа.

Итак, многочисленная литература и обширный коллекционный материал свидетельствуют о широком распространении вида *H. marginatum* на юге России. Он населяет все регионы ЮФО и СКФО, а также Крымский полуостров и юг Саратовской области. Наибольшей численности достигает в ряде районов Ростовской области, Ставропольского края и Калмыкии, прилежащих к Кумо-Манычской впадине. Популяции, населяющие данные территории, являются ядром ареала. На этих же территориях ежегодно регистрируются многочисленные случаи заболевания Крымской геморрагической лихорадкой. На остальной территории, в границах ареала *H. marginatum*, заболевания проявляются не ежегодно и динамика эпидемических проявлений может значительно различаться. Все известные очаги КГЛ на территории России располагаются полностью внутри ареала *H. marginatum*. Диапазон биотопической приуроченности клеща *H. marginatum* в объеме всего ареала очень широк – от низменных полупустынь Прикаспия до высокогорий Восточного Кавказа. Однако оптимальными биотопами являются нераспаханные сухостепные и полупустынные формации с низкой и разреженной травянистой растительностью в окрестностях населенных пунктов. В таких местообитаниях реализуется весь экологический потенциал вида путем беспрепятственной встречи клещей разных возрастных групп с прокормителями. Необходим усиленный мониторинг краевых популяций клеща на северной границе ареала в Ростовской и Волгоградской областях, ЛНР, а также изучение особенностей распространения *H. marginatum* и циркуляции возбудителя КГЛ в горных районах Северного Кавказа, что позволит принять адекватные меры профилактики и контроля заболеваемости на данных территориях. Это особенно актуально в свете активизации высокогорных очагов КГЛ на территории Дагестана в последние годы.

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. Apanaskevich D.A., Horak I.G. The genus *Hyalomma* Koch, 1844: V. Re-evaluation of the taxonomic rank of taxa comprising the *H. (Euhyalomma) marginatum* Koch complex of species (Acari: Ixodidae) with redescription of all parasitic stages and notes on biology. *Int. J. Acarol.* 2008; 34:13–42. DOI: 10.1080/01647950808683704.
2. Guglielmone A.A., Robbins R.G., Apanaskevich D.A., Petney T.N., Estrada-Peña A., Horak I.G. The Hard Ticks of the World: (Acari: Ixodida: Ixodidae). London: Springer; 2014. 738 p. DOI: 10.1007/978-94-007-7497-1.
3. Резник П.А. Особенности ареалов и пути формирования фауны иксодовых клещей Советского Союза. В кн.: Труды Ставропольского педагогического института. Ставрополь; 1970. С. 3–187.
4. Емельянова И.Н. Сезонные изменения и приуроченность к хозяевам клещей *Hyalomma marginatum* в Ставропольском крае. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2005; 4:115–8.
5. Цапко Н.В. Иксодовые клещи (Acari, Ixodidae) Северного Кавказа: видовое разнообразие, паразито-хозяинные отношения. *Паразитология.* 2017; 51(2):104–20.
6. Цапко Н.В. Список видов иксодовых клещей (Acari: Ixodidae) России. *Паразитология.* 2020; 54(4):341–52. DOI: 10.31857/S1234567806040069.
7. Дворцова И.В., Айдинов Г.Т., Москвитина Э.А., Швагер М.М. Иксодовые клещи Ростовской области: биоразнообразие, распространение, эпидемиологическое значение. *Пест-Менеджмент.* 2015; 1:26–33.
8. Akimov I.A., Nebogatkin I.V. Distribution of the ixodid tick *Hyalomma marginatum* (Ixodoidea, Ixodidae) in Ukraine. *Vestnik Zoologii.* 2011; 45(4):371–4. DOI: 10.2478/v10058-011-0022-5.
9. Смелянский В.П., Жуков К.В., Бородай Н.В., Никитин Д.Н., Таратутин М.Н., Кондратенко Е.В. Современное состояние проблемы природно-очаговых инфекций на территории Волгоградской области. *Здоровье населения и среда обитания – 3HuCO.* 2021; 29(11):83–93. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-29-11-83-93.
10. Шатас Я.Ф. Эколого-фаунистический очерк иксодовых клещей Сталинградской и северных районов Астраханской области в связи с новостройками. *Зоологический журнал.* 1952; 31(6):802–18.
11. Винник С.Ф., Гражданов А.К., Жунусбекова С.Б. Некоторые результаты изучения фауны иксодовых клещей в северной и центральной частях Западно-Казахстанской области. *Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане.* 2010; 1-2:93–6.
12. Поршаков А.М., Корнеев М.Г., Матросов А.Н. Исторические аспекты изучения отряда клещей Ixodida Саратовской области. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* 2020; 1:42–52. DOI: 10.33092/0025-8326mp2020.1.42-52.
13. Турцева М.А., Добло А.Д., Федорова З.П., Баракин А.А., Черненко Ю.В., Добло Н.Н., Сердюкова З.В., Добло А.А., Чумаков И.В. Особенности изменения фауны иксодовых клещей (Ixodidae), переносчиков возбудителей природно-очаговых инфекций на территории Саратовской области. *Успехи современного естествознания.* 2003; 10:101–3.
14. Турцева М.А., Крессова У.А., Матросов А.Н., Чекашов В.Н., Поршаков А.М., Яковлев С.А., Шарова И.Н., Красовская Т.Ю., Кузнецов А.А., Князева Т.В., Мокроусова Т.В., Шербакова С.А., Котоманова В.Г., Сантылова О.А. Новые данные о распространении иксодовых клещей и переносимых ими возбудителей природно-очаговых инфекций в Саратовской области. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2009; 4:40–4. DOI: 10.21055/0370-1069-2009-4(102)-40-44.
15. Нельзина Е.Н., Слишко Л.И., Кадацкая К.П., Иванов К.А., Ямщикова Х.Г., Полтавцев Н.Н., Скирда Г.И. Иксодовые клещи (Parasitiformes, сем. Ixodidae) грызунов Северо-западного Прикаспия. В кн.: Труды Астраханской противочумной станции. Астрахань; 1955. С. 416–33.
16. Поваляшина Т.П., Столбов Д.Н., Зимина Ю.В., Егорова П.С., Березин В.В., Бутенко А.М. Паразитологические сведения об очагах заболеваний типа Крымской геморрагической лихорадки в Астраханской области. В кн.: Клещевой энцефалит, Кемеровская клещевая лихорадка, геморрагические лихорадки и другие арбовирусные инфекции. Материалы XI научной сессии

Института полиомиелита и вирусных энцефалитов. М.; 1964. С. 271–4.

17. Мамонтов В.В., Лозовская М.В., Кондрашин Р.В. Оценка численности *Hyalomma marginatum* и выявление закономерностей распространения Крымской геморрагической лихорадки на территории Астраханской области. *Естественные науки*. 2008; 3:40–3.

18. Дойников А.В. К экологии клеща *Hyalomma plumbeum plumbeum* Panz. в дельте Волги. В кн.: Труды Астраханской противочумной станции. Астрахань; 1958. Вып. 2. С. 312–20.

19. Чумаков М.П., Бирюля Н.Б., Бутенко А.М., Васюта Ю.С., Егорова П.С., Залуцкая Л.И., Зимица Ю.В., Лещинская Е.В., Павлишина Т.П., Столбов Д.Н. К вопросу об эпидемиологии заболеваний типа Крымской клещевой геморрагической лихорадки (КГЛ) в Астраханской области. В кн.: Клещевой энцефалит, Кемеровская клещевая лихорадка, геморрагические лихорадки и другие арбовирусные инфекции. Материалы XI научной сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов. М.; 1964. С. 263–6.

20. Босхамджиева С.Г., Матвеев А.А. Биология и распространение клещей рода *Hyalomma* в Калмыкии. *Вестник Калмыцкого университета*. 2012; 3:13–7.

21. Шевченко З.Г., Тимофеев М.А., Стриханова Е.В., Ушморова Н.Н., Яров Т.В., Петрова Л.Р. Иксодовые клещи – носители и переносчики туляремии в Краснодарском крае. *Труды Ростовского-на-Дону государственного научно-исследовательского противочумного института*. 1960; 17: 166–72.

22. Тифлова Л.А., Резник П.А., Попова Е.В. Иксодовые клещи Ставропольского края и их медицинское значение. В кн.: Переносчики особо опасных инфекций и борьба с ними. Сборник научных работ противочумных учреждений страны. Ставрополь; 1970. С. 459–71.

23. Шапошникова Л.И., Заикина И.Н., Ермолова Н.В., Цапко Н.В. Мониторинг за иксодофауной Ставропольского края. В кн.: Актуальные проблемы болезней, общие для человека и животных. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Ставрополь, 23–24 мая 2012 г.). Ставрополь; 2012. С. 106–7.

24. Цапко Н.В., Дубянский В.М., Газиева А.Ю., Ашибоков У.М., Волюнкина А.С. Вирусифорность популяции клещей *Hyalomma marginatum* в очаге КГЛ на территории Ставропольского края и оценка связи с заболеваемостью населения. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; 1:140–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-1-140-147.

25. Новикова В.П. Иксодовые клещи г. Черкесска и его окрестностей. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2007; 2:13–5.

26. Багаева У.В., Качмазов Г.С., Плиева Н.О. Зараженность иксодовых клещей возбудителями пироплазмидозов крупного рогатого скота в лесостепной зоне Республики Северная Осетия – Алания. В кн.: Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. Материалы конференции. М.; 2017. Вып. 18. С. 42–4.

27. Мирзоева М.Н. Материалы по фауне иксодовых клещей Терско-Кумского междуречья и прилегающих районов Чечено-Ингушской АССР. *Труды научно-исследовательского противочумного института Кавказа и Закавказья*. 1961; 5:287–97.

28. Картоев А.А., Василенко Н.Ф., Малецкая О.В., Варфоломеева Н.Г., Орлова Т.Н., Исмаилова Г.К., Григорьев М.П., Комузиев Б.Д., Куличенко А.Н. Видовое разнообразие клещей, способствующих распространению Крымской геморрагической лихорадки в условиях Республики Ингушетия. В кн.: Биологическое разнообразие Кавказа. Материалы XI Международной научной конференции (Магас, 16–18 окт. 2009 г.). Назрань; 2009. С. 418–20.

29. Руднев М.М., Тифлова Л.А., Абрамов В.А. К изучению иксодовых клещей различных ландшафтов Терско-Сунженского междуречья в связи с природной очаговостью туляремии на этой территории. В кн.: Переносчики особо опасных инфекций и борьба с ними. Сборник научных работ противочумных учреждений страны. Ставрополь; 1970. С. 451–8.

30. Климова Л.И., Казакова Т.И., Газиев Г.М., Мустапаев А.М., Гаджиева Р.А., Капиев А.М., Газиев М.С., Мукайлов Н.Ш. Размещение и численность иксодовых клещей *Hyalomma marginatum* на территории Республики Дагестан в 2001 г. В кн.: Сборник научных трудов Дагестанской противочумной станции. Махачкала; 2002. С. 162–6.

31. Ганиев И.М. Клещи – паразиты и переносчики болезней животных. Махачкала: Дагестанское книж. изд-во; 1979. 78 с.

32. Пионтовская С.П. Материалы по биологии и экологии клеща *Hyalomma marginatum* Koch в северо-западном очаге Крымской геморрагической лихорадки. В кн.: Абрикосов А.И., редактор. Паразитология и трансмиссивные болезни. Сборник научных статей. М.: Изд-во Академии медицинских наук СССР; 1947. С. 21–4.

33. Вшивков Ф.Н. К фауне и экологии иксодовых клещей диких позвоночных животных Крыма. *Известия Крымского педагогического института*. 1958; 31:47–61.

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

35. Попова А.Ю., Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Василенко Н.Ф., Шапошникова Л.И., Котенев Е.С., Дубянский В.М., Волюнкина 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; 93(2):62–9. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-2-62-69.

36. Джапаридзе Н.И. Иксодовые клещи Грузии. Тбилиси; 1960. 296 с.

37. Ганиев И.М. Особенности вертикально-зонального распространения иксодовых клещей в Южном Дагестане. В кн.: Труды института животноводства. Махачкала; 1956. Т. 3. С. 34–41.

38. Резник П.А. Зоогеографические заметки (пастбищные клещи семейства Ixodidae). *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 1950; 19(6):525–6.

39. Цапко Н.В. Перенос мигрирующими птицами на Юг России клещей *Hyalomma rufipes* Koch, 1844 – переносчиков вируса Конго-Крымской геморрагической лихорадки: эпидемиологический аспект. *Российский журнал биологических инвазий*. 2022; 15(1):129–35. DOI: 10.35885/1996-1499-15-1-129-135.

References

- Apanaskevich D.A., Horak I.G. The genus *Hyalomma* Koch, 1844: V. Re-evaluation of the taxonomic rank of taxa comprising the *H. (Euhyalomma) marginatum* Koch complex of species (Acari: Ixodidae) with redescription of all parasitic stages and notes on biology. *Int. J. Acarol.* 2008; 34:13–42. DOI: 10.1080/01647950808683704.
- Guglielmone A.A., Robbins R.G., Apanaskevich D.A., Petney T.N., Estrada-Peña A., Horak I.G. The Hard Ticks of the World: (Acari: Ixodida: Ixodidae). London: Springer; 2014. 738 p. DOI: 10.1007/978-94-007-7497-1.
- Reznik P.A. [Features of areas and ways of formation of the fauna of ticks in the Soviet Union]. In: [Proceedings of the Stavropol Pedagogical Institute]. Stavropol; 1970. P. 3–187.
- Emel'yanova I.N. [Seasonal changes and adherence to the hosts of *Hyalomma marginatum* ticks in the Stavropol Territory]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2005; (4):115–8.
- Tsapko N.V. [Ixodid ticks (Acari, Ixodidae) of the North Caucasus: species diversity, parasite-host relations]. *Parazitologiya [Parasitology]*. 2017; 51(2):104–20.
- Tsapko N.V. [A list of Ixodidae ticks (Acari: Ixodidae) of Russia]. *Parazitologiya [Parasitology]*. 2020; 54(4):341–52. DOI: 10.31857/S1234567806040069.
- Dvortsova I.V., Aidinov G.T., Moskvitina E.A., Shvager M.M. [Ticks of the Rostov Region: biodiversity, distribution, epidemiological significance]. *Pest Management*. 2015; (1):26–33.
- Akimov I.A., Nebogatkin I.V. Distribution of the ixodid tick *Hyalomma marginatum* (Ixodoidea, Ixodidae) in Ukraine. *Vestnik Zoologii*. 2011; 45(4):371–4. DOI: 10.2478/v10058-011-0022-5.
- Smelyansky V.P., Zhukov K.V., Borodai N.V., Nikitin D.N., Taratutina M.N., Kondratenko E.V. [The problem of natural focal infectious diseases in the Volgograd Region: A state-of-the-art review]. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya [Public Health and Life Environment]*. 2021; 29(11):83–93. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-29-11-83-93.
- Shatas Ya.F. [Ecological and faunistic essay on ixodid ticks in the Stalingrad Region and northern districts of the Astrakhan Region in regard to new buildings]. *Zoologicheskyy Zhurnal [Zoological Journal]*. 1952; 31(6):802–18.
- Vinnik S.F., Grazhdanov A.K., Zhunusbekova S.B. [Some results of studying the fauna of ixodid ticks in the northern and central parts of the West Kazakhstan Region]. *Karantinye i Zoonoznye Infektsii v Kazakhstane [Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan]*. 2010; (1-2):93–6.
- Porshakov A.M., Korneev M.G., Matrosov A.N. [Historical aspects of studies of the Ixodida order ticks found in the Saratov Region]. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]*. 2020; (1):42–52. DOI: 10.33092/0025-8326mp2020.1.42-52.
- Turtseva M.A., Doblo A.D., Fedorova Z.P., Barakin A.A., Chernenkov Yu.V., Doblo N.N., Serdyukova Z.V., Doblo A.A., Chumakov I.V. [Features of changes in the fauna of ticks (Ixodidae), carriers of pathogens of natural focal infections on the territory of the

Saratov Region]. *Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya [Advances in Current Natural Sciences]*. 2003; (10):101–3.

14. Turtseva M.A., Kresova U.A., Matrosov A.N., Chekashov V.N., Porshakov A.M., Yakovlev S.A., Sharova I.N., Krasovskaya T.Yu., Kuznetsov A.A., Knyazeva T.V., Mokrousova T.V., Scherbakova S.A., Kotomanova V.G., Santylova O.A. The new data on distribution of Ixodic ticks and agents of natural-focal infections transferred by them in Saratov Region. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2009; (4):40–4. DOI: 10.21055/0370-1069-2009-4(102)-40-44.

15. Nel'zina E.N., Slinko L.I., Kadatskaya K.P., Ivanov K.A., Yamshchikova Kh.G., Poltavtsev N.N., Skirda G.I. [Ticks (Parasitiformes, family Ixodidae) of rodents of the Northwestern Caspian region]. In: [Proceedings of the Astrakhan Plague Control Station]. Astrakhan; 1955. P. 416–33.

16. Povalishina T.P., Stolbov D.N., Zimina Yu.V., Egorova P.S., Berezin V.V., Butenko A.M. [Parasitological information about the foci of diseases such as the Crimean hemorrhagic fever in the Astrakhan region]. In: [Tick-Borne Encephalitis, Kemerovo Tick-Borne Fever, Hemorrhagic Fevers and Other Arboviral Infections. Materials of the XI Scientific Session of the Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis]. Moscow; 1964. P. 271–4.

17. Mamontov V.V., Lozovskaya M.V., Kondrashin R.V. [Evaluation of the number of *Hyalomma marginatum* and identification of patterns of distribution of the Crimean hemorrhagic fever in the Astrakhan Region]. *Estestvennye Nauki [Natural Sciences]*. 2008; (3):40–3.

18. Doinikov A.V. [On the ecology of the tick *Hyalomma plumbeum plumbeum* Panz. in the Volga delta]. In: [Proceedings of the Astrakhan Plague Control Station]. Astrakhan; 1958. Issue 2. P. 312–20.

19. Chumakov M.P., Birulya N.B., Butenko A.M., Vasyuta Yu.S., Egorova P.S., Zalutskaya L.I., Zimina Yu.V., Leshchinskaya E.V., Povalishina T.P., Stolbov D.N. [On the issue of the epidemiology of diseases such as Crimean tick-borne hemorrhagic fever (CCHF) in the Astrakhan Region]. In: [Tick-Borne Encephalitis, Kemerovo Tick-Borne Fever, Hemorrhagic Fevers and Other Arboviral Infections. Materials of the XI Scientific Session of the Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis]. Moscow; 1964. P. 263–6.

20. Boskhamdzheva S.G., Matveev A.A. Biology and distribution of ticks of the genus *Hyalomma* in Kalmykia. *Vestnik Kalmytskogo Universiteta [Bulletin of the Kalmyk University]*. 2012; (3):13–7.

21. Shevchenko Z.G., Timofeev M.A., Strikhanova E.V., Ushmorova N.N., Yarov T.V., Petrova L.R. [Ticks – carriers and vectors of tularemia in the Krasnodar Territory]. *Proceedings of the Rostov-on-Don State Research Anti-Plague Institute*. 1960; (17):166–72.

22. Tiflova L.A., Reznik P.A., Popova E.V. [Ticks of the Stavropol Territory and their medical significance]. In: [Vectors of Particularly Dangerous Infections and Their Control. Collection of Scientific Works of National Anti-Plague Institutions]. Stavropol; 1970. P. 459–71.

23. Shaposhnikova L.I., Zaikina I.N., Ermolova N.V., Tsapko N.V. [Monitoring of the ticks fauna of the Stavropol Territory]. In: [Relevant Issues of Diseases Common to Humans and Animals. Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation (Stavropol, May 23–24, 2012)]. Stavropol; 2012. P. 106–7.

24. Tsapko N.V., Dubyansky V.M., Gazieva A.Yu., Ashibokov U.M., Volynkina A.S. [Infection rate in the population of ticks *Hyalomma marginatum* in the territory of the Crimean hemorrhagic fever (CHF) natural focus and assessment of the link with the CHF incidence in the Stavropol Region]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; (1):140–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-1-140-147.

25. Novikova V.P. [Ixodic ticks of Cherkessk and its environs]. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]*. 2007; (2):13–5.

26. Bagaeva U.V., Kachmazov G.S., Plieva N.O. [Infection of ixodid ticks with pathogens of piroplasmiasis in cattle in the forest-steppe zone of the Republic of North Ossetia – Alania]. In: [Theory and Practice of Combating Parasitic Diseases. Conference Proceedings]. Moscow; 2017. Issue 18. P. 42–4.

27. Mirzoeva M.N. [Materials on the ticks fauna of the Terek-Kuma interfluvium and adjacent areas of the Chechen-Ingush Autonomous Soviet Socialist Republic]. *Proceedings of the Research Anti-Plague Institute of the Caucasus and Transcaucasia*. 1961; (5):287–97.

28. Kartoev A.A., Vasilenko N.F., Maletskaya O.V., Varfolomeeva N.G., Orlova T.N., Ismailova G.K., Grigoriev M.P., Komurzoev B.D., Kulichenko A.N. [Species diversity of ticks contributing to the spread of Crimean hemorrhagic fever in the Republic of Ingushetia]. In: [Biological Diversity of the Caucasus. Proceedings of the XI International Scientific Conference (Magas, October 17–18, 2009)]. Nazran; 2009. P. 418–20.

29. Rudnev M.M., Tiflova L.A., Abramov V.A. [To the study of ticks of various landscapes of the Terek-Sunzha interfluvium in connection with the natural focality of tularemia in this territory]. In: [Vectors of Particularly Dangerous Infections and Their Control. Collection of Scientific Works of National Anti-Plague Institutions]. Stavropol; 1970. P. 451–8.

30. Klimova L.I., Kazakova T.I., Gaziev G.M., Mustapaev A.M., Gadzhieva R.A., Kapiev A.M., Gaziev M.S., Mukailov N.Sh. [Dissemination and abundance of ticks *Hyalomma marginatum* on the territory of the Republic of Dagestan in 2001]. In: [Collection of Scientific Works of the Dagestan Plague Control Station]. Makhachkala; 2002. P. 162–6.

31. Ganiev I.M. [Ticks are Parasites and Vectors of Animal Diseases]. Makhachkala: Dagestan Publishing House; 1979. 78 p.

32. Piontkovskaya S.P. [Materials on the biology and ecology of the *Hyalomma marginatum* Koch tick in the northwestern focus of the Crimean hemorrhagic fever]. In: [Abrikosov A.I., editor. Parasitology and Vector-Borne Diseases. Collection of Scientific Works]. Moscow: Publishing House of the Academy of Medical Sciences of the USSR; 1947. P. 21–4.

33. Vshivkov F.N. [Fauna and ecology of ticks of wild vertebrate animals of the Crimea]. *Izvestiya Krymskogo Pedagogicheskogo Instituta [News of the Crimean Pedagogical Institute]*. 1958; (31):47–61.

34. Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Shaposhnikova L.I., Evstaf'ev I.L., Tovpinets N.N., Kotenev E.S., Volynkina A.S., Lisitskaya Ya.V., Samarina I.V., Belova O.A., Tsapko N.V., Ashibokov U.M., Agapitov D.S., Samoded T.N., Kulichenko A.N. Epizootic situation in the Crimean Federal District as follows from epidemiological survey results, 2014. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2015; (2):33–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-2-33-36.

35. Popova A.Yu., Kulichenko A.N., Maletskaya O.V., Vasilenko N.F., Shaposhnikova L.I., Kotenev E.S., Dubyanskii V.M., Lisitskaya Ya.V., Samarina I.V., Penkovskaya N.A., Evstaf'ev I.L., Tovpinets N.N., Tsapko N.V., Belova O.A., Agapitov D.S., Samoded T.N., Nadolny A.A., Kovalenko I.S., Yakunin S.N., Shvartsalon N.K., Zinich L.S., Tikhonov S.N., Lyamkin G.I., Zharikova 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; 93(2):62–9. DOI: 10.36233/0372-9311-2016-2-62-69.

36. Dzharparidze N.I. [Ixodid Ticks of Georgia]. Tbilisi; 1960. 296 p.

37. Ganiev I.M. [Features of the vertical-zonal distribution of ticks in southern Dagestan]. In: [Proceedings of the Animal Husbandry Institute]. Makhachkala; 1956. Vol. 3. P. 34–41.

38. Reznik P.A. [Zoogeographic notes (pasture mites of the family Ixodidae)]. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]*. 1950; 9(6):525–6.

39. Tsapko N.V. [The ticks *Hyalomma rufipes* Koch, 1844 importation by migratory birds to the south of Russia – vectors of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus: epidemiological aspect]. *Rossiyskiy Zhurnal Biologicheskikh Invazii [Russian Journal of Biological Invasions]*. 2022; 15(1):129–35. DOI: 10.35885/1996-1499-15-1-129-135.

Authors:

Tsapko N.V. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Klimova L.I. Dagestan Plague Control Station. 13d, Gagarina St., Makhachkala, 367000, Russian Federation.

Об авторах:

Цапко Н.В. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Климова Л.И. Дагестанская противочумная станция. Российская Федерация, 367000, Махачкала, ул. Гагарина, 13д.

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-135-140

УДК 616.98:579.842.23:614.4

У.М. Ашибокhov¹, В.М. Дубянский¹, О.В. Семенко¹, А.Ю. Газиева¹, О.А. Белова¹, А.А. Кесьян²,
А.Х. Халидов², А.А. Ветошкин², Н.В. Викторова³, А.А. Кулик⁴

Опыт использования MaxEnt-модели для ранжирования территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы (43) по риску регистрации эпизоотий

¹ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт», Ставрополь, Российская Федерация;
²ФКУЗ «Дагестанская противочумная станция», Махачкала, Российская Федерация; ³ФКУЗ «Астраханская противочумная станция», Астрахань, Российская Федерация; ⁴ФКУЗ «Элистинская противочумная станция», Элиста, Российская Федерация

Цель работы – ранжирование территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы (43) по риску возникновения эпизоотий с использованием MaxEnt-модели. **Материалы и методы.** При создании модели использованы архивные данные Ставропольского противочумного института, Дагестанской, Элистинской, Астраханской противочумных станций по эпизоотическим проявлениям чумы в очаге за последние 35 лет. Преобразованы в систему координат 615 архивных точек выявления чумы (с 1980 по 2015 г.). Для построения MaxEnt-модели использованы 87 общедоступных биоклиматических переменных BioClim. Погодно-климатические факторы базы BioClim являются усредненными за многолетний период. **Результаты и обсуждение.** Полученная MaxEnt-модель имеет очень высокую степень достоверности (AUC=0,975) с достаточно большой прогностической способностью (AUC=0,973). Согласно полученной модели, Прикаспийский песчаный природный очаг чумы имеет неоднородную структуру по вероятности регистрации эпизоотий и может быть разделен на пять зон. Наиболее значимыми факторами для модели являются следующие показатели: средняя температура самого влажного квартала, солнечное излучение в ноябре, средняя температура самого сухого квартала, количество осадков в самом холодном квартале, скорость ветра в мае, количество осадков самого влажного квартала и средняя температура воздуха в сентябре. Полученные данные дают возможность для целенаправленного поиска эпизоотий чумы и в дальнейшем могут быть использованы для корректировки границ изучаемого природного очага.

Ключевые слова: чума, природный очаг, MaxEnt-модель, ранжирование, эпизоотии, основные носители, основные переносчики.

Корреспондирующий автор: Ашибокhov Умар Мухадинович, e-mail: Umar5555@mail.ru.

Для цитирования: Ашибокhov У.М., Дубянский В.М., Семенко О.В., Газиева А.Ю., Белова О.А., Кесьян А.А., Халидов А.Х., Ветошкин А.А., Викторова Н.В., Кулик А.А. Опыт использования MaxEnt-модели для ранжирования территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы (43) по риску регистрации эпизоотий. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:135–140. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-135-140

Поступила 18.12.2023. Принята к публ. 01.02.2024.

U.M. Ashibokhov¹, V.M. Dubyansky¹, O.V. Semenko¹, A.Yu. Gazieva¹, O.A. Belova¹, A.A. Kes'yan²,
A.Kh. Khalidov², A.A. Vetoshkin², N.V. Viktorova³, A.A. Kulik⁴

The Experience in Using the MaxEnt Model to Rank the Territory of the Caspian Sandy Natural Plague Focus (43) according to the Risk of Epizooty Registration

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

²Dagestan Plague Control Station, Makhachkala, Russian Federation;

³Astrakhan Plague Control Station, Astrakhan, Russian Federation;

⁴Elista Plague Control Station, Elista, Russian Federation

Abstract. The aim of this work was to rank the territory of the Caspian sandy natural plague focus (43) by the risk of epizooty emergence using the MaxEnt model. **Materials and methods.** The archival data on epizootic manifestations of plague over the past 35 years, aggregated by the Stavropol Anti-Plague Institute of the Rospotrebnadzor, the Dagestan, Elista, Astrakhan PCs of the Rospotrebnadzor, were used for model design. 615 archive plague detection points were converted into the coordinate system (1980–2015). 87 publicly available bioclimatic variables BioClim were deployed to construct the MaxEnt model. Applied weather and climatic factors of the BioClim database are averaged over a multi-year period. **Results and discussion.** The MaxEnt model has a very high degree of reliability (AUC=0.975), with a sufficiently high predictive ability (AUC=0.973). According to the generated model, the Caspian sandy natural plague focus has a heterogeneous structure in terms of the probability of epizooty registration and can be divided into five zones. The most significant factors for the model are the following indicators: the average temperature of the wettest quarter, solar radiation in November, the average temperature of the driest quarter, the amount of precipitation in the coldest quarter, wind speed in May, the amount of precipitation in the wettest quarter, and the average air temperature in September. The data obtained allow for targeted search for plague epizootics and can be used to adjust boundaries of a surveyed natural focus in the future.

Key words: plague, natural focus, MaxEnt model, ranking, epizooties, main carriers, main vectors.

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

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

Corresponding author: Umar M. Ashibokov, e-mail: Umar5555@mail.ru.

Citation: Ashibokov U.M., Dubyansky V.M., Semenko O.V., Gazieva A.Yu., Belova O.A., Kes'yan A.A., Khalidov A.Kh., Vetoshkin A.A., Viktorova N.V., Kulik A.A. The Experience in Using the MaxEnt Model to Rank the Territory of the Caspian Sandy Natural Plague Focus (43) according to the Risk of Epizooty Registration. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; 1:135–140. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-135-140
Received 18.12.2023. Accepted 01.02.2024.

Ashibokov U.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9197-588X>
Dubyansky V.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3817-2513>
Semenko O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6018-3262>

Gazieva A.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8775-0087>
Belova O.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3624-7913>

На территории Российской Федерации расположены 11 природных очагов чумы. Повышение эффективности эпизоотологического обследования как основы эпиднадзора за чумой является актуальной задачей и требует постоянного внедрения новых технологий. В настоящее время основными методами относительно быстрой оценки ситуации в очаге чумы для планирования работы групп эпизоотического обследования и мер неспецифической профилактики остаются автомобильные и пешие рекогносцировки, а также использование данных учетов и результатов обследования в предшествующий период.

Космические средства дистанционного зондирования Земли (ДЗЗ) получили сейчас широкое применение во всем мире. Растет разнообразие создаваемых типов космических аппаратов ДЗЗ и общее их количество [1]. В мировой практике средства ДЗЗ успешно применяются в целях мониторинга и контроля различных по своей природе явлений, относимых к биологическим опасностям [2–6].

Начиная с 2006 г. в эпиднадзор за чумой стали внедрять методы дистанционного зондирования Земли из космоса [7, 8] с наземной дешифровкой, позволяющие, в отличие от ранее использовавшихся способов, оценить обстановку на территории всего очага чумы или его большей части.

Следующим шагом повышения эффективности эпизоотологического обследования должно быть выявление участков с наибольшей вероятностью регистрации эпизоотий и целенаправленного обследования именно этих участков, то есть ранжирование территории очага по риску возникновения эпизоотий.

Прикаспийский песчаный природный очаг чумы (43) как самостоятельный выделен из Прикаспийского Северо-Западного степного природного очага (14) в 1987 г., занимает западную часть Прикаспийской низменности. В ландшафтном отношении очаговая территория представляет собой наклонную в сторону Каспийского моря слабохолмистую равнину [9].

Основными носителями возбудителя чумы являются гребенщикова песчанка *Meriones tamariscinus* и полуденная песчанка *Meriones meridianus*, переносчиками – блохи *Neopsylla setosa* и *Nosopsyllus laeviceps*. До середины прошлого столетия Прикаспийский песчаный природный очаг чумы проявлял высокую эпизоотическую активность [10]. Последние эпизоотии отмечены в 2015 г. С тех пор очаг находится в межэпизоотическом периоде, и не-

обходимо вовремя обнаружить начало нового эпизоотического цикла.

При выполнении данной работы мы исходили из положения, известного для трансмиссивной теории передачи возбудителя чумы, о том, что энзоотичность очага мозаична. Однако широко используемый при ранжировании территорий очагов индекс эпизоотичности не может быть объективным критерием [11]. Поэтому требуются новые, статистически обоснованные пространственные модели ранжирования очаговой территории по риску регистрации эпизоотий чумы.

Для большинства существующих в настоящее время методов биоклиматического моделирования необходимо наличие географических координат как точек присутствия, так и точек отсутствия. Одним из методов моделирования, не требующим координат точек отсутствия, является метод максимальной энтропии – MaxEnt. Данный метод ищет закономерности распределения значений факторов среды в точках, где доказано обнаружение вида, в данной работе это эпизоотийные точки. В качестве точек присутствия используются координаты мест регистрации вида (эпизоотийные точки) и предикторы – растровые географические данные, описывающие пространственную изменчивость факторов среды на всей территории исследования. Один растровый слой – один фактор среды [12].

Цель работы – ранжирование территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы (43) по риску возникновения эпизоотии с использованием MaxEnt-модели.

Материалы и методы

Для ранжирования территории Прикаспийского песчаного природного очага чумы использовался метод максимальной энтропии (MaxEnt), который подробно описывается в работах S.J. Phillips *et al.* [12, 13].

При создании MaxEnt-модели проанализированы и использованы архивные данные Ставропольского противочумного института, Дагестанской, Элистинской, Астраханской противочумных станций Роспотребнадзора по эпизоотическим проявлениям чумы в очаге за последние 35 лет. Переведены 615 архивных точек эпизоотических проявлений чумы из азимутов и километров в систему координат (с 1980 по 2015 г.).

Использованы 87 общедоступных биоклиматических переменных BioClim WorldClim.org [14]. Погодно-климатические факторы базы BioClim являются усредненными за многолетний период [15].

Для предварительной подготовки данных с помощью программы ArcGis созданы слои (растры), которые приведены к единому размеру и формату (*.asc). Обработка данных проводилась в программе QGIS v3.14. Для тестирования полученной модели использовали 25 % точек. Достоверность модели оценивали с использованием кривой AUC. Значение AUC выше 0,75 и ближе к единице означает высокую степень достоверности [16].

В работе мы используем термин «структура очага», подразумевая пространственное распределение на территории очага абиотических факторов, использованных в построении модели и связанных с его эпизоотической активностью.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным данным, модель можно оценить как очень хорошую (AUC=0,975) (рис. 1), проверка модели показала достаточно высокую прогностическую способность (AUC=0,973).

На рис. 2 представлена полученная MaxEnt-модель, в которой выделяются пять зон, градиент к

красному соответствует оптимальности условий для регистрации эпизоотий чумы. Для наиболее благоприятных участков вероятность составляет 0,8452, наименее – 0,0001. В местах, отмеченных синим и зеленым цветом, условия для регистрации эпизоотий отсутствуют (0,0000). Фиолетовыми точками указаны эпизоотийные точки с 1980 г.

Из полученной модели видно, что участки с наиболее благоприятными условиями для возникновения эпизоотий в подавляющем большинстве концентрируются вокруг эпизоотийных точек. В то же время выражена мозаичность очаговой территории и четкое разделение на несколько участков, зависящих от градиента факторов окружающей среды.

Рис. 2 достаточно нагляден, поэтому отметим только основные результаты:

- территория очага делится на пять зон по риску выявления эпизоотий, пространственная ось очага направлена с юго-запада на северо-восток;
- на большей части очаговой территории низкая вероятность регистрации эпизоотий (на модели градиент до желтого цвета);
- четко выделена центральная часть (территория с наибольшей вероятностью регистрации эпизоотий);
- юго-западная часть очага имеет самую низкую вероятность регистрации эпизоотий (зона 1),

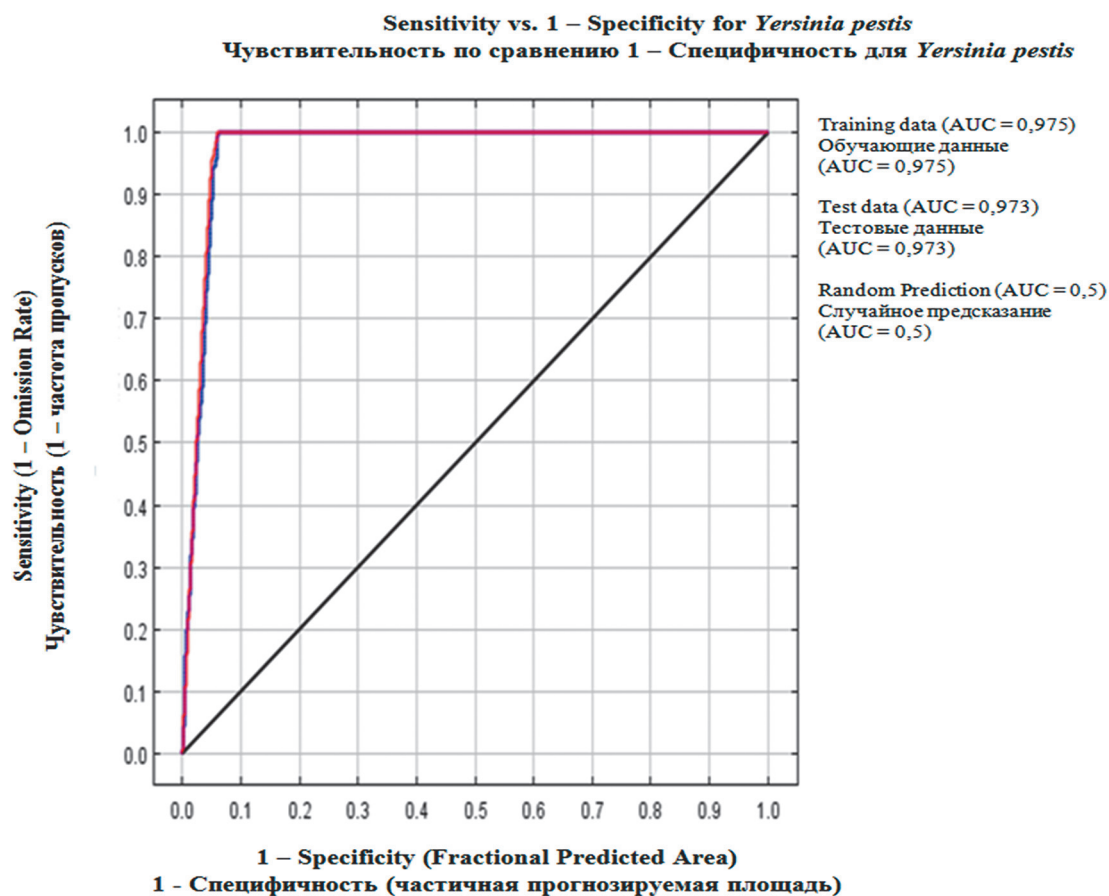


Рис. 1. ROC-кривая анализа полученной модели для тренировочных и тестовых данных

Fig. 1. ROC curve for the generated model analysis for training and test data

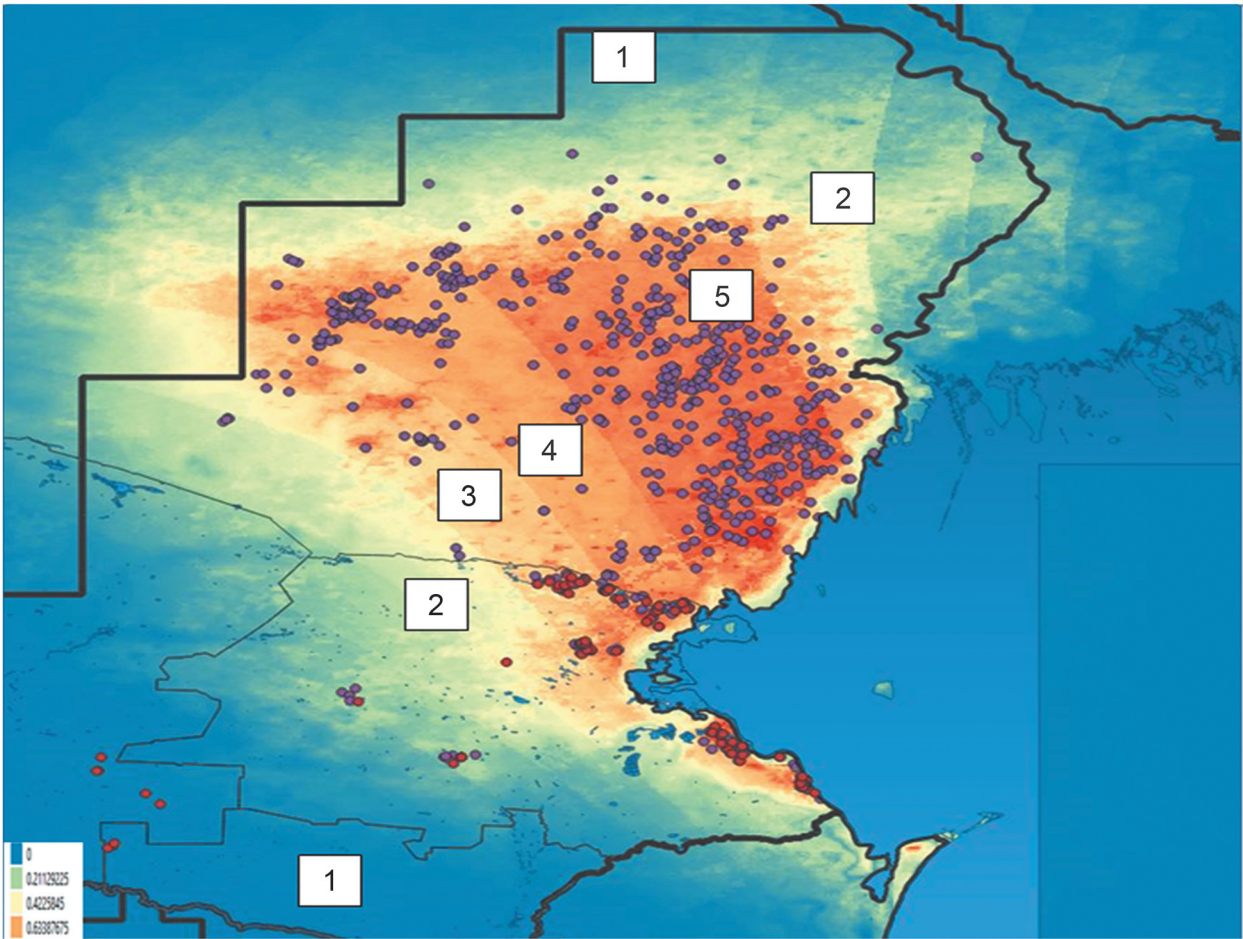


Рис. 2. MaxEnt-модель ранжирования Прикаспийского песчаного природного очага чумы по риску возникновения эпизоотий. Зоны обозначены цифрами: от самой низкой (1) до самой высокой (5) вероятности регистрации эпизоотий

Fig. 2. MaxEnt model of ranking the Caspian sandy natural plague focus according to the risk of plague epizootics. The zones are marked by figures: from the lowest (1) to the highest (5) probability of epizooty recording

затем градиент следует по оси очага с четким разделением на еще три зоны (2, 3, 4) к центральной части (зона 5), далее вероятность последовательно снижается (зоны 2, 1);

- участки, перспективные для поиска эпизоотий, наиболее выражены в зонах 3, 4, 5;
- вероятно корректировка границ с Прикаспийским Северо-Западным степным очагом в сторону увеличения площади очага и исключения из очаговой территории южной части.

В таблице представлены семь наиболее значимых климатических факторов в MaxEnt-модели для Прикаспийского песчаного природного очага чумы. Процентный вклад остальных факторов незначительный или равен нулю.

Из значимых факторов комплексными являются: средняя температура самого влажного и самого сухого кварталов, количество осадков в самом холодном и самом влажном кварталах, средняя температура воздуха в сентябре. Соотношение этих параметров меняется в ходе глобального изменения климата. Можно предположить, что эпизоотическая активность очага, так же как и его структура, меняются в

Значимость факторов в MaxEnt-модели
для Прикаспийского песчаного природного очага чумы

Significance of factors in the MaxEnt model
for the Caspian sandy natural plague focus

Переменная Variable	Процентный вклад Interest contribution
био_8 Средняя температура самого влажного квартала bio_8 Mean air temperature of the wettest quarter	36,7
srad_11 Солнечное излучение в ноябре srad_11 Solar radiation in November	17,9
био_9 Средняя температура самого сухого квартала bio_9 Mean air temperature of the driest quarter	11,5
био_19 Количество осадков в самом холодном квартале bio_19 Mean monthly precipitation amount of the coldest quarter	8,5
ветер_05 Скорость ветра в мае wind_05 Wind speed in May	7,5
био_16 Количество осадков самого влажного квартала bio_16 Mean monthly precipitation amount of the wettest quarter	5,9
tavg_09 Средняя температура воздуха в сентябре tavg_09 Mean air temperature in September	4,1

настоящее время и будут подвержены заметным изменениям в будущем.

Эпизоотические проявления чумы в Ставропольской части очага имели место в 1993, 1999, 2000 и 2001 гг., хотя это территория с низкой вероятностью регистрации эпизоотий. Для понимания причин этого следует отметить, что в MaxEnt-модели используются усредненные за 50 лет данные по погодноклиматическим факторам. Как известно, реальный разброс значений из года в год может отклоняться от среднего на величину трех среднеквадратичных отклонений, то есть очень сильно. Для изучаемого природного очага значимыми для возникновения эпизоотических проявлений чумы являются биотические факторы [17], поэтому, на наш взгляд, при высокой численности основных носителей такие участки являются зонами выноса эпизоотий. Следовательно, в годы эпизоотий в Ставропольском крае погодноклиматические условия, так же как и популяционные характеристики носителей и переносчиков, вероятно, соответствовали оптимальным, что и позволило обнаружить эпизоотии.

Полученная модель имеет достаточно высокую степень достоверности ($AUC=0,975$) с достаточно высокой прогностической способностью ($AUC=0,973$). Согласно полученной MaxEnt-модели, Прикаспийский песчаный природный очаг чумы имеет неоднородную структуру по вероятности регистрации эпизоотий и может быть разделен на пять зон.

Наиболее значимыми факторами являются средняя температура самого влажного квартала, солнечное излучение в ноябре, средняя температура самого сухого квартала, количество осадков в самом холодном квартале, скорость ветра в мае, количество осадков самого влажного квартала и средняя температура воздуха в сентябре.

Полученные данные дают возможность для целенаправленного поиска эпизоотий чумы и в дальнейшем могут быть использованы для корректировки границ данного природного очага.

Использование усредненных биоклиматических данных за 50 лет объясняется тем, что нами проводилось не прогнозирование эпизоотической активности очага, а ранжирование территории с целью поиска оптимальных условий для регистрации эпизоотий.

В то же время существенным недостатком полученной MaxEnt-модели является отсутствие данных о численности носителей и переносчиков возбудителя чумы в нужном для моделирования формате.

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. Бектурганова М.Б., Литвиненко М.Ю., Маховых И.А., Немилюстов Н.Д., Пономаренко А.С., Рудер В.П., Сартин С.А., Шоқанова Д.К., Щукина В.Н. Основные направления примене-

ния данных ДЗЗ в Северо-Казахстанской области. *Актуальные вопросы современной науки*. 2013; 29:34–49.

2. Kitron U., Kazmierczak J.J. Spatial analysis of the distribution of Lyme disease in Wisconsin. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145(6):558–66. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009145.

3. Thomson M.C., Connor S.J., Milligan P.J., Flasse S.P. The ecology of malaria – as seen from Earth-observation satellites. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1996; 90(3):243–64. DOI: 10.1080/00034983.1996.11813050.

4. Hielkama J.U., Roffey J., Tucker C.J. Assessment of ecological conditions associated with the 1980/81 desert locust plague upsurge in West Africa using environmental satellite data. *Int. J. Remote Sens.* 1986; 7(11):1609–22.

5. Rahman A., Kogan F., Roytman L., Goldberg M., Guo W. Modelling and prediction of malaria vector distribution in Bangladesh from remote-sensing data. *Int. J. Remote Sens.* 2011. 32(5):1233–51. DOI: 10.1080/01431160903527447.

6. Addink E.A., de Jong S.M., Davis S.A., Dubynskiy V., Leirs H. Using very high spatial resolution remote sensing to monitor and combat outbreaks of bubonic plague in Kazakhstan. In: *Anais XIV Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto*. Natal, Brasil, 25–30 abril 2009. INPE. P. 7529–36.

7. Бурделов Л.А., Дубянский В.М., Davis S., Addink E.A., de Jong S.M., Агеев В.С., Leirs H., Stenseth N.C., Begon M., Heier L., Мека-Меченко В.Г., Поле Д.С., Сапожников В.И., Алипбаев А.К. Перспективы использования дистанционного зондирования в эпиднадзоре за чумой. *Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане*. 2007; 1-2:11–7.

8. Дубянский В.М. Концепция использования ГИС-технологий и дистанционного зондирования в эпиднадзоре за чумой. *Врач и информационные технологии*. 2012; 2:42–6.

9. Ралль Ю.М. Палеогенезис природных очагов чумы в связи с географией носителей-грызунов. В кн.: Воронов А.Г., Страутман Ф.И., редакторы. Проблемы зоогеографии суши. Львов: Изд-во Львов. ун-та; 1958. С. 216–20.

10. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Атлас природных очагов чумы России и зарубежных государств. Калининград: РА Полиграфич; 2022. 348 с.

11. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири. М.: Медицина; 2004. 191 с.

12. Phillips S.J., Dudik M. Modeling of species distributions with Maxent: new extension and a comprehensive evaluation. *Ecography*. 2008; 31(2):161–75. DOI: 10.1111/j.0906-7590.2008.5203.x.

13. Phillips S.J., Anderson R.P., Schapire R.E. Maximum entropy modeling of species geographic distributions. *Ecol. Modell.* 2006; 190(3-4):231–59. DOI: 10.1016/j.ecolmodel.2005.03.026.

14. Fick S.E., Hijmans R.J. WorldClim 2: new 1-km spatial resolution climate surfaces for global land areas. *Int. J. Climatol.* 2017; 37(12):4302–15. DOI: 10.1002/joc.5086.

15. Kriticos D.J., Jarošik V., Ota N. Extending the suite of BIOCLIM variables: a proposed registry system and case study using principal components analysis. *Methods Ecol. Evol.* 2014; 5(9):956–60. DOI: 10.1111/2041-210X.12244.

16. Araújo M.B., Pearson R.G., Thuiller W., Erhard M. Validation of species-climate impact models under climate change. *Glob. Change Biol.* 2005; 11(9):1504–13. DOI: 10.1111/j.1365-2486.2005.01000.x.

17. Дубянский В.М., Халидов А.Х. Эколого-эпизоотологическая дифференциация природных очагов чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; 4:62–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-62-66.

References

1. Bekturganova M.B., Litvinenko M.Yu., Makhovikh I.A., Nemilostev N.D., Ponomarenko A.S., Ruder V.P., Sartin S.A., Shokanova D.K., Shchukina V.N. [The main areas of application of remote sensing data in the North Kazakhstan Region]. *Aktual'nye Voprosy Sovremennoi Nauki [Relevant Issues of Modern Science]*. 2013; (29):34–49.

2. Kitron U., Kazmierczak J.J. Spatial analysis of the distribution of Lyme disease in Wisconsin. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145(6):558–66. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009145.

3. Thomson M.C., Connor S.J., Milligan P.J., Flasse S.P. The ecology of malaria – as seen from Earth-observation satellites. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1996; 90(3):243–64. DOI: 10.1080/00034983.1996.11813050.

4. Hielkama J.U., Roffey J., Tucker C.J. Assessment of ecological conditions associated with the 1980/81 desert locust plague upsurge in West Africa using environmental satellite data. *Int. J. Remote Sens.* 1986; 7(11):1609–22.

5. Rahman A., Kogan F., Roytman L., Goldberg M., Guo W. Modelling and prediction of malaria vector distribution in Bangladesh from remote-sensing data. *Int. J. Remote Sens.* 2011. 32(5):1233–51. DOI: 10.1080/01431160903527447.

6. Addink E.A., de Jong S.M., Davis S.A., Dubyanskiy V., Leirs H. Using very high spatial resolution remote sensing to monitor and combat outbreaks of bubonic plague in Kazakhstan. In: Anais XIV Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto. Natal, Brasil, 25–30 abril 2009. INPE. P. 7529–36.
 7. Burdelov L.A., Dubyansky V.M., Davis S., Addink E.A., de Jong S.M., Ageyev V.S., Leirs H., Stenseth N.C., Begon M., Heier L., Meka-Mechenko V.G., Pole D.S., Sapozhnikov V.I., Alipbaev A.K. [Prospects for the use of remote sensing in plague surveillance]. *Karantinnye i Zoonoznye Infektsii v Kazakhstane [Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan]*. 2007; (1-2):11–7.
 8. Dubyansky V.M. [The concept of using GIS technologies and remote sensing in plague surveillance]. *Vrach i Informatsionnye Tekhnologii [Information Technologies for the Physician]*. 2012; (2):42–6.
 9. Rall Yu.M. [Paleogenesis of natural plague foci in connection with the geography of rodent carriers]. In: Voronov A.G., Strautman F.I., editors. [Problems of Zoogeography of the Land]. Lvov: Publishing house of the Lvov University; 1958. P. 216–20.
 10. Popova A.Yu., Kutyrev V.V., editors. [Atlas of Natural Plague Foci of Russia and Foreign Countries]. Kaliningrad: "Poligrafych"; 2022. 348 p.
 11. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Natural Plague Foci in the Territory of Caucasus, Caspian Sea Region, Central Asia and Siberia]. Moscow: "Medicine"; 2004. 191 p.
 12. Phillips S.J., Dudik M. Modeling of species distributions with Maxent: new extension and a comprehensive evaluation. *Ecography*. 2008; 31(2):161–75. DOI: 10.1111/j.0906-7590.2008.5203.x.
 13. Phillips S.J., Anderson R.P., Schapire R.E. Maximum entropy modeling of species geographic distributions. *Ecol. Modell.* 2006; 190(3-4):231–59. DOI: 10.1016/j.ecolmodel.2005.03.026.
 14. Fick S.E., Hijmans R.J. WorldClim 2: new 1-km spatial resolution climate surfaces for global land areas. *Int. J. Climatol.* 2017; 37(12):4302–15. DOI: 10.1002/joc.5086.
 15. Kriticos D.J., Jarošik V., Ota N. Extending the suite of BIOCLIM variables: a proposed registry system and case study using principal components analysis. *Methods Ecol. Evol.* 2014; 5(9):956–60. DOI: 10.1111/2041-210X.12244.
 16. Araújo M.B., Pearson R.G., Thuiller W., Erhard M. Validation of species-climate impact models under climate change. *Glob. Change Biol.* 2005; 11(9):1504–13. DOI: 10.1111/j.1365-2486.2005.01000.x.
 17. Dubyansky V.M., Khalidov A.Kh. [Ecological and epidemiological differentiation of natural plague foci]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; (4):62–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-62-66.
- Authors:**
 Ashibokov U.M., Dubyansky V.M., Semenko O.V., Gazieva A.Yu., Belova O.A. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.
 Kes'yan A.A., Khalidov A.Kh., Vetoshkin A.A. Dagestan Plague Control Station. 13d, Gagarina St., Makhachkala, 367000, Russian Federation. E-mail: dagchum_tr@mail.ru.
 Viktorova N.V. Astrakhan Plague Control Station. 3a, Kubanskaya St., Astrakhan, 414000, Russian Federation. E-mail: antichum@astranet.ru.
 Kulik A.A. Elista Plague Control Station. PO Box 28, Main Post Office, Elista, 358000, Russian Federation.
- Об авторах:**
 Ашибокоев У.М., Дубянский В.М., Семенко О.В., Газиева А.Ю., Белова О.А. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.
 Кесьян А.А., Халидов А.Х., Ветошкин А.А. Дагестанская противочумная станция. Российская Федерация, 367000, Махачкала, ул. Гагарина, 13д. E-mail: dagchum_tr@mail.ru.
 Викторова Н.В. Астраханская противочумная станция. Российская Федерация, 414000, Астрахань, ул. Кубанская, 3а. E-mail: antichum@astranet.ru.
 Кулик А.А. Элистинская противочумная станция. Российская Федерация, 358000, Элиста, Главпочтамт, а/я 28.

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-141-147

УДК 579.834:575(470.62)

О.А. Зайцева¹, А.С. Волынкина¹, О.В. Васильева¹, Е.В. Чехвалова², А.В. Колосов³, Д.А. Прислегина¹,
Е.А. Манин¹, А.Н. Куличенко¹

Геновидовой состав боррелий, циркулирующих на территории Черноморского побережья Краснодарского края

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

²Сочинский филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае», Сочи, Российская Федерация;

³Сочинское противочумное отделение ФКУЗ «Причерноморская противочумная станция», Сочи, Российская Федерация

Цель работы – оценить современную эпидемиологическую ситуацию по иксодовому клещевому боррелиозу (ИКБ) (2017–2022 гг.) на территории Черноморского побережья Краснодарского края, изучить видовой состав боррелий. **Материалы и методы.** На зараженность возбудителями ИКБ исследовали иксодовых клещей *Ixodes ricinus*, *Haemaphysalis concinna*, *H. inermis*, *Rhipicephalus sanguineus* с последующим секвенированием изолятов ДНК. Видовую идентификацию боррелий проводили на основе анализа нуклеотидной последовательности фрагмента гена *16S* рРНК по алгоритму BLAST. Дополнительно для изолятов патогенных геновариантов определен *OspC*-генотип путем сравнения полученных последовательностей с референсными в программе MEGA 5. Данные проанализированы картографическим методом с применением программы QGIS 2.18. **Результаты и обсуждение.** В период с 2017 по 2022 г. на территории Черноморского побережья Краснодарского края зарегистрирован 101 заболевший, что составило 1,6 % всех случаев ИКБ в Краснодарском крае. Количество обращений с укусами в г. Сочи составляло до 191,4 на 100 тыс. населения. В ходе исследования методом секвенирования определен преобладающий на территории Черноморского побережья Краснодарского края геновид боррелий – *Borrelia lusitaniae* (78,1 %). Также отмечена циркуляция геновидов *B. garinii* (6,8 %), *B. valasiana* (5,7 %), *B. afzelii* (3,6 %), *B. miyamotoi* (2,6 %), *B. tanukii*, *B. bissettii* (по 1,6 %). Для боррелий патогенных видов определена принадлежность к *OspC*-геногруппам: четыре изолята отнесены к инвазивным *OspC*-геногруппам, из них три изолята *B. afzelii* – к геногруппе A8, один изолят *B. garinii* – к G7. На анализируемой территории отмечается высокая зараженность клещей боррелиями (до 94,5 %). Боррелии патогенных видов составляют всего 10,4 % от общего числа исследованных изолятов. Преимущественно встречаются геноварианты, редко вызывающие заболевание у людей (*B. lusitaniae*, *B. valasiana*, *B. bissettii*), и непатогенные боррелии (*B. tanukii*), что свидетельствует о низком риске инфицирования возбудителями ИКБ.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, идентификация, генотипирование, Краснодарский край.

Корреспондирующий автор: Зайцева Ольга Александровна, e-mail: stavnipchi@mail.ru.

Для цитирования: Зайцева О.А., Волынкина А.С., Васильева О.В., Чехвалова Е.В., Колосов А.В., Прислегина Д.А., Манин Е.А., Куличенко А.Н. Геновидовой состав боррелий, циркулирующих на территории Черноморского побережья Краснодарского края. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:141–147. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-141-147

Поступила 09.08.2023. Отправлена на доработку 23.08.2023. Принята к публ. 27.12.2023.

О.А. Zaitseva¹, A.S. Volynkina¹, O.V. Vasil'eva¹, E.V. Chekhvalova², A.V. Kolosov³, D.A. Prislegina¹,
E.A. Manin¹, A.N. Kulichenko¹

Geno-Species Composition of Borrelia Circulating on the Black Sea Coast of the Krasnodar Territory

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

²Sochi Branch of the "Center of Hygiene and Epidemiology in the Krasnodar Territory", Sochi, Russian Federation;

³Sochi Anti-Plague Department of the Black Sea Plague Control Station, Sochi, Russian Federation

Abstract. The aim of the study was to assess the current epidemiological situation on Ixodidae tick-borne borreliosis (ITBB) (2017–2022) on the Black Sea coast of the Krasnodar Territory, to study the species composition of Borrelia. **Materials and methods.** Ixodidae ticks, *Ixodes ricinus*, *Haemaphysalis concinna*, *H. inermis*, *Rhipicephalus sanguineus*, were examined for infection with tick-borne borreliosis pathogens, followed by DNA sequencing of isolates. Species identification of Borrelia was carried out based on analysis of the nucleotide sequence of the *16S* rRNA gene fragment using BLAST algorithm. Additionally, the *OspC* genotype was determined for isolates of pathogenic genovariants through comparing the obtained sequences with reference ones in the MEGA 5 program. The data were processed applying the cartographic method using the QGIS 2.18 software. **Results and discussion.** Between 2017 and 2022, 101 cases were registered on the Black Sea coast of the Krasnodar Territory, which accounted for 1.6 % of all ITBB cases in the Krasnodar Territory. The number of complaints with tick bites in Sochi was up to 191.4 per 100 thousand population. During the study, the predominant Borrelia geno-species on the territory of the Black Sea coast of the Krasnodar Territory was determined using sequencing – *Borrelia lusitaniae* (78.1 %). The circulation of geno-species *B. garinii* (6.8 %), *B. valasiana* (5.7 %), *B. afzelii* (3.6 %), *B. miyamotoi* (2.6 %), *B. tanukii*, *B. bissettii* (1.6 % each) was also observed. For Borrelia pathogenic species, appurtenance to *OspC* geno-groups was ascertained: four isolates were assigned to invasive *OspC* geno-groups, of which three *B. afzelii* isolates were genogroup A8, one *B. garinii* isolate was G7. High rate of infection of ticks with Borrelia was recorded in the surveyed area (up to 94.5 %). Borrelia of pathogenic species account for only 10.4 % of the total number of isolates studied. Mostly, genovariants that rarely cause diseases in humans

(*B. lusitaniae*, *B. valasiana*, *B. bissettii*) and non-pathogenic *Borrelia* (*B. tanukii*) were found, which indicates a low risk of infection with ITBB pathogens.

Key words: Ixodidae tick-borne borreliosis, identification, genotyping, Krasnodar Territory.

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

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

Corresponding author: Olga A. Zaitseva, e-mail: stavnipchi@mail.ru.

Citation: Zaitseva O.A., Volynkina A.S., Vasil'eva O.V., Chekhvalova E.V., Kolosov A.V., Prislegina D.A., Manin E.A., Kulichenko A.N. Geno-Species Composition of *Borrelia* Circulating on the Black Sea Coast of the Krasnodar Territory. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2024; 1:141–147. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-141-147

Received 09.08.2023. Revised 23.08.2023. Accepted 27.12.2023.

Zaitseva O.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1911-9197>
Volynkina A.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5554-5882>
Vasil'eva O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-6477>

Prislegina D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9522-129X>
Manin E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8163-7844>
Kulichenko A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) – природно-очаговое заболевание с трансмиссивным механизмом заражения, широко распространенное в странах Северного полушария [1, 2].

Возбудителями ИКБ являются боррелии комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.). Выделяют более 20 геновидов возбудителей ИКБ [3, 4]. Доказана роль в развитии ИКБ *B. burgdorferi sensu stricto* (случаи заражения регистрируются в Северной Америке и Европе), *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. bavariensis* и *B. spielmanii* (в Евразии). К патогенным видам относится также *B. miyamotoi*, имеющая генетическое сходство как с боррелиями комплекса *Borrelia burgdorferi* s.l., так и с боррелиями – возбудителями клещевых возвратных лихорадок. Убедительно патогенность не доказана для *B. valaisiana*, *B. lusitaniae* и *B. bissettii*, однако имеются сообщения об обнаружении боррелий данных видов в образцах клинического материала от лихорадящих больных [5, 6]. Клинические проявления ИКБ полиморфны, что обусловлено гетерогенностью возбудителей. Так, мигрирующая эритема наблюдается наиболее часто (до 90 %) при инфицировании *B. afzelii*, тогда как *B. garinii* обуславливает преимущественно поражение нервной системы (до 40 %). С *B. miyamotoi* связывают развитие рецидивирующих лихорадочных состояний без наличия мигрирующих эритем [7].

Клещи рода *Ixodes* являются переносчиками и основным резервуаром возбудителей ИКБ. Основные носители и переносчики ИКБ в России – клещи *I. persulcatus*, *I. ricinus*. В поддержании циркуляции возбудителей ИКБ в природных очагах важную роль играют и другие виды иксодовых клещей: *Dermacentor reticulatus*, *Haemaphysalis japonica*, *H. concinna*, *D. silvarum* и др. [8, 9].

Для определения видовой принадлежности боррелий и филогенетического анализа разработано множество методик. Наиболее информативным методом является MLST-анализ, также используются методы секвенирования межгенного спейсера 5S-23S рРНК, гена 16S рРНК и др. [10, 11].

Секвенирование межгенного спейсера 5S-23S рРНК имеет важное значение для молекулярно-эпидемиологических исследований. Данный метод информативен на межвидовом и внутривидовом уровнях [12].

Широко используется для идентификации видов и секвенирование 16S рРНК, фрагмента 16-23S рРНК. Гены поверхностных антигенов (*p66*, *OspA*, *OspC*) и флагеллина (*flaA*, *flaB*) применимы для внутривидовой характеристики боррелий. Имеются сведения о распределении штаммов по типам и субтипам на основании последовательностей данных генов, связи их со степенью инвазивности [13–16].

Для эпидемиологического надзора может представлять интерес определение *OspC*-генотипа. Имеются данные о связи *OspC*-генотипов со способностью бактерий вызывать диссеминированное заболевание [17].

Изучение эпидемиологии боррелиоза на территории России начато в 1984 г., а официальная регистрация случаев ИКБ ведется с 1992 г. На юге России больные выявляются с 1999 г. Лидером по заболеваемости по Южному и Северо-Кавказскому федеральным округам является Краснодарский край, на территории которого в течение последних пяти лет зарегистрировано 43,2 % от всех случаев боррелиоза, регистрируемых в регионе.

Эндемичными по боррелиозу в этом субъекте являются города Сочи, Новороссийск, Краснодар, Армавир, Анапа, Геленджик, а также Туапсинский, Брюховецкий, Гулькевичский районы, расположенные в равнинно-степной, предгорно-горной, причерноморской и лиманно-плавневой природно-ландшафтных зонах [18, 19].

В Краснодарском крае фауна иксодовых клещей представлена 24 видами, относящимися к 6 родам: *Ixodes*, *Haemaphysalis*, *Boophilus*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Hyalomma*. Основное значение в эпидемическом процессе ИКБ имеют клещи *Ixodes ricinus* [20].

Природно-климатические и ландшафтно-географические особенности региона создают условия для широкого распространения переносчиков ИКБ. Высокая плотность населения в курортный сезон, наличие туристических троп, зон отдыха на территориях лесопарковых зон сказываются на интенсивности контакта с клещами, могут способствовать заболеваемости ИКБ как коренного населения, так и отдыхающих.

Целью данной работы является оценка современной эпидемиологической ситуации по ИКБ

(2017–2022 гг.) на территории Черноморского побережья Краснодарского края (г. Сочи, Туапсинский район), изучение видового состава боррелий, циркулирующих в регионе.

Материалы и методы

Материалом для анализа эпидемиологической обстановки за 2017–2022 гг. служили сведения официальной статистической отчетности, информационные и аналитические материалы, в том числе данные по заболеваемости населения ИКБ, из предоставленных Управлением Роспотребнадзора по Краснодарскому краю карт эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания (форма № 357/у).

Лабораторные исследования собранных клещей за период с 2017 по 2022 г. выполнены сотрудниками Сочинского противочумного отделения ФКУЗ «Причерноморская противочумная станция» Роспотребнадзора.

Исследовано 12208 экземпляров клещей (856 пулов), в сбор вошли клещи следующих видов: *Ixodes ricinus*, *Haemaphysalis concinna*, *H. inermis*, *Rhipicephalus sanguineus*, – собранные на территории г. Сочи, Туапсинского района Краснодарского края путем отлова на тканевый флаг с растительности.

Экстракцию ДНК из образцов полевого материала производили с помощью наборов реагентов «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), получение комплементарной ДНК выполняли с использованием набора реагентов «РЕВЕРТА-L-100» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Детекцию *16S* рРНК проводили с применением набора реагентов «АмплиСенс® TBEV, *B. burgdorferi* s.l., *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis* / *E. muris*-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Для генетической идентификации использовали образцы суспензий клещей, содержащих *16S* рРНК *B. burgdorferi* s.l. с Ct не ниже 25.

Видовую идентификацию боррелий проводили на основе анализа нуклеотидной последовательности фрагмента гена *16S* рРНК [14]. Для боррелий патогенных видов (*B. afzelii*, *B. garinii*) определяли принадлежность к *OspC*-геногруппам (20 изолятов ДНК) [14, 16].

Амплификацию участков генов *16S* рРНК и *OspC* выполняли методом гнездовой ПЦР с использованием ранее предложенных праймеров [14, 15].

Секвенирование проводили на анализаторе Applied Biosystems 3500.

Сборку последовательности ДНК выполняли в программе Vector NTI. Видовую идентификацию проводили с использованием данных базы GenBank по алгоритму BLAST. Принадлежность к *OspC*-группе осуществляли с использованием 69 референсных последовательностей боррелий, получен-

ных из базы данных NCBI [21]. Филогенетическое дерево по участку гена *OspC* построено в программе MEGA 5. Для статистического анализа данных использовали программу Microsoft Excel 2010. Карта построена в программе QGIS 2.18.

Результаты и обсуждение

Эпидемиологическая ситуация. На анализируемой территории (г. Сочи, Туапсинский район) за период с 2017 по 2022 г. зарегистрирован 101 больной, 19,6 % всех случаев ИКБ в Краснодарском крае. В Сочи выявлен 61 больной (от 1,8 до 5,5 на 100 тыс. населения в год), в Туапсинском районе – 40 (от 3,8 до 6,2 на 100 тыс. населения в год). Существенное снижение заболеваемости отмечено только в 2020 г. во время пандемии COVID-19.

Контакт с возбудителем ИКБ у большинства заболевших произошел в пределах населенного пункта, в котором проживал больной (83,1 %). Заражение 10,9 % больных произошло на территории Краснодарского края. Зарегистрировано шесть завозных случаев ИКБ, составивших 6 % общей заболеваемости ИКБ на территории Черноморского побережья Краснодарского края. Заражение предположительно произошло в Чеченской Республике, Республике Адыгея, Астраханской, Брянской, Воронежской областях (по одному случаю).

Больных ИКБ выявляли круглогодично, пик приходился на период активности клещей – май – август (77,7 %). Среди заболевших преобладали городские жители (75,2 %). Чаще случаи ИКБ регистрировали у лиц женского пола (57,4 %). В эпидемический процесс были вовлечены представители всех возрастных групп. Дети до 14 лет составили 19,8 %. Зависимость между заболеваемостью и профессиональной деятельностью, социальным статусом не установлена. Зарегистрирован всего один случай безэритемного течения ИКБ.

С укусами клещей в Туапсинском районе обращались 31–90 человек (24,1–70,0 на 100 тыс. населения), в г. Сочи – 408–836 (93,4–191,4 на 100 тыс. населения). Процент положительных проб, отобранных на территории города-курорта Сочи, составлял от 80,3 до 94,5 %, на территории Туапсинского района – от 63,3 до 87,5 %, что существенно превышало показатели по Краснодарскому краю (23,4–49,6 %). При этом для основного переносчика боррелиоза, клещей *I. ricinus*, доля положительных проб в г. Сочи составляла от 84 до 99 %, на территории Туапсинского района – от 75 до 92,8 %. Положительные пробы выявлялись во всех точках сбора, за исключением территории п. Гумария Адлерского района г. Сочи и п. Теневого Центрального района г. Сочи (рис. 1).

При сравнительном анализе эпидемиологических данных существенных отличий проявлений ИКБ от данных по другим регионам, за исключением существенного преобладания среди заболевших городских жителей, не выявлено [22].

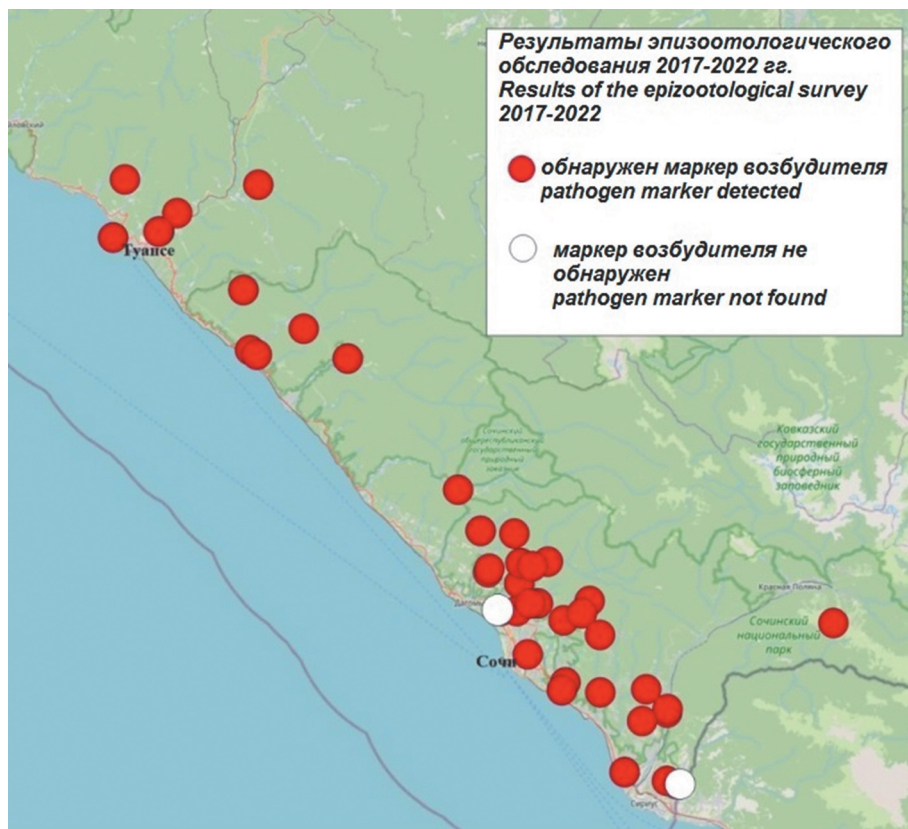


Рис. 1. Результаты исследования клещей на зараженность возбудителями иксодового клещевого боррелиоза на территории Черноморского побережья Краснодарского края в 2017–2022 гг.

Fig. 1. Results of the study of ticks for infection with Ixodidae tick-borne borreliosis pathogens on the Black Sea coast of the Krasnodar Territory in 2017–2022

На территорию Черноморского побережья Краснодарского края приходилось от 8 до 25,8 % случаев боррелиоза, зарегистрированных в Краснодарском крае, за исключением 63,6 % в 2020 г., когда на фоне пандемии COVID-19 произошло снижение выявления больных в Краснодарском крае, а заболеваемость в г. Сочи и Туапсинском районе осталась на уровне прошлых лет.

Число обращений с укусами клещей в г. Сочи в отдельные годы превышает показатели по лидеру заболеваемости ИКБ в регионе – г. Краснодару (658–1782 случая, 69,5–188,3 на 100 тыс. населения).

Видовая идентификация боррелий. Высокая доля содержащих боррелии проб на территории Черноморского побережья Краснодарского края в сочетании со сравнительно низкой заболеваемостью ИКБ определяет необходимость изучения видовой принадлежности циркулирующих боррелий, определения их эпидемической значимости.

Проведено секвенирование 192 изолятов ДНК боррелий, выделенных из пулов клещей *I. ricinus*, собранных в ходе эпизоотологического обследования на Черноморском побережье (в Хостинском и Лазаревском районах г. Сочи, Туапсинском районе) Краснодарского края в 2022 г.

Секвенировано 150 изолятов ДНК боррелий из клещей, собранных в семи точках Хостинского района г. Сочи. Исследовано 27 изолятов ДНК *B. burgdorferi*, выделенных из трех точек Лазаревского района г. Сочи. В Туапсинском районе клещей собирали в четырех пунктах, генетическая идентификация

проведена для 15 изолятов ДНК возбудителя ИКБ.

На территории рекреационной зоны Краснодарского края выявлены ДНК-изоляты боррелий, относящиеся к 7 геновидам (*B. lusitaniae*, *B. garinii*, *B. valasiana*, *B. afzelii*, *B. tanukii*, *B. miyamotoi* и *B. bissettii*). Доминирующим геновидом являлся *B. lusitaniae*, к которому относилось 150 изолятов боррелий (78,1 %), на втором месте по встречаемости оказался *B. garinii* – 13 изолятов (6,8 %), *B. valasiana* составили 11 изолятов ДНК боррелий (5,7 %), наименее встречаемыми оказались боррелии *B. afzelii* – 7 (3,6 %), *B. miyamotoi* – 5 (2,6 %), *B. tanukii* и *B. bissettii* – по 3 (1,6 %).

Различные геновиды боррелий на территории Черноморского побережья Краснодарского края распространены неравномерно (рис. 2).

B. lusitaniae встречалась повсеместно, но преобладала в Хостинском районе г. Сочи (123 изолята ДНК, 82 %). *B. afzelii* выявлена на всех обследуемых административных территориях рекреационной зоны, за исключением г. Туапсе. *B. garinii*, *B. miyamotoi* обнаруживали в г. Сочи, *B. valasiana* – в г. Сочи и Туапсинском районе, *B. tanukii*, *B. bissettii* – в г. Туапсе и Хостинском районе г. Сочи.

Боррелии, относящиеся к патогенным видам, дополнительно исследованы по участку гена *OspC*. Белок *OspC*, синтез которого кодирует данный ген, считается фактором инвазивности боррелий. Филогенетический анализ последовательностей *OspC* может позволить определять способность изолятов вызывать генерализованные клинические про-

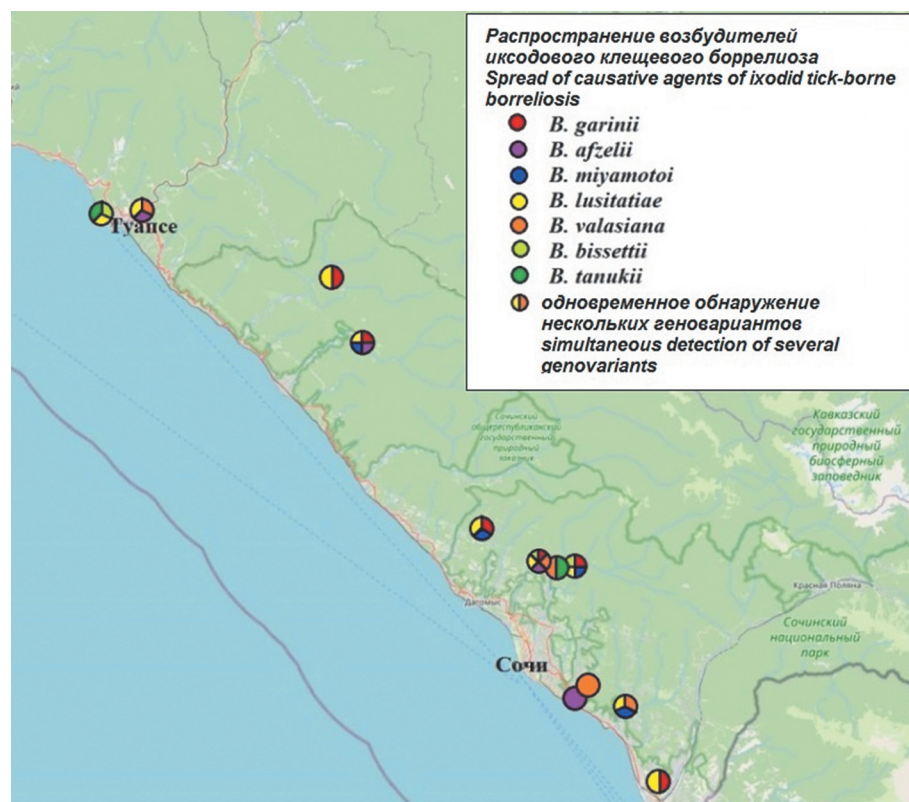


Рис. 2. Распространение возбудителей иксодового клещевого боррелиоза на территории Черноморского побережья Краснодарского края

Fig. 2. Distribution of pathogens of Ixodidae tick-borne borreliosis on the Black Sea coast of the Krasnodar Territory

явления. Мы применили методику определения инвазивности на основе использования референсных последовательностей 69 *OspC*-групп, 24 из которых включают инвазивные боррелии (дивергенция внутри группы составляет 2 %) [17].

В ходе работы определена принадлежность к *OspC*-геногруппе для 11 изолятов, выделенных в Хостинском районе г. Сочи. Референсные последовательности представителей инвазивных и неинвазивных групп взяты из публикации [16]. Из исследуемых образцов семь, собранные в трех точках забора, имеют сходство с представителями неинвазивных геногрупп: 19, 35, 36, 53. Для четырех изолятов, отобранных в одной точке Хостинского района (окрестности водопада Ореховый), определена принадлежность к инвазивным группам. Из них три изолята *B. afzelii* относятся к группе A8, один – *B. garinii* – к G7 (рис. 3).

Таким образом, на территории Черноморского побережья Краснодарского края в анализируемый период выявлено от 8 до 25,8 % всех случаев ИКБ, регистрируемых в Краснодарском крае (за исключением 2020 г. – 63,6 %). Существенных отличий эпидемических проявлений от данных по другим регионам Российской Федерации не выявлено.

Ежегодно на обследуемой территории регистрировалась высокая доля положительных на боррелии проб клещей (от 83,7 до 94,5 %).

По результатам исследования изолятов ДНК *B. burgdorferi* методом секвенирования на территории Черноморского побережья Краснодарского края преимущественно выделяли непатогенные боррелии, а так-

же геноварианты, редко вызывающие заболевание у людей (*B. lusitaniae*, *B. valasiana*, *B. bissettii*, *B. tanukii*). Эти результаты не противоречат эпидемиолого-эпизоотологическим данным, указывающим на широкое распространение боррелий в регионе и сравнительно низкий уровень заболеваемости.

Боррелии патогенных видов (*B. garinii*, *B. afzelii*, *B. miyamotoi*) составили 10,4 % от общего числа исследованных изолятов, что не дает оснований ожидать роста заболеваемости ИКБ на обследуемой территории. Однако выявлены четыре изолята, относящиеся к инвазивным *OspC*-геногруппам A8, G7, в Хостинском районе г. Сочи, вероятно, способные вызывать генерализованные формы боррелиоза.

Преобладание боррелий непатогенных и условно-патогенных видов снижает риск инфицирования возбудителями ИКБ на территории Черноморского побережья Краснодарского края. Однако высокая посещаемость региона, особенно в весенне-летний период, соответствующая активности клещей, и наличие активных природных очагов ИКБ требуют проведения комплексных профилактических мероприятий, включающих акарицидные обработки, благоустройство территорий населенных пунктов, повышение профессиональной подготовки медицинских сотрудников, проведение информационно-разъяснительной работы с населением и отдыхающими по вопросам профилактики инфекций, передающихся клещами.

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



Fig. 3. Results of genotyping of the *OspC* gene region

Список литературы

8. Pukhovskaya N.M., Morozova O.V., Vysochina N.P., Belozeroва N.B., Ivanov L.I. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Borrelia miyamotoi* in ixodid ticks in the Far East of Russia. *Int. J. Parasitol. Parasites Wildl.* 2019; 8:192–202. DOI: 10.1016/j.ijppaw.2019.01.005.
9. Волков С.А., Бессолицына Е.А., Столбова Ф.С., Дармов И.В. Анализ инфицированности клещей видов *Ixodes persulcatus* и *Dermacentor reticulatus* возбудителями трансмиссивных заболеваний на территории Кировской области. *Инфекция и иммунитет.* 2016; 6(2):173–8. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-173-178.
10. Li Z.-M., Xiao X., Zhou Ch.-M., Liu J.-X., Gu X.-L., Fang L.-Zh., Liu B.-Y., Wang L.-R., Lu X.-J., Hann H.-J. Human-pathogenic relapsing fever *Borrelia* found in bats from Central China phylogenetically clustered together with relapsing fever borreliae reported in the New World. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021; 15(3):e0009113. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009113.
11. Weck B.C., Serpa M.C.A., Labruna M.B., Muñoz-Leal S. A novel genospecies of *Borrelia burgdorferi* sensu lato associated with cricetid rodents in Brazil. *Microorganisms.* 2022; 10(2):204. DOI: 10.3390/microorganisms10020204.
12. Coipan E.C., Fonville M., Tjisse-Klasen E., van der Giessen J.W., Takken W., Sprong H., Takumi K. Geodemographic analysis of *Borrelia burgdorferi* sensu lato using the 5S-23S rDNA spacer region. *Infect. Genet. Evol.* 2013; 17:216–22. DOI: 10.1016/j.meegid.2013.04.009.
13. Zhai B., Niu Q., Yang J., Liu Zh., Liu J., Yin H., Zeng Q. Identification and molecular survey of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in sika deer (*Cervus nippon*) from Jilin Province, north-eastern China. *Acta Trop.* 2017; 166:54–7. DOI: 10.1016/j.actatropica.2016.11.002.
14. Buniks J., Garpmo U., Tsao J., Berglund J., Fish D., Barbour A.G. Sequence typing reveals extensive strain diversity of the Lyme borreliosis agents *Borrelia burgdorferi* in North America and *Borrelia afzelii* in Europe. *Microbiology.* 2004; 150(Pt. 6):1741–55. DOI: 10.1099/mic.0.26944-0.

15. Fukunaga M., Hamase A., Okada K., Inoue H., Tsuruta Y., Miyamoto K., Nakao M. Characterization of spirochetes isolated from ticks (*Ixodes tanuki*, *Ixodes turdus*, and *Ixodes columnae*) and comparison of the sequences with those of *Borrelia burgdorferi sensu lato* strains. *Appl. Environ. Microbiol.* 1996; 62(7):2338–44. DOI: 10.1128/aem.62.7.2338-2344.1996.
16. Lagal V., Postic D., Ruzic-Sabljić E., Baranton G. Genetic diversity among *Borrelia* strains determined by single-strand conformation polymorphism analysis of the *ospC* gene and its association with invasiveness. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41(11):5059–65. DOI: 10.1128/JCM.41.11.5059-5065.2003.
17. Pintore M.D., Ceballos L., Lulini B., Tomassone L., Pautasso A., Corbellini D., Rizzo F., Mandola M.L., Bardelli M., Peletto S., Acutis P.L., Mannelli A., Casalone C. Detection of invasive *Borrelia burgdorferi* strains in North-Eastern Piedmont, Italy. *Zoonoses Public Health.* 2015; 62(5):365–74. DOI: 10.1111/zph.12156.
18. Авдеева М.Г., Мошкова Д.Ю., Блажняя Л.П., Горodin В.Н., Зотов С.В., Ванюков А.А., Ковалевская О.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2014; 19(1):4–11. DOI: 10.17816/EID40759.
19. Чехвалова Е.В., Манин Е.А., Куличенко А.Н., Оробей В.Г., Швец О.Г. Современная эпизоотолого-эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекциям в городе-курорте Сочи. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2019; 3:111–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-111-117.
20. Васильченко В.И., Мирзоева Р.Ш. Современная ситуация по иксодовым клещам в Краснодарском крае. В кн.: Павленко С.Г., редактор. *Здоровье нации в XXI веке. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции* (Краснодар, 6 сентября 2022 г.). Краснодар; 2022. С. 124–8.
21. National Center for Biotechnology Information. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
22. Рудакова С.А., Теслова О.Е., Муталинова Н.Е., Пеневская Н.А., Рудаков Н.В., Савельев Д.А., Кузьменко Ю.Ф. Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2021 г. и прогноз на 2022 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2022; 2:46–53. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-2-46-53.

References

1. Nguyen A., Mahaffy J., Vaidya N.K. Modeling transmission dynamics of lyme disease: Multiple vectors, seasonality, and vector mobility. *Infect. Dis. Model.* 2019; 28(4):28–43. DOI: 10.1016/j.idm.2019.03.001.
2. DeLong A., Hsu M., Kotsoris H. Estimation of cumulative number of post-treatment Lyme disease cases in the US, 2016 and 2020. *BMC Public Health.* 2019; 19(1):352. DOI: 10.1186/s12889-019-6681-9.
3. Rudakova S.A., Teslova O.E., Kaneshova N.E., Shtrek S.V., Yakimenko V.V., Penyevskaya N.A. [Genospecies diversity of *Borrelia* in Ixodes ticks of the West Siberia]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; 4(2):92–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-92-96.
4. Wang G. *Borrelia burgdorferi* and other *Borrelia* species. In: Tang Y.W., Sussman M., Liu D., Poxton I.R., Schwartzman J., Merritt A., editors. *Molecular Medical Microbiology*. 2nd edition. Boston: Academic Press; 2015. Vol. 3. P. 1867–909. DOI: 10.1016/B978-0-12-397169-2.00104-9.
5. 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.mc12c05s34.
6. 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.
7. Cleveland D.W., Anderson C.C., Brissette C. *Borrelia miyamotoi*: A comprehensive review. *Pathogens.* 2023; 12(2):267. DOI: 10.3390/pathogens12020267.
8. Pukhovskaya N.M., Morozova O.V., Vysochina N.P., Belozerova N.B., Ivanov L.I. Prevalence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Borrelia miyamotoi* in ixodid ticks in the Far East of Russia. *Int. J. Parasitol. Parasites Wildl.* 2019; 8:192–202. DOI: 10.1016/j.ijppaw.2019.01.005.
9. Volkov S.A., Bessolitsyna E.A., Stolbova F.S., Darmov I.V. [Analysis of ticks of *Ixodes persulcatus* and *Dermacentor reticulatus* species with transmissible diseases in Kirov region]. *Infektsiya i Immunitet [Russian Journal of Infection and Immunity]*. 2016; 6(2):173–8. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-2-173-178.
10. Li Z.-M., Xiao X., Zhou Ch.-M., Liu J.-X., Gu X.-L., Fang L.-Zh., Liu B.-Y., Wang L.-R., Lu X.-J., Hann H.-J. Human-pathogenic relapsing fever *Borrelia* found in bats from Central China phylogenetically clustered together with relapsing fever borreliae reported in

- the New World. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021; 15(3):e0009113. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009113.
11. Weck B.C., Serpa M.C.A., Labruna M.B., Muñoz-Leal S. A novel genospecies of *Borrelia burgdorferi sensu lato* associated with cricetid rodents in Brazil. *Microorganisms.* 2022; 10(2):204. DOI: 10.3390/microorganisms10020204.
12. Coipan E.C., Fonville M., Tjisse-Klasen E., van der Giessen J.W., Takken W., Sprong H., Takumi K. Geodemographic analysis of *Borrelia burgdorferi sensu lato* using the 5S-23S rDNA spacer region. *Infect. Genet. Evol.* 2013; 17:216–22. DOI: 10.1016/j.meegid.2013.04.009.
13. Zhai B., Niu Q., Yang J., Liu Zh., Liu J., Yin H., Zeng Q. Identification and molecular survey of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in sika deer (*Cervus nippon*) from Jilin Province, north-eastern China. *Acta Trop.* 2017; 166:54–7. DOI: 10.1016/j.actatropica.2016.11.002.
14. Bunikis J., Garmop U., Tsao J., Berglund J., Fish D., Barbour A.G. Sequence typing reveals extensive strain diversity of the Lyme borreliosis agents *Borrelia burgdorferi* in North America and *Borrelia afzelii* in Europe. *Microbiology.* 2004; 150(Pt. 6):1741–55. DOI: 10.1099/mic.0.26944-0.
15. Fukunaga M., Hamase A., Okada K., Inoue H., Tsuruta Y., Miyamoto K., Nakao M. Characterization of spirochetes isolated from ticks (*Ixodes tanuki*, *Ixodes turdus*, and *Ixodes columnae*) and comparison of the sequences with those of *Borrelia burgdorferi sensu lato* strains. *Appl. Environ. Microbiol.* 1996; 62(7):2338–44. DOI: 10.1128/aem.62.7.2338-2344.1996.
16. Lagal V., Postic D., Ruzic-Sabljić E., Baranton G. Genetic diversity among *Borrelia* strains determined by single-strand conformation polymorphism analysis of the *ospC* gene and its association with invasiveness. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41(11):5059–65. DOI: 10.1128/JCM.41.11.5059-5065.2003.
17. Pintore M.D., Ceballos L., Lulini B., Tomassone L., Pautasso A., Corbellini D., Rizzo F., Mandola M.L., Bardelli M., Peletto S., Acutis P.L., Mannelli A., Casalone C. Detection of invasive *Borrelia burgdorferi* strains in North-Eastern Piedmont, Italy. *Zoonoses Public Health.* 2015; 62(5):365–74. DOI: 10.1111/zph.12156.
18. Avdeeva M.G., Moshkova D.Yu., Blazhnyaya L.P., Gorodin V.N., Zotov S.V., Vanyukov A.A., Kovalevskaya O.I. [Clinical and epidemiological characteristics of tick-borne borreliosis in the Krasnodar Territory]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni [Epidemiology and Infectious Diseases]*. 2014; 19(1):4–11. DOI: 10.17816/EID40759.
19. Chekhvalova E.V., Manin E.A., Kulichenko A.N., Orobey V.G., Shvets O.G. [Modern epizootiological-epidemiological situation on natural-focal infections in the Resort City of Sochi]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; (3):111–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-3-111-117.
20. Vasil'chenko V.I., Mirzoeva R.Sh. [Current situation on Ixodidae ticks in the Krasnodar Territory]. In: Pavlenko S.G., editor. [Health of the Nation in the XXI Century. Proceedings of the III All-Russian Scientific-and-Practical Conference (Krasnodar; September 06, 2022)]. Krasnodar; 2022. P. 124–8.
21. National Center for Biotechnology Information. [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
22. Rudakova S.A., Teslova O.E., Mutalynova N.E., Pen'evskaya N.A., Rudakov N.V., Savel'ev D.A., Kuz'menko Yu.F. [Epidemiological situation on tick-borne borreliosis in the Russian Federation in 2021 and forecast for 2022]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; (2):46–53. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-2-46-53.

Authors:

Zaitseva O.A., Volynkina A.S., Vasil'eva O.V., Prislegina D.A., Manin E.A., Kulichenko A.N. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Chekhvalova E.V. Sochi Branch of the “Center of Hygiene and Epidemiology in the Krasnodar Territory”. 27, Roz St., Sochi, 354000, Russian Federation. E-mail: sochi_fguz@mail.ru.

Kolosov A.V. Sochi Anti-Plague Department of the Black Sea Plague Control Station. 19, Tunnel'naya St., Sochi, 354000, Russian Federation.

Об авторах:

Зайцева О.А., Волынкина А.С., Васильева О.В., Прислегина Д.А., Манин Е.А., Куличенко А.Н. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Чехвалова Е.В. Сочинский филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Краснодарском крае». Российская Федерация, 354000, Сочи, ул. Роз, 27. E-mail: sochi_fguz@mail.ru.

Колосов А.В. Сочинское противочумное отделение ФКУЗ «Причерноморская противочумная станция». Российская Федерация, 354000, Сочи, ул. Тоннельная, 19.

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-148-153

УДК 616.98:578.834.1

О.С. Залевская¹, В.А. Ширяев², Ю.Н. Климочкин², С.Ф. Семенов¹, Л.П. Родионова¹, О.В. Климович¹,
Я.В. Лютина¹, М.В. Леонова², А.Г. Красько¹

Оценка воздействия полициклических производных каркасного ряда на репликативные свойства вируса SARS-CoV-2 в эксперименте *in vitro*

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», Минск, Республика Беларусь;

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», Самара, Российская Федерация

Цель работы – определение цитотоксичности и влияния полициклических производных каркасного ряда на репликативные свойства вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero-E6 *in vitro*. **Материалы и методы.** Изучено вирусингибирующее действие 50 производных адамантана и бицикло[3.3.1]нонана, имеющих карбоциклические и гетероциклические заместители. Исследования проводили на культуре клеток Vero-E6 методом оценки цитопатического действия вируса. Влияние соединений на репликативные свойства вируса SARS-CoV-2 оценивали по снижению титра вируса в присутствии соединений в сравнении с контролем. На основании значений титра вируса в присутствии ряда последовательно уменьшающихся концентраций соединения вычисляли 50 % эффективную концентрацию. **Результаты и обсуждение.** При исследовании полициклических производных каркасного ряда выявлено два соединения с антивирусными свойствами в отношении вируса SARS-CoV-2. Среди производных бицикло[3.3.1]нонана, содержащих гетероциклические фрагменты, ингибирующее действие в отношении вируса SARS-CoV-2 показало соединение № 15144. Защитное действие соединения проявлялось в максимально переносимой концентрации (МПК) (70,0 мкг/мл) и в ½ МПК (35,0 мкг/мл). Обнаружено снижение титров вируса под воздействием МПК на 0,95 lg ТЦД₅₀/мл, в ½ МПК (35,0 мкг/мл) – на 0,35 lg ТЦД₅₀/мл. Значение 50 % эффективной концентрации (EC50) соединения № 15144 составило 64,0 мкг/мл, отношение МПК/EC50 – 1,09. Менее выраженной антивирусной активностью обладало соединение № 14838 (производное адамантана, содержащее карбоциклические фрагменты). В результате исследований установлено, что образец № 14838 в дозе МПК (45,0 мкг/мл) снижает инфекционный титр на 0,78 lg ТЦД₅₀/мл, в ½ МПК (22,5 мкг/мл) – на 0,15 lg ТЦД₅₀/мл по сравнению с контролем. Значение EC50 соединения № 14838 составило 37,0 мкг/мл, отношение МПК/EC50 – 1,22.

Ключевые слова: адамантан, бицикло[3.3.1]нонан, Vero-E6, COVID-19, SARS-CoV-2, репликативные свойства.

Корреспондирующий автор: Залевская Ольга Сергеевна, e-mail: olgazal88@mail.ru.

Для цитирования: Залевская О.С., Ширяев В.А., Климочкин Ю.Н., Семенов С.Ф., Родионова Л.П., Климович О.В., Лютина Я.В., Леонова М.В., Красько А.Г. Оценка воздействия полициклических производных каркасного ряда на репликативные свойства вируса SARS-CoV-2 в эксперименте *in vitro*. Проблемы особо опасных инфекций. 2024; 1:148–153. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-148-153

Поступила 20.07.2023. Отправлена на доработку 27.07.2023. Принята к публ. 03.11.2023.

O.S. Zaleuskaya¹, V.A. Shiryaev², Yu.N. Klimochkin², S.F. Semyonov¹, L.P. Rodionova¹,
O.V. Klimovich¹, Ya.V. Liutina¹, M.V. Leonova², A.G. Kras'ko¹

Assessment of the Impact of Polycyclic Derivatives of the Frame Series on the Replicative Properties of the SARS-CoV-2 Virus in an *in vitro* Experiment

¹Republican Scientific and Practical Center of Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus;

²Samara State Technical University, Samara, Russian Federation

The aim of the work was to determine the cytotoxicity and the influence of polycyclic derivatives of the framework series on the replicative properties of the SARS-CoV-2 virus in Vero-E6 cell culture *in vitro*. **Materials and methods.** The virus inhibiting effect of 50 adamantane and bicyclo[3.3.1]nonane derivatives with carbocyclic and heterocyclic substituents was investigated. The studies were carried out on Vero-E6 cell culture by assessing the cytopathic effect of the virus. The impact of the compounds on the replicative properties of the SARS-CoV-2 virus was estimated by the decrease in virus titer in the presence of the compounds compared to the control. Based on the virus titer values in the presence of a series of successively decreasing concentrations of the compound, the 50 % effective concentration was calculated. **Results and discussion.** A study of polycyclic derivatives of the framework series has identified two compounds with antiviral properties against the SARS-CoV-2 virus. Among bicyclo[3.3.1]nonane derivatives containing heterocyclic fragments, compound No. 15144 has showed an inhibitory effect against the SARS-CoV-2 virus. The protective effect of the compound was manifested in maximum tolerable concentration (MTC) (70.0 µg/ml) and ½ MTC (35.0 µg/ml). A decrease in virus titers under the influence of MTC by 0.95 lg TCD₅₀/ml, in ½ MTC (35.0 µg/ml) – by 0.35 lg TCID₅₀/ml has been detected. The effective concentration (EC50) value of the compound No. 15144 was 64.0 µg/ml, the MTC/EC50 ratio was 1.09. Compound No. 14838 (adamantane derivative containing carbocyclic fragments) had less pronounced antiviral activity. As a result of research, it has been established that sample No. 14838 at a dose of MTC (45.0 µg/ml) reduces the infectious titer by 0.78 lg TCD₅₀/ml, in ½ MTC (22.5 µg/ml) by 0.15 lg TCD₅₀/ml compared to the control. The EC50 value of compound No. 14838 was 37.0 µg/ml, the MTC/EC50 ratio was 1.22.

Key words: adamantane, bicyclo[3.3.1]nonane, Vero-E6, COVID-19, SARS-CoV-2, replicative properties.

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

Funding: The work was carried out within the framework of the International Research Project “Rational design of homoadamantane and bicyclo[3.3.1]nonane derivatives as inhibitors of the SARS-CoV-2 nsp13 helicase” of the Belarusian Republican Foundation for Basic Research (BRFBR) (contract dated 07 Jan 2021 No. M21RM-089) and Russian Foundation for Basic Research (RFBR) (project Bel_mol_a 20-53-04035).

Corresponding author: Olga S. Zalevskaya, e-mail: olgazal88@mail.ru.

Citation: Zaleuskaya O.S., Shiryayev V.A., Klimochkin Yu.N., Semyonov S.F., Rodionova L.P., Klimovich O.V., Liutina Ya.V., Leonova M.V., Kras'ko A.G. Assessment of the Impact of Polycyclic Derivatives of the Frame Series on the Replicative Properties of the SARS-CoV-2 Virus in an *in vitro* Experiment. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2024; 1:148–153. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-148-153

Received 20.07.2023. Revised 27.07.2023. Accepted 03.11.2023.

SARS-CoV-2 является возбудителем новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и представляет собой вирус с одноцепочечной РНК с положительной полярностью [1].

Принадлежащий к подсемейству *Orthocoronavirinae* с самым большим РНК-геномом, SARS-CoV-2 кодирует в общей сложности 29 белков. Эти неструктурные, структурные и вспомогательные белки участвуют в проникновении в клетки-хозяева, репликации и транскрипции генома, а также в сборке и высвобождении вируса [2].

Точное определение инфекционности SARS-CoV-2 очень затруднено из-за непрерывной эволюции вируса с его вариантами однонуклеотидного полиморфизма (SNP) и множеством родословных [3].

SARS-CoV-2 стал причиной крупнейшей мировой пандемии COVID-19 [4]. Вспышка COVID-19 вызвала глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения, а мутация и эволюция его генома еще больше усугубили неопределенность эпидемического риска [5]. С момента сообщения о первых случаях коронавируса в Китае и публикации первой последовательности генов SARS-CoV-2 в декабре 2019 г. геном вируса претерпел многочисленные мутации [6].

Генетические варианты коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) появляются и циркулируют в разных частях мира с начала пандемии [7]. COVID-19 по-прежнему остается нерешенной проблемой из-за роста числа инфицированных и смертности во всем мире [8].

Пандемическое распространение острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2, привело к поиску новых противовирусных средств и перепрофилированию существующих средств с продемонстрированной эффективностью против других известных коронавирусов. Адамантаны, включая амантадин, римантадин и мексикантин, обладают хорошо зарекомендовавшей себя эффективностью при лечении нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и усталость, связанную с рассеянным склерозом. Как *in vitro*, так и *in vivo* показано, что амантадин обладает потенциалом ингибирования SARS-CoV-2 посредством подавления протеаз клетки-хозяина, что приводит к нарушению высвобождения вирусного генома в клетку-хозяина [9].

Амантадин одобрен в качестве противовирусного препарата против гриппа А, и противовирусная активность в отношении SARS-CoV-2 была обоснована по аналогии, но без данных. Протестирована эф-

фективность амантадина *in vitro* на клетках Vero-E6, инфицированных SARS-CoV-2. Амантадин ингибировал репликацию SARS-CoV-2 в двух отдельных экспериментах [10].

Поиск новых лекарственных средств возможен благодаря пониманию цикла репликации вируса SARS-CoV-2 и его патогенности [11].

Из всех потенциальных мишеней для лекарств геликазы nsp13 считается одной из наиболее важных [12]. Неструктурный белок nsp13 был идентифицирован как мишень для противовирусных препаратов из-за высокой консервативности последовательности и важной роли в репликации вируса [13]. Ингибирование геликазы часто приводит к затруднению репликации вируса или его полной инактивации. Белок nsp13 коронавируса представляет собой цитозольный белок, состоящий из порядка 600 аминокислотных остатков, и, по всей вероятности, является РНК-геликазой, которая принимает участие при расплетении дуплекса, образующегося при копировании вирусной РНК под действием РНК-зависимой РНК-полимеразы [14]. Для данной геликазы *in vitro* обнаружен ряд ингибиторов – производных оксазолопиридина, порфиринового комплекса висмута, 1,2,4-триазола, бананина, арилдикетокислот и производных дигидрохромена [15].

Материалы и методы

Известные соединения синтезировали по литературным методикам (табл. 1).

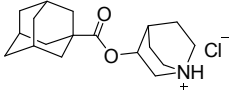
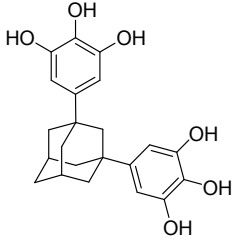
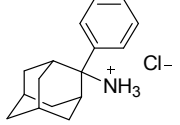
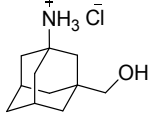
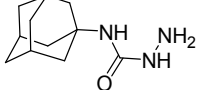
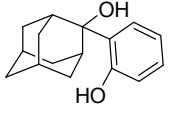
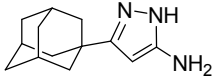
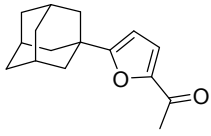
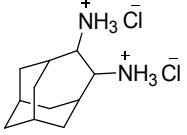
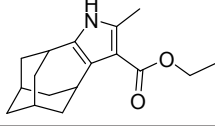
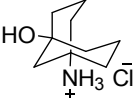
Полученные соединения предварительно растворяли до концентрации 100 мкг/мл (сток-раствор). Соединения № 828, 14869, 14871, 14872, 15136, 15138, 15148, 15156, 15157 растворяли на воде для инъекций, № 14190, 14838, 14870, 15139, 15146, 15158 – на 10 % этаноле, остальные соединения – на 10 % диметилсульфоксиде (DMSO, Sigma, США). Из сток-раствора готовили необходимые концентрации с использованием питательной среды DMEM с 2 % фетальной бычьей сыворотки.

Исследования проводили на культуре клеток Vero-E6 методом оценки цитопатического действия (ЦПД) вируса. Клетки культивировали на питательной среде DMEM производства Gibco с 10 % содержанием фетальной бычьей сыворотки, 4,5 г/LD-Glucose, 25 mM HEPES, L-Glutamine и 100 мкг/мл гентамицина при $t=37^{\circ}\text{C}$, 5 % CO_2 и 85 % влажности.

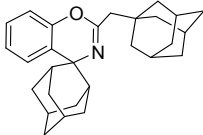
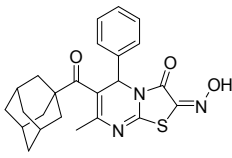
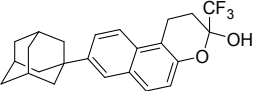
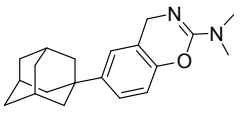
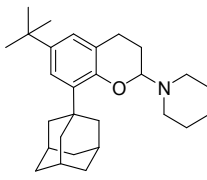
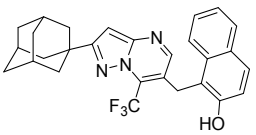
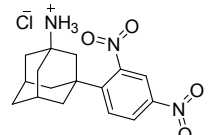
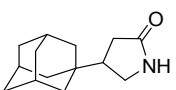
Для определения цитотоксичности соединений планшеты с суточным монослоем клеток Vero-E6

Таблица 1 / Table 1

Исследуемые соединения
Compounds under study

Номер соединения Compound number	Формула Formula	Номер соединения Compound number	Формула Formula
1	2	3	4
828		15135	
1931		15136	
9664		15137	$C_{16}H_{24}N_2O_4$
13021		15138	$C_{17}H_{24}BrNO_2$
14190		15139	$C_{12}H_{20}O_3$
14838	$C_{19}H_{24}O_3$	15140	$C_{17}H_{22}O_3$
14865	$C_{25}H_{27}N_3OS$	15141	$C_{11}H_{19}N_3O$
14866	$C_{23}H_{29}N_3O$	15142	
14867	$C_{20}H_{21}N_3O_2$	15143	$C_{17}H_{20}O_5$
14868	$C_{27}H_{28}BrN_3O$	15144	$C_{15}H_{18}O_3$
14869		15145	$C_{24}H_{32}O_2$
14870	$C_{12}H_{20}O_3$	15146	
14871	$C_{12}H_{22}BrNO_2$	15147	$C_{11}H_{16}Cl_2O$
14872		15148	$C_{11}H_{18}Cl_3N$

Окончание табл. 1 / Ending of table 1

1	2	3	4
14873	$C_{14}H_{23}N_3O_2$	15149	$C_{13}H_{19}Cl_2NO$
14874	$C_{15}H_{21}N_3O_3$	15150	$C_{19}H_{21}F_3N_2O$
14875		15151	$C_{19}H_{22}F_3N_3O$
14876		15152	$C_{34}H_{31}N_3O_4$
14877		15153	$C_{45}H_{42}FN_3O_3$
14878		15154	
14879	$C_{30}H_{28}N_4O_2$	15155	$C_{27}H_{32}N_2O_4$
14880		15156	
14881		15157	$C_{20}H_{26}BrN$
14882	$C_{15}H_{25}N_5O_2$	15158	$C_{21}P_{25}NO$
14883	$C_{19}H_{23}NO_2$	15159	$C_{13}H_{18}N_2O_3$

отмывали раствором Хенкса, вносили свежую питательную среду, содержащую различные концентрации исследуемых химических соединений, и помещали в термостат для наблюдения в течение 5 суток при температуре 37 °C в CO₂-инкубаторе.

После инкубации проводили визуальную оценку при помощи инвертированного микроскопа на увеличении 4×. За максимально переносимую концентрацию (МПК) принимали максимальную из исследованных доз веществ, не вызывающую морфологических изменений клеток.

Для определения воздействия соединений на репликативные свойства вируса в 96-луночные планшеты с суточным монослоем клеток Vero-E6 вносили по 100 мкл культуральной жидкости, содержащей

вирус SARS-CoV-2 (100 ТЦД₅₀), и инкубировали 1,5 часа при температуре 37 °C в CO₂-инкубаторе. В работе использовали дельта-вариант вируса SARS-CoV-2 (B.1.617.2), выделенный от пациента. После инкубации вирусосодержащую жидкость удаляли, вносили по 100 мкл соединения в МПК и оставляли на 5 суток при температуре 37 °C в CO₂-инкубаторе.

Каждый эксперимент содержал ряд контролей: контроль препарата, среду DMEM с 2 % фетальной бычьей сыворотки (отрицательный контроль), а также контрольное титрование дозы вируса. Каждая точка эксперимента поставлена в двух повторах.

Определяли инфекционный титр вируса в присутствии соединений и контроле вируса без соедине-

Таблица 2 / Table 2

Результаты оценки цитотоксичности соединений
Results of evaluation of compound cytotoxicity

Номер соединения Compound number	МПК, мкг/мл MTC, µg/ml	Номер соединения Compound number	МПК, мкг/мл MTC, µg/ml
828	5,0	15135	45,0
1931	75,0	15136	40,0
9664	400,0	15137	15,5
13021	5,0	15138	17,5
14190	15,0	15139	105,0
14838	45,0	15140	15,0
14865	15,5	15141	3,5
14866	40,0	15142	16,5
14867	65,0	15143	3,0
14868	10,0	15144	70,0
14869	50,0	15145	4,5
14870	80,0	15146	17,7
14871	140,0	15147	4,8
14872	30,0	15148	20,0
14873	25,0	15149	15,5
14874	135,0	15150	14,5
14875	15,0	15151	28,0
14876	0,25	15152	20,0
14877	0,05	15153	80,5
14878	0,1	15154	10,5
14879	5,0	15155	70,0
14880	10,0	15156	15,0
14881	125,0	15157	50,0
14882	30,0	15158	16,5
14883	50,0	15159	65,0

ний. Титрование в культуре клеток Vero-E6 проводили по следующей схеме. Готовили разведения соединений на поддерживающей среде DMEM с добавлением 2 % фетальной бычьей сыворотки. Планшеты с суточным монослоем клеток отмывали раствором Хенкса. Клетки инфицировали 100 ТЦД₅₀ вируса SARS-CoV-2. Планшеты инкубировали при температуре 37 °C в атмосфере 85 % влажности и подаче 5 % CO₂ в течение 1,5 часа для адсорбции вируса, затем содержимое лунок удаляли и вносили разведения соединений. Также осуществляли контрольное титрование вируса без соединений. Учет результатов титрования проводили визуально путем микроскопического исследования клеточного монослоя на наличие характерного ЦПД на 5-е сутки после заражения.

Титр вируса SARS-CoV-2 определяли по конечной точке проявления ЦПД в культуре клеток Vero-E6, рассчитывали по методике Кербера и выражали в lg ТЦД₅₀/мл. На основании значений титра вируса в присутствии ряда последовательно уменьшающихся концентраций соединений вычисляли 50 % эффективную концентрацию (EC50) и отношение МПК к EC50. EC50 вычисляли с помощью Quest Graph™ EC50 Calculator (AAT Bioquest Inc., Feb. 2023, <https://www.aatbio.com/tools/ec50-calculator>).

Результаты и обсуждение

В ходе работы для поиска потенциальных противовирусных препаратов использовали ряд структурно диверсифицированных новых производных адамантана, гомоадамантана, бицикло[3.3.1]нонана, содержащих различные карбо- и гетероциклические системы, соединенные с каркасным фрагментом.

Для каждого соединения определили безопасный рабочий диапазон концентраций для культуры клеток Vero-E6 (табл. 2).

В клеточных контролях (отрицательных контролях) не отмечено цитотоксических изменений, а также нарушений клеточного монослоя. При цитотоксичности соединений отмечались клетки округлой формы и морфологически значительно отличающиеся от клеточного контроля. В лунках с более высокими концентрациями наблюдалось частичное или полное разрушение клеточного монослоя.

Соединения № 828, 13021, 14868, 14872, 14876, 14877, 14878, 14879, 14880, 15141, 15143, 15145 и 15147 в концентрации 100,0 мкг/мл полностью разрушали монослой культуры клеток Vero-E6. Более токсичными для культур клеток оказались соединения № 14876, 14877, 14878, 15141 и 15143. МПК для культуры клеток Vero-E6 составила 0,25; 0,05; 0,1; 3,5 и 3,0 мкг/мл соответственно. Более низкой токсичностью обладало соединение № 9664, величина МПК которого составила 400,0 мкг/мл.

В результате проведенных исследований 50 полициклических производных каркасного ряда выявлено два соединения с антивирусными свойствами в отношении вируса SARS-CoV-2.

Среди производных бицикло[3.3.1]нонана, содержащих гетероциклические фрагменты, ингибирующее действие в отношении вируса SARS-CoV-2 показало соединение № 15144. Защитное действие соединения проявлялось в МПК (70,0 мкг/мл) и ½ МПК (35,0 мкг/мл). Обнаружено снижение титров вируса под воздействием МПК на 0,95 lg ТЦД₅₀/мл, в ½ МПК (35 мкг/мл) – на 0,35 lg ТЦД₅₀/мл. Значение EC50 соединения № 15144 составило 64,0 мкг/мл, отношение МПК/EC50 – 1,09.

Менее выраженной антивирусной активностью обладало соединение № 14838 (производное адамантана, содержащее карбоциклические фрагменты). В результате исследований установлено, что образец № 14838 в дозе МПК (45,0 мкг/мл) снижает инфекционный титр на 0,78 lg ТЦД₅₀/мл, в ½ МПК (22,5 мкг/мл) – на 0,15 lg ТЦД₅₀/мл по сравнению с контролем. Значение EC50 соединения № 14838 составило 37,0 мкг/мл, отношение МПК/EC50 – 1,22.

При дальнейшем уменьшении исследуемых концентраций соединений различий в титре вируса с необработанным контролем не установлено.

Данные соединения перспективны для разработки противовирусных средств и могут быть использованы в качестве интермедиатов в синтезе новых биологически активных соединений. Также рассматривается возможность изучения вирусингибирующей активности структур лидеров в отношении других вирусов, геном которых кодирует белки, реализующие функцию ионных каналов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках международного проекта НИР «Рациональный дизайн производных гомоадамантина и бицикло[3.3.1]нона как ингибиторов геликазы nsp13 SARS-CoV-2» Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (БРФФИ) (договор от 01.07.2021 № M21PM-089) и Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (проект Бел_мол_а 20-53-04035).

References / Список литературы

1. Dinesh D.C., Chalupska D., Silhan J., Koutna E., Nencka R., Veverka V., Boura E. Structural basis of RNA recognition by the SARS-CoV-2 nucleocapsid phosphoprotein. *PLoS Pathog.* 2020; 16(12):e1009100. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009100.
2. Yang H., Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19(11):685–700. DOI: 10.1038/s41579-021-00630-8.
3. Giovanetti M., Benedetti F., Campisi G., Ciccozzi A., Fabris S., Ceccarelli G., Tambone V., Caruso A., Angeletti S., Zella D., Ciccozzi M. Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021; 538:88–91. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.102.
4. Fam M.S., Sedky C.A., Turkey N.O., Breitingner H.G., Breitingner U. Channel activity of SARS-CoV-2 viroporin ORF3a inhibited by adamantanes and phenolic plant metabolites. *Sci. Rep.* 2023; 13(1):5328. DOI: 10.1038/s41598-023-31764-9.
5. Wang Y., Zhang Y., Chen J., Wang M., Zhang T., Luo W., Li Y., Wu Y., Zeng B., Zhang K., Deng R., Li W. Detection of SARS-CoV-2 and its mutated variants via CRISPR-Cas13-based transcription amplification. *Anal. Chem.* 2021; 93(7):3393–402. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c04303.
6. Heinen N., Meister T.L., Klöhn M., Steinmann E., Todt D., Pfaender S. Antiviral effect of budesonide against SARS-CoV-2. *Viruses.* 2021; 13(7):1411. DOI: 10.3390/v13071411.
7. Sharun K., Tiwari R., Dhama K., Emran T.B., Rabaan A.A., Al Mutair A. Emerging SARS-CoV-2 variants: impact on vaccine

efficacy and neutralizing antibodies. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2021; 17(10):3491–4. DOI: 10.1080/21645515.2021.1923350.

8. Khoshkam Z., Aftabi Y., Stenvinkel P., Paige Lawrence B., Rezaei M.H., Ichihara G., Fereidouni S. Recovery scenario and immunity in COVID-19 disease: A new strategy to predict the potential of reinfection. *J. Adv. Res.* 2021; 31:49–60. DOI: 10.1016/j.jare.2020.12.013.

9. Butterworth R.F. Adamantanes for the treatment of neurodegenerative diseases in the presence of SARS-CoV-2. *Front. Neurosci.* 2023; 17:1128157. DOI: 10.3389/fnins.2023.1128157.

10. Fink K., Nitsche A., Neumann M., Grossegeisse M., Eisele K.H., Danysz W. Amantadine inhibits SARS-CoV-2 in vitro. *Viruses.* 2021; 13(4):539. DOI: 10.3390/v13040539.

11. Habtemariam S., Nabavi S.F., Banach M., Berindan-Neagoe I., Sarkar K., Sil P.C., Nabavi S.M. Should we try SARS-CoV-2 helicase inhibitors for COVID-19 therapy. *Arch. Med. Res.* 2020; 51(7):733–5. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.05.024.

12. Jia Z., Yan L., Ren Z., Wu L., Wang J., Guo J., Zheng L., Ming Z., Zhang L., Lou Z., Rao Z. Delicate structural coordination of the Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus Nsp13 upon ATP hydrolysis. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(12):6538–50. DOI: 10.1093/nar/gkz409.

13. Newman J.A., Douangamath A., Yadzani S., Yosaatmadja Y., Aimon A., Brandão-Neto J., Dunnett L., Gorrie-Stone T., Skyner R., Fearon D., Schapira M., von Delft F., Gileadi O. Structure, mechanism and crystallographic fragment screening of the SARS-CoV-2 NSP13 helicase. *Nat. Commun.* 2021; 12(1):4848. DOI: 10.1038/s41467-021-25166-6.

14. Chen J., Wang Q., Malone B., Llewellyn E., Pechersky Y., Maruthi K., Eng E.T., Perry J.K., Campbell E.A., Shaw D.E., Darst S.A. Ensemble cryo-EM reveals conformational states of the nsp13 helicase in the SARS-CoV-2 helicase replication-transcription complex. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2022; 29(3):250–60. DOI: 10.1038/s41594-022-00734-6.

15. Sarafianos S.G., Adedeji A.O. Suppression of SARS Replication by SARS Helicase Inhibitors. Patent No. US20140005241, publ. 19.12.2013. Publ. No. WO2013/188887.

Authors:

Zaleuskaya O.S., Semyonov S.F., Rodionova L.P., Klimovich O.V., Liutina Ya.V., Kras'ko A.G. Republican Scientific and Practical Center of Epidemiology and Microbiology. 23, Filimonova St., Minsk, 220114, Republic of Belarus. E-mail: rrpem@belriem.by, office@belriem.by.

Shiryayev V.A., Klimochkin Yu.N., Leonova M.V. Samara State Technical University. 244, Molodogvardeyskaya St., Samara, 443100, Russian Federation. E-mail: dcfs@samgtu.ru.

Об авторах:

Залевская О.С., Семенов С.Ф., Родионова Л.П., Климович О.В., Лютина Я.В., Красько А.Г. Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии. Республика Беларусь, 220114, Минск, ул. Филимонова, 23. E-mail: rrpem@belriem.by, office@belriem.by.

Ширяев В.А., Климошкин Ю.Н., Леонова М.В. Самарский государственный технический университет. Российская Федерация, 443100, Самара, ул. Молодогвардейская, 244. E-mail: dcfs@samgtu.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-154-161

УДК 616.98:579.841.93(470)

И.В. Кузнецова, Д.А. Ковалев, С.В. Писаренко, О.В. Бобрышева, Н.А. Шапак, А.М. Жиров,
Н.С. Сафонова, Д.Г. Пономаренко, А.А. Хачатурова, Е.Б. Жилченко, Н.С. Сердюк, А.Н. Куличенко

**Генетическая характеристика штаммов *Brucella melitensis*,
выделенных на территории Российской Федерации, на основе данных анализа
единичных нуклеотидных полиморфизмов при полногеномном секвенировании**

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

Цель работы – проведение сравнительного филогенетического анализа на основе gSNP полных геномов штаммов *Brucella melitensis*, циркулирующих на территории Российской Федерации. **Материалы и методы.** Выполнено wgSNP-типирование 412 штаммов *B. melitensis* основных генетических линий бруцелл из разных регионов мира, включая 64 штамма, выделенных в регионах европейской и азиатской части Российской Федерации. Секвенирование ДНК проводили на платформе Ion GeneStudio S5 Plus (Life Technologies, США) при использовании набора для быстрой подготовки библиотек ДНК Ion Plus Fragment Library Kit (Life Technologies, США), по протоколу Ion 520™ & Ion 530™ Kit – Chef (Revision D.0). **Результаты и обсуждение.** Установлено, что штаммы, циркулирующие в России, принадлежат главным образом к генотипу II, который имеет широкое географическое распространение на территории Евразии. При этом в регионах Сибири преобладает подгенотип IIh, а на европейской территории страны – IIi. Впервые определены наборы специфичных SNP, позволяющие осуществлять внутривидовую дифференциацию штаммов *B. melitensis*. Полученные результаты позволили определить вероятные пути проникновения возбудителя бруцеллеза на территорию Российской Федерации из Китая и стран Ближнего Востока. Показана перспектива применения оптимизированной схемы wgSNP-типирования для решения актуальных задач в области молекулярной эпидемиологии бруцеллеза, в том числе определения генотипа и подгенотипа патогена, ассоциированного с вероятным географическим регионом происхождения инфекции, выявления генетической связи между штаммами с высокой точностью.

Ключевые слова: *Brucella melitensis*, полногеномное секвенирование, SNP-анализ, филогения.

Корреспондирующий автор: Ковалев Дмитрий Анатольевич, e-mail: kovalev_da.stv@list.ru.

Для цитирования: Кузнецова И.В., Ковалев Д.А., Писаренко С.В., Бобрышева О.В., Шапак Н.А., Жиров А.М., Сафонова Н.С., Пономаренко Д.Г., Хачатурова А.А., Жилченко Е.Б., Сердюк Н.С., Куличенко А.Н. Генетическая характеристика штаммов *Brucella melitensis*, выделенных на территории Российской Федерации, на основе данных анализа единичных нуклеотидных полиморфизмов при полногеномном секвенировании. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:154–161. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-154-161

Поступила 26.07.2023. Отправлена на доработку 05.10.2023. Принята к публ. 21.11.2023.

I.V. Kuznetsova, D.A. Kovalev, S.V. Pisarenko, O.V. Bobrysheva, N.A. Shapakov, A.M. Zhironov,
N.S. Safonova, D.G. Ponomarenko, A.A. Khachaturova, E.B. Zhilchenko, N.S. Serdyuk,
A.N. Kulichenko

**Genetic Profile of *Brucella melitensis* Strains Isolated on the Territory
of the Russian Federation, Based on Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms
Following Whole Genome Sequencing**

Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Federation

Abstract. The aim of the work was to conduct a comparative phylogenetic analysis based on wgSNP of complete genomes of *Brucella melitensis* strains circulating in the territory of the Russian Federation. **Materials and methods.** wgSNP typing of 412 *B. melitensis* strains of the main genetic lineages of brucella from different regions of the world, including 64 strains isolated in the regions of the European and Asian parts of the Russian Federation, was performed. DNA sequencing was conducted on the “Ion GeneStudio S5 Plus” platform (“Life Technologies”, USA) using the “Ion Plus Fragment Library Kit library preparation” (“Life Technologies”, USA), according to the “Ion 520™ & Ion 530™ Kit – Chef” protocol (Revision D.0). **Results and discussion.** It has been established that the strains circulating in Russia belong mainly to genotype II, which has a wide geographical distribution across the territory of Eurasia. At the same time, subgenotype IIh prevails in the regions of Siberia, and IIi – in the European territory of the country. For the first time, sets of specific SNPs have been identified that allow for intraspecific differentiation of *B. melitensis* strains. The obtained results made it possible to determine the probable routes of introduction of the causative agent of brucellosis into the territory of the Russian Federation from China and the countries of the Middle East. The prospect of using an optimized wgSNP typing scheme to solve urgent problems in the field of molecular epidemiology of brucellosis is demonstrated. It includes determining the genotype and subgenotype of the pathogen associated with the probable geographical region of origin of infection, and identifying the genetic relations between strains with high accuracy.

Key words: *Brucella melitensis*, whole genome sequencing, SNP analysis, phylogeny.

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

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

Corresponding author: Dmitry A. Kovalev, e-mail: kovalev_da.stv@list.ru.

Citation: Kuznetsova I.V., Kovalev D.A., Pisarenko S.V., Bobrysheva O.V., Shapakov N.A., Zhiron A.M., Safonova N.S., Ponomarenko D.G., Khachaturova A.A., Zhilchenko E.B., Serdyuk N.S., Kulichenko A.N. Genetic Profile of *Brucella melitensis* Strains Isolated on the Territory of the Russian Federation, Based on Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms Following Whole Genome Sequencing. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2024; 1:154–161. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-154-161

Received 26.07.2023. Revised 05.10.2023. Accepted 21.11.2023.

Kuznetsova I.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9513-0761>
Kovalev D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9366-5647>
Pisarenko S.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6458-6790>
Bobrysheva O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6338-4476>
Shapakov N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9152-4026>
Zhiron A.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7698-7361>

Safonova N.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8974-1053>
Ponomarenko D.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0422-6755>
Khachaturova A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7459-7204>
Zhilchenko E.B., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7180-1292>
Kulichenko A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

Бруцеллез имеет глобальное распространение, эндемичен во многих регионах мира и остается наиболее значимой особо опасной зоонозной инфекцией преимущественно на территориях Северо-Кавказского, Южного, Приволжского и Сибирского федеральных округов Российской Федерации [1].

Род *Brucella* состоит из 12 самостоятельных видов, различающихся по генетическим, биохимическим, антигенным и вирулентным характеристикам. Большое эпизоотическое и эпидемическое значение представляет вид *B. melitensis* – возбудитель бруцеллеза мелкого рогатого скота (козы и овцы), приводящий к поражению репродуктивной, костно-суставной, сердечно-сосудистой и нервной системы [2].

Система противоэпидемических мероприятий по контролю и борьбе с бруцеллезом, наряду с оперативной индикацией и идентификацией возбудителя, включает и его генетическое типирование. Для генетической характеристики штаммов патогена нашли применение несколько молекулярных методов с высокой разрешающей способностью: анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) [3], мультилокусный анализ вариабельного числа копий tandemных повторов (MLVA) [4–6], мультилокусное сиквенс-типирование (MLST) [7, 8] или мультилокусный сиквенс-анализ (MLSA) [9], выявление вставки или делеции нескольких нуклеотидов (InDel) [10] и др. В последние годы для генетической характеристики штаммов, определения взаимосвязей между изолятами, оценки филогении и филогеографии бруцелл, выделенных из клинического материала, от животных и объектов окружающей среды, все чаще используются методы высокопроизводительного секвенирования [11–14].

Полногеномное секвенирование позволяет в ходе одного эксперимента получить исчерпывающую информацию о геноме микроорганизма, включая первичную структуру целевых генов (факторов вирулентности, антибиотикорезистентности и т.д.), сиквенс-тип, особенности плазмидного состава, в относительно короткие сроки, как правило, от трех до пяти дней. Кроме того, в последние годы разработаны новые методы генотипирования, в том числе мультилокусное сиквенс-типирование корового генома (cgMLST) и полногеномный анализ однонуклеотидных полиморфизмов (wgSNP), обладающие существенно большей дискриминирующей способностью по сравнению с методами гель-электрофореза в импульсном поле (PFGE) и MLVA [15, 16].

Следует отметить, что, несмотря на очевидные преимущества современных технологий полногеномного секвенирования, существует ряд объективных трудностей их практического применения, в частности: относительно высокая стоимость исследования, сложность стандартизации алгоритмов обработки и интерпретации постоянно увеличивающихся массивов данных WGS в условиях прекращения доступа к коммерческим зарубежным биоинформационным платформам и онлайн-ресурсам, потребность в наличии высококвалифицированного персонала в области биоинформатики.

На основании метода wgSNP охарактеризована структура глобальной популяции бруцелл. В 2015 г. K. Tan *et al.* определили, что вид *B. melitensis* представлен пятью основными генетическими линиями, которые соответствуют потенциальному географическому происхождению изолятов: I – средиземноморская, II – азиатская, III – африканская, IV – европейская, V – американская [17].

Ранее нами был проведен эволюционно-филогеографический анализ, в результате которого определены временные интервалы дивергенции генотипов и подгенотипов для каждой генетической линии [18]. Согласно результатам исследования 22 штамма *B. melitensis* из России были отнесены к генотипу II.

Учитывая широкое географическое распространение вида *B. melitensis* на территории России, актуальным является проведение исследований штаммов, выделенных на территориях эндемичных регионов, с целью накопления знаний о филогенетической структуре возбудителя и геномных особенностях штаммов.

Цель исследования – проведение масштабной филогенетической реконструкции на основе полногеномного SNP-анализа штаммов *B. melitensis*, выделенных на территории Российской Федерации с 1948 по 2021 г.

Материалы и методы

Геномные последовательности 348 штаммов *B. melitensis*, выделенных в период с 1956 по 2021 г., получены из международной базы данных GenBank.

Геномы 64 штаммов секвенированы в ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, из которых 59 выделены от больных людей и 5 – от животных. Исследуемые штаммы были изолированы в разное время на территории

европейской и азиатской части Российской Федерации: 42 штамма – Северный Кавказ (1999–2021 гг.), 13 – Сибирь (1958–2010 гг.), 5 – Урал (2011, 2019 гг.), 1 – Дальний Восток (2019 г.), 1 – Поволжье (1948 г.), 1 – г. Москва (2017 г.), 1 – г. Санкт-Петербург (2021 г.). Независимо от места, времени и источника выделения, штаммы характеризовались специфичным для *B. melitensis* ростом на жидких и твердых питательных средах. Все изоляты были типичны по своим фенотипическим и антигенным свойствам.

Бактерии культивировали на бруцелла-агаре при 37 °C в течение 48 ч. К микробной взвеси с концентрацией $2 \cdot 10^9$ м.к./мл добавляли мертиолят натрия до конечной концентрации 0,01 % и инкубировали при температуре 56 °C в течение 30 мин. Геномную ДНК выделяли из 0,5 мл обработанной мертиолятом натрия микробной взвеси с использованием набора PureLink Genomic DNA Kits (Life Technologies, США).

Подготовку ДНК библиотек для секвенирования проводили по стандартному протоколу Ion Xpress™ Plus gDNA Fragment Library Preparation (Revision K.0) с использованием набора Ion Plus Fragment Library Kit (Life Technologies, США). Секвенирование проводили с использованием секвенатора Ion GeneStudio S5 Plus (Life Technologies, США), по протоколу Ion 520™ & Ion 530™ Kit – Chef (Revision D.0).

Оценку качества данных секвенирования проводили с помощью программы FastQC (версия 0.11.3) [19]. Чтения со средним значением качества $Q < 20$, а также риды длиной менее 75 нуклеотидов отфильтрованы в программе Trimmomatic (версия 0.33) [20]. Для сборки геномов применяли программное обеспечение Newbler v3.0 (Roche, США), контиги длиной менее 500 нуклеотидов были удалены. Оценку качества сборки геномов выполняли с использованием программы Quast 3.0 [21].

Для обнаружения SNP и построения филогенетического дерева использовали программу ParSNP [22]. Запуск программы для множественного выравнивания 412 полногеномных последовательностей *B. melitensis* против референсного генома *B. melitensis* 16M (GenBank: NC003317, NC003318) осуществляли с параметрами -c -e -u -C 1000. Полученная в результате множественного выравнивания бинарная матрица, содержащая все нуклеотидные замены в коровом геноме исследуемых штаммов, использовалась для обнаружения SNP специфичных для отдельных кластеров. Визуализацию и аннотацию филогенетического дерева осуществляли с помощью онлайн-инструмента iTOL v6.7.5 [23].

Результаты и обсуждение

Для определения на основании полногеномного SNP-анализа филогенетического положения штаммов *B. melitensis*, изолированных в России, в структуре глобальной популяции вида изучены полученные последовательности полных геномов 64 штам-

мов бруцелл, выделенных на территории Российской Федерации, а также геномы 347 штаммов патогена, представленных в международной базе данных GenBank NCBI (все доступные черновые и полные геномы на момент проведения анализа).

Кластерная структура филогенетического дерева, построенного на основании данных полногеномного SNP-анализа, согласуется с результатами предыдущих исследований [17, 18]. Для описания филогении мы использовали предложенную ранее схему обозначения ветвей (рис. 1). Филогенетический анализ определяет пять основных генетических линий (генотипов): I – средиземноморская (136 штаммов), II – азиатская (249 штаммов), III – африканская (15 штаммов), IV – европейская (3 штамма), V – американская (9 штаммов).

При анализе корового генома выявлено 1854 SNP-маркера, специфичных для каждого из подгенотипов *B. melitensis*. Из них 1142 локализованы на первой хромосоме, 712 – на второй. Процентное соотношение SNP-маркеров в кодирующих и некодирующих областях генома составило 87,56 и 12,44 % соответственно.

Подгенотип IIa несет только SNP, специфичные для генотипа II, и у него нет уникальных мутаций; подгенотипы Va и Vb несут только SNP, специфичные для генотипа V, а мутаций для подгенотипов не выявлено (табл. 1).

Геномы штаммов, принадлежащих к подгенотипу IIi, отличаются только одним специфич-

Таблица 1 / Table 1

Специфичные SNP-маркеры для генетических линий *B. melitensis*
Specific SNP markers for *B. melitensis* genetic lineages

№	Генотип Genotype	Общее количество SNP для генотипа Total number of SNPs for a genotype	Исследованные подгенотипы Studied subgenotype	Общее количество SNP для подгенотипа Total number of SNPs for a subgenotype
1	I	1095	–	–
2	II	599	IIa	–
3			IIb	24
4			IIc	107
5			IIId	33
6			IIe	39
7			IIIf	106
8			IIh	24
9			IIg	13
10			IIi	1
11	III	300	–	–
12	IV	112	–	–
13	V	0	Va	–
14			Vb	–

Fig. 1. Dendrogram of cluster analysis of core SNPs in *B. melitensis* strains

ным SNP-маркером – несинонимичной нуклеотидной заменой (C1212239T, CGT[R] => TGT[C]) в гене BME_RS05855 (O-acetylhomoserine-aminocarboxypropyltransferase), локализованной на первой хромосоме. Примечательно, что для представителей подгенотипов IIa, Va и Vb специфичных SNP-маркеров не обнаружено.

Анализ филогенетического дерева, построенного на основе данных *wg*SNP, позволил установить, что российские изоляты, секвенированные в рамках данного исследования, принадлежат к четырем подгенотипам генетической линии II: IIb, IIh, IIg и IIi (рис. 2).

Штамм *B. melitensis* C-636 (г. Хабаровск, 2019 г.), выделенный из клинического материала, относится к генетическому кластеру Пб в составе одной группы с изолятами из Сирии, Турции и Кувейта. В данном случае можно предположить завоз бруцеллезной инфекции, поскольку штаммы данного генотипа на территории Российской Федерации больше не выявлялись. Следует отметить, что подгенотип Пб включает также штамм *B. melitensis* C-289 (г. Баку, 1984 г.), который занимает обособленное положение на филогенетическом дереве, и наиболее близким к нему является кластер, образованный штаммами, выделенными преимущественно на территории Турции.

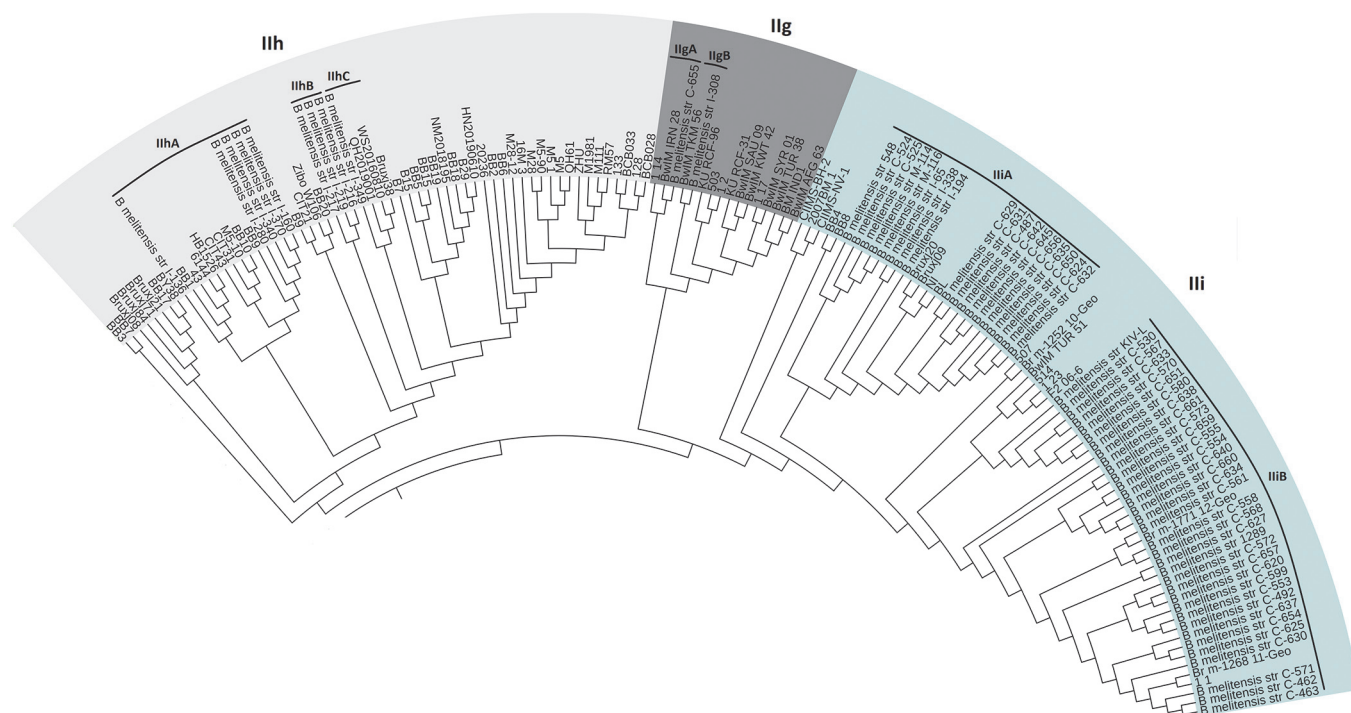


Рис. 2. Фрагмент дендрограммы кластерного анализа коровых SNP. Подгенотипы II генетической линии

Fig. 2. Fragment of the dendrogram displaying cluster analysis of core SNPs. Subgenotypes of the II genetic lineage

К подгенотипу Ph относятся 9 штаммов возбудителя бруцеллеза, выделенных на территории Сибирского федерального округа, и 51 штамм из Китая (в том числе вакцинный штамм M5-10). В структуре подгенотипа Ph российские изоляты распределяются на три ветви. Одну из ветвей, PhA, образуют штаммы I-136 (Республика Хакасия, 1959 г.), I-280 (Республика Бурятия, 1983 г.), I-340 (г. Красноярск, 1995 г.), I-160, I-370 (Республика Тыва, 1961 и 2010 гг.), а также 9 штаммов, выделенных в Китае в 1973, 1990, 2012, 2015 и 2021 гг. (штаммы BB9, BB10, M5-10, CIT31, CIT43, HB1526, 6144, 43, BB1). Три изолята, I-216, I-217, I-219, из Республики Бурятия (1970 г.) образуют вторую ветвь – PhB. Третья ветвь, PhC, включает штамм I-349 из Республики Тыва (1999 г.) и 3 штамма из Китая (Bruxj38, WS20160810 и QH2019001), выделенные в 2014, 2016 и 2019 гг.

Таким образом, штаммы из Китая и России, образующие подгенотип Phh, не имеют четкой кластерной дифференциации, за исключением трех изолятов из Республики Бурятия (1970 г.), что дает возможность предположить неоднократный завоз на территорию России зараженных животных и продуктов животного происхождения из эндемичных по бруцеллезу северных регионов Китая через Казахстан и Монголию и обратно в течение длительного времени.

В топологии генетической линии Pg выделяют- ся две ветви, в составе которых имеются российские штаммы. Одна из них, PgA, включает изолят С-655 (г. Екатеринбург, 2019 г.), штамм BwIM IRN 28 (Иран, 2015 г.), а также штамм 1_14 (Норвегия, 2012 г.).

Вторую ветвь, ПгВ, составляют российский штамм *B. melitensis* I-308 (Республика Тыва, 1986 г.) и штамм BwIM TKM 56 из Туркменистана (2015 г.). Большинство остальных штаммов, относящихся к подгенотипу Пг, были выделены на территории стран Ближнего Востока (Афганистан, Кувейт, Саудовская Аравия, Сирия, Турция). Как и в случаях с российскими изолятами подгенотипа Пб, штаммы подгенотипа Пг на территории Российской Федерации больше не выявлялись. В связи с этим представляется весьма вероятным завозное происхождение штаммов генотипа Пг, выделенных на территории России. Более глубокий анализ однонуклеотидных замен позволил обнаружить специфичные SNP-маркеры для штаммов филогенетических линий ПгА и ПгВ (табл. 2).

Подгенотип III включает 70 штаммов из Китая, Турции, Индии, Грузии и России. Российские изоляты относятся к двум отдельным ветвям.

Первая ветвь, PiA, включает штаммы патогена, выделенные в Саратовской (1948 г.), Оренбургской (4 штамма, 2011 г.), Новосибирской (1993 г.) и Иркутской (1958 и 1965 гг.) областях, 10 штаммов, выделенных на территории Республики Калмыкия в 2000, 2019–2020 гг., а также 4 штамма китайского происхождения (Bruxj20, Bruxj09, NI, BL), изолированные в 2007 и 2012–2014 гг. При этом изоляты из Республики Калмыкия образуют отдельный кластер в структуре филогенетической ветви (C-629, C-631, C-487, C-642, C-645, C-656, C-635, C-650, C-654, C-632).

Вторая ветвь, IIb, включает 5 штаммов из стран Европы, 3 штамма из Грузии, 1 из Турции и 34 российские культуры: 7 выделены на территории

Таблица 2 / Table 2

Специфичные SNP-маркеры для генетических линий HgA и HgB
Specific SNP markers for HgA and HgB genetic lineages

Ветвь Branch	Количество SNP Number of SNP	Первая хромосома The first chromosome	Вторая хромосома The second chromosome
HgA	9	G77222T (Q-K) G408479A (G-S) C1074861G (D-H) G1199277A (S-F) A1660182G (S-P) G2060435A (D=D) G2094887A (Q-STOP)	G166770A (Q=Q) G1144549A (I=I)
HgB	27	C8336T (T-M) C299099T (G-S) G409123A (R-R) G730891T (V-F) G1098252A (A=A) G1167509T (G=G) G1233086A (P-S) G1396529C (D-E) C1412916T (S=S) C1439099A (G=G) C1628351T (L=L) G1700252A (A-V) A1748053G (V-A) G1980366A (G-S)	A214074C (L-R) A217636G (S=S) C300143G (L=L) C356833T (P=P) A375902G (M-V) G536182A (A=A) G636860A (S=S) T904712C (T-A) A949246G (G=G) C978155T (STOP-STOP) G1001577C (G-R) C1108445T (R-C) T1161077C (T-A)

Республики Дагестан (2011–2014 гг.); 1 – в Чеченской Республике (2014 г.); 13 – в Ставропольском крае (2011–2021 гг.); 11 – в Республике Калмыкия (2013–2019 гг.); по одному – в Санкт-Петербурге (2021 г., завозной случай из Республики Дагестан) и Москве (2017 г., завозной случай из Республики Дагестан).

Высокая однородность геномов штаммов второй ветви, наряду с отсутствием четкой кластеризации по географическому признаку, свидетельствует о длительной, постоянной циркуляции штаммов на территориях субъектов юга европейской части Российской Федерации (Республика Дагестан, Ставропольский край, Республика Калмыкия), что напрямую связано с распространением бруцеллеза среди мелкого рогатого скота. Причиной этого чаще всего является бесконтрольное приобретение и перемещение больных животных из эндемичных регионов, отсутствие профилактических, противоэпизоотических мероприятий и контроля со стороны ветеринарной службы.

Результаты анализа географического распределения мест выделения штаммов подгенотипа *III* свидетельствуют о двух независимых маршрутах исторического распространения *B. melitensis* на территорию Российской Федерации. Один из них – проникновение возбудителя на территорию юга Сибири из Китая через территорию Монголии и Казахстана. Второй маршрут, возможно, связан с одним из ответвлений Великого шелкового пути и предполагает занос возбудителя на территорию юга европейской части России с территории стран Средней Азии.

Таким образом, на основании полногеномного SNP-анализа установлено, что штаммы *B. melitensis*,

циркулирующие на территории России, относятся к генотипу *II*, имеющему широкое географическое распространение по всей территории Евразии. При этом в регионах Сибири преобладают штаммы подгенотипа *III*, а на юге европейской территории страны – *II*. Полученные результаты продемонстрировали высокую степень гомологии геномных SNP-профилей штаммов *B. melitensis*, циркулирующих на одной территории, и позволили определить вероятные пути проникновения возбудителя бруцеллеза на территорию Российской Федерации из Китая и стран Ближнего Востока.

В результате проведенной работы выявлены новые уникальные SNP-маркеры *B. melitensis*, которые могут использоваться для внутривидового генетического типирования с целью определения происхождения отдельных изолятов при решении задач молекулярно-эпидемиологического мониторинга.

Полученные данные демонстрируют высокую эффективность метода wgSNP в качестве инструмента для изучения глобальных популяций микроорганизмов, эпидемиологического расследования вспышек заболеваний и спорадических случаев, а также выявления атипичных или генномодифицированных вариантов патогенных бактерий.

В то же время определение эпидемического потенциала изолятов возбудителя бруцеллеза на основе данных полногеномного секвенирования затруднено, главным образом, вследствие фрагментарности знаний о генетических детерминантах вирулентности и функционировании генома бруцеллы в ходе инфекции. В связи с этим целесообразно проведение дальнейших исследований, направленных на выявление осо-

бенностей транскрипционных и протеомных профилей штаммов, принадлежащих разным генетическим линиям возбудителя бруцеллеза и обладающих различными комплексами фенотипических свойств.

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., 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.
2. Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я., редакторы. Инфекционные болезни: национальное руководство. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 1104 с. DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104.
3. Al Dahouk S., Tomaso H., Prenger-Berninghoff E., Splettstoesser W.D., Scholz H.C., Neubauer H. Identification of *Brucella* species and biotypes using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). *Crit. Rev. Microbiol.* 2005; 31(4):191–6. DOI: 10.1080/10408410500304041.
4. Kumari G., Doimari S., Suman Kumar M., Singh M., Singh D.K. MLVA typing of *Brucella melitensis* and *B. abortus* isolates of animal and human origin from India. *Anim. Biotechnol.* 2023; 34(2):375–83. DOI: 10.1080/10495398.2021.1971685.
5. Sayour A.E., Elbauomy E., Abdel-Hamid N.H., Mahrous A., Carychao D., Cooley M.B., Elhadidy M. MLVA fingerprinting of *Brucella melitensis* circulating among livestock and cases of sporadic human illness in Egypt. *Transbound. Emerg. Dis.* 2020; 67(6):2435–45. DOI: 10.1111/tbed.13581.
6. Zhao Z.J., Li J.Q., Ma L., Xue H.M., Yang X.X., Zhao Y.B., Qin Y.M., Yang X.W., Piao D.R., Zhao H.Y., Tian G.Z., Li Q., Wang J.L., Tian G., Jiang H., Xu L.Q. Molecular characteristics of *Brucella melitensis* isolates from humans in Qinghai Province, China. *Infect. Dis. Poverty.* 2021; 10(1):42. DOI: 10.1186/s40249-021-00829-0.
7. Piao D.R., Liu X., Di D.D., Xiao P., Zhao Z.Z., Xu L.Q., Tian G.Z., Zhao H.Y., Fan W.X., Cui B.Y., Jiang H. Genetic polymorphisms identify in species/biovars of *Brucella* isolated in China between 1953 and 2013 by MLST. *BMC Microbiol.* 2018; 18(1):7. DOI: 10.1186/s12866-018-1149-0.
8. Shome R., Krithiga N., Shankaranarayana P.B., Jegadesan S., Udayakumar S.V., Shome B.R., Saikia G.K., Sharma N.K., Chauhan H., Chandel B.S., Jeyaprakash R., Rahman H. Genotyping of Indian antigenic, vaccine, and field *Brucella* spp. using multilocus sequence typing. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2016; 10(3):237–44. DOI: 10.3855/jidc.6617.
9. Whatmore A.M., Koylass M.S., Muchowski J., Edwards-Smallbone J., Gopaul K.K., Perret 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.
10. Ковалев Д.А., Кузнецова И.В., Жиров А.М., Сердюк Н.С., Жилченко Е.Б., Пономаренко Д.Г., Водопьянов А.С., Водопьянов С.О., Куличенко А.Н. Генетическое типирование штаммов *Brucella melitensis* на основе анализа вариабельности INDEL-локусов. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2022; 12(1):81–6. DOI: 10.18565/epidem.2022.12.1.81-6.
11. Moran-Gilad J. Whole genome sequencing (WGS) for food-borne pathogen surveillance and control-taking the pulse. *Euro Surveill.* 2017; 22(23):30547. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.23.30547.
12. Besser J., Carleton H.A., Gerner-Smidt P., Lindsey R.L., Trees E. Next-generation sequencing technologies and their application to the study and control of bacterial infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018; 24(4):335–41. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.10.013.
13. Collineau L., Boerlin P., Carson C.A., Chapman B., Fazil A., Hetman B., McEwen S.A., Parmley E.J., Reid-Smith R.J., Taboada E.N., Smith B.A. Integrating whole-genome sequencing data into quantitative risk assessment of foodborne antimicrobial resistance: a review of opportunities and challenges. *Front. Microbiol.* 2019; 10:1107. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01107.
14. Carriço J.A., Sabat A.J., Friedrich A.W., Ramirez M. Bioinformatics in bacterial molecular epidemiology and public health: databases, tools and the next-generation sequencing revolution. *Euro Surveill.* 2013; 18(4):20382. DOI: 10.2807/ese.18.04.20382-en.
15. Janowicz A., De Massis F., Ancora M., Cammà C., Patavino C., Battisti A., Prior K., Harmsen D., Scholz H., Zilli K., Sacchini L., Di Giannatale E., Garofolo G. Core genome multilocus sequence typing and single nucleotide polymorphism analysis in the epidemiology of *Brucella melitensis* infections. *J. Clin. Microbiol.* 2018; 56(9):e00517-18. DOI: 10.1128/JCM.00517-18.
16. Abdel-Gilil M.Y., Thomas P., Brandt C., Melzer F., Subbaiyan A., Chaudhuri P., Harmsen D., Jolley K.A., Janowicz A., Garofolo G., Neubauer H., Pletz M.W. Core genome multilocus sequence typing scheme for improved characterization and epidemiological surveillance of pathogenic *Brucella*. *J. Clin. Microbiol.* 2022; 60(8):e0031122. DOI: 10.1128/jcm.00311-22.
17. 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.
18. 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.
19. FastQC: A quality control tool for high throughput sequence data. 2010. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/> (дата обращения 20.07.2023).
20. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics.* 2014; 30(15):2114–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu170.
21. Gurevich A., Saveliev V., Vyahhi N., Tesler G. QUAST: quality assessment tool for genome assemblies. *Bioinformatics.* 2013; 29(8):1072–5. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt086.
22. Kumar S., Stecher G., Li M., Knyaz C., Tamura K. MEGA X: Molecular evolutionary genetics analysis across computing platforms. *Mol. Biol. Evol.* 2018; 35(6):1547–9. DOI: 10.1093/molbev/msy096.
23. Letunic I., Bork P. Interactive Tree Of Life (iTOL): an online tool for phylogenetic tree display and annotation. *Bioinformatics.* 2007; 23(1):127–8. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl529.

References

1. Ponomarenko D.G., Skudareva O.N., Khachaturova A.A., Lukashovich 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.
2. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya., editors. [Infectious Diseases: National Guidelines]. 3rd ed., revised and updated. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. 1104 p. DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104.
3. Al Dahouk S., Tomaso H., Prenger-Berninghoff E., Splettstoesser W.D., Scholz H.C., Neubauer H. Identification of *Brucella* species and biotypes using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). *Crit. Rev. Microbiol.* 2005; 31(4):191–6. DOI: 10.1080/10408410500304041.
4. Kumari G., Doimari S., Suman Kumar M., Singh M., Singh D.K. MLVA typing of *Brucella melitensis* and *B. abortus* isolates of animal and human origin from India. *Anim. Biotechnol.* 2023; 34(2):375–83. DOI: 10.1080/10495398.2021.1971685.
5. Sayour A.E., Elbauomy E., Abdel-Hamid N.H., Mahrous A., Carychao D., Cooley M.B., Elhadidy M. MLVA fingerprinting of *Brucella melitensis* circulating among livestock and cases of sporadic human illness in Egypt. *Transbound. Emerg. Dis.* 2020; 67(6):2435–45. DOI: 10.1111/tbed.13581.
6. Zhao Z.J., Li J.Q., Ma L., Xue H.M., Yang X.X., Zhao Y.B., Qin Y.M., Yang X.W., Piao D.R., Zhao H.Y., Tian G.Z., Li Q., Wang J.L., Tian G., Jiang H., Xu L.Q. Molecular characteristics of *Brucella melitensis* isolates from humans in Qinghai Province, China. *Infect. Dis. Poverty.* 2021; 10(1):42. DOI: 10.1186/s40249-021-00829-0.
7. Piao D.R., Liu X., Di D.D., Xiao P., Zhao Z.Z., Xu L.Q., Tian G.Z., Zhao H.Y., Fan W.X., Cui B.Y., Jiang H. Genetic polymorphisms identify in species/biovars of *Brucella* isolated in China between 1953 and 2013 by MLST. *BMC Microbiol.* 2018; 18(1):7. DOI: 10.1186/s12866-018-1149-0.
8. Shome R., Krithiga N., Shankaranarayana P.B., Jegadesan S., Udayakumar S.V., Shome B.R., Saikia G.K., Sharma N.K., Chauhan H., Chandel B.S., Jeyaprakash R., Rahman H. Genotyping of Indian antigenic, vaccine, and field *Brucella* spp. using multilocus sequence typing. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2016; 10(3):237–44. DOI: 10.3855/jidc.6617.
9. Whatmore A.M., Koylass M.S., Muchowski J., Edwards-Smallbone J., Gopaul K.K., Perret L.L. Extended multilocus se-

quence 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.

10. Kovalev D.A., Kuznetsova I.V., Zhirov A.M., Serdyuk N.S., Zhilchenko E.B., Ponomarenko D.G., Vodop'yanov A.S., Vodop'yanov S.O., Kulichenko A.N. [Genetic typing of *Brucella melitensis* strains based on analysis of the variability of INDEL loci]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy. [Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items]*. 2022; (1):81–6. DOI: 10.18565/epidem.2022.12.1.81-6.

11. Moran-Gilad J. Whole genome sequencing (WGS) for food-borne pathogen surveillance and control-taking the pulse. *Euro Surveill.* 2017; 22(23):30547. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.23.30547.

12. Besser J., Carleton H.A., Gerner-Smidt P., Lindsey R.L., Trees E. Next-generation sequencing technologies and their application to the study and control of bacterial infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018; 24(4):335–41. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.10.013.

13. Collineau L., Boerlin P., Carson C.A., Chapman B., Fazil A., Hetman B., McEwen S.A., Parmley E.J., Reid-Smith R.J., Taboada E.N., Smith B.A. Integrating whole-genome sequencing data into quantitative risk assessment of foodborne antimicrobial resistance: a review of opportunities and challenges. *Front. Microbiol.* 2019; 10:1107. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01107.

14. Carriço J.A., Sabat A.J., Friedrich A.W., Ramirez M. Bioinformatics in bacterial molecular epidemiology and public health: databases, tools and the next-generation sequencing revolution. *Euro Surveill.* 2013; 18(4):20382. DOI: 10.2807/ese.18.04.20382-en.

15. Janowicz A., De Massis F., Ancora M., Cammà C., Patavino C., Battisti A., Prior K., Harmsen D., Scholz H., Zilli K., Sacchini L., Di Giannatale E., Garofolo G. Core genome multilocus sequence typing and single nucleotide polymorphism analysis in the epidemiology of *Brucella melitensis* infections. *J. Clin. Microbiol.* 2018; 56(9):e00517-18. DOI: 10.1128/JCM.00517-18.

16. Abdel-Glil M.Y., Thomas P., Brandt C., Melzer F., Subbaiyan A., Chaudhuri P., Harmsen D., Jolley K.A., Janowicz A., Garofolo G., Neubauer H., Pletz M.W. Core genome multilocus sequence typing scheme for improved characterization and epidemiological surveillance of pathogenic *Brucella*. *J. Clin. Microbiol.* 2022; 60(8):e0031122. DOI: 10.1128/jcm.00311-22.

17. 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 ge-

nome 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.

18. 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.

19. FastQC: A quality control tool for high throughput sequence data. 2010. (Cited 20 Jul 2023). [Internet]. Available from: <http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>.

20. Bolger A.M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics.* 2014; 30(15):2114–20. DOI: 10.1093/bioinformatics/btu170.

21. Gurevich A., Saveliev V., Vyahhi N., Tesler G. QUAST: quality assessment tool for genome assemblies. *Bioinformatics.* 2013; 29(8):1072–5. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt086.

22. Kumar S., Stecher G., Li M., Knyaz C., Tamura K. MEGA X: Molecular evolutionary genetics analysis across computing platforms. *Mol. Biol. Evol.* 2018; 35(6):1547–9. DOI: 10.1093/molbev/msy096.

23. Letunic I., Bork P. Interactive Tree Of Life (iTOL): an on-line tool for phylogenetic tree display and annotation. *Bioinformatics.* 2007; 23(1):127–8. DOI: 10.1093/bioinformatics/btl529.

Authors:

Kuznetsova I.V., Kovalev D.A., Pisarenko S.V., Bobrysheva O.V., Shapakov N.A., Zhirov A.M., Safonova N.S., Ponomarenko D.G., Khachaturova A.A., Zhilchenko E.B., Serdyuk N.S., Kulichenko A.N. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Об авторах:

Кузнецова И.В., Ковалев Д.А., Писаренко С.В., Бобрышева О.В., Шапак Н.А., Жиров А.М., Сафонова Н.С., Пonomarenko Д.Г., Хачатурова А.А., Жилченко Е.Б., Сердюк Н.С., Куличенко А.Н. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-162-167

УДК 579.88:616-07(579)

Toan Van Trinh¹, Cuong Viet Vo¹, Dat Van Nguyen², Lan Anh Thi Phan³, Tan Ngoc Nguyen¹,
Hung Viet Pham¹, Lan Anh Thi Le¹**Detection of *Rickettsia* species in rodents collected in the Northern provinces of Vietnam, 2020–2022**¹Institute of Tropical Medicine, Joint Vietnam-Russia Tropical Science and Technology Research Center, Hanoi, Vietnam;²National Institute of Malariology Parasitology and Entomology, Hanoi, Vietnam; ³VNU Hanoi University of Science, Hanoi, Vietnam

Abstract. Rickettsiae, which are obligate intracellular bacterial parasites, have a life cycle commonly associated with arthropod vectors and animal hosts. Rodents are recognized as their natural reservoir hosts and play a role in transmitting the bacteria to humans through arthropod vectors. The true extent of rickettsial infections in Vietnam remains underestimated due to a limited understanding of the disease's epidemiology, resulting in a significant public health burden. **The aim** of this investigation was to assess the prevalence of *Rickettsia* in wild-living rodents in Dien Bien, Son La, and Phu Tho provinces of Northern Vietnam between 2020 and 2022. **Materials and methods.** A total of 396 wild-living rodents were collected from the Northern provinces of Vietnam during 2020–2022. Real-time polymerase chain reaction (PCR) was employed to detect the percentage of *Rickettsia*-positive specimens. Subsequently, the *ompB* and *17kDa* genes were extracted, amplified, and sequenced from the *Rickettsia*-positive rodents. **Results and discussion.** Among the 396 rodents examined, the majority were *Rattus norvegicus* (56.1%), followed by *R. tanezumi* (37.4%), *R. nitidus* (2.5%), and *R. germaini* (1.8%). *R. korodentsensis* and *R. argentiverter* constituted the remaining rodents, accounting for 2.2% of the total. The real-time PCR analysis revealed that 27 blood samples out of the 396 rodent samples collected, tested positive for *Rickettsia* (6.81%). *R. germaini* was shown to have the highest positive rate 1/8 (12.5%), followed by *R. nitidus* 1/10 (10.0%), *R. tanezumi* 14/149 (9.5%), and *R. norvegicus* 11/222 (4.9%). No other tick-borne pathogens were detected in any of the provinces. Sequencing of the positive samples as regards the *ompB* and *17kDa* genes revealed the closest relation to *R. felis*. These findings highlight the potentially high risk of *R. felis* infection in humans and animals within the studied areas.

Key words: rickettsial diseases, epidemiology, *Rickettsia felis*, Northern mountainous provinces of Vietnam.

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

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

Bioethics: The study was approved by the Ethics Committee of the Institute of Tropical Medicine, Joint Vietnam-Russia Tropical Science and Technology Research Center, No. 20/2020/VREC dated July 15, 2020.

Acknowledgements: The authors would like to thank the staffs in Toxicity and Tropical Diseases Laboratory, Institute of Tropical Medicine, Joint Vietnam-Russia Tropical Science and Technology Research Center for technical assistance.

Corresponding author: Toan Van Trinh, e-mail: tvtoan.210594@gmail.com.

Citation: Toan Van Trinh, Cuong Viet Vo, Dat Van Nguyen, Lan Anh Thi Phan, Tan Ngoc Nguyen, Hung Viet Pham, Lan Anh Thi Le. Detection of *Rickettsia* species in rodents collected in the Northern provinces of Vietnam, 2020–2022. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; 1:162–167. (In English). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-162-167

Received 26.06.2023. Revised 13.09.2023. Accepted 05.02.2024.

Toan Van Trinh, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6012-9622>
Cuong Viet Vo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5147-7085>
Dat Van Nguyen, ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2769-2457>

Lan Anh Thi Phan, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6596-3719>
Hung Viet Pham, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8622-9935>
Lan Anh Thi Le, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5927-9857>

Toan Van Trinh¹, Cuong Viet Vo¹, Dat Van Nguyen², Lan Anh Thi Phan³, Tan Ngoc Nguyen¹,
Hung Viet Pham¹, Lan Anh Thi Le¹**Обнаружение видов *Rickettsia* у грызунов, добытых в северных провинциях Вьетнама в 2020–2022 гг.**¹Институт тропической медицины Совместного Вьетнамско-Российского Тропического научно-исследовательского и технологического центра, Ханой, Вьетнам;²Национальный институт маляриологии, паразитологии и энтомологии, Ханой, Вьетнам; ³Ханойский университет науки Вьетнамского национального университета, Ханой, Вьетнам

Риккетсии, являющиеся облигатными внутриклеточными бактериальными паразитами, имеют жизненный цикл, как правило, связанный с членистоногими переносчиками и животными-хозяевами. Грызуны считаются их естественными резервуарами-хозяевами и играют определенную роль в передаче бактерий человеку через членистоногих-переносчиков. Истинные масштабы риккетсиозных инфекций во Вьетнаме остаются недооцененными из-за ограниченного понимания эпидемиологии заболевания, что приводит к значительным нагрузкам на общественное здравоохранение. **Цель** исследования состояла в оценке распространенности риккетсий у диких грызунов в провинциях Дьенбьен, Шонла и Футхо Северного Вьетнама в период с 2020 по 2022 г. **Материалы и методы.** Всего в 2020–2022 гг. в северных провинциях Вьетнама добыто 396 диких грызунов. Полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР) использовалась для определения доли образцов, содержащих риккетсии. В дальнейшем гены *ompB* и *17kDa* были извлечены, амплифицированы и

секвенированы. **Результаты и обсуждение.** Среди 396 исследованных грызунов большинство относились к виду *Rattus norvegicus* (56,1 %), на втором месте вид *R. tanezumi* (37,4 %), затем *R. nitidus* (2,5 %) и *R. germaini* (1,8 %). Остальные грызуны относились к видам *R. korodentsensis* и *R. argentiverter*, что составляло 2,2 % от общего числа. ПЦР-анализ в реальном времени показал, что 27 образцов крови от 396 добытых грызунов дали положительный результат на риккетсии (6,81 %). Обнаружено, что *R. germaini* имеет самый высокий показатель положительных результатов – 1/8 (12,5 %), за ним следуют *R. nitidus* – 1/10 (10,0 %), *R. tanezumi* – 14/149 (9,5 %) и *R. norvegicus* – 11/222 (4,9 %). Других возбудителей, переносимых клещами, ни в одной из провинций не выявлено. Секвенирование положительных образцов по генам *ompB* и *17kDa* выявило наиболее близкое родство с *R. felis*. Эти данные подчеркивают потенциально высокий риск инфицирования *R. felis* для людей и животных, находящихся на исследуемых территориях.

Ключевые слова: риккетсиозные инфекции, эпидемиология, *Rickettsia felis*, северные горные провинции Вьетнама.

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. Исследование одобрено Комитетом по этике Института тропической медицины Совместного Вьетнамско-Российского Тропического научно-исследовательского и технологического центра, № 20/2020/VREC от 15 июля 2020 г.

Благодарность. Авторы выражают благодарность за техническую помощь сотрудникам Лаборатории по исследованию токсичности и тропических болезней Института тропической медицины Совместного Вьетнамско-Российского Тропического научно-исследовательского и технологического центра.

Корреспондирующий автор: Toan Van Trinh, e-mail: tvtoan.210594@gmail.com.

Для цитирования: Toan Van Trinh, Cuong Viet Vo, Dat Van Nguyen, Lan Anh Thi Phan, Tan Ngoc Nguyen, Hung Viet Pham, Lan Anh Thi Le. Обнаружение видов *Rickettsia* у грызунов, добытых в северных провинциях Вьетнама в 2020–2022 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:162–167. (На англ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-162-167

Поступила 26.06.2023. Отправлена на доработку 13.09.2023. Принята к публ. 05.02.2024.

Rickettsial infections have been reported in various regions of Vietnam [1]. These infections, caused by Gram-negative obligate intracellular bacteria of the genus *Rickettsia*, are primarily transmitted through arthropods associated with rodents [2]. The genus *Rickettsia* comprises approximately 20 well-characterized species that are pathogenic to humans [3]. Presently, *Rickettsia* is categorized into four distinct groups: the spotted fever group (SFGR), which includes species such as *R. conorii*, *R. rickettsii*, and *R. japonica*; the typhus group (TG), including *R. typhi* and *R. prowazekii*; the ancestral group (AG) represented by species such as *R. bellii* and *R. canadensis*; and the transitional group (TRG) containing *R. felis* and *R. akari* [2]. Clinical manifestations commonly associated with rickettsioses include such symptoms as fever, headache, rash, and occasional eschars at the tick bite sites [4]. PCR, DNA sequencing, and genetic analysis are widely employed techniques for *Rickettsia* detection. Commonly targeted genes for detection and diagnosis include citrate synthase (*gltA*), the 17kDa lipoprotein precursor antigen gene (*17kDa*), and outer membrane proteins A and B (*ompA* and *ompB*) [5].

Vietnam is considered a high-risk region for rickettsial agents circulating in rodents and ectoparasites. Numerous studies have elucidated the crucial role of arthropod vectors in transmitting these bacteria between animals, occasionally spilling over the infection to humans [6]. Among hosts, rodents are recognized as pivotal in the transmission of *Rickettsia* from vectors to humans [3]. A study conducted to investigate the presence of rickettsial pathogens in rodents in Ha Giang province, northern Vietnam, found that 133 individuals (24.8%)

were positive for *Rickettsia*. Specifically, 5.3% were positive for *Rickettsia typhi*, and 19.5% were infected with the spotted fever group *Rickettsia* [7]. Despite these findings, the extent of *Rickettsia* spp. occurrence in small mammals and their precise role in disease transmission remain unclear. Hence, this survey was undertaken to explore the presence of *Rickettsia* spp. in wild-living small rodents in the Northern provinces of Vietnam.

Materials and methods

Sample collection. Trap cages measuring 24×14×14 cm were utilized for the study. Approximately 100 traps were deployed at each site. The trapping period spanned 2–3 days at each location, with morning trap inspections. Captured animals were anesthetized for blood collection. Whole blood was gathered in EDTA anticoagulant tubes and stored at –80 °C before transportation to the laboratory at the Institute of Biomedicine, Vietnam-Russia Tropical Center. Spleen tissues were also collected from the same specimens and stored in 1x PBS buffer (pH 7.4) before being frozen for tissue crushing.

A total of 396 wild-living rodents were collected from the Northern mountainous provinces of Vietnam between 2020 and 2022. Species identification of the rodents was conducted using morphological keys [8]. In total, 370 blood samples and 396 tissue samples (spleen, lung, liver, and brain) were collected and stored at –80 °C for further analysis.

DNA extraction. Tissue samples were homogenized to create a uniform solution using a TissueLyser LT (Qiagen, Germany). Subsequently, DNA was extracted

from 200 µl of rodent suspension (or blood) utilizing the “AmpliSens® RIBO-sorb” (Amplisens, Russia) in accordance with the manufacturer’s instructions. The elution of DNA was carried out in 50 µl TE buffer and then the product stored at -20°C until PCR amplification.

Real-time PCR detection. A genus-specific real-time PCR targeting the *Rickettsia* genus was conducted using primers and probes as outlined in Table 1. For the *Rickettsia* qPCR assays, 8 µl of the template was mixed with 0.5 µM of both forward and reverse primers, 0.25 µM of the probe (Pan-*Rickettsia* real-time PCR, Table 1), and 10 µl of the pre-mixed GoTaq® qPCR and RT-qPCR Systems (Promega, USA). The reaction mixture was brought to a volume of 20 µl with the addition of water. Amplification for the qPCR assay was carried out using a CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, USA) taking into account the following temperature and cycle parameters: an initial denaturation for 3 minutes at 95 °C followed by 45 cycles of denaturation (95 °C for 10 s) and annealing and elongation (60 °C for 30 s, FAM/Green). The reaction exhibited logarithmic amplification, and all controls were performed as references [5].

Direct amplification through nested PCR (nPCR) was performed to identify target genes, utilizing par-

tial *ompA*, *ompB*, *17kDa*, and *gltA* genes specific to *Rickettsia* species. The PCR was carried out in a final reaction volume of 20 µl, comprising 3 µl of DNA, 2.5 pmol of each primer, and the premix reagent (2X PCR Master mix Solution, i-StarTaq, iNtRON, Korean). The thermal cycling conditions are outlined in Table 1.

Electrophoresis and purification of PCR products. The PCR products were visualized through 1.5% agarose gel electrophoresis to determine their sizes (Table 1). Subsequently, these PCR products underwent purification using the Jenjet PCR purification kit (Thermo, USA). The purified PCR products were then sent for sequencing using Sanger method.

Sequencing and phylogenetic analysis. Sequencing of *Rickettsia*-positive nPCR amplicons was performed by Macrogen Inc. (Daejeon, Korea). The obtained sequences were uniformly edited using Bioedit sequence alignment editor software. To identify referenced species, NCBI BLAST (National Center for Biotechnology Information) – BLASTN, a nucleotide BLAST, was utilized. Sequence alignment and column alignment were carried out using ClustalX2 software. The phylogenetic tree was constructed using MEGA-X software, employing the neighbor-joining method, bootstrap analysis (1,000 reiterations) was also performed.

Table 1

Sequences of probes and primers used for detection of rickettsial DNA by real-time PCR and nested PCR

Target	Assay	Primer name	Nucleotide sequence (5'–3')	Product size (bp)	PCR profile (°C/s)				Reference
					Denaturation	Annealing	Extension	Cycles	
All <i>Rickettsia</i> spp.	Pan- <i>Rickettsia</i> real-time PCR	PanR8_F	AGCTTGCTTTTGGATCATTTGG		95/10 min	60/30 *FAM	–	45	[9]
		PanR8_R	TTCCTTGCCCTTTCATACATCTAGT						
		PanR8_P	Fam-CCTGCTTCTATTGTCTTGCAGTA ACACGCCA-BHQ1						
All SFGR except <i>Rickettsia helvetica</i>	<i>ompA</i> nested	Rr190k. 71p	TGGCGAATATTTCTCCAAAA	650	95/30	42/35	60/120	35	[10]
		Rr190k. 720n	TGCATTGTATTACCTATTGT						
		Rr190k. 71p	TGGCGAATATTTCTCCAAAA	532	95/30	48/60	65/120	35	
		Rr190k. 602n	AGTGCAGCATTCGCTCCCCCT						
All SFGR	<i>ompB</i> nested	Rc.rompB. 4362p	GTCAGCGTTACTTCTTCGATGC	475	95/15	54/15	72/30	35	[11]
		Rc.rompB. 4836n	CCGTACTCCATCTTAGCATCAG						
		Rc.rompB. 4496p	CCAATGGCAGGACTTAGCTACT	267	95/15	56/15	72/30	35	
		Rc.rompB. 4762n	AGGCTGGCTGATACACGGAGTAA						
All SFGR	<i>17kDa</i> nested	R17122	CAGAGTGCTATGAACAAACAAGG	...	95/15	52/15	66/30	35	[12]
		R17500	CTTGCCATTGCCATCAGGTTG						
		Tz 15	TTC TCA ATT CGG TAA GGG C	246	95/15	52/15	66/30	35	
		Tz 16	ATA TTG ACC AGT GCT ATT TC						
<i>Rickettsia prowazekii</i>	<i>gltA</i> nested	RpCS.877p	GGGGGCCTGCTCACGGCGG	381	95/15	54/15	72/30	35	[10]
		RpCS.1258n	ATTGCAAAAAGTACAGTGAACA						
		RpCS.896p	GGCTAATGAAGCAGTGATAA	337	95/15	54/15	72/30	35	
		RpCS.1233n	GCGACGGTATACCCATAGC						

Results and discussion

Collection of ticks and rodents. A total of 396 rodents were trapped in three provinces: Dien Bien, Son La, and Phu Tho, between 2020 and 2022 (Fig. 1). The rodent species distribution was as follows: 56.1% *R. norvegicus*, 37.4% *R. tanezumi*, 2.5% *R. nitidus*, and 1.8% *R. germani*. The remaining rodents, accounting for 2.2%, were identified as *R. korodentsensis* and *R. argentiverter*. During the ectoparasite census, four different species of Trombiculidae mites were discovered: *Gahrlipeia (Walchia) lupella*, *G. (W.) chinensis*, *G. (W.) micropelta*, and *Leptotrombidium deliense*. Additionally, a flea species, *Xenopsylla cheopis*, and two gamasid species, *Laelaps nuttali* and *L. sedlaceki*, were also identified.

The real-time PCR showed that, among the 396 rodent samples collected, 27 blood samples were positive for *Rickettsia* spp., accounting for 6.8%, with the involvement of *R. tanezumi* (14/148, 9.5%), *R. norvegicus* (11/222, 4.9%), *R. germani* (1/8, 12.5%), and *R. nitidus* (1/10, 10.0%) rodents (Table 2).

Sequencing and phylogenetic analysis. All positive samples were tested using nested PCR targeting rickettsial genus-specific genes (*17kDa*, *ompA*, *ompB*, and *gltA* genes) (Table 2). The resulting high-fidelity PCR products were Sanger sequenced and aligned with known sequences identified in the GenBank database, showing a high degree of similarity using ClustalX. Finally, we identified 10 positive specimens with sequences: 8 sequences from the *ompB* gene and 2 sequences from the *17kDa* gene.

The amplicon sequences (8 samples) of the partial *ompB* gene obtained from *R. tanezumi*, *R. norvegicus*, *R. germani*, and *R. nitidus* demonstrated 99–100% similarity to the sequences of the homologous genes of *R. felis* through BLAST analysis. All the amplicons obtained in the above PCRs had identical sequences to those of the *R. felis* type strain URRWXC12 (CP000053). Additionally, those amplicons had identical sequences with other strains of *R. felis*, including those with GenBank sequences ON053303 (from a tick, Biomedical Research Center Slovak Academy of Sciences, Slovakia) and GU182892 (from two cases with subacute meningitis, Sweden) (Fig. 2).



Fig. 1. Geographical locations of the rodent collection sites within the framework of this study

Similarly, two sequences of the *17kDa* gene from *R. tanezumi* demonstrated 99–100% similarity to the *17kDa* gene sequences of *R. felis* previously reported. Case 149 and 174 had identical sequences with GenBank sequences KX446946 (from *Xenopsylla cheopis*, Brazil) and MH194356 (from *Rhipicephalus microplus*, Brazil), respectively (Fig. 3).

Phylogenetic trees were generated based on *ompB* and *17kDa* gene sequences using MEGAX software, employing the maximum-likelihood algorithm with 1000 replicates for bootstrap testing (Fig. 2 and Fig. 3). The phylogenetic analysis showed that the causative agent of spotted fever is most closely related to *R. felis*.

In this study, we present evidence regarding the molecular detection of *R. felis* in *R. tanezumi* and *R. norvegicus*. *R. tanezumi* (Temminck, 1844), known as the Asian house rat, is a prevalent commensal rat species in East and Southeast Asia. It is commonly found in both indoor and outdoor environments from South China to Southeastern Asia. Due to its broad habitat range and seasonal migrations, *R. tanezumi* can host various pathogens, including zoonotic agents of public health concern [13].

We documented the prevalence of *R. felis* in Dien Bien, Son La, and Phu Tho provinces. The first human infection case with *R. felis* was reported in Thailand in 2003 [3]. The presence of *R. felis* in this study showed

Table 2

Rickettsial infection in rodents collected from three Northern provinces of Dien Bien, Son La, and Phu Tho in Vietnam

Species	Number of rodents	Detect <i>Rickettsia</i> spp.		
		Real-time PCR (Number, % positive)	<i>ompB</i> gene PCR (No., % positive)	<i>17kDa</i> gene PCR (No., % positive)
<i>R. tanezumi</i>	148	14 (9.5%)	4 (2.7%)	2 (1.4%)
<i>R. norvegicus</i>	222	11 (4.9%)	4 (1.8%)	0 (0%)
<i>R. germani</i>	8	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>R. nitidus</i>	10	1 (10.0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>R. korodentsensis</i>	4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>R. argentiverter</i>	4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Total	396	27 (6.8%)	8 (2.0%)	2 (0.5%)

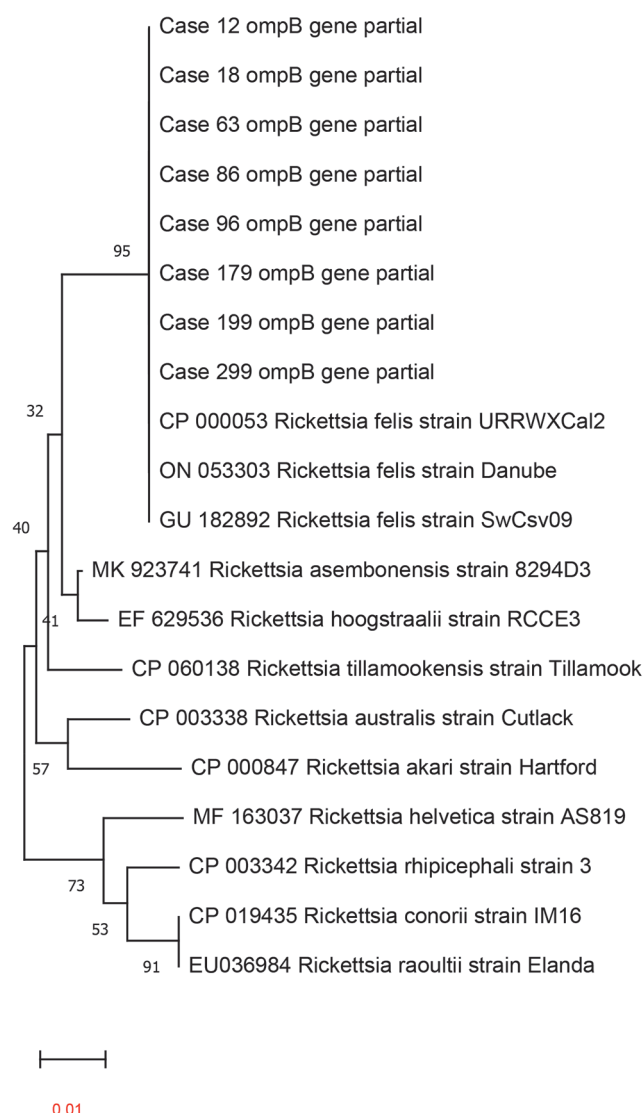


Fig. 2. Phylogenetic analysis of *Rickettsia* spp. obtained through this study. Bootstrap consensus phylogenetic tree constructed based on partial sequences of *ompB* gene by the neighbor-joining method with 1000 bootstrap replicates

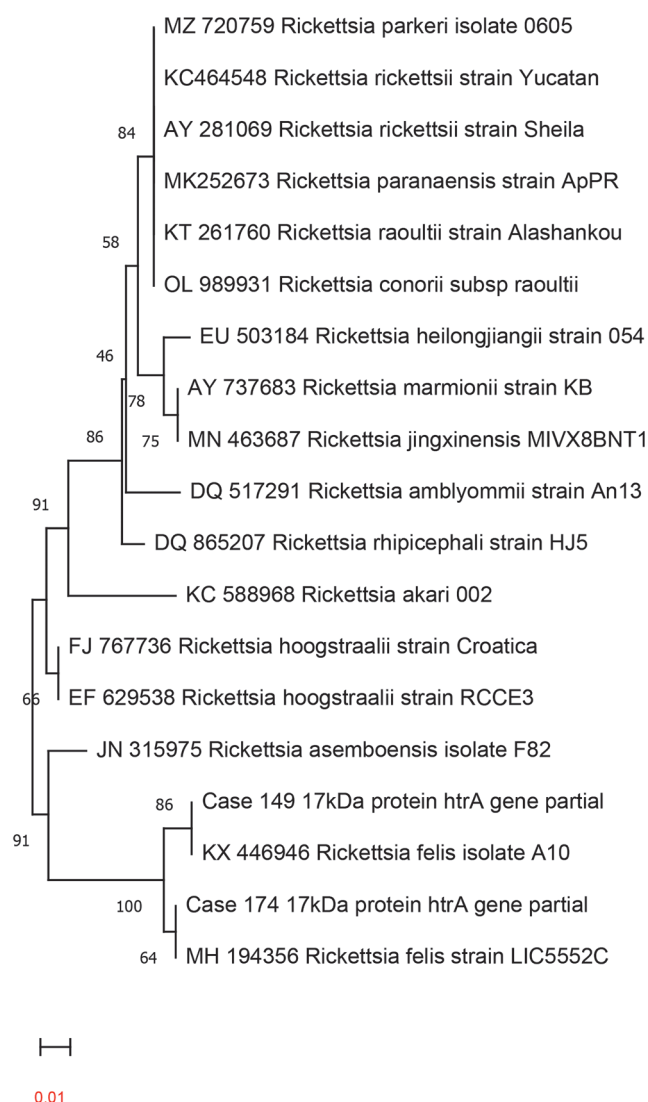


Fig. 3. Phylogenetic analysis of *Rickettsia* spp. obtained through this study. Bootstrap consensus phylogenetic tree constructed based on partial sequences of the 17kDa protein *htrA* gene by the neighbor-joining method with 1000 bootstrap replicates

100% similarity with the studied sequence [14]. The geographic distribution of this disease might be linked to multiple vectors and the extensive dissemination of pathogens. Most reported patients had been in contact with dogs and cats, with documented instances of flea transmission from rodents being rare [5]. Despite this, there have been no reports of direct *R. felis* detection from rodents in this region. *R. felis* has been documented in dogs, displaying 100% similarity with the studied sequence [14]. While rickettsial diseases have been reported in Vietnam, information regarding host infection remains limited. This study represents the initial report of *R. felis* detection in rodents in northern Vietnam. Alongside the results of this study, it is outlined that city-dwelling rodents could potentially serve as a reservoir in rickettsial epidemiology within the study areas.

However, this study has its limitations. Primarily, *R. felis* was confirmed through PCR, and the sequenc-

ing result was based only on the *ompB* and 17kDa genes. Additionally, although we collected ectoparasites from captured small mammal hosts, we did not conduct rickettsial detection in these ectoparasites. Hence, further investigations on *Rickettsia* in parasites are needed to elucidate disease transmission routes and gather additional epidemiological information in the study areas. Moreover, research on the influence of weather and habitat conditions on host and parasite diversity and development requires attention. While all positive samples were confirmed to be infected with *Rickettsia* spp. by real-time PCR, the nested PCR method did not detect nucleic acid fragments of pathogens in some rickettsial-infected rodents due to low bacterial load. Further studies are necessary to ascertain the role of fleas and ticks in the epidemiology of these *Rickettsia* in rodents and to construct an epidemiological map for *Rickettsia* spp. in Vietnam.

References

1. Trung N.V., Hoi L.T., Hoa T.M., Huong D.T., Huyen M.T., Tien V.Q., Mai D.T.T., Ha N.T.T., Kinh N.V., Farris C.M., Richards A.L. Systematic surveillance of Rickettsial diseases in 27 hospitals from 26 provinces throughout Vietnam. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2022; 7(6):88. DOI: 10.3390/tropicalmed7060088.
2. Walker D.H., Baron S. Rickettsiae. In: Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 38.
3. Parola P., Miller R.S., McDaniel P., Telford S.R. 3rd, Rolain J.M., Wongsrichanalai C., Raoult D. Emerging rickettsioses of the Thai-Myanmar border. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9(5):592–5. DOI: 10.3201/eid0905.020511.
4. Fang R., Blanton L.S., Walker D.H. Rickettsiae as emerging infectious agents. *Clin. Lab. Med.* 2017; 37(2):383–400. DOI: 10.1016/j.cll.2017.01.009.
5. Znazen A., Sellami H., Elleuch E., Hattab Z., Ben Sassi L., Khrouf F., Dammak H., Letaief A., Ben Jemaa M., Hammami A. Comparison of two quantitative real time PCR assays for rickettsia detection in patients from Tunisia. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015; 9(2): e0003487. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003487.
6. Rahman M.T., Sobur M.A., Islam M.S., Levy S., Hossain M.J., El Zowalaty M.E., Rahman A.T., Ashour H.M. Zoonotic diseases: etiology, impact, and control. *Microorganisms.* 2020; 8(9):1405. DOI: 10.3390/microorganisms8091405.
7. Anh L.T.L., Balakirev A.E., Chau N.V. Investigation of multiple infections with zoonotic pathogens of rodents in northern Vietnam. *J. Vector Borne Dis.* 2021; 58(1):47–53. DOI: 10.4103/0972-9062.321750.
8. Lunde D., Nguyen Truong Son. An Identification Guide to the Rodents of Viet Nam. New York: Center for Biodiversity and Conservation, American Museum of Natural History; 2001. 80 p.
9. Kato C.Y., Chung I.H., Robinson L.K., Austin A.L., Dasch G.A., Massung R.F. Assessment of real-time PCR assay for detection of *Rickettsia* spp. and *Rickettsia rickettsii* in banked clinical samples. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51(1):314–7. DOI: 10.1128/JCM.01723-12.
10. Tzianabos T., Anderson B.E., McDade J.E. Detection of *Rickettsia rickettsii* DNA in clinical specimens by using polymerase chain reaction technology. *J. Clin. Microbiol.* 1989; 27(12):2866–8. DOI: 10.1128/jcm.27.12.2866-2868.1989.
11. Choi Y.J., Jang W.J., Kim J.H., Ryu J.S., Lee S.H., Park K.H., Paik H.S., Koh Y.S., Choi M.S., Kim I.S. Spotted fever group and typhus group rickettsioses in humans, South Korea. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11(2):237–44. DOI: 10.3201/eid1102.040603.
12. Anderson B.E., Tzianabos T. Comparative sequence analysis of a genus-common rickettsial antigen gene. *J. Bacteriol.* 1989; 171(9):5199–201. DOI: 10.1128/jb.171.9.5199-5201.1989.
13. Guo S., Li G., Liu J., Wang J., Lu L., Liu Q. Dispersal route of the Asian house rat (*Rattus tanezumi*) on mainland China: insights from microsatellite and mitochondrial DNA. *BMC Genet.* 2019; 20(1):11. DOI: 10.1186/s12863-019-0714-3.
14. Zhang J., Lu G., Kelly P., Zhang Z., Wei L., Yu D., Kayizha S., Wang C. First report of *Rickettsia felis* in China. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14:682. DOI: 10.1186/s12879-014-0682-1.

Authors:

Toan Van Trinh, Cuong Viet Vo, Tan Ngoc Nguyen, Hung Viet Pham, Lan Anh Thi Le. Institute of Tropical Medicine, Joint Vietnam-Russia Tropical Science and Technology Research Center. 63, Nguyen Van Huyen Street, Hanoi, Vietnam. E-mail: tropcenterhanoi@mail.com.

Dat Van Nguyen. National Institute of Malaria Parasitology and Entomology, Hanoi, Vietnam.

Lan Anh Thi Phan. VNU Hanoi University of Science, Hanoi, Vietnam.

Об авторах:

Toan Van Trinh, Cuong Viet Vo, Tan Ngoc Nguyen, Hung Viet Pham, Lan Anh Thi Le. Институт тропической медицины Совместного Вьетнамско-Российского тропического научно-исследовательского и технологического центра. 63, Nguyen Van Huyen Street, Hanoi, Vietnam. E-mail: tropcenterhanoi@mail.com.

Dat Van Nguyen. Национальный институт маляриологии, паразитологии и энтомологии. Вьетнам, Ханой.

Lan Anh Thi Phan. Ханойский университет науки Вьетнамского национального университета. Вьетнам, Ханой.

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-168-175

УДК 631.467.2:579.25(571.52)

Е.Г. Токмакова¹, Н.Ф. Галацевич², Л.П. Базанова¹, О.Л. Балган², А.С. Пономарёва¹, А.С. Остяк¹,
И.С. Акимова², С.В. Балахонов¹

О микрофлоре энтомопаразитических нематод из блох длиннохвостого суслика в Тувинском природном очаге чумы

¹ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока», Иркутск, Российская Федерация; ²ФКУЗ «Тувинская противочумная станция», Кызыл, Российская Федерация

Энтомопаразитическим нематодам блох отводится определенная роль в персистенции *Yersinia pestis* в природных очагах, однако их естественное микробное окружение не изучено. **Цель** исследования – поиск бактерий – ассоциантов нематод, паразитирующих в блохах – переносчиках чумы в Тувинском природном очаге. **Материалы и методы.** Блох собирали в процессе плановых эпизоотологических обследований в мае 2017 и 2018 гг. При проведении таксономической идентификации насекомых регистрировали наличие паразитических нематод. В 2017 г. бактериологическое исследование блох, пораженных нематодами и свободных от них, проводили отдельно, без вскрытия. Учитывали присутствие и количество бактериальных колоний на агаровых пластинках. Результаты оценили общепринятыми методами с применением программы Excel. Использовали t-критерий, однофакторный дисперсионный анализ. В 2018 г. вскрыты 84 инвазированные блохи. Извлеченных нематод посеяли в бульон Хоттингера с последующим культивированием выросших бактерий на агаре Хоттингера. Систематическую принадлежность выделенных культур определили методами масс-спектрометрического анализа (MALDI-TOF) и частичного секвенирования 16S РНК. **Результаты и обсуждение.** В 2017 г. бактериологически исследовано 30 проб блох с гельминтами и 276 без них, в том числе 23 пробы инвазированных и 145 неинвазированных особей основного переносчика *Citellophilus tesquorum*. Статистические различия в доле образцов, обсемененных неприхотливыми бактериями, и влияние количества блох в пробе на число выросших колоний не выявлены. В 2018 г. из 23 образцов энтомопаразитических нематод выделены 26 культур бактерий родов *Serratia*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Macroccoccus*, *Bacillus*. Обсуждаются возможные пути их проникновения в имаго блох.

Ключевые слова: бактерии, энтомопаразитические нематоды, блохи, Тувинский природный очаг чумы.

Корреспондирующий автор: Токмакова Елена Геннадьевна, e-mail: flea98@mail.ru.

Для цитирования: Токмакова Е.Г., Галацевич Н.Ф., Базанова Л.П., Балган О.Л., Пономарёва А.С., Остяк А.С., Акимова И.С., Балахонов С.В. О микрофлоре энтомопаразитических нематод из блох длиннохвостого суслика в Тувинском природном очаге чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:168–175. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-168-175

Поступила 25.09.2023. Отправлена на доработку 17.10.2023. Принята к публ. 13.11.2023.

E.G. Tokmakova¹, N.F. Galatsevich², L.P. Bazanova¹, O.L. Balgan², A.S. Ponomareva¹, A.S. Ostyak¹,
I.S. Akimova², S.V. Balakhonov¹

On Microflora of Entomoparasitic Nematodes from Long-Tailed Souslik Fleas in Tuva Mountain Natural Plague Focus

¹Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, Irkutsk, Russian Federation;

²Tuva Plague Control Station, Kyzyl, Russian Federation

Abstract. Entomoparasitic nematodes have a specific role to play in the persistence of *Yersinia pestis* in natural foci, however their natural microbial environment has not been studied. **The aim** of the study was to search for bacteria associated with nematodes parasitizing fleas-vectors of plague in the Tuva natural focus. **Materials and methods.** Fleas were collected during the planned epizootiological surveillance in May, 2017 and 2018. During the taxonomic identification of insects, the presence of parasitic nematodes was recorded. In 2017, bacteriological examination of fleas affected by nematodes and those free from them was carried out separately without dissection. The presence and number of bacteria colonies on the agar plates were taken into account. The results were evaluated by conventional methods using the Excel program. The t-criterion, one-factor analysis of variance were employed. In 2018, 84 invaded fleas were dissected. Extracted nematodes were suspended in Hottinger's broth, followed by cultivation of grown bacteria on Hottinger's agar. Systematic position of isolated cultures was determined through mass spectrometric analysis (MALDI-TOF) and partial sequencing of 16S rRNA. **Results and discussion.** In 2017, 30 samples of fleas with helminthes and 276 without helminthes were bacteriologically examined, including 23 samples infested and 145 non-infested specimens of the main vector, *Citellophilus tesquorum*. Statistical differences in the proportion of samples contaminated by unpretentious bacteria and effect of flea abundance in the sample on the number of colonies grown have not been revealed. In 2018, 26 cultures of bacteria of the genera *Serratia*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Macroccoccus*, and *Bacillus* were isolated from 23 samples of entomoparasitic nematodes. Possible ways of their penetration into flea imagoes are discussed.

Key words: bacteria, entomoparasitic nematodes, fleas, Tuva natural plague focus.

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

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

Corresponding author: Elena G. Tokmakova, e-mail: flea98@mail.ru.

Citation: Tokmakova E.G., Galatsevich N.F., Bazanova L.P., Balgan O.L., Ponomareva A.S., Ostyak A.S., Akimova I.S., Balakhonov S.V. On Microflora of Entomoparasitic Nematodes from Long-Tailed Souslik Fleas in Tuva Mountain Natural Plague Focus. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; 1:168–175. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-168-175

Received 25.09.2023. Revised 17.10.2023. Accepted 13.11.2023.

Tokmakova E.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3416-6602>
 Bazanova L.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8086-9886>
 Ponomareva A.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0674-6159>

Ostyak A.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9391-6779>
 Balakhonov S.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Представления о том, как могут развиваться отношения между нематодами – паразитами блох и возбудителем чумы, основываются на экспериментах с модельным видом *Caenorhabditis elegans* [1, 2] и лишь частично отражают происходящее в естественных условиях. Новыми исследованиями показана возможность распространения *Yersinia pestis* филогенетической линии 4.ANT во внешней среде почвенными нематодами рода *Panagrolaimus* из Горно-Алтайского высокогорного очага чумы [3]. Нематоды – паразиты блох из этого очага отнесены к роду *Rubzovinema* [4]. Гельминты той же систематической принадлежности выделены из блох *Citellophilus tesquorum* с энзоотичной по чуме территории Республики Тыва [5]. До 2014 г. род включал только один монохозяинный вид *Rubzovinema ceratophylla*, однако обнаруженные в Волго-Уральском степном очаге чумы изоляты охарактеризованы как принадлежащие к новому виду – *Rubzovinema polyxenica* [6, 7].

Факты симбиоза с бактериями, известные для энтомопатогенных нематод (Steinernematidae – *Xenorhabdus*) и (Heterorhabditidae – *Photorhabdus*) [8–11], дополняются сведениями о бактериях другой систематической принадлежности: *Providencia vermicola* и *Flavobacterium* sp. [12], *Serratia nema-*

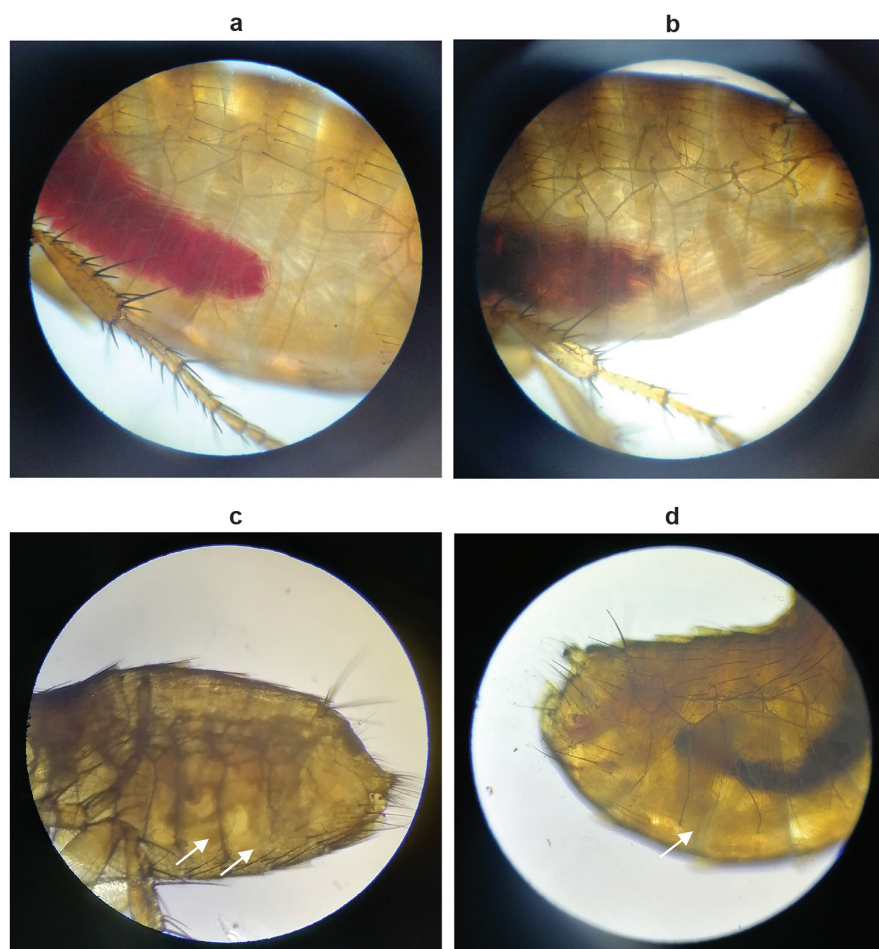
todiphila [13], *Serratia marcescens* и *Providencia rettgeri* [14], *P. vermicola*, *Pseudomonas entomophila*, *Alcaligenes aquatilis*, *Alcaligenes faecalis* [15]. У этих бактерий есть два интересных в практическом отношении свойства: первое – способность к росту на простых питательных средах, второе – антибактериальная и фунгицидная активность, реализуемая через комплекс биологически активных веществ. У нематод рода *Rubzovinema* к настоящему времени обнаружены бактерии рода *Wolbachia* [5], не способные к автономному существованию.

Цель работы – поиск бактерий – ассоциантов энтомопаразитических нематод из блох в Тувинском природном очаге чумы.

Материалы и методы

Блох собирали в мае 2017 и 2018 гг. во время планового обследования Тувинского природного очага чумы в соответствии с МУ 3.1.3012-12. При таксономической идентификации отделяли особей, зараженных или подозрительных на зараженность гельминтами (рисунок).

В 2017 г. бактериологические исследования блох, пораженных нематодами, и блох без нематод проведены отдельно. Количество блох в одной пробе



Вид блох, пораженных энтомопаразитическими нематодами, в световом микроскопе:

a, b – многочисленные личинки заполняют брюшную полость блохи; *c* – две взрослые самки нематод (показаны стрелками); *d* – одна взрослая самка нематоды, обвившаяся вокруг желудка блохи.

Примечание: снимки сделаны камерой мобильного телефона через окуляр микроскопа с увеличением 7×, увеличение объектива – 8×, увеличение бинокулярной насадки – 1,5×

Appearance of fleas affected by entomoparasitic nematodes displayed in light microscope:

a, b – numerous larvae fill the abdominal cavity of the flea; *c* – two adult female nematodes (shown by arrows); *d* – one adult female nematode wrapped around the stomach of the flea.

Note: photos were taken with a mobile phone camera through a microscope eyepiece with 7× magnification, objective magnification is 8×, binocular attachment magnification is 1.5×

колебалось от 1 до 10 (без гельминтов) или от 1 до 13 (с гельминтами). Блох, обездвиженных парами эфира, растирали в стерильной фарфоровой ступке стерильным фарфоровым пестиком с несколькими каплями 0,9 % стерильного изотонического раствора хлорида натрия. Этим же пестиком наносили полученную суспензию на сектор агаровой пластинки. При ежедневном просмотре посевов в течение 5 суток, как это предписывает МУК 4.2.2940-11, учитывали количество и однородность всех колоний микроорганизмов, кроме плесневых грибов, не идентифицируя их. Посевы мертвых блох в анализ не включали. Статистическую обработку провели общепринятыми методами [16] с применением программы Excel. Использовали t-критерий, однофакторный дисперсионный анализ.

В 2018 г. сеяли непосредственно паразитических нематод. Блох с гельминтами предварительно промывали в 96 % спирте и далее в дистиллированной воде, чтобы избавиться от микроорганизмов с наружных покровов насекомых. Блоху вскрывали при помощи двух препаровальных игл в капле 0,9 % стерильного изотонического раствора хлорида натрия на предметном стекле с лункой, которое укладывали в крышку от чашки Петри. Пищеварительный тракт переносили в микропробирку, заполненную стерильным бульоном Хоттингера (1 мл), и растирали препаровальной иглой для дальнейшего исследования на наличие возбудителя чумы. Затем чашку Петри ставили на темный фон. Зрелые паразитические самки различимы невооруженным глазом. Личинки без микроскопирования видны только при их обилии – как скопление искр в падающем свете. Нематод собирали вместе с 0,9 % раствора хлорида натрия пипеткой-дозатором и переносили в микропробирки, содержащие 1000 мкл асептически разлитого бульона Хоттингера, для сохранения и накопления имеющихся бактерий. После каждой блохи предметное стекло и препаровальные иглы обжигали в пламени 95 % спирта. Бульон Хоттингера инкубировали в течение двух недель при температуре окружающего воздуха 5–12 °С, после чего делали высев петлей на чашки агара Хоттингера с последующим культивированием при 28 °С. Температуру, предпочтительную для изолированных микроорганизмов, определяли параллельной инкубацией на той же среде при 28 и 37 °С в течение 24 ч. Культуры идентифицировали масс-спектрометрическим методом (MALDI-TOF) на приборе Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия) в соответствии с МУ 4.2.0089-14. Часть культур с ненадежными результатами масс-спектрометрической идентификации тестировали молекулярно-генетическим методом (секвенирование участка гена *16S* РНК по методу Сэнгера) [17]. Выделенную ДНК амплифицировали с универсальными праймерами к участку гена *16S* РНК 5'-CAGCMGCCGCGGTAATWC-3' (P16S-F) и 5'-ACGGGCGGTGTGTRC-3' (P16S-R) [18]. Далее проводили ферментативную очистку ПЦР-продукта, сиквенсную реакцию и очистку ее продукта.

Продукты сиквенсной реакции разделяли электрофоретически на автоматическом ДНК-анализаторе ABI Prism 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Поиск последовательностей, гомологичных секвенированным, осуществлялся по базе данных *16S* rRNA seq с помощью программы Blastn версии 2.13.0.

Результаты и обсуждение

В 2017 г. возбудителя чумы не обнаружили. При выявлении микрофлоры, традиционно обозначаемой как «посторонняя», исходили из двух предположений: 1) наличие симбиотических бактерий, растущих на простых питательных средах, – по обнаружению в посевах инвазированных блох колоний, морфологически схожих, при отсутствии подобных в остальных посевах; 2) наличие симбиотических бактерий, не способных к росту на простых питательных средах, – по подавлению роста других микроорганизмов в посевах блох, пораженных нематодами, в результате взаимодействия в организме блохи и (или) пролонгированной ингибиции метаболитами предполагаемых симбионтов. Всего просмотрено 30 посевов блох с гельминтами и 276 – без гельминтов. Большую их часть составляли *C. tesquorum*: 23 и 145 проб соответственно. Из инвазированных блох рост разнообразных микроорганизмов наблюдали у 5 проб, все они принадлежали *C. tesquorum* (16,7 % от общего количества проб; 21,7 % от количества проб *C. tesquorum*). В посевах неинвазированных блох проросли 70 проб без учета их видовой принадлежности (25,4 %; $t=1,19$; $P>0,05$) и 48 проб основного переносчика (33,1 %; $t=1,20$; $P>0,05$). Хотя доля случаев с «посторонней» микрофлорой среди посевов инвазированных особей была несколько ниже, различия статистически не значимы ни для всех блох, ни при исследовании *C. tesquorum*. Кроме того, подсчитывали количество выросших колоний. Наибольшее их количество – 40 – учтено в групповом посеве блох (10 экземпляров) без гельминтов. В то же время в половине посевов таких же проб рост бактерий отсутствовал. Из 5 проб инвазированных *C. tesquorum* с ростом бактерий на четырех чашках выросло по одной колонии (из 1, 2, 2 и 10 блох) и на одной – три (из 8 блох). Влияния количества блох в пробе на количество выросших колоний не доказано ни в присутствии гельминтов (однофакторный дисперсионный анализ, $F=1,22$), ни без них ($F=1,77$). Таким образом, блохи вне зависимости от инвазии не обладают общим для всех комплексом неприхотливых бактерий, который бы проявлялся через «кумулятивный эффект» в объединенном посеве. Наши результаты согласуются с данными Н. Li *et al.* о том, что бактериальное сообщество блох формируется случайным образом [19].

В 2018 г. исследование блох на наличие возбудителя чумы также завершилось с отрицательным результатом, в том числе 84 вскрытых инвазирован-

Таблица 1 / Table 1

Результаты идентификации культур, выделенных из препаратов энтомопаразитических нематод
Results of identification of cultures isolated from preparations of entomoparasitic nematodes

№ п/п No.	№ культуры Culture No.	MALDI-TOF		Секвенирование 16S РНК Sequencing of 16S rRNA	
		Вид микроорганизма Species of microorganism	Максимальный числовой показатель (Score value)* Maximum numeric value (Score value)*	Вид микроорганизма Species of microorganism	Идентичность, % / покрытие последовательности, % Identity, % / sequence coverage, %
1	2	3	4	5	6
1	83	<i>Staphylococcus equorum</i>	1,823	<i>Staphylococcus equorum</i>	100 / 100
2	84	<i>Serratia proteamaculans</i>	2,342	Не исследовали Not studied	
		<i>Serratia liquefaciens</i>	2,102		
3	85-1	<i>Staphylococcus equorum</i>	1,789	Не исследовали Not studied	
4	85-2	<i>Serratia proteamaculans</i>	2,315		
		<i>Serratia liquefaciens</i>	2,11	<i>Serratia</i> sp.	99,87 / 100
		<i>Serratia grimesii</i>	1,937		
5	87	<i>Staphylococcus succinus</i>	1,841	<i>Staphylococcus xylosum</i>	100 / 100
				<i>Staphylococcus saprophiticus</i>	
6	95-1	Нет идентификации No identification		<i>Staphylococcus</i> sp.	100 / 100
				<i>Staphylococcus equorum</i>	100 / 99
7	95-2	Нет идентификации No identification		<i>Kocuria rosea</i>	99,88 / 100
				Некультивируемый бактериальный клон pcd1270b08c Uncultured bacterium clone pcd1270b08c	
				<i>Acinetobacter lwoffii</i>	99,75 / 100
				<i>Acinetobacter</i> sp.	
8	96	<i>Staphylococcus succinus</i>	1,772	<i>Staphylococcus succinus</i>	100 / 100
				<i>Staphylococcus xylosum</i>	
9	111	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2,145	<i>Staphylococcus saprophiticus</i>	
				Не исследовали Not studied	
10	138	<i>Staphylococcus equorum</i>	2,05	Не исследовали Not studied	
11	139	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,176	Не исследовали Not studied	
12	250	<i>Staphylococcus warneri</i>	2,069	Не исследовали Not studied	
		<i>Staphylococcus pasteurii</i>	1,893	Не исследовали Not studied	
13	251	<i>Staphylococcus warneri</i>	2,147	Не исследовали Not studied	

Окончание таблицы / Ending of the table

1	2	3	4	5	6
14	257	<i>Pseudomonas extremorientalis</i>	1,973	Некультивируемый бактериальный клон G250WV301A9957 Uncultured bacterium clone G250WV301A9957	98,15 / 99
		<i>Pseudomonas mucidolens</i>	1,967	Некультивируемый бактериальный клон 4811 и ряд других Uncultured bacterial clone 4811 and others	97,53 / 99
		<i>Pseudomonas libanensis</i>	1,932		
		<i>Pseudomonas synxantha</i>	1,93		
		<i>Pseudomonas trivialis</i>	1,926		
15	270	<i>Pseudomonas synxantha</i>	2,381	Не исследовали Not studied	96,91 / 99
		<i>Pseudomonas libanensis</i>	2,239		
16	283	<i>Staphylococcus equorum</i>	1,729	<i>Staphylococcus equorum</i>	100 / 100
17	286	<i>Staphylococcus succinus</i>	1,9	<i>Kocuria rosea</i>	100 / 99
				<i>Staphylococcus xylosus</i>	100 / 100
				<i>Staphylococcus saprophiticus</i>	
18	291	<i>Staphylococcus equorum</i>	1,753	Не исследовали Not studied	
		<i>Staphylococcus succinus</i>	1,742		
19	293	<i>Bacillus indicus</i>	1,816	Не исследовали Not studied	
20	294-1	<i>Macroscoccus caseolyticus</i>	1,998	<i>Macroscoccus caseolyticus</i>	99,75 / 100
21	294-2	Нет идентификации No identification		<i>Macroscoccus</i> sp.	99,62 / 100
				<i>Macroscoccus goetzii</i>	99,75 / 100
				<i>Macroscoccus</i> sp.	
				<i>Macroscoccus epidermidis</i>	
22	295	<i>Staphylococcus succinus</i>	1,894	Некультивируемый бактериальный клон nbw1185d05c1 и ряд других Uncultured bacterial clone nbw1185d05c1 and others	99,88 / 100
				<i>Staphylococcus xylosus</i>	
				<i>Staphylococcus saprophiticus</i>	
23	296	<i>Pseudomonas fragi</i>	1,895	Не исследовали Not studied	
24	319	<i>Pseudomonas lundensis</i>	1,835	Не исследовали Not studied	
		<i>Staphylococcus warneri</i>	2,114		
25	321	<i>Staphylococcus succinus</i>	2,048	Не исследовали Not studied	
26	325	<i>Pseudomonas lundensis</i>	1,78	Некультивируемый бактериальный клон Illumina 2542 и ряд других Uncultured bacterial clone Illumina 2542 and others	96,91 / 98
		<i>Pseudomonas fragi</i>	1,77		96,30 / 98
		<i>Pseudomonas</i> sp.			
		<i>Pseudomonas weihenstephanensis</i>			
		<i>Pseudomonas psychrophila</i>			

Примечание: * достоверность полученных результатов характеризуется значением Score (Score value): значение 2,300–3,000 соответствует высокому уровню (достоверности) видовой идентификации; 2,000–2,299 – надежной родовой идентификации, возможной видовой; 1,700–1,999 – возможной родовой идентификации; 0,000–1,699 – невозможной родовой идентификации.

Note: * the reliability of the results obtained is characterized by the value of "Score" (Score value): the value of 2.300–3.000 corresponds to a high level (reliability) of species identification; 2.000–2.299 – reliable generic identification, possible species; 1.700–1.999 – possible generic identification; 0.000–1.699 – unreliable identification.

Таблица 2 / Table 2

Рост культур, выделенных из нематод, через 24 ч
Growth of cultures, isolated from nematodes, 24 h on

№ культуры Culture No.	Результат идентификации Result of identification	Рост при температуре / Growth at	
		28 °C	37 °C
83	<i>S. equorum</i>	умеренный / moderate	умеренный / moderate
95-1	<i>S. equorum</i>	умеренный / moderate	умеренный / moderate
250	<i>S. warneri</i>	умеренный / moderate	слабый / weak
257	<i>Pseudomonas</i> sp.	умеренный / moderate	нет роста / no growth
270	<i>P. synxantha</i>	умеренный / moderate	слабый / weak
283	<i>S. equorum</i>	умеренный / moderate	слабый / weak
294-1	<i>M. caseolyticus</i>	умеренный / moderate	пышный / lush
295	<i>Staphylococcus</i> sp.	умеренный / moderate	пышный / lush
296	<i>Pseudomonas</i> sp.	пышный / lush	очень слабый / very weak
325	<i>P. fragi</i>	умеренный / moderate	умеренный / moderate

ных блох. В 23 образцах (27,7 %) полученных из них нематод наблюдали рост бактерий других видов по штриху. В трех случаях выделено по две культуры, в остальных посевах культура была однородной. Две культуры отнесены к роду *Acinetobacter*, одна – *Bacillus*, две – *Macrococcus*, три – *Pseudomonas*, две – *Serratia proteamaculans*, но больше всего – 16 – было стафилококков (табл. 1).

Очевидно, что выделенные культуры не обязательно принадлежали собственно нематодам, а могли попасть в посев с остатками гемолимфы или фрагментами тела насекомого. Бактериальные семейства *Bacillaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* и *Staphylococcaceae* входят в состав общего «ядра» эктосимбионтов кровососущих насекомых и клещей, населяющих кишечник, слюнные железы, мальпигиевы сосуды и репродуктивные органы, причем у насекомых с полным превращением у кишечной микрофлоры личинок мало шансов сохраниться до фазы имаго [20]. На примере божьей коровки *Harmonia axiridis* показано, что ацинетобактер и стафилококки, в частности *S. succinus*, входят в состав обычной микробиоты насекомых независимо от их заражения нематодами. В то же время серрации (*Serratia marcescens*) выделяли только от инвазированных жуков, в эксперименте при отсутствии нематод они были убийственны, приводя к гибели 80–100 % насекомых (в зависимости от дозы). Предполагается, что энтомопаразитические нематоды подавляют рост и вирулентность бактериальных патогенов, а бактерии супрессируют защитные механизмы насекомых против нематод, облегчая инвазию [14]. Божьи коровки – хищники, но при отсутствии животной пищи способны питаться фруктами и ягодами. Их рацион разнообразен и нестерил, в отличие от пищи взрослых блох – облигатных гематофагов. При этом четверть имаго блох содержала микроорганизмы, которые не могли попасть к ним из крови теплокровных хозяев хотя бы потому, что температура последних не является оптимальной для них (табл. 2).

Изолированные бактерии могут быть остатком личиночной микрофлоры блох. В литературе описаны два возможных пути трансфазовой передачи бактерий у блох. В окуклившейся блохе при линьке выстилки пищеварительного тракта происходит ее разрыв на границе между задней и средней кишкой, через который в некоторых случаях остатки личиночной пищи попадают в полость тела куколки и далее взрослого насекомого [21]. При скармливании личинкам блох живой сухой чумной вакцины бактерии способны проникать в эндоплазму паразитирующих в них гамонтов грегаринов и сохраняться там в течение двух суток (срок наблюдения), в то время как в кишечнике личинок они обнаруживаются только в первые часы после заражения, а потом исчезают [22]. Не исключено, что одни бактерии попадают в имаго первым способом, а другие – вторым.

Таким образом, наблюдения, проведенные в 2017 г., не выявили качественных и количественных особенностей в высеваемости непрехотливых бактерий из блох, инвазированных и не инвазированных энтомопаразитическими нематодами. Можно предположить, что эта часть бактериального сообщества у блох Тувинского природного очага чумы формируется случайно. В образцах нематод, собранных в 2018 г., обнаружены бактерии родов *Serratia*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Macrococcus*, *Bacillus*.

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. Zhou D., Yang R. Formation and regulation of *Yersinia* biofilms. *Protein Cell*. 2011; 2(3):173–9. DOI: 10.1007/s13238-011-1024-3.
2. 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.
3. 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; 2:127–33. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-127-133.
4. Оглодин Е.Г., Токмакова Е.Г., Никифоров К.А., Денисов А.В., Шарапова Н.А., Ерошенко Г.А. Систематическая принадлежность энтомопаразитических нематод, выделенных от блох в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; 2:79–83. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-79-83.
5. Макашова М.А., Оглодин Е.Г., Токмакова Е.Г. Выявление симбионтов энтомопаразитических нематод *Rubzovinema* sp. из Тувинского горного очага чумы. В кн.: Попова А.Ю., Бакирова А.Б., редакторы. Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены. Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора (Уфа, 2–4 октября 2019 г.). Уфа; 2019. С. 255–9.
6. Koshel E.I., Aleshin V.V., Eroshenko G.A., Kutyrev V.V. Phylogenetic analysis of entomoparasitic nematodes, potential control agents of flea populations in natural foci of plague. *Biomed Res. Int.* 2014; 2014:135218. DOI: 10.1155/2014/135218.
7. Ерошенко Г.А., Кошель Е.И., Поршаков А.М., Князева Т.В., Краснов Я.М., Мокроусова Т.В., Новичкова Л.А., Анисимова Л.В. Характеристика энтомопаразитических нематод блох мелких грызунов. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 3:32–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-3-32-37.
8. Рысс А.Ю., Кулинич О.А., Турицин В.С., Мазурин Е.С. Мутуалистические комплексы нематод и бактерий, ассоциированные с насекомыми. *Энтомологическое обозрение*. 2011; 90(3):662–71.
9. Kuwata R., Qiu L.H., Wang W., Harada Y., Yoshida M., Kondo E., Yoshiga T. *Xenorhabdus ishikashii* sp. nov., isolated from the entomopathogenic nematode *Steinernema acari*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2013; 63(Pt. 5):1690–5. DOI: 10.1099/ijss.0.041145-0.
10. Sajana E., Kazimierzczak W., Skowronek M., Lis M., Skrzypek T., Waśko A. *Steinernema poinari* (Nematoda: Steinernematidae): a new symbiotic host of entomopathogenic bacterium *Xenorhabdus bovienii*. *Arch. Microbiol.* 2018; 200(9):1307–16. DOI: 10.1007/s00203-018-1544-9.
11. Yooyangkiet T., Muangpat P., Polseela R., Tandhavanant S., Thanwisai A., Vitta A. Identification of entomopathogenic nematodes and symbiotic bacteria from Nam Nao National Park in Thailand and larvicidal activity of symbiotic bacteria against *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *PLoS One*. 2018; 13(4):e0195681. DOI: 10.1371/journal.pone.0195681.
12. Yi Y.K., Park H.W., Shrestha S., Seo J., Kim Y.O., Shin C.S., Kim Y. Identification of two entomopathogenic bacteria from a nematode pathogenic to the Oriental beetle, *Blitopertha orientalis*. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2007; 17(6):968–78.
13. Zhang C.X., Yang S.Y., Xu M.X., Sun J., Liu H., Liu J.R., Liu H., Kan F., Sun J., Lai R., Zhang K.Y. *Serratia nematodiphila* sp. nov., associated symbiotically with the entomopathogenic nematode *Heterorhabditis chongmingensis* (Rhabditida: Rhabditidae). *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2009; 59(Pt. 7):1603–8. DOI: 10.1099/ijss.0.003871-0.
14. Gegner T., Carrau T., Vilcinskis A., Lee K.Z. The infection of *Harmonia axyridis* by a parasitic nematode is mediated by entomopathogenic bacteria and triggers sex-specific host immune responses. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):15938. DOI: 10.1038/s41598-018-34278-x.
15. Pervaz R., Lone Sh. A., Pattnaik S. Characterization of symbiotic and associated bacteria from entomopathogenic nematode *Heterorhabditis* sp. (nematode: Heterorhabditidae) isolated from India. *Egyptian Journal of Biological Pest Control*. 2020; 30(1):144. DOI: 10.1186/s41938-020-00343-9.
16. Рокицкий П.Ф. Биологическая статистика. Минск: Вышэйш. школа; 1973. 320 с.
17. Sanger F., Coulson A.R. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J. Mol. Biol.* 1975; 94(32):444–8. DOI: 10.1016/0022-2836(75)90213-2.
18. Binsztien N., Costagliola M.C., Pichel M., Jurquiza V., Ramírez F.C., Akselman R., Vaccino M., Huq A., Colwell R. Viable but nonculturable *Vibrio cholerae* O1 in the aquatic environment of Argentina. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004; 70(12):7481–6. DOI: 10.1128/AEM.70.12.7481-7486.2004.
19. Li H., Li T., Qu J. Stochastic processes govern bacterial communities from the blood of pikas and from their arthropod vectors. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2018; 94(6). DOI: 10.1093/femsec/fiy082.
20. Sonenshine D.E., Stewart P.E. Microbiomes of blood-feeding arthropods: genes coding for essential nutrients and relation to vector fitness and pathogenic infections. A review. *Microorganisms*. 2021; 9(12):2433. DOI: 10.3390/microorganisms9122433.
21. Прокопьев В.Н. Причины положительного реагирования на бензидиновую пробу у блох, не пивших крови. В кн.: Степанченко А.И., редактор. Доклады Иркутского противочумного института. Улан-Удэ; 1961. Вып. 1. С. 92–3.
22. Чумакова И.В., Тохов Ю.М. Роль эндопаразитов блох диких грызунов в энзоотии чумы. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2013; 1:18–20.

References

- Zhou D., Yang R. Formation and regulation of *Yersinia* biofilms. *Protein Cell*. 2011; 2(3):173–9. DOI: 10.1007/s13238-011-1024-3.
- Eroshenko G.A., Vidyeva N.A., Kukleva L.M., Koshel' E.I., Odnokov G.N., Shavina N.Yu., Knyazeva T.V., Mokrousova T.V., Krasnov Ya.M., Anisimova L.V., Novichkova L.A., Eroshin 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.
- Makashova M.A., Oglozin 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):127–33. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-127-133.
- Oglozin E.G., Tokmakova E.G., Nikiforov K.A., Denisov A.V., Sharapova N.A., Eroshenko G.A. [Taxonomic position of entomoparasitic nematodes isolated from fleas in Gorno-Altai high-mountain natural plague focus]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2018; (2):79–83. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-79-83.
- Makashova M.A., Oglozin E.G., Tokmakova E.G. [Identification of symbionts of *Rubzovinema* sp. entomoparasitic nematodes from Tuva mountain plague focus]. In: Popova A.Yu., Bakirova A.B., editors. Current Problems of Epidemiology, Microbiology and Hygiene. Proceedings of the XI All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Specialists of the Rospotrebnadzor (Ufa, October 2–4, 2019). Ufa; 2019. P. 255–9.
- Koshel E.I., Aleshin V.V., Eroshenko G.A., Kutyrev V.V. Phylogenetic analysis of entomoparasitic nematodes, potential control agents of flea populations in natural foci of plague. *Biomed Res. Int.* 2014; 2014:135218. DOI: 10.1155/2014/135218.
- Eroshenko G.A., Koshel' E.I., Porshakov A.M., Knyazeva T.V., Krasnov Ya.M., Mokrousova T.V., Novichkova L.A., Anisimova L.V. [Characteristics of entomoparasitic nematodes of small rodent fleas]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2016; (3):32–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-3-32-37.
- Ryss A.Yu., Kulich O.A., Turitsin V.S., Mazurin E.S. [Mutualistic nematode–bacteria associations co-inhabiting with insect vectors and hosts]. *Entomological Review*. 2011; 90(3):662–71.
- Kuwata R., Qiu L.H., Wang W., Harada Y., Yoshida M., Kondo E., Yoshiga T. *Xenorhabdus ishikashii* sp. nov., isolated from the entomopathogenic nematode *Steinernema acari*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2013; 63(Pt. 5):1690–5. DOI: 10.1099/ijss.0.041145-0.
- Sajana E., Kazimierzczak W., Skowronek M., Lis M., Skrzypek T., Waśko A. *Steinernema poinari* (Nematoda: Steinernematidae): a new symbiotic host of entomopathogenic bacterium *Xenorhabdus bovienii*. *Arch. Microbiol.* 2018; 200(9):1307–16. DOI: 10.1007/s00203-018-1544-9.
- Yooyangkiet T., Muangpat P., Polseela R., Tandhavanant S., Thanwisai A., Vitta A. Identification of entomopathogenic nematodes and symbiotic bacteria from Nam Nao National Park in Thailand and larvicidal activity of symbiotic bacteria against *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *PLoS One*. 2018; 13(4):e0195681. DOI: 10.1371/journal.pone.0195681.
- Yi Y.K., Park H.W., Shrestha S., Seo J., Kim Y.O., Shin C.S., Kim Y. Identification of two entomopathogenic bacteria from a nematode pathogenic to the Oriental beetle, *Blitopertha orientalis*. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2007; 17(6):968–78.
- Zhang C.X., Yang S.Y., Xu M.X., Sun J., Liu H., Liu J.R., Liu H., Kan F., Sun J., Lai R., Zhang K.Y. *Serratia nematodiphila* sp. nov., associated symbiotically with the entomopathogenic nematode *Heterorhabditis chongmingensis* (Rhabditida: Rhabditidae). *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2009; 59(Pt. 7):1603–8. DOI: 10.1099/ijss.0.003871-0.
- Gegner T., Carrau T., Vilcinskis A., Lee K.Z. The infection of *Harmonia axyridis* by a parasitic nematode is mediated by entomopathogenic bacteria and triggers sex-specific host immune responses. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):15938. DOI: 10.1038/s41598-018-34278-x.
- Pervaz R., Lone Sh. A., Pattnaik S. Characterization of symbiotic and associated bacteria from entomopathogenic nematode *Heterorhabditis* sp. (nematode: Heterorhabditidae) isolated from India. *Egyptian Journal of Biological Pest Control*. 2020; 30(1):144. DOI: 10.1186/s41938-020-00343-9.
- Рокицкий П.Ф. Биологическая статистика. Минск: Вышэйш. школа; 1973. 320 с.
- Sanger F., Coulson A.R. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J. Mol. Biol.* 1975; 94(32):444–8. DOI: 10.1016/0022-2836(75)90213-2.
- Binsztien N., Costagliola M.C., Pichel M., Jurquiza V., Ramírez F.C., Akselman R., Vaccino M., Huq A., Colwell R. Viable but nonculturable *Vibrio cholerae* O1 in the aquatic environment of Argentina. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004; 70(12):7481–6. DOI: 10.1128/AEM.70.12.7481-7486.2004.
- Li H., Li T., Qu J. Stochastic processes govern bacterial communities from the blood of pikas and from their arthropod vectors. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2018; 94(6). DOI: 10.1093/femsec/fiy082.
- Sonenshine D.E., Stewart P.E. Microbiomes of blood-feeding arthropods: genes coding for essential nutrients and relation to

15. Pervez R., Lone Sh. A., Pattnaik S. Characterization of symbiotic and associated bacteria from entomopathogenic nematode *Heterorhabditis* sp. (nematode: Heterorhabditidae) isolated from India. *Egyptian Journal of Biological Pest Control*. 2020; 30(1):144. DOI: 10.1186/s41938-020-00343-9.
16. Rokitsky P.F. [Biological Statistics]. Minsk: "Vysheyschaya Shkola"; 1973. 320 p.
17. Sanger F., Coulson A.R. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J. Mol. Biol.* 1975; 94(32):444–8. DOI: 10.1016/0022-2836(75)90213-2.
18. Binsztein N., Costagliola M.C., Pichel M., Jurquiza V., Ramírez F.C., Akselman R., Vacchino M., Huq A., Colwell R. Viable but nonculturable *Vibrio cholerae* O1 in the aquatic environment of Argentina. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004; 70(12):7481–6. DOI: 10.1128/AEM.70.12.7481-7486.2004.
19. Li H., Li T., Qu J. Stochastic processes govern bacterial communities from the blood of pikas and from their arthropod vectors. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2018; 94(6). DOI: 10.1093/femsec/fiy082.
20. Sonenshine D.E., Stewart P.E. Microbiomes of blood-feeding arthropods: genes coding for essential nutrients and relation to vector fitness and pathogenic infections. A review. *Microorganisms*. 2021; 9(12):2433. DOI: 10.3390/microorganisms9122433.
21. Prokop'ev V.N. [The causes of positive reaction to benzidine test in fleas that did not drink blood]. In: Stepanchenko A.I., editor. [Proceedings of Irkutsk Anti-Plague Institute]. Ulan-Ude; 1961. Iss. 1. P. 92–3.
22. Chumakova I.V., Tokhov Yu.M. [Role of endoparasites of fleas of wild rodents in plague enzooty]. *Meditinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]*. 2013; (1):18–20.

Authors:

Tokmakova E.G., Bazanova L.P., Ponomareva A.S., Ostyak A.S., Balakhonov S.V. Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russian Federation. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Galatsevich N.F., Balgan O.L., Akimova I.S. Tuva Plague Control Station. 13, Moskovskaya St., Kyzyl, 667010, Russian Federation. E-mail: pchs@tuva.ru.

Об авторах:

Токмакова Е.Г., Базанова Л.П., Пономарёва А.С., Остяк А.С., Балахонов С.В. Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока. Российская Федерация, 664047, Иркутск, ул. Трилиссера, 78. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Галацевич Н.Ф., Балган О.Л., Акимова И.С. Тувинская противочумная станция. Российская Федерация, 667010, Кызыл, ул. Московская, 13. E-mail: pchs@tuva.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-176-181

УДК 616.98:579.842.23

А.В. Федоров, Я.М. Краснов, Е.А. Нарышкина, Е.А. Соседова, А.Д. Катышев, Г.А. Ерошенко,
Л.М. Куклева, Н.А. Осина, В.В. Кутырев

Гибридная сборка полных геномов штаммов *Yersinia pestis*

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

Цель исследования – сборка полноразмерных нуклеотидных последовательностей хромосомы и плазмид для 13 штаммов *Yersinia pestis* из 11 природных очагов чумы, находящихся на территории Российской Федерации, используя данные двух технологий секвенирования. **Материалы и методы.** Штаммы *Y. pestis* выращивали на агаре Хоттингера (рН 7,2) при 37 °С. Выделение ДНК проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Для генетического анализатора MinIon (Oxford Nanopore) подготовку ДНК-фрагментов проводили методом лигирования по модифицированному протоколу. Для генетического анализатора Ion S5 (IonTorrent) подготовку образцов проводили по стандартному протоколу получения библиотеки с размером фрагментов ДНК 400 пар нуклеотидов (п.н.). Полученные единичные прочтения отфильтровывались по среднему качеству Q30 для IonTorrent и Q7 для Oxford Nanopore. **Результаты и обсуждение.** Проведена подготовка фрагментов ДНК, содержащих 50000 и более пар нуклеотидов, для последующего секвенирования с использованием технологии секвенирования через нанопоры (Oxford Nanopore). Использован алгоритм TruSeq для гибридной сборки генома штаммов *Y. pestis* и коррекции возникающих при этом процессе ошибок, позволяющий собрать полноразмерные нуклеотидные последовательности хромосомы и плазмид для каждого генома штамма. В международную генетическую базу данных NCBI GenBank депонированы нуклеотидные последовательности хромосом геномов 13 штаммов *Y. pestis* из 11 природных очагов чумы, находящихся на территории Российской Федерации. Установлено, что для сборки полноразмерных геномов штаммов *Y. pestis* необходимо значительное количество прочтений размером 50000 п.н. и более, а использование алгоритма TruSeq позволяет получить более точную сборку полных геномов бактерий.

Ключевые слова: природные очаги чумы на территории Российской Федерации, гибридная сборка бактериальных геномов, алгоритм TruSeq, Oxford Nanopore, IonTorrent.

Корреспондирующий автор: Краснов Ярослав Михайлович, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Федоров А.В., Краснов Я.М., Нарышкина Е.А., Соседова Е.А., Катышев А.Д., Ерошенко Г.А., Куклева Л.М., Осина Н.А., Кутырев В.В. Гибридная сборка полных геномов штаммов *Yersinia pestis*. Проблемы особо опасных инфекций. 2024; 1:176–181. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-176-181
Поступила 13.10.2023. Отправлена на доработку 30.10.2023. Принята к публ. 06.12.2023.

A.V. Fedorov, Ya.M. Krasnov, E.A. Naryshkina, E.A. Sosedova, A.D. Katyshev, G.A. Eroshenko,
L.M. Kukleva, N.A. Osina, V.V. Kutyrev

Hybrid Assembly of Complete Genomes of *Yersinia pestis* Strains

Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

Abstract. The aim of the study was to assemble full-length nucleotide sequences of the chromosome and plasmids for 13 *Yersinia pestis* strains from 11 natural plague foci located in the Russian Federation, using data from two sequencing technologies. **Materials and methods.** *Y. pestis* strains were grown on Hottinger’s agar (pH 7.2) at 37 °C. DNA was isolated using phenol-chloroform extraction. For the MinIon genetic analyzer (Oxford Nanopore), DNA fragments were prepared by ligation according to a modified protocol. For the Ion S5 genetic analyzer (IonTorrent), sample preparation was carried out according to the standard protocol for obtaining a library with a DNA fragment size of 400 nucleotide pairs (bp). The resulting single reads were filtered by average quality Q30 for IonTorrent and Q7 for Oxford Nanopore. **Results and discussion.** DNA fragments containing 50 000 or more nucleotide pairs were prepared for subsequent sequencing using nanopore sequencing technology (Oxford Nanopore). The TruSeq algorithm was applied for hybrid assembly of the genome of *Y. pestis* strains and correction of errors arising during this process, allowing the obtainment of full-length nucleotide sequences of the chromosome and plasmids for each genome of the strain. The nucleotide sequences of the chromosomes of 13 *Y. pestis* strains from 11 natural foci of plague located in the Russian Federation have been deposited in the international genetic database NCBI GenBank. It has been established that to assemble full-length genomes of *Y. pestis* strains, a significant number of reads with a size of 50 000 bp or more is required, and the use of the TruSeq algorithm allows one to generate a more accurate assembly of complete bacterial genomes.

Key words: natural foci of plague in the Russian Federation, hybrid assembly of bacterial genomes, TruSeq algorithm, Oxford Nanopore, IonTorrent.

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

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

Corresponding author: Yaroslav M. Krasnov, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Fedorov A.V., Krasnov Ya.M., Naryshkina E.A., Sosedova E.A., Katyshev A.D., Eroshenko G.A., Kukleva L.M., Osina N.A., Kutyrev V.V. Hybrid Assembly of Complete Genomes of *Yersinia pestis* Strains. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2024; 1:176–181. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-176-181

Received 13.10.2023. Revised 30.10.2023. Accepted 06.12.2023.

Fedorov A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7190-4427>
Krasnov Ya.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4909-2394>
Naryshkina E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9190-099X>
Katyshev A.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-4670>

Eroshenko G.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5403-989X>
Kukleva L.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2438-8364>
Osina N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0954-5683>
Kutyrev V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

В отличие от небольших геномов вирусов, сборка целого генома бактерий остается сложной задачей ввиду присутствия в геноме множества идентичных протяженных последовательностей. Большинство наиболее распространенных технологий секвенирования имеют значительные ограничения на максимально возможную длину определения фрагментов ДНК, а именно до 600 пар нуклеотидов (п.н.) [1]. Результатом сборки генома бактерий из единичных прочтений не более 600 п.н. является так называемый «черновой геном». В таком геноме нуклеотидная последовательность хромосомы представлена в виде набора из многих десятков/сотен ее крупных фрагментов (контигов), порядок которых в самой структуре хромосомы неизвестен. В ряде случаев сборка «чернового генома» вполне достаточна для решения задач, связанных с анализом особенностей исследуемых бактериальных геномов, однако она не отражает полной структуры генома и не позволяет обнаружить крупные перестановки. Решение этой проблемы возможно только при наличии достаточного количества единичных прочтений, превышающих своей протяженностью любую из повторяющихся областей нуклеотидной последовательности генома. Из современных технологий секвенирования только две из них способны определять фрагменты ДНК размером в десятки тысяч нуклеотидов без их предварительной фрагментации. Особенно перспективной в этом направлении выглядит технология секвенирования ДНК через нанопоры (Oxford Nanopore), которая, в отличие от остальных технологий, не имеет принципиального ограничения по протяженности секвенируемых фрагментов ДНК [2]. Однако ввиду невысокой точности секвенирования с помощью технологии нанопор требуется еще дополнительное секвенирование ДНК исследуемого бактериального генома с применением более точной технологии. Использование данных секвенирования одного образца, полученных с помощью технологий Oxford Nanopore и, например, Illumina или IonTorrent, позволяет провести гибридную сборку, результатом которой будет целый бактериальный геном с минимальным количеством ошибок.

Цель исследования – сборка полноразмерных нуклеотидных последовательностей хромосомы и плазмид для 13 штаммов *Yersinia pestis* из 11 природных очагов чумы, находящихся на территории Российской Федерации, используя данные технологий секвенирования Oxford Nanopore и IonTorrent.

Материалы и методы

Штаммы *Y. pestis* выращивали на агаре Хоттингера (рН 7,2) при 37 °С. Выделение ДНК проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Для подготовки проб к секвенированию по технологии Oxford Nanopore на входе брали по 5–10 мкг ДНК от каждого исследуемого штамма. Подготовку

ДНК-фрагментов проводили методом лигирования по модифицированному протоколу. Модификация заключалась в увеличении времени инкубации до 1–1,5 часа на каждой из стадий подготовки ДНК (доставка концов фрагментов, лигирование баркодов и адаптеров). Помимо этого, для очистки образцов использовалось минимальное количество магнитных частиц (AMPure XP, Beckman Coulter, Inc.) – в соотношении объемов образца и магнитных частиц 1:0,4, что способствует удалению коротких фрагментов ДНК. Готовые библиотеки секвенировали на генетическом анализаторе MinIon с использованием прочной ячейки R9.4 и набора для секвенирования SQK-LSK109. Полученные единичные прочтения отфильтровывались по среднему качеству в процессе разделения по баркодам и перевода данных из формата fast5 в формат fastq с помощью программы Guppy 4.0. Для подготовки проб к секвенированию по технологии IonTorrent использовали стандартный протокол получения библиотеки с размером фрагментов ДНК на 400 п.н., рекомендованный производителем данного оборудования. Секвенирование готовых библиотек проводили на генетическом анализаторе Ion S5 с использованием набора Ion 510™ & Ion 520™ & Ion 530™ Kit – Chef и полупроводниковых чипов Ion 530™. Для сборки полных последовательностей исследуемых геномов использовался алгоритм TruSeq [3–6].

Результаты и обсуждение

В результате проделанной работы нами подготовлены библиотеки фрагментов ДНК полного генома каждого из исследуемых штаммов *Y. pestis*. На первом этапе отработана методика подготовки образцов ДНК, позволяющая сохранить значительную часть фрагментов нуклеотидной последовательности в 50000 п.н. и более, для секвенирования по технологии Oxford Nanopore. Наличие фрагментов ДНК в 50000 п.н. и более в количестве, достаточном для многократного покрытия последовательности хромосомы штаммов *Y. pestis*, оказалось необходимым для сборки данных хромосом в виде целостных структур.

Изучение подходов к гибридной сборке полного бактериального генома различными алгоритмами показало эффективность программного пакета TruSeq. Алгоритм TruSeq описан в работе R.R. Wick *et al.* [3], где также приведены результаты ряда тестов по оценке различных подходов к сборке с точки зрения точности. Для оценки качества сборки разными методами авторами использовались как *in silico* сгенерированные наборы ридов из референсных бактериальных геномов, так и реальные результаты секвенирования. Лучший результат в обоих случаях показал подход, предполагающий сборку генома из длинных прочтений Oxford Nanopore с помощью TruSeq и дальнейшее исправление мелких ошибок алгоритмами Medaka (с помощью длинных

прочтений) и Pilon (с помощью коротких прочтений Illumina). С помощью алгоритма TruSeqer нами проведена гибридная сборка генома штаммов *Y. pestis* из данных секвенирования по технологиям Oxford Nanopore и IonTorrent, и в результате получены полные нуклеотидные последовательности хромосомы и плазмид для каждого штамма. Полученные нуклеотидные последовательности хромосом геномов 13 штаммов *Y. pestis* из 11 природных очагов чумы, находящихся на территории Российской Федерации (таблица) депонированы в международную генетическую базу данных NCBI GenBank.

В отличие от алгоритма TruSeqer, стандартный подход к гибридной сборке, использующийся в сборщике Unicycler, предполагает, что сначала из коротких и более точных прочтений будут собраны контиги, а после этого с помощью более длинных прочтений они будут соединены в полную последовательность для каждого репликона. Подход, используемый в алгоритме TruSeqer, наоборот, предполагает сборку полной последовательности из длинных прочтений и дальнейшее исправление в ней мелких ошибок с помощью коротких прочтений. Сборка геномов с помощью программного обеспечения TruSeqer состоит из нескольких шагов и требует вмешательства пользователя. На первом шаге для каждого генома из прочтений, полученных с помощью технологии секвенирования Oxford Nanopore, генерируются несколько случайных относительно независимых наборов ридов, дающих желаемую глубину покрытия генома. Затем эти выборки по отдельности собираются различными алгоритмами сборки длинных прочтений. В большинстве случаев для каждого генома мы генерировали 12 случайных выборок ридов с глубиной покрытия генома примерно равной 50. Выборки делились на 3 группы по 4 выборки и собирались отдельно сборщиками Flye [7], Raven [8, 9] и Miniasm [10, 11] соответственно. Использование выборок из исходных данных и нескольких вариантов алгоритма сборки необходимо, чтобы получить максимально независимые друг от друга сборки, что поможет на следующих шагах избежать типичных ошибок, возникающих при сборке из длинных ридов. Полученные сборки кластеризуются алгоритмом Mash [12, 13], после чего отсеиваются те последовательности, которые не собрались полностью или слишком отдалены от остальных вариантов сборки (рис. 1). Оставшиеся последовательности группируются во множественные выравнивания, соответствующие каждому репликону. Спорные области в выравниваниях разрешаются с помощью соответствующих конкретному репликону длинных прочтений Oxford Nanopore. Далее из множественных выравниваний генерируется консенсусная последовательность. На заключительном шаге производится устранение мелких ошибок сборки в полученной консенсусной последовательности. Для этого с помощью программы Medaka [14] на собранную последовательность

сначала выравниваются длинные прочтения, а после этого короткие прочтения IonTorrent картируются алгоритмом Pilon [15], исправляя оставшиеся ошибки. Таким образом, сборка геномов проводилась только из длинных прочтений, что позволяет наиболее точно установить структуру генома, а короткие прочтения использовались только для исправления мелких ошибок сборки.

Чтобы провести сравнение двух подходов к сборке, геномы исследуемых 13 штаммов были также собраны алгоритмом Unicycler [16, 17]. Для оценки качества полученных сборок использовались алгоритмы BUSCO [18, 19] и Ideel [20]. Алгоритм BUSCO использует базы протеин-кодирующих ортологичных генов для их поиска в сборке и оценки их целостности.

Мы проанализировали 26 получившихся сборок с помощью BUSCO, используя базу *enterobacterales odb10*. Для последовательностей, собранных с помощью Unicycler и TruSeqer, получены средние значения BUSCO-целостности 97,9 и 99,5 % соответственно, что подтверждает более высокую точность сборки при использовании TruSeqer.

Также учитывая, что обе применяемые нами технологии секвенирования (Oxford Nanopore и Ion Torrent) часто совершают ошибки в гомополимерных участках ДНК, из-за чего происходит сдвиг рамки считывания, можно предположить, что после сборки мы столкнемся с рядом генов, продукт которых в виде аминокислотной последовательности будет укорочен из-за преждевременного появления стоп-кодона. Чтобы оценить количество таких белков и с этой точки зрения сравнить два подхода к сборке между собой, мы использовали скрипт Ideel. Этот алгоритм сначала предсказывает продукты в заданной геномной последовательности, а затем ищет ближайший гомологичный белок в предварительно загруженной локальной базе белков UniProt TrEMBL. Длина каждого белка из базы данных сравнивается с длиной предсказанных белков из сборки генома, после чего сравнительная информация по всем продуктам генов в собранной генетической последовательности визуализируется (рис. 2).

На рис. 2 представлены результаты обработки скриптом Ideel двух гибридных сборок генома штамма *Y. pestis* M1974, полученных из одних и тех же ридов с помощью алгоритмов Unicycler и TruSeqer. На графике представлено распределение отношения длин продуктов, кодируемых собранной последовательностью, к длинам гомологичных последовательностей белков из базы UniProt. Столбцы, находящиеся левее значения 1 на оси X, отражают число генов, белковый продукт которых короче, чем у ближайшего гена в базе UniProt TrEMBL. Число генов, для которых значение данного отношения меньше 0,9, в случае сборки Unicycler составляет 262, а в случае сборки TruSeqer – 127, что говорит о более высокой точности алгоритма TruSeqer в отношении ошибок такого типа.

Штаммы *Yersinia pestis* из 11 природных очагов чумы на территории России, полные геномы которых секвенированы и собраны в данной работе

***Yersinia pestis* strains from 11 natural plague foci in Russia, the complete genomes of which were sequenced and assembled within the framework of this work**

№ п/п No.	Очаг, подви́д, биовар Focus, subspecies, biovar	Номер штамма Strain number	Источник выделения, год Source of isolation, year	Номер регистрации в базе NCBI GenBank Access number in the NCBI GenBank
1	2	3	4	5
1	Центрально-Кавказский высокогорный (01), основной подви́д, средневековый биовар Central Caucasian high mountain (01), main subspecies, medieval biovar	C-781 [37 КБ] C-781 [37 KB]	Горный суслик (<i>Citellus musticus</i>), 2001 г. Mountain gopher (<i>Citellus musticus</i>), 2001	NZ_CP064117.1
2	Центрально-Кавказский высокогорный (01), основной подви́д, средневековый биовар Central Caucasian high mountain (01), main subspecies, medieval biovar	C-783 [45 КБ] C-783 [45 KB]	Блохи <i>Citellus tesquorum</i> с горного суслика, 2001 г. Flea <i>Citellus tesquorum</i> collected from mountain gopher, 2001	NZ_CP064118.1
3	Терско-Сунженский низкогорный (02), основной подви́д, средневековый биовар Tersko-Sunzha low mountain (02), main subspecies, medieval biovar	14-Д 14-D	Блохи <i>Ceratophyllus tesquorum</i> из нор малого суслика (<i>Citellus pygmaeus</i>), 1970 г. Flea <i>Ceratophyllus tesquorum</i> from the burrows of the small gopher (<i>Citellus pygmaeus</i>), 1970	CP063303.2
4	Дагестанский равнинно-предгорный (03), основной подви́д, средневековый биовар Dagestan plain-piedmont (03), main subspecies, medieval biovar	C-792 [283-Дар.] C-792 [283-Dag.]	Блохи <i>Neopsylla setosa</i> со входов нор малого суслика (<i>Cit. pygmaeus</i>), 2003 г. Flea <i>Neopsylla setosa</i> from the entrances of the burrows of the small gopher (<i>Cit. pygmaeus</i>), 2003	CP064119.2
5	Прикаспийский Северо-Западный (14), основной подви́д, средневековый биовар Precaspian North-Western (14), main subspecies, medieval biovar	КМ 567 [949 Элист. ПЧС] КМ 567 [949 Elist. PChS]	9 молодых малых сусликов (<i>Cit. pygmaeus</i>), 1972 г. 9 young small gophers (<i>Cit. pygmaeus</i>), 1972	NZ_CP064120.1
6	Волго-Уральский степной (15), основной подви́д, средневековый биовар Volga-Ural steppe (15), main subspecies, medieval biovar	M-1482 [330 Ур.] M-1482 [330 Ur.]	5 малых сусликов (<i>Cit. pygmaeus</i>), 1989 г. 5 small gophers (<i>Cit. pygmaeus</i>), 1989	NZ_CP064121.1
7	Волго-Уральский песчаный (16), основной подви́д, средневековый биовар Volga-Ural sandy (16), main subspecies, medieval biovar	M-1770 [769 Аст.] M-1770 [769 Ast.]	6 полуденных песчанок (<i>Meriones meridianus</i>), 2002 г. 6 midday gerbils (<i>Meriones meridianus</i>), 2002	CP064122.2
8	Горно-Алтайский высокогорный (36), основной подви́д, античный биовар Gorno-Altai high mountain (36), main subspecies, antique biovar	M2029	Алтайский сурок (остатки стола хищных птиц), 2018 г. Altai marmot (remains of a meal of birds of prey), 2018	NZ_CP064123.1
9	Горно-Алтайский высокогорный (36), центральноазиатский подви́д, алтайский биовар Gorno-Altai high mountain (36), Central Asian subspecies, altai biovar	M-1974 [3595-Алт.] M-1974 [3595-Alt.]	5 монгольских пищух (<i>Ochotona pallasii</i>), 2012 г. 5 Mongolian pikas (<i>Ochotona pallasii</i>), 2012	NZ_CP064124.1
10	Тувинский горный (37), основной подви́д, античный биовар Tuva mountain (37), main subspecies, antique biovar	M2085	Суслик длиннохвостый (<i>Citellus undulatus</i>), 2015 г. Long-tailed gopher (<i>Citellus undulatus</i>), 2015	CP064125.2
11	Забайкальский степной (38), основной подви́д, античный биовар Transbaikal steppe (38), main subspecies, antique biovar	I-1252 [928] I-1252 [928]	Даурский суслик (<i>Citellus dauricus</i>), 1966 г. Daurian gopher (<i>Citellus dauricus</i>), 1966	NZ_CP064126.1
12	Восточно-Кавказский высокогорный (39), кавказский подви́д East Caucasian high mountain (39), Caucasian subspecies, microtus biovar	C-830	Блохи <i>Ctenophthalmus intermedius</i> из гнезд полевки обыкновенной (<i>Microtus arvalis</i>), 2012 г. Flea <i>Ctenophthalmus intermedius</i> from the nests of the common vole (<i>Microtus arvalis</i>), 2012	NZ_CP064127.1
13	Прикаспийский песчаный (43), основной подви́д, средневековый биовар Caspian sandy (43), main subspecies, medieval biovar	M2086	Блохи <i>Cer. tesquorum</i> , 2015 г. Flea <i>Cer. tesquorum</i> , 2015	NZ_CP064128.1

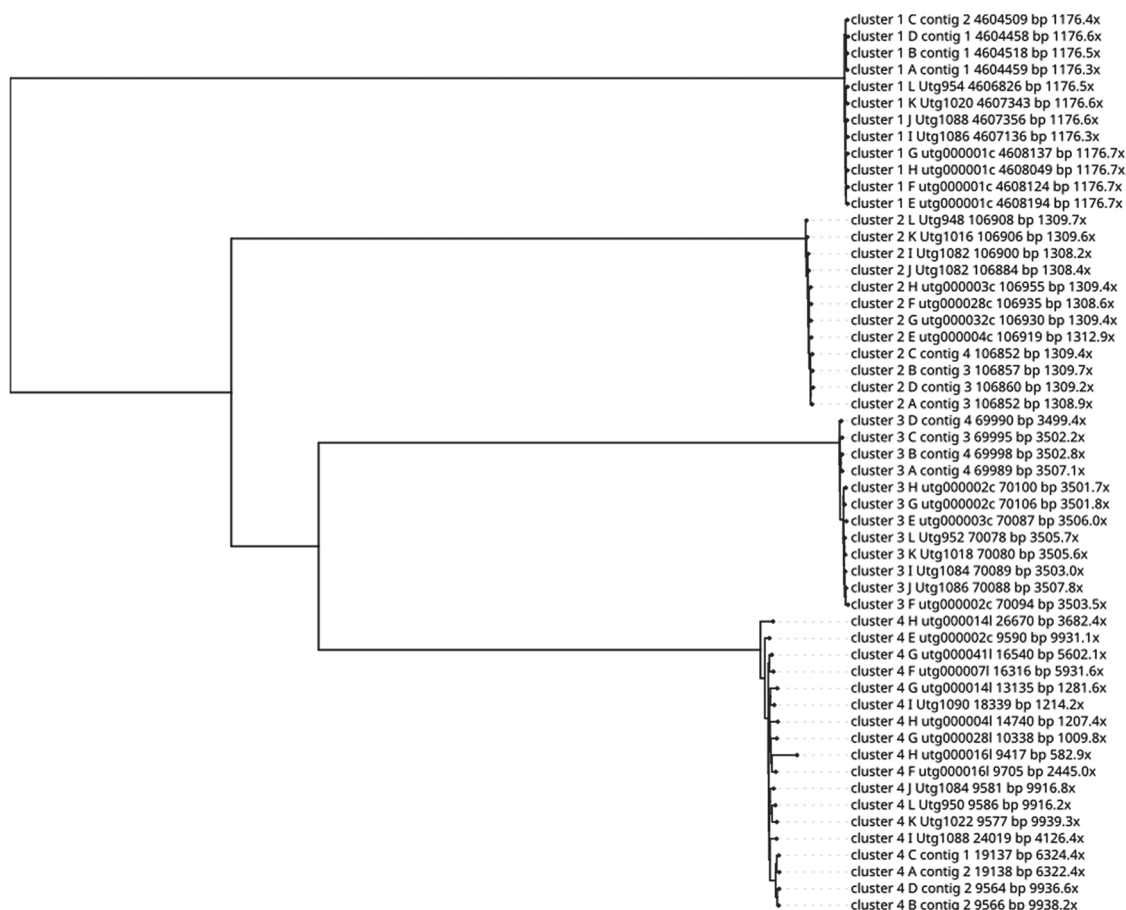


Рис. 1. Дендрограмма, отражающая результаты кластеризации сборок генома штамма *Y. pestis* KM567. Сформировано четыре кластера, состоящих из вариантов сборки трех плазмид и одной хромосомы из разных выборок ридов

Fig. 1. Dendrogram reflecting the results of clustering of genome assemblies of the *Y. pestis* strain KM567. Four clusters were formed, consisting of assembly variants of three plasmids and one chromosome from different selection of reads

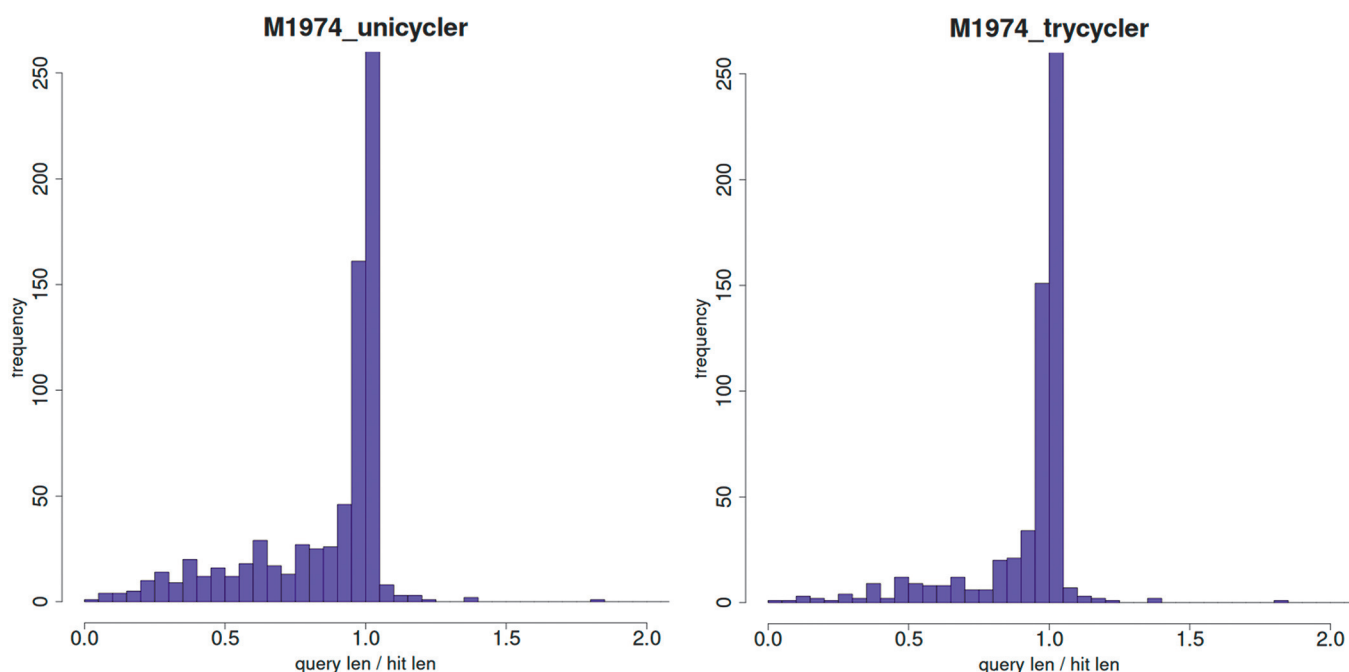


Рис. 2. Сравнение результатов сборки Unicycler и Tricycler с помощью Ideel на примере штамма *Y. pestis* M1974

Fig. 2. Comparison of Unicycler and Tricycler assembly results using Ideel by the example of *Y. pestis* M1974 strain

Полученные нами результаты подтверждают преимущества алгоритма TruSeq, однако алгоритм Unicycler проще в практическом использовании и с успехом продолжает использоваться для гибридных сборок бактериальных геномов [21–23].

Проведенная работа позволила впервые получить целые нуклеотидные последовательности хромосомы и плазмид для 13 геномов штаммов *Y. pestis* из 11 природных очагов чумы, находящихся на территории Российской Федерации.

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. Hu T., Chitnis N., Monos D., Dinh A. Next-generation sequencing technologies: An overview. *Hum. Immunol.* 2021; 82(11):801–11. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.02.012.
2. Oxford Nanopore Technologies. (Cited 16 Nov 2023). [Internet]. Available from: <https://nanoporetech.com/applications>.
3. Wick R.R., Judd L.M., Cerdeira L.T., Hawkey J., Méric G., Vezina B., Wyres K.L., Holt K.E. TruSeq: consensus long-read assemblies for bacterial genomes. *Genome Biol.* 2021; 22(1):266. DOI: 10.1186/s13059-021-02483-z.
4. Wick R.R., Judd L.M., Holt K.E. Assembling the perfect bacterial genome using Oxford Nanopore and Illumina sequencing. *PLoS Comput. Biol.* 2023; 19(3):e1010905. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1010905.
5. Krøvel A.V., Hetland M.A.K., Bernhoff E., Bjørheim A.S., Soma M.A., Löhr I.H. Long-read sequencing for reliably calling the *mompS* allele in *Legionella pneumophila* sequence-based typing. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13:1176182. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1176182.
6. Martino J.A., Fernandez F.D., Pozzi E.A., Alberione E., Bainotti C., Marquez N., Tolocka P.A., Salines N., Gomez D., Donaire G., Conci L., Alemandri V.M. First report of *Xanthomonas prunicola* causing bacterial leaf streaks on wheat in Argentina. *Plant Dis.* 2022. DOI: 10.1094/PDIS-04-22-0886-PDN.
7. Kolmogorov M., Yuan J., Lin Y., Pevzner P.A. Assembly of long error-prone reads using repeat graphs. *Nat. Biotechnol.* 2019; 37(5):540–6. DOI: 10.1038/s41587-019-0072-8.
8. Vaser R., Šikić M. Raven: a *de novo* genome assembler for long reads. *bioRxiv* 2021. DOI: 10.1101/2020.08.07.242461.
9. Chen Z., Erickson D.L., Meng J. Benchmarking Long-Read Assemblers for genomic analyses of bacterial pathogens using Oxford Nanopore sequencing. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(23):9161. DOI: 10.3390/ijms21239161.
10. Li H. Minimap and minimap: fast mapping and *de novo* assembly for noisy long sequences. *Bioinformatics.* 2016; 32(14):2103–10. DOI: 10.1093/bioinformatics/btw152.
11. Jung H., Jeon M.S., Hodgett M., Waterhouse P., Eyun S.I. Comparative evaluation of genome assemblers from long-read sequencing for plants and crops. *J. Agric. Food Chem.* 2020; 68(29):7670–7. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c01647.

12. Ondov B.D., Treangen T.J., Melsted P., Mallonee A.B., Bergman N.H., Koren S., Phillippy A.M. Mash: fast genome and metagenome distance estimation using MinHash. *Genome Biol.* 2016; 17(1):132. DOI: 10.1186/s13059-016-0997-x.
13. Criscuolo A. On the transformation of MinHash-based uncorrected distances into proper evolutionary distances for phylogenetic inference. *F1000Res.* 2020; 9:1309. DOI: 10.12688/f1000research.26930.1.
14. Sequence correction provided by ONT Research. (Cited 24 Oct 2023). [Internet]. Available from: <https://github.com/nanoporetech/medaka>.
15. Walker B.J., Abeel T., Shea T., Priest M., Abouelliel A., Sakthikumar S., Cuomo C.A., Zeng Q., Wortman J., Young S.K., Earl A.M. Pilon: An integrated tool for comprehensive microbial variant detection and genome assembly improvement. *PLoS One.* 2014; 9(11):e112963. DOI: 10.1371/journal.pone.0112963.
16. Wick R.R., Judd L.M., Gorrie C.L., Holt K.E. Unicycler: Resolving bacterial genome assemblies from short and long sequencing reads. *PLoS Comput. Biol.* 2017; 13(6):e1005595. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005595.
17. Farrow J.M. 3rd, Pesci E.C., Slade D.J. Genome sequences for two *Acinetobacter baumannii* strains obtained using the unicycler hybrid assembly pipeline. *Microbiol. Resour. Announc.* 2021; 10(10):e00017-21. DOI: 10.1128/MRA.00017-21.
18. Simão F.A., Waterhouse R.M., Ioannidis P., Kriventseva E.V., Zdobnov E.M. BUSCO: assessing genome assembly and annotation completeness with single-copy orthologs. *Bioinformatics.* 2015; 31(19):3210–2. DOI: 10.1093/bioinformatics/btv351.
19. Manni M., Berkeley M.R., Seppey M., Zdobnov E.M. BUSCO: Assessing genomic data quality and beyond. *Curr. Protoc.* 2021; 1(12):e323. DOI: 10.1002/cpz1.323.
20. Indels are not ideal – quick test for interrupted ORFs in bacterial/microbial genomes. (Cited 08 Jul 2023). [Internet]. Available from: <https://github.com/mw55309/ideel>.
21. Peng Y., Cai X., Li M., Deng L., Wang Y., Qiu Y., Zhao L., Xiao Y., Xu L., Hou Q. The first completed genome of species *Prevotella bivia*, assembled from a clinically derived strain PLW0727. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2023; 35:268–70. DOI: 10.1016/j.jgar.2023.10.009.
22. El-Sabeh A., Mlesnita A.M., Munteanu I.T., Honceriu I., Kallabi F., Boiangiu R.S., Mihasan M. Characterisation of the *Paenarthrobacter nicotinovorans* ATCC 49919 genome and identification of several strains harbouring a highly syntenic *nic*-genes cluster. *BMC Genomics.* 2023; 24(1):536. DOI: 10.1186/s12864-023-09644-3.
23. Ishida-Kuroki K., Hisatsune J., Segawa T., Sugawara Y., Masuda K., Tadera K., Kashiwayama S., Yokozaki M., Le M.N., Kawada-Matsuo M., Ohge H., Komatsuzawa H., Sugai M. Complete genome sequence of *cfr*(B)-carrying *Enterococcus raffinosus* isolated from bile in a patient in Japan. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2023; 34:43–5. DOI: 10.1016/j.jgar.2023.06.004.

Authors:

Fedorov A.V., Krasnov Ya.M., Naryshkina E.A., Sosedova E.A., Katyshev A.D., Eroshenko G.A., Kukleva L.M., Osina N.A., Kuttyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Об авторах:

Федоров А.В., Краснов Я.М., Нарышкина Е.А., Соседова Е.А., Катыев А.Д., Ерошенко Г.А., Куклева Л.М., Осина Н.А., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrap@microbe.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-182-191

УДК 578.347:579.25

Г.Ю. Фисунов¹, Т.А. Семашко¹, Д.В. Евсютина¹, Е.А. Цой¹, Д.Р. Харрасов¹, К.С. Гумаюнова²,
И.В. Тучков², К.А. Никифоров², Д.А. Рыбальченко², В.В. Кутырев², В.М. Говорун¹

Синтез генома бактериофага N4

¹ФБУН «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины», Москва, Российская Федерация;

²ФКВН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация

В настоящее время бактериофаги рассматриваются как альтернатива антибиотикам для профилактики и терапии инфекционных заболеваний, вызываемых бактериями, в частности холеры. **Цель** работы – продемонстрировать метод получения синтетического бактериофага, специфически активного в отношении *Vibrio cholerae*. В качестве объекта выбран вибриофаг N4. **Материалы и методы.** Последовательность генома вибриофага N4 (38,5 тыс. п.о.) взята из базы данных NCBI GenBank. Последовательность была разбита на генные блоки (1500–2000 п.о.). Генные блоки, в свою очередь, разбиты на олигонуклеотиды. Разбиение последовательности проводилось с помощью разработанного нами программного обеспечения BAC-browser. Олигонуклеотиды были химически синтезированы. Из них собраны генные блоки. Затем из полученных генных блоков синтезирован полный геном вибриофага N4. Сборка синтетического генома проходила в два этапа. На первом этапе получены кассеты генных блоков по 5–7 штук размером от 7 до 10,5 тыс. п.о. с помощью гомологичной рекомбинации в дрожжах. Затем полученные кассеты амплифицированы и использованы для сборки *in vitro* с помощью 5'-3'-экзонуклеазы и термостабильной ДНК-полимеразы. Полученный препарат использовался для электропорации клеток *V. cholerae*. **Результаты и обсуждение.** Синтетический геном вибриофага N4 был доставлен с помощью электропорации в штамм *V. cholerae* M818 O1 биовар Эль Тор. В результате наблюдалось образование литических бляшек на газоне *V. cholerae*. Разработанный нами спектр технологий: программное обеспечение для дизайна сборок, ферменты и буферы для синтеза генных блоков и их сшивки методом гомологичной рекомбинации *in vitro*, метод получения сборок крупного размера в дрожжах – можно использовать для получения искусственных бактериофагов с рациональным дизайном генома.

Ключевые слова: холера, бактериофаг, синтез генома.

Корреспондирующий автор: Фисунов Глеб Юрьевич, e-mail: g.fisunov@sysbiomed.ru.

Для цитирования: Фисунов Г.Ю., Семашко Т.А., Евсютина Д.В., Цой Е.А., Харрасов Д.Р., Гумаюнова К.С., Тучков И.В., Никифоров К.А., Рыбальченко Д.А., Кутырев В.В., Говорун В.М. Синтез генома бактериофага N4. Проблемы особо опасных инфекций. 2024; 1:182–191. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-182-191
Поступила 29.12.2023. Отправлена на доработку 11.03.2024. Принята к публ. 21.03.2024.

G.Yu. Fisunov¹, T.A. Semashko¹, D.V. Evsyutina¹, E.A. Tsoy¹, D.R. Kharrasov¹, K.S. Gumayunova²,
I.V. Tuchkov², K.A. Nikiforov², D.A. Rybal'chenko², V.V. Kutyrev², V.M. Govorun¹

Synthesis of the Genome of Bacteriophage N4

¹Research Institute of Systems Biology and Medicine, Moscow, Russian Federation;

²Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation

Abstract. At present, bacteriophages are considered as an alternative to antibiotics in prevention and treatment of bacterial infections, in particular cholera. **The aim** of the work was to demonstrate a method to obtain synthetic bacteriophage against *Vibrio cholerae*. Bacteriophage N4 was selected as a subject for the study. **Materials and methods.** The genome sequence of vibriophage N4 (38.5 kb) was taken from the NCBI GenBank database. The sequence was divided into gene blocks of 1500–2000 bp. The gene blocks, in turn, were split into oligonucleotides. Sequence partitioning was carried out using the BAC-browser software that we have developed. Oligonucleotides were chemically synthesized; gene blocks were assembled from them. After that, the complete genome of vibriophage N4 was synthesized from the obtained gene blocks. The assembly of the synthetic genome took place in two stages. At the first stage, gene block cassettes of 5–7 pieces with sizes ranging from 7 to 10.5 thousand bp were generated via homologous recombination in yeast. The resulting cassettes were then amplified and used for *in vitro* assembly using 5'-3' exonuclease and thermostable DNA polymerase. The resulting preparation was used for electroporation of *V. cholerae* cells. **Results and discussion.** The synthetic genome of vibriophage N4 was delivered into the *V. cholerae* strain M818 O1 biovar El Tor using electroporation. As a result, the formation of lytic plaques on the lawn of *V. cholerae* was observed. The range of technologies we have developed: software for assembly design, enzymes and buffers for the synthesis of gene blocks and their cross-linking by homologous recombination *in vitro*, the method for producing large-sized assemblies in yeast can be used to obtain artificial bacteriophages with a rational genome design.

Key words: cholera, bacteriophage, genome synthesis.

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

Funding: The work was funded on the instructions of the Federal Service for Surveillance on Consumers' Rights Protection and Human Well-being within the framework of the theme "Creation of artificial cell systems" (registration No. 1022040800170-3-1.6.23).

Acknowledgements: The authors express their gratitude to the staff of the laboratory of multi-omics research at the Research Institute of Systems Biology and Medicine: A.S. Speranskaya, A.V. Lukina-Gronskaya, E.V. Korneenko, I.K. Chudinova, O.V. Fedorov for their assistance in sequencing and oligonucleotide synthesis; A.V. Letarov – for help in analyzing the structure of terminal repeats.

Corresponding author: Gleb Yu. Fisunov, e-mail: g.fisunov@sysbiomed.ru.

Citation: Fisunov G.Yu., Semashko T.A., Evsyutina D.V., Tsoy E.A., Kharrasov D.R., Gumayunova K.S., Tuchkov I.V., Nikiforov K.A., Rybal'chenko D.A., Kuttyrev V.V., Govorun V.M. Synthesis of the Genome of Bacteriophage N4. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2024; 1:182–191. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-182-191

Received 29.12.2023. Revised 11.03.2024. Accepted 21.03.2024.

Fisunov G.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6302-8305>
Semashko T.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5389-2776>
Evsyutina D.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8428-5362>
Tsoy E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0021-3957>
Kharrasov D.R., ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1616-2848>
Gumayunova K.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1341-3037>

Tuchkov I.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0712-8659>
Nikiforov K.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4115-9486>
Rybal'chenko D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3117-8229>
Kuttyrev V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>
Govorun V.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0837-8764>

Холера является особо опасной инфекцией, остается серьезной проблемой здравоохранения во многих странах, что обусловлено высоким риском завоза возбудителя в любую страну мира [1]. Угроза возникновения эпидемии требует разработки мер профилактики и терапии. Бактериофаги могут служить альтернативой антибиотикам, как в плане профилактики, так и терапии инфекционных заболеваний, вызываемых бактериями, в том числе *Vibrio cholerae*. Преимуществами бактериофагов по сравнению с антибиотиками являются отсутствие системных побочных эффектов, связанных с неизбирательным подавлением микробиоты человека, а также преодоление множественной лекарственной устойчивости бактерий. К настоящему времени предложены подходы по использованию вибриофагов, выделенных из природной среды, для профилактики и терапии инфекции, вызываемой *V. cholerae* [2, 3].

История получения бактериофагов с синтетическим геномом насчитывает к настоящему времени порядка двадцати лет. В 2003 г. впервые был синтезирован геном бактериофага ϕ X174 размером 5386 пар оснований (п.о.) [4]. Современный уровень технологий позволяет относительно быстро синтезировать последовательности ДНК, соответствующие среднему размеру геномов бактериофагов (5–50 тыс. п.о.), и доставлять их в клетку для получения фаговых частиц [5, 6]. Использование технологии синтетических бактериофагов позволяет придавать им желаемые свойства, в частности управлять специфичностью и спектром хозяев и создавать системы ухода от защитных механизмов хозяина.

К настоящему времени секвенировано значительное количество геномов бактериофагов, выделенных из бактерий рода *Vibrio*. В базе данных ENA (European Nucleotide Archive, раздел Phages) содержится 73 полных генома вибриофагов, размеры которых варьируют от 5 до более чем 100 тыс. п.о. Однако для применения в качестве средства профилактики и лечения подходят только облигатно литические бактериофаги. Среди вибриофагов с геномами «малого» размерного класса (5–7 тыс. п.о.) нам не удалось обнаружить таковых. Кроме того, все представленные в базе данных ENA вибриофаги с геномами «малого» размерного класса несут гомологи хотя бы одного из холерных токсинов. Поэтому вибриофаги с геномами «малого» размерного класса были исключены из

рассмотрения. Среди вибриофагов «среднего» размерного класса нами выбран такой, геном которого, по нашей оценке, был качественно отсекален.

Мы разработали технологическую цепочку для получения синтетической ДНК крупного размера, в которой осуществлено импортозамещение основных критических компонентов: программное обеспечение (ПО) для дизайна сборок и олигонуклеотидов, ферментов и буферов, методов получения сборок крупного размера *in vitro* и в клетках дрожжей.

Цель работы – продемонстрировать метод получения синтетического бактериофага, специфически активного в отношении *V. cholerae*.

Для демонстрации работоспособности разработанной нами технологической цепочки был проведен синтез генома вибриофага N4 размером 38,5 тыс. п.о. Последовательность генома вибриофага N4 [7] взята из базы данных NCBI GenBank. ДНК соответствующей последовательности синтезирована химико-ферментативным способом и доставлена в клетки *V. cholerae* методом электропорации.

Материалы и методы

Дизайн сборки генома бактериофага N4.

Разбиение генома вибриофага N4 на синтетические олигонуклеотиды и фрагменты для дальнейшей иерархической сборки осуществлялось в автоматическом режиме с помощью ПО BAC-browser [5] с дополнительно разработанным в нем модулем для синтетической биологии [8]. (Программу можно скачать по ссылке <https://sysbiomed.ru/upload/BAC-browser-2.1.zip> или на странице лаборатории системного анализа микроорганизмов НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора [раздел «Разработанное программное обеспечение»]: <https://sysbiomed.ru/laboratories/laboratoriya-sistemnogo-analiza-mikroorganizmov/>.)

Синтез олигонуклеотидов. Синтез олигонуклеотидов осуществлялся на приборе Dr. Oligo 768XLc (Biolytic, США) с использованием синтетических планшетов Biosomma емкостью 2 нмоль на лунку. В качестве носителя использовалось пористое стекло с порами размером 1000 Å с универсальным линкером Glen UnySupport 1000 (N-Метил-сукцинимидо[3,4-b]-7-оксабицикло[2.2.1]гептан-6-(4,4'-диметокситритилокси)-5-сукциноил

алкиламино-CPG). В качестве мономеров использовались четыре классических защищенных ДНК-фосфорамидита: Bz-dA, Bz-dC, iso-Bu-dG и dT (каталожные номера LK2003, LK2004, LK2002, LK2001; LGC Biosearch, КНР).

Цикл синтеза включал в себя стадии снятия защиты (2·60 мкл 3 % трихлоруксусной кислоты в дихлорэтаноле), присоединения (2 раза по 30 экв. избытка в пересчете на 0,05М в MeCN раствора фосфорамидитов), экпирования (Cap Mix A: [80 % ТГФ, 10 % пропионового ангидрида, 10 % пиридина] Cap Mix B: [90 % ТГФ, 10 % 1-метилимидазола]) и окисления (0,02М I₂ в ТГФ/пиридин/вода [70:20:10]).

Последняя DMT-защита снималась вручную и смыв анализировался на предмет оптической плотности. Аммонлиз производился сухим аммиаком под давлением. Затем готовые олигонуклеотиды смывались с носителя дистиллированной водой объемом 150 мкл и смывы собирались в планшеты на 384 лунки. Концентрации определяли по оптической плотности на длинах волн 260/280 нм. Чистота была охарактеризована методом гель-электрофореза (18 % ПААГ, бромистый этидий) и выборочно – методом МАЛДИ (Brucker Ultraflex, матрица – гидроксипиколиновая кислота).

Сборка генных блоков. Олигонуклеотиды пулировались с помощью автоматической платформы Тесан Evo. Выравнивание по концентрациям не проводилось. 2 мкл олигонуклеотидного пула переносилось в 50 мкл реакции полимеразной цепной сборки [8]. Буфер для сборки включал 50 мМ KCl, 2,5 мМ MgSO₄, 5 мМ спермидин, 10 мМ Трис-HCl (pH 8,8), 0,1 % Тритон X-100, 100 мкг/мл БСА, модифицированная ДНК-полимераза Pfu (2 ед. активности). Температурный цикл: 96 °С – 15 с; 57 °С – 20 с, 72 °С – 1 мин; 20 циклов. Далее 2 мкл продукта сборки переносилось в 50 мкл реакционной смеси для амплификации. Буфер для амплификации включал 50 мМ KCl, 2,5 мМ MgSO₄, 10 мМ Трис-HCl (pH 8,8), 0,1 % Тритон X-100, 100 мкг/мл БСА, модифицированная ДНК-полимераза Pfu (2 ед. активности).

Гомологичная рекомбинация *in vitro*. Реакция гомологичной рекомбинации *in vitro* проводилась в буфере, содержащем 67 мМ глицина, 5 мМ MgCl₂, 1 мМ АТФ, 1 мМ ДТТ, 0,2 мМ каждого дНТФ, 1 мкл препарата экзонуклеазы из фага лямбда (Exo), модифицированная ДНК-полимераза Pfu (2 ед. активности), pH 9,3. Смесь инкубировалась при 40 °С 5 мин, затем при 55 °С 2 ч.

Сборка крупных фрагментов ДНК в клетках *Saccharomyces cerevisiae*. Трансформация *S. cerevisiae* осуществлялась по методу [9] с изменениями. Вектор pRS426 линейаризовался и нарабатывался с помощью ПЦР. Смесь из линейаризованного вектора pRS426 и линейных фрагментов для вставки использовалась для трансформации химически компетентных клеток *S. cerevisiae* BY4741. Клетки выращивали в среде YPD сутки. Затем культуру разбавляли в

50 раз средой YPD и подращивали до оптической плотности OD₆₀₀ 0,5. К осадку клеток *S. cerevisiae* добавляли 240 мкл 50 % PEG-4000, 18 мкл 2М ацетата лития и до 50 мкл смеси ДНК. Клетки инкубировали при 42 °С 20 мин. Затем клетки осаждали и высеивали на чашки с селективной средой без урацила (CM –URA) и инкубировали при 30 °С трое суток.

Крупные колонии высевали на жидкую среду без урацила (CM –URA) и инкубировали на качалке при 30 °С сутки. Затем клетки осаждали центрифугированием 5000 gcf 5 мин. Осадок промывали 1 мл 100 мМ Трис pH 8,5. Клетки осаждали и ресуспендировали в буфере для лизиса клеточной стенки: 1 мл 10 мМ Трис pH 7,5, 2 мкл бета-меркаптоэтанола, 2 мкл препарата зимолиазы. Клетки инкубировали 1 час при 37 °С. Клетки осаждали центрифугированием 5000 gcf 5 мин. Осадок ресуспендировали в буфере для лизиса: 400 мкл 10 мМ Трис pH 7,5 и 100 мкл 10 % SDS. Клетки инкубировали 20 мин при 65 °С. Затем добавляли 300 мкл 9М ацетата аммония и инкубировали 30 мин на льду. Образцы центрифугировали при 16000 gcf 5 мин. Супернатант отбирали и добавляли 750 мкл хлороформа. Образцы центрифугировали при 16000 gcf 5 мин. Верхнюю фазу отбирали и добавляли равный объем смеси изопропанола и 0,1 % 3М ацетата аммония. Образцы инкубировали на –80 °С 30 мин. Образцы центрифугировали при 16000 gcf 15 мин. Осадки промывали 80 % этанолом и растворяли в 50 мкл деионизированной воды. Собранную вставку амплифицировали ПЦР с модифицированной ДНК-полимеразой Pfu.

Сборка полного генома вибриофага N4 гомологичной рекомбинацией *in vitro*. Фрагменты генома вибриофага N4 сшивались методом гомологичной рекомбинации *in vitro*. Фрагменты смешивались между собой эквимольно, по 700 нг в реакцию. Амплификация продукта сшивки проводилась с использованием набора WGA Display («ДНК-дисплей», Россия) в соответствии с протоколом производителя. Кратко: к 1,5 мкл смеси после реакции гомологичной рекомбинации *in vitro* добавляли 10 мкл 2,5x Master mix и 2 мкл SD-полимеразы. Реакцию проводили по программе: 92 °С – 2 мин, затем 6 циклов 92 °С – 40 с, 30 °С – 2 мин, 68 °С – 5 мин, затем 18 циклов 92 °С – 30 с, 62 °С – 1,5 мин, 68 °С – 5 мин, затем инкубация 68 °С – 5 мин.

Трансформация и культивирование *V. cholerae*. Трансформацию *V. cholerae* проводили как описано в [10] с изменениями. Клетки ночной культуры *V. cholerae* O1 M818 биовара Эль Тор засеивались в 3 мл среды LB и культивировались при 37 °С в условиях интенсивной аэрации до достижения оптической плотности 0,7–0,8. Культура отмывалась 4 раза по 800 мкл 2 мМ раствором CaCl₂ и ресуспендировалась в 50 мкл 0,5 М раствора сахарозы. Для трансформации использовался 1 мкл образца фаговой ДНК. Электропорация проводилась на приборе Gene Pulser Xcell (Bio-Rad, США) при 2,5 кВ, 25 мкФ, 200 Ом. После электропорации к суспензии клеток

добавляли 300 мкл среды SOC и переносили в пробирки на 1,5 мл. Культуру инкубировали 1,5 ч на качалке при 37 °C и 200 об/мин.

После этого проводили определение наличия успешно собравшихся вирионных частиц по методу Грациа. Для этого в пробирки с 0,7 % питательным агаром, расплавленным на водяной бане и остуженным до температуры 45 °C, добавляли культуру *V. cholerae* O1 M818 после электропорации. Содержимое пробирок перемешивали и выливали вторым слоем в чашки Петри с 1,5 % агаром. После застывания среды чашки с посевом инкубировали при 37 °C 18–24 ч [11].

После получения зон просветления каждую негативную колонию (бляшку) вырезали из агара и эмульгировали в 0,1–0,3 мл бульона Хоттингера. К полученному материалу добавляли 0,5 мл компетентной бульонной бактериальной культуры, чувствительной к фагу. Содержимое пробирок перемешивали и выливали вторым слоем в чашки Петри с 1,5 % агаром. После застывания среды чашки с посевом инкубировали при 37 °C 18–24 ч. Данная методика позволила сохранить максимально возможное количество фагового материала для последующего пассажа на компетентной культуре *V. cholerae* M818 O1 биовара Эль Тор.

Секвенирование содержимого бляшки. Агар, содержащий частицы вирионов в зоне просветления на газоне *V. cholerae* M818, эмульгировали в бульоне Хоттингера, центрифугировали, выдерживали 30 мин с хлороформом в соотношении 1:10. Затем отбирали надосадочную жидкость. ДНК осаждали добавлением 1 объема изопропанола и 10 % объема 3М ацетата натрия (pH 5,2). Выделенный препарат подвергли полногеномной амплификации с использованием набора WGA Display («ДНК-дисплей», Россия) в соответствии с протоколом производителя.

Секвенирование проводилось на приборе MGI DNBSEQ G-400 с набором PE150 (парноконцевые прочтения по 150 нт). Библиотеку для секвенирования приготавливали в соответствии с протоколом производителя. В результате получено 18 726 492 качественных прочтения (88,73 % от общего числа). Таксономическая классификация прочтений проводилась с помощью Kraken2. Затем проводилась *de novo* сборка контигов. После этого контиги, классифицированные Kraken2 как относящиеся к вибриофагу N4, картировались на референсный геном.

Результаты и обсуждение

Разбиение генома вибриофага N4 на олигонуклеотиды. Размер опубликованного генома вибриофага N4 [7] составляет 38497 п.о. Для синтеза была выбрана последовательность генома этого вибриофага, так как для него показана широкая специфичность к *V. cholerae* биовара Эль Тор, а его геномная последовательность качественно проаннотирована. Вибриофаг N4 относится к группе T7-подобных бак-

териофагов. Как было показано ранее, репликация геномной ДНК (гДНК) T7-подобных бактериофагов протекает как минимум на начальных стадиях в линейной форме [12]. Вилка репликации движется от одного края гДНК к другому. При репликации важную роль играют терминальные повторы на концах линейной гДНК фага. Анализ частот встречаемости к-меров в геноме вибриофага N4 выявил наличие зон повторов в начале и в конце опубликованной последовательности вида STATCATCAAGA. В результате получено два варианта дизайна синтетического генома вибриофага N4: непосредственно как он опубликован и с добавлением участка размером 300 п.о. с повторами с конца геномной последовательности в ее начало. Таким образом, во втором варианте зона повторов была продублирована в начале и в конце гДНК. В дальнейшем эффективность репликации (т.е. число бляшек и способность расти в следующих пассажах) второго варианта оказалась существенно выше.

Разбиение целевой последовательности на генные блоки и олигонуклеотиды является одним из ключевых шагов в процессе синтеза ДНК. В настоящей работе для данной цели разработано программное обеспечение в виде дополнительного модуля к программе BAC-browser [13], созданной нами ранее. Алгоритм разбиения работает иерархически. Вначале происходит разбиение последовательности на генные блоки – фрагменты ДНК, перекрывающиеся по краям и удобные для ферментативного синтеза *in vitro*. Затем происходит разбиение генных блоков на олигонуклеотиды. Алгоритм позволяет вводить бреши между перекрывающимися олигонуклеотидами. Введение брешей, с одной стороны, позволяет экономить на синтезе олигонуклеотидов. С другой стороны, за счет брешей можно обходить участки, малоприспособленные для высокоспецифичного отжига олигонуклеотидов.

Дизайн зон отжига олигонуклеотидов происходит с использованием алгоритма термодинамического выравнивания, т.е. значение dG образования дуплекса для всех зон отжига подбирается максимально близким друг к другу. Такой подход позволяет эффективно отсекал неспецифические дуплексы в сложной смеси из нескольких десятков олигонуклеотидов с помощью подбора температуры плавления. Дизайн праймеров для амплификации и клонирования генных блоков происходит автоматически. В настоящей работе использовано разбиение на генные блоки по 1500–2000 п.о. и олигонуклеотиды со средней длиной порядка 60 нуклеотидов (длина перекрывающихся концов 24±5 нт, размер бреши – до 10 нт). Средняя длина блока в 1500 п.о. выбрана для удобства секвенирования по Сэнгеру. В целом такой размер является средним для генного блока. Аналогичная длина генного блока (1400 п.о.) была применена при синтезе искусственного минимального генома микоплазмы [14]. Платформа Codex BioXP использует генные блоки размером 350–1800 п.о. [15]. В результате геном вибриофага

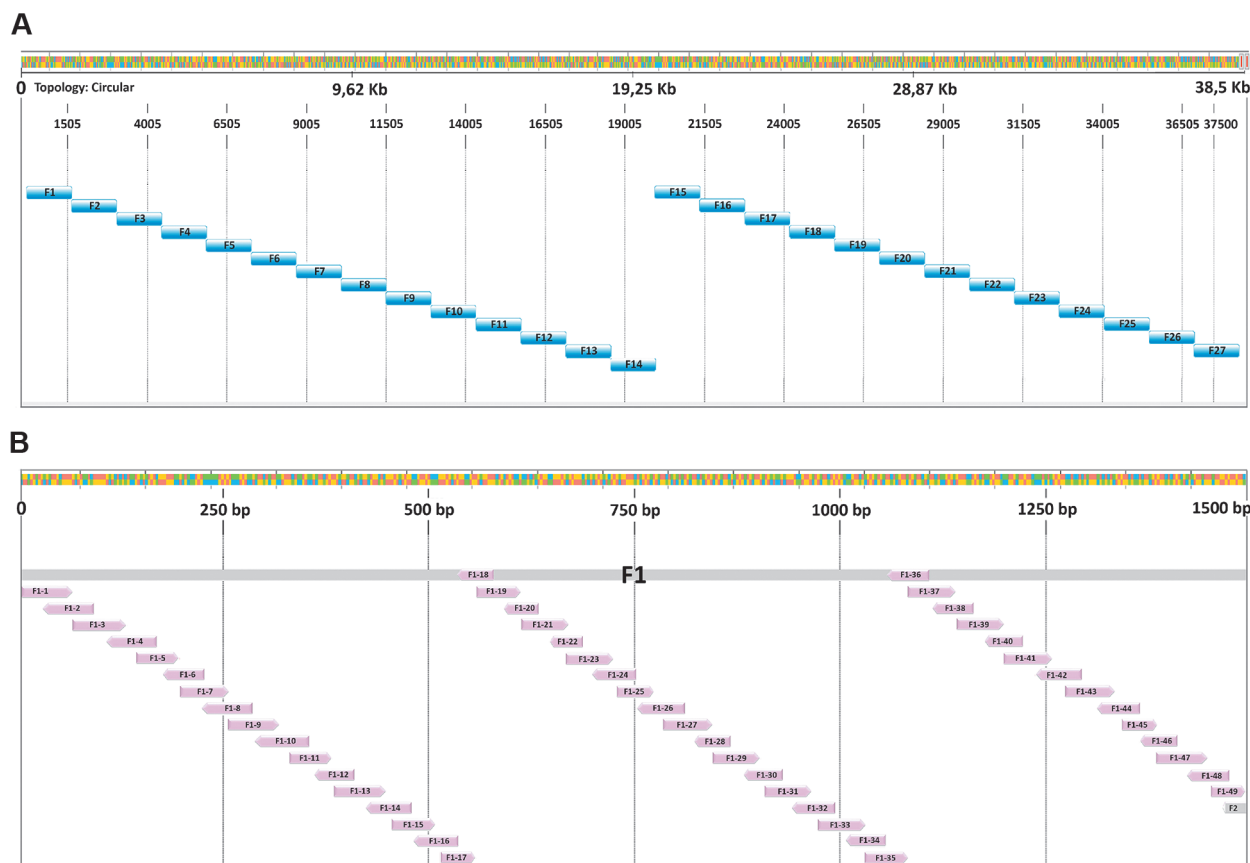


Рис. 1. Дизайн генных блоков для синтетической сборки вибриофага N4. Референсный геном бактериофага визуализирован на верхней полосе:

A – 27 перекрывающихся генных блоков, визуализированных голубыми прямоугольниками, каждый из которых собирается из синтетических олигонуклеотидов; B – разбивка на олигонуклеотиды одного из генных блоков (первого): олигонуклеотиды визуализированы розовыми стрелками; генный блок – серым прямоугольником

Fig. 1. The design of gene blocks for synthetic assemblage of N4 vibriophage genome; reference genome is shown on the upper lane:

A – 27 overlapping gene blocks shown as blue rectangles, each is assembled from the synthetic oligonucleotides; B – the design of oligonucleotides for gene blocks (block 1 as an example): oligonucleotides are shown as magenta arrows; gene block is shown as gray rectangle

N4 был разбит на 27 генных блоков (рис. 1). Всего для синтеза полного генома вибриофага N4 использовалось 1308 олигонуклеотидов. Количество олигонуклеотидов в одном блоке варьировалось от 42 до 74 (в среднем 48 шт).

Синтез генных блоков проводился методом полимеразной цепной сборки [8]. Для этого синтетические олигонуклеотиды для каждого генного блока объединялись в один пул. Для пулирования олигонуклеотидов было разработано программное обеспечение, дополняющее ПО Tescan Evo. Созданное ПО позволяет сконструировать скрипт для пулирования олигонуклеотидов автоматически в графическом интерфейсе за счет сопряжения с дизайном олигонуклеотидов в VAC-browser.

Для полимеразной цепной сборки нами в НИИ СБМ создан фермент – модифицированная ДНК-полимераза из *Pyrococcus furiosus*, отличающаяся повышенной процессивностью и точностью [8]. Полимеразная цепная сборка проходила в два этапа: 1) пул олигонуклеотидов достраивался с использованием высокоточной ДНК-полимеразы без добавления праймеров; 2) достроенный пул ис-

пользовался в качестве матрицы для амплификации целевого продукта с праймерами. Полученные генные блоки (рис. 2, A, B) клонировались по одному в вектор pTZ57 с помощью гомологичной рекомбинации *in vitro*. Зона гомологии с вектором составляла 20 п.о. и вносилась в генные блоки с помощью праймеров на этапе амплификации. Линейная плазмида pTZ57 нарабатывалась с помощью ПЦР. Зоны гомологии были стандартизированы для всех блоков и автоматически закладывались в праймеры для каждого генного блока на этапе разбиения. Плазмиды, содержащие вставку генного блока, секвенировались по Сэнгеру с фланкирующих праймеров M13F и M13R для поиска корректных сборок.

Сборка фрагментов ДНК по 7–10 тыс. п.о. в дрожжах. Сборка крупных фрагментов генома вибриофага N4 проводилась с помощью гомологичной рекомбинации в клетках *S. cerevisiae* BY4741 [16]. Корректно собранные на предыдущем этапе генные блоки амплифицировались с соответствующих плазмид. Затем генные блоки пулировались по 5–7 штук и использовались для трансформации *S. cerevisiae* вместе с линейным вектором pRS426. Линеаризация

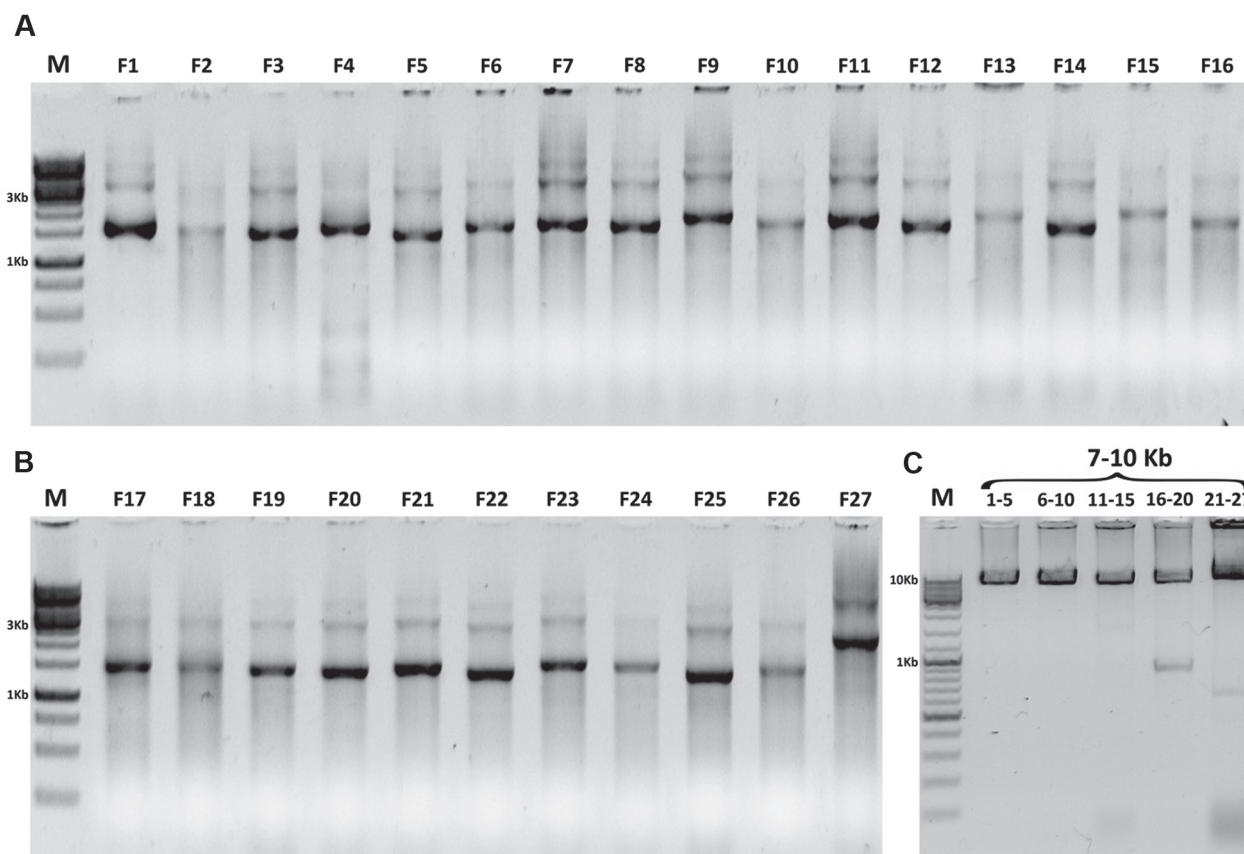


Рис. 2. Синтезированные фрагменты генома вибриофага N4:

A, B – генные блоки, собранные из синтетических олигонуклеотидов. Маркер GeneRuller 1Kb (Thermo Fisher); C – крупные фрагменты генома вибриофага N4 (7–10 тыс. п.о.), собранные из генных блоков. Маркер GeneRuller Mix (Thermo Fisher)

Fig. 2. Agarose electrophoresis of the synthesized gene blocks 1–27 of synthetic vibriophage N4 genome:

A, B – gene blocks assembled from synthetic oligonucleotides. Marker GeneRuller 1Kb (Thermo Fisher); C – second-order gene blocks of 7–10 Kb.p. assembled from 1500 b.p. gene blocks. Marker GeneRuller Mix (Thermo Fisher)

и наработка вектора pRS426 проводились с помощью ПЦР. Зоны гомологии были стандартизованы как для pTZ57, так и для pRS426. В результате получены блоки размером от 7 до 10 тыс. п.о. (рис. 2, C). Полученные генные сборки верифицировались с помощью нанопорового секвенирования.

Сборка полноразмерной гДНК вибриофага N4 *in vitro*. Одним из принципов, положенных нами в основу дизайна фаговых геномов, является принцип конструктора, дающий возможность оперативного изменения части синтетического бактериофагового генома, например кодирующие аппарат распознавания и прикрепления к хозяину. Для реализации этого принципа был разработан метод сборки крупных фрагментов ДНК с помощью гомологичной рекомбинации *in vitro*. Полученные блоки объединены с помощью созданной нами системы гомологичной рекомбинации *in vitro* и амплифицированы с помощью мезофильной SD-полимеразы (рис. 3, A).

Принцип сборки гомологичной рекомбинации *in vitro* основан на получении липких концов путем частичного гидролиза дцДНК экзонуклеазой (5'-3' или 3'-5'). Полученные липкие концы могут гибридизоваться друг с другом при наличии гомологии. Затем бреши могут репарироваться с помощью

ДНК-полимеразы и ДНК-лигазы *in vitro* или *in vivo*. Первый вариант такого метода был предложен D.G. Gibson *et al.* в ходе получения первого синтетического генома бактерии *Mycoplasma mycoides* [16]. Метод Гибсона предполагает использование трех ферментов: 5'-3'-экзонуклеазы фага лямбда, высокоточной термофильной ДНК-полимеразы и термофильной ДНК-лигазы (Taq-лигазы). Метод Гибсона сейчас коммерциализован компанией NEB в виде набора NEBuilder. К настоящему времени предложен ряд вариаций метода: TEDA [17], SENAX [18] и др. Было предложено использовать другие экзонуклеазы, в том числе с 3'-5'-активностью, а также отказаться от использования ДНК-лигазы и ДНК-полимеразной активностей. В этом случае починка брешей осуществляется непосредственно в клетках-реципиентах генетической конструкции.

В работе мы применили вариацию метода гомологичной рекомбинации *in vitro* с использованием ферментов и реакционных буферов, производимых в НИИ СБМ: 5'-3'-экзонуклеазы из фага λ (Exo) и высокоточной ДНК-полимеразы (модифицированная Pfu-полимераза).

Трансформация клеток *V. cholerae* синтетической геномной ДНК вибриофага N4. Для транс-

формации использовался штамм *V. cholerae* M818 O1 биовара Эль Тор (выделен в Балаково в 1970 г). Он относится к типичным штаммам биовара Эль Тор, вызвавшим текущую (седьмую) пандемию холеры. Штамм M818 несет генетические маркеры типичного Эль Тор: гены холерного токсина *ctxAB3* и токсин-корегулируемых пилей адгезии *tcpAEltor*. Штамм выбран в качестве модельного, так как относится к типичным, в соответствии со специфичностью тестируемых фаговых конструкций. Кроме того, данный штамм не содержит фага N4 или ему подобных и лишен большинства известных антифаговых систем [19]. В силу этого фаговая конструкция не может быть элиминирована из-за проявления свойства поверхностного исключения. У штаммов биовара Эль Тор отсутствует CRISPR-Cas-система, что исключает возможность разрушения фаговой конструкции этим путем. Синтетическая геномная ДНК вибриофага N4 была доставлена в клетки *V. cholerae* M818 O1 биовара Эль Тор с помощью электропорации. После чего определяли наличие успешно собранных вирионных частиц по методу Грация. В результате наблюдалось образование зон просветления (литических бляшек, рис. 3, В–Н). Полученные вирионные частицы сохраняли литические свойства в двух последовательных пассажах на компетентной культуре *V. cholerae* M818 O1 биовара Эль Тор.

Секвенирование содержимого литической бляшки. Содержимое одной из литических бляшек было подвергнуто высокопроизводительному секвенированию на приборе DNBSEQ G-400.

Полученные прочтения анализировались как метагеномный образец. Прочтения классифицировались с помощью программного обеспечения Kraken2 [20] (рис. 4, А, В). В результате в образце 42 % пришлось на ДНК человека (*Haplorhini*), 32 % – *V. cholerae*, 13 % – *Acinetobacter baumannii*, 2 % – *Staphylococcus sciuri*, 0,8 % – на вирусы. Из 0,8 % вирусных прочтений 99 % пришлось на вибриофаг N4. Средняя глубина секвенирования геномов вибриофага N4 и *V. cholerae* составила 1075 и 434 прочтения на нуклеотид соответственно. Далее прочтения, относящиеся к вибриофагу N4, были использованы для сборки *de novo*. В результате референсный геном вибриофага N4 был покрыт на 78,7 % (рис. 4, С). При картировании прочтений на полную последовательность генома вибриофага N4 без предварительной сборки покрытие составило 86,3 %. Мы предполагаем, что пробелы в покрытии являются следствием особенностей пробоподготовки и секвенирования образца. В частности, это может быть следствием неравномерности полногеномной амплификации, а также недостаточности глубины покрытия.

Геномы бактериофагов можно разделить на несколько размерных классов: геномы «малого» размера – порядка 5–7 тыс. п.о., геномы «среднего» размера – 30–40 тыс. п.о. и геномы «большого» размера – 100–200 тыс. п.о. (согласно базе данных ENA). К бактериофагам с геномом «малого» размера относится такой классический объект синтетической биологии, как φX174 [4]. Синтез таких геномов наиболее прост, так как весь геном умещается в одну сборку

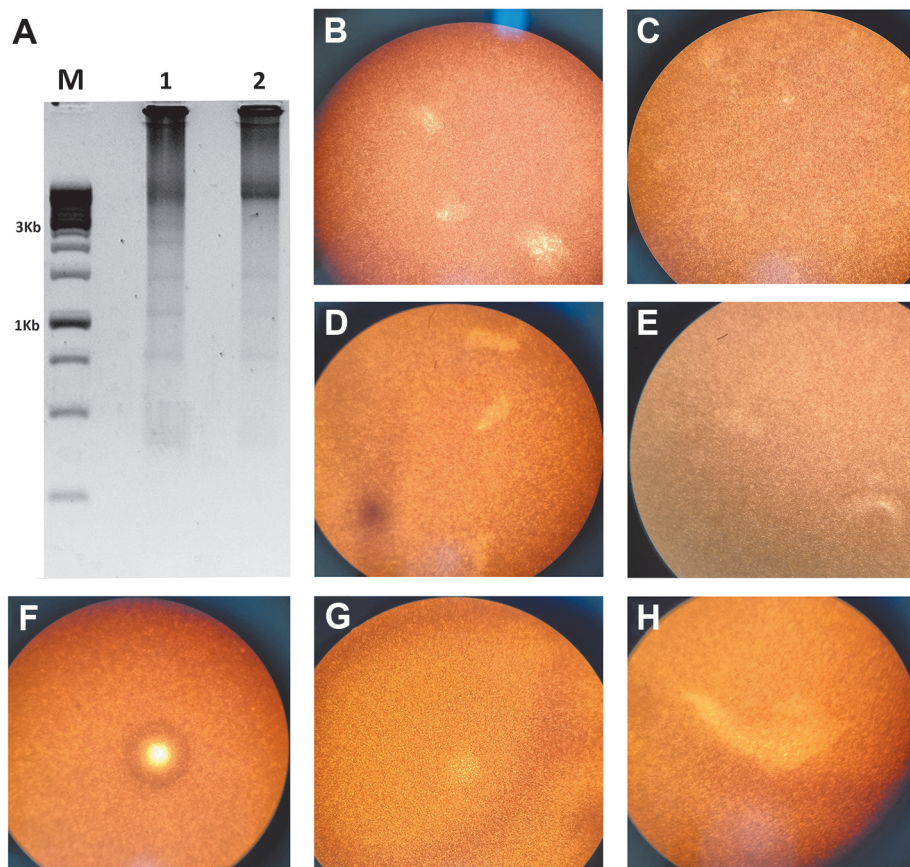


Рис. 3. Литический эффект синтетического вибриофага N4 на клетки *V. cholerae*:

А – полногеномная амплификация фаговой ДНК после сшивки с помощью системы *in vitro* гомологичной рекомбинации. Маркер GeneRuler 1Kb (Thermo Fisher); В – Н – литические бляшки, на газоне *V. cholerae*, наблюдаемые после трансформации клеток синтетической фаговой ДНК

Fig. 3. Lytic effect of synthetic vibriophage N4 on *V. cholerae* cells:

А – whole genome amplification after *in vitro* homologous recombination assembly of synthetic N4 bacteriophage genome; В – Н – lytic plaques on a lawn of *V. cholerae*, observed after transformation of cells with synthetic phage DNA

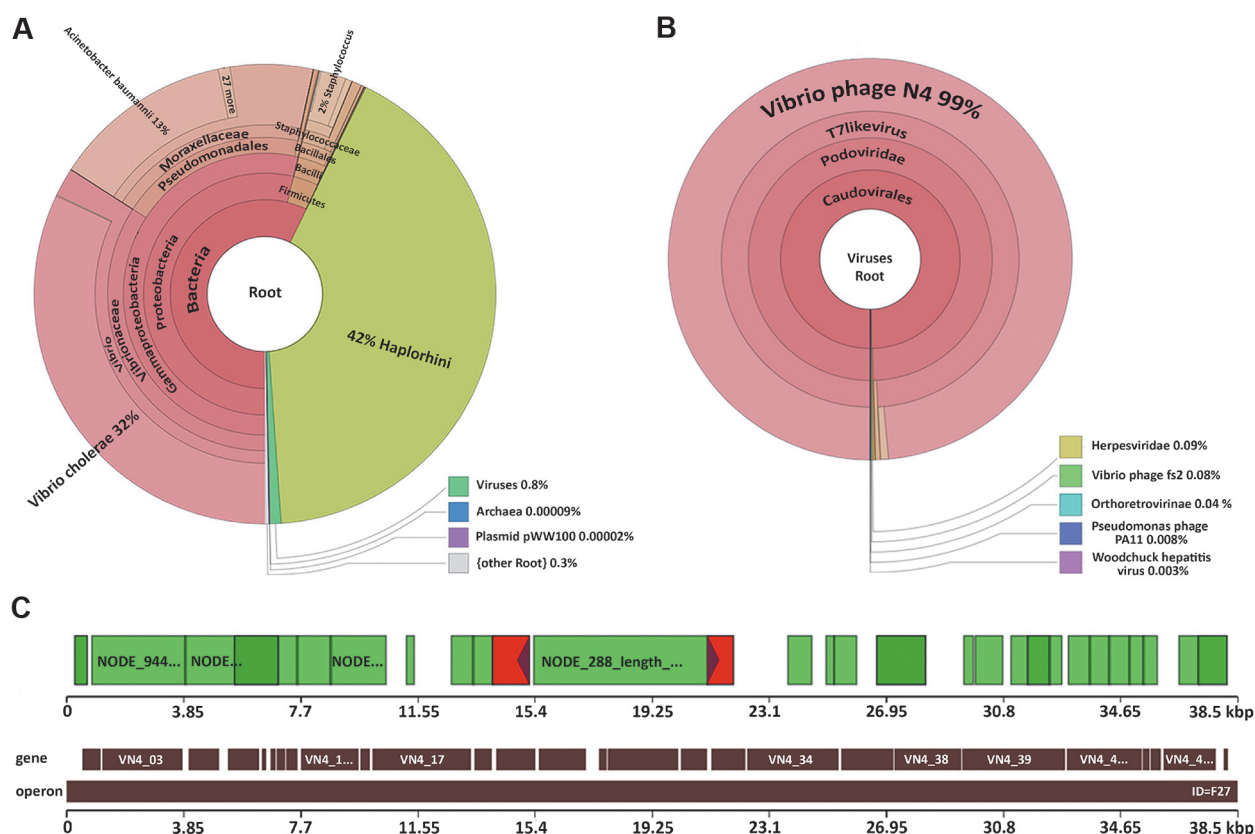


Рис. 4. Секвенирование содержимого литической бляшки:

A – классификация прочтений в образце бляшки с помощью программного обеспечения Kraken2; *B* – классификация прочтений, интерпретированных на предыдущем этапе как вирусные (группа Viruses 0,8 %); *C* – покрытие прочтениями вибриофага N4 референсной последовательности его генома: зеленым и красным показано покрытие; коричневым – аннотация геномной последовательности

Fig. 4. Sequencing of the contents of the lytic plaque:

A – classification of the reads from the lytic plaque sample using Kraken2 software; *B* – classification of reads interpreted at the previous stage as viral (Viruses 0.8% group); *C* – coverage of the genome reference sequence by vibriophage N4 reads from the sample: green and red colors show coverage; brown color – genomic sequence annotation

из нескольких генных блоков (3–5 шт.). Сборка такого размера может осуществляться из генных блоков непосредственно ПЦР, минуя стадии клонирования в вектор и секвенирования вставок [4]. Правильные последовательности отбираются затем естественным отбором после доставки в клетки хозяина, т.е. сборки с ошибками, в отличие от корректных сборок, реплицируются менее эффективно или вообще не реплицируются. Такой подход также позволяет избежать токсичности фаговых последовательностей для клеток, реплицирующих векторы с промежуточными сборками, например *Escherichia coli*. К настоящему времени получен ряд синтетических бактериофагов с геномами «малого» размерного класса [21, 22]. Геном вибриофага N4, синтезированный в рамках настоящей работы, относится к «среднему» размерному классу. Это требует промежуточного клонирования и верификации собираемой последовательности, а также технологии сборки, клонирования и хранения последовательностей более крупного размера.

Получение синтетических бактериофагов не сводится к получению их синтетических геномов по опубликованным данным или компьютерному предсказанию. Не менее важен метод «оживления» полученной конструкции в клетке. В связи с этим

проблемой для «оживления» вибриофага N4 стала структура его ориджина репликации. Репликация T7-подобных фагов, к которым относится вибриофаг N4, происходит в линейной форме, по крайней мере на ранних этапах инфекционного процесса [12]. Первоначальная версия синтетического генома повторяла опубликованную последовательность [7]. После доставки такой ДНК в клетки *V. cholerae* наблюдались редкие события образования литических бляшек, при дальнейшем пересеве наблюдалось образование только одной бляшки в одном из пересевов (т.е. фаг не пересевался). В предполагаемом ориджине репликации нами обнаружены повторы вида STATCATCAAGA. Далее дополнительная область размером 300 п.о. с конца опубликованной последовательности, содержащая обнаруженные повторы, была добавлена к предполагаемому ориджину репликации в ее начало. Такая мера позволила провести два пересева синтетического вибриофага. Мы предполагаем, что дальнейшая доработка структуры ориджина репликации может существенно улучшить стабильность получаемого вибриофага. Таким образом, можно заключить, что предлагаемый нами метод может быть использован для получения синтетических вибриофагов.

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

Финансирование. Работа финансировалась по заданию Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в рамках темы «Создание искусственных клеточных систем» (регистрационный номер 1022040800170-3-1.6.23).

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории мультиомиксных исследований НИИ СБМ А.С. Сперанской, А.В. Лукиной-Гронской, Е.В. Корнеевко, И.К. Чудинову, О.В. Фёдорову за помощь в секвенировании и олигонуклеотидном синтезе, А.В. Летарову за помощь в анализе структуры концевых повторов.

Список литературы

1. WHO Report. Cholera – Global situation. 2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON437>.
2. Аноприенко А.О., Тюрин А.В., Гаевская Н.Е., Погожова М.П. Создание экспериментального профилактического препарата на основе холерных бактериофагов. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии имени Ю.А. Овчинникова*. 2020; 16(3):10–3.
3. Погожова М.П., Гаевская Н.Е., Водопьянов А.С., Писанов Р.В., Аноприенко А.О., Романова Л.В., Тюрин А.В. Биологические свойства и генетическая характеристика экспериментальных диагностических бактериофагов *Vibrio cholerae*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2021; 98(3):290–7. DOI: 10.36233/0372-9311-39.
4. Smith H.O., Hutchison C.A. 3rd, Pfannkuch C., Venter J.C. Generating a synthetic genome by whole genome assembly: ϕ X174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2003; 100(26):15440–5. DOI: 10.1073/pnas.2237126100.
5. Lartigue C., Vashee S., Algire M.A., Chuang R.-Y., Benders G.A., Ma L., Noskov V.N., Denisova E.A., Gibson D.G., Assad-Garcia N., Alperovich N., Thomas D.W., Merryman C., Hutchison C.A. 3rd, Smith H.O., Venter J.C., Glass J.I. Creating bacterial strains from genomes that have been cloned and engineered in yeast. *Science*. 2009; 325(5948):1693–6. DOI: 10.1126/science.1173759.
6. Cheng L., Deng Z., Tao H., Song W., Xing B., Liu W., Kong L., Yuan S., Ma Y., Wu Y., Huang X., Peng Y., Wong N.K., Liu Y., Wang Y., Shen Y., Li J., Xiao M. Harnessing stepping-stone hosts to engineer, select, and reboot synthetic bacteriophages in one pot. *Cell Rep. Methods*. 2022; 2(5):100217. DOI: 10.1016/j.crmeth.2022.100217.
7. Das M., Nandy R.K., Bhowmick T.S., Yamasaki S., Ghosh A., Nair G.B., Sarkar B.L. *Vibrio cholerae* typing phage N4: genome sequence and its relatedness to T7 viral supergroup. *Intervirology*. 2012; 55(3):185–93. DOI: 10.1159/000323525.
8. Семашко Т.А., Фисун Г.Ю., Цой Е.А., Харрасов Д.Р., Чудинов И.К., Евсютина Д.В., Шевелёв Г.Ю., Говорун В.М. Современные подходы к *de novo* синтезу протяженных фрагментов ДНК: сборка широкого репертуара последовательностей. *Acta Naturae*. 2024; 16(1).
9. Ito H., Fukuda Y., Murata K., Kimura A. Transformation of intact yeast cells treated with alkali cations. *J. Bacteriol.* 1983; 153(1):163–8. DOI: 10.1128/jb.153.1.163-168.1983.
10. Gonzales M.F., Brooks T., Pukatzki S.U., Provenzano D. Rapid protocol for preparation of electrocompetent *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae*. *J. Vis. Exp.* 2013; (80):6–11. DOI: 10.3791/50684.
11. Литусов Н.В. Бактериофаги: иллюстрированное учебное пособие. Екатеринбург: УГМА; 2012. 38 с.
12. Tamanoi F., Saito H., Richardson C.C. Physical mapping of primary and secondary origins of bacteriophage T7 DNA replication. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1980; 77(5):2656–60. DOI: 10.1073/pnas.77.5.2656.
13. Garanina I.A., Fisunov G.Y., Govorun V.M. BAC-BROWSER: The tool for visualization and analysis of prokaryotic genomes. *Front. Microbiol.* 2018; 9:2827. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02827.
14. Hutchison C.A. 3rd, Chuang R.Y., Noskov V.N., Assad-Garcia N., Deerinc T.J., Ellisman M.H., Gill J., Kannan K., Karas B.J., Ma L., Pelletier J.F., Qi Z.Q., Richter R.A., Strychalski E.A., Sun L., Suzuki Y., Tsvetanova B., Wise K.S., Smith H.O., Glass J.I., Merryman C., Gibson D.G., Venter J.C. Design and synthesis of a minimal bacterial genome. *Science*. 2016; 351(6280):aad6253. DOI: 10.1126/science.aad6253.
15. BioXp™ 3200 System: User's Guide. No. 40010. P. 1–25.
16. Gibson D.G., Glass J.I., Lartigue C., Noskov V.N., Chuang R.Y., Algire M.A., Benders G.A., Montague M.G., Ma L., Moodie M.M., Merryman C., Vashee S., Krishnakumar R., Assad-Garcia N., Andrews-Pfannkuch C., Denisova E.A., Young L., Qi Z.Q., Segall-Shapiro T.H., Calvey C.H., Parmar P.P., Hutchison C.A. 3rd, Smith H.O., Venter J.C. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*. 2010; 329(5987):52–6. DOI: 10.1126/science.1190719.
17. Xia Y., Li K., Li J., Wang T., Gu L., Xun L. T5 exonuclease-dependent assembly offers a low-cost method for efficient cloning and site-directed mutagenesis. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(3):e15. DOI: 10.1093/nar/gky1169.
18. Dao V.L., Chan S., Zhang J., Ngo R.K.J., Poh C.L. Single 3'-exonuclease-based multifragment DNA assembly method (SENAX). *Sci. Rep.* 2022; 12(1):4004. DOI: 10.1038/s41598-022-07878-x.
19. Заднова С.П., Плеханов Н.А., Спирина А.Ю., Челдышова Н.Б. Анализ антифаговых систем в штаммах *Vibrio cholerae* O1 биовара Эль Тор. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНИСО*. 2023; 31(11):94–100. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-11-94-100.
20. Wood D.E., Lu J., Langmead B. Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome Biol.* 2019; 20(1):257. DOI: 10.1186/s13059-019-1891-0.
21. Liu Y., Han Y., Huang W., Duan Y., Mou L., Jiang Z., Fa P., Xie J., Diao R., Chen Y., Ye Y., Yang R., Chen J., Sun X., Li Z., Tang A., Gui Y., Cai Z. Whole-genome synthesis and characterization of viable S13-like bacteriophages. *PLoS One*. 2012; 7(7):e41124.
22. Yang R., Han Y., Ye Y., Liu Y., Jiang Z., Gui Y., Cai Z. Chemical synthesis of bacteriophage G4. *PLoS One*. 2011; 6(11):e27062. DOI: 10.1371/journal.pone.0027062.

References

1. WHO Report. Cholera – Global situation. 2023. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON437>.
2. Anoprienko A.O., Tyurina A.V., Gaevskaya N.E., Pogozhova M.P. [Creation of an experimental prophylactic drug based on cholera bacteriophages]. *Vestnik Biotechnologii i Fiziko-Khimicheskoy Biologii imeni Yu.A. Ovchinnikova* [Bulletin of Biotechnology and Physical and Chemical Biology named after Yu.A. Ovchinnikov]. 2020; 16(3):10–3.
3. Pogozhova M.P., Gaevskaya 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 bacteriophages of *Vibrio cholerae*]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2021; 98(3):290–7. DOI: 10.36233/0372-9311-39.
4. Smith H.O., Hutchison C.A. 3rd, Pfannkuch C., Venter J.C. Generating a synthetic genome by whole genome assembly: ϕ X174 bacteriophage from synthetic oligonucleotides. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2003; 100(26):15440–5. DOI: 10.1073/pnas.2237126100.
5. Lartigue C., Vashee S., Algire M.A., Chuang R.-Y., Benders G.A., Ma L., Noskov V.N., Denisova E.A., Gibson D.G., Assad-Garcia N., Alperovich N., Thomas D.W., Merryman C., Hutchison C.A. 3rd, Smith H.O., Venter J.C., Glass J.I. Creating bacterial strains from genomes that have been cloned and engineered in yeast. *Science*. 2009; 325(5948):1693–6. DOI: 10.1126/science.1173759.
6. Cheng L., Deng Z., Tao H., Song W., Xing B., Liu W., Kong L., Yuan S., Ma Y., Wu Y., Huang X., Peng Y., Wong N.K., Liu Y., Wang Y., Shen Y., Li J., Xiao M. Harnessing stepping-stone hosts to engineer, select, and reboot synthetic bacteriophages in one pot. *Cell Rep. Methods*. 2022; 2(5):100217. DOI: 10.1016/j.crmeth.2022.100217.
7. Das M., Nandy R.K., Bhowmick T.S., Yamasaki S., Ghosh A., Nair G.B., Sarkar B.L. *Vibrio cholerae* typing phage N4: genome sequence and its relatedness to T7 viral supergroup. *Intervirology*. 2012; 55(3):185–93. DOI: 10.1159/000323525.
8. Semashko T.A., Fisunov G.Y., Tsoi E.A., Kharrasov D.R., Chudinov I.K., Evsyutina D.V., Shevelev G.Yu., Govorun V.M. [Modern approaches to *de novo* synthesis of extended DNA fragments: assembly of a wide repertoire of sequences]. *Acta Naturae*. 2024; 16(1).
9. Ito H., Fukuda Y., Murata K., Kimura A. Transformation of intact yeast cells treated with alkali cations. *J. Bacteriol.* 1983; 153(1):163–8. DOI: 10.1128/jb.153.1.163-168.1983.
10. Gonzales M.F., Brooks T., Pukatzki S.U., Provenzano D. Rapid protocol for preparation of electrocompetent *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae*. *J. Vis. Exp.* 2013; (80):6–11. DOI: 10.3791/50684.
11. Litusov N.V. [Bacteriophages: an Illustrated Textbook]. Yekaterinburg: Ural State Medical Academy; 2012. 38 p.
12. Tamanoi F., Saito H., Richardson C.C. Physical mapping of primary and secondary origins of bacteriophage T7 DNA replica-

tion. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1980; 77(5):2656–60. DOI: 10.1073/pnas.77.5.2656.

13. Garanina I.A., Fisunov G.Y., Govorun V.M. BAC-BROWSER: The tool for visualization and analysis of prokaryotic genomes. *Front. Microbiol.* 2018; 9:2827. DOI: 10.3389/fmicb.2018.02827.

14. Hutchison C.A. 3rd, Chuang R.Y., Noskov V.N., Assad-Garcia N., Deerinck T.J., Ellisman M.H., Gill J., Kannan K., Karas B.J., Ma L., Pelletier J.F., Qi Z.Q., Richter R.A., Strychalski E.A., Sun L., Suzuki Y., Tsvetanova B., Wise K.S., Smith H.O., Glass J.I., Merryman C., Gibson D.G., Venter J.C. Design and synthesis of a minimal bacterial genome. *Science*. 2016; 351(6280):aad6253. DOI: 10.1126/science.aad6253.

15. BioXp™ 3200 System: User's Guide. No. 40010. P. 1–25.

16. Gibson D.G., Glass J.I., Lartigue C., Noskov V.N., Chuang R.Y., Algire M.A., Benders G.A., Montague M.G., Ma L., Moodie M.M., Merryman C., Vashee S., Krishnakumar R., Assad-Garcia N., Andrews-Pfannkoch C., Denisova E.A., Young L., Qi Z.Q., Segall-Shapiro T.H., Calvey C.H., Parmar P.P., Hutchison C.A. 3rd, Smith H.O., Venter J.C. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*. 2010; 329(5987):52–6. DOI: 10.1126/science.1190719.

17. Xia Y., Li K., Li J., Wang T., Gu L., Xun L. T5 exonuclease-dependent assembly offers a low-cost method for efficient cloning and site-directed mutagenesis. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(3):e15. DOI: 10.1093/nar/gky1169.

18. Dao V.L., Chan S., Zhang J., Ngo R.K.J., Poh C.L. Single 3'-exonuclease-based multifragment DNA assembly method (SENAX). *Sci. Rep.* 2022; 12(1):4004. DOI: 10.1038/s41598-022-07878-x.

19. Zadnova S.P., Plekhanov N.A., Spirina A.Yu., Cheldyshova N.B. [Analysis of anti-phage systems in *Vibrio cholerae* O1 biovar El Tor strains]. *Zdorovie Naseleniya i Sreda Obitaniya [Public*

Health and Life Environment – PHLE]. 2023; 31(11):94–100. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-11-94-100.

20. Wood D.E., Lu J., Langmead B. Improved metagenomic analysis with Kraken 2. *Genome Biol.* 2019; 20(1):257. DOI: 10.1186/s13059-019-1891-0.

21. Liu Y., Han Y., Huang W., Duan Y., Mou L., Jiang Z., Fa P., Xie J., Diao R., Chen Y., Ye Y., Yang R., Chen J., Sun X., Li Z., Tang A., Gui Y., Cai Z. Whole-genome synthesis and characterization of viable S13-like bacteriophages. *PLoS One*. 2012; 7(7):e41124.

22. Yang R., Han Y., Ye Y., Liu Y., Jiang Z., Gui Y., Cai Z. Chemical synthesis of bacteriophage G4. *PLoS One*. 2011; 6(11):e27062. DOI: 10.1371/journal.pone.0027062.

Authors:

Fisunov G.Yu., Semashko T.A., Evsyutina D.V., Tsoy E.A., Kharrasov D.R., Govorun V.M. Research Institute of Systems Biology and Medicine. 18, Nauchny driveway, Moscow, 117246, Russian Federation. E-mail: info@sysbiomed.ru.

Gumayunova K.S., Tuchkov I.V., Nikiforov K.A., Rybal'chenko D.A., Kuttyrev V.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Фисунов Г.Ю., Семашко Т.А., Евсютина Д.В., Цой Е.А., Харрасов Д.Р., Говорун В.М. Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины. Российская Федерация, 117246, Москва, Научный проезд, 18. E-mail: info@sysbiomed.ru.

Гумаюнова К.С., Тучков И.В., Никифоров К.А., Рыбальченко Д.А., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-192-195

УДК 616.98:579.842.23

Р.Р. Салихов, Е.М. Кузнецова, О.А. Волох

Оценка адсорбционной активности бактериальных клеток на модели *Yersinia pseudotuberculosis*

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

В настоящее время в ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора осуществляется выпуск диагностических иммуноглобулинов, используемых в лабораторной диагностике возбудителя чумы. Одним из важных этапов получения данной категории препаратов является процесс адсорбции и удаления перекрестно реагирующих антител для повышения специфичности препарата. С этой целью используются инактивированные клетки штаммов *Yersinia pseudotuberculosis*. **Цель работы** – оценка возможности применения иммунохимических методов для анализа адсорбционных свойств бактериальных клеток, с последующим анализом влияния условий культивирования, способа культивирования, варианта используемого штамма на адсорбционные свойства бактериальных клеток. **Материалы и методы.** Культивирование проводили на плотной и жидкой питательных средах, инактивацию клеток проводили путем температурного и химического воздействия. Оценка адсорбционной активности осуществляли методами иммуноблоттинга и ингибирующего иммуноферментного анализа. Статистическую обработку результатов проводили с применением двухфакторного дисперсионного анализа. **Результаты и обсуждение.** Показана применимость методов иммуноблоттинга и ингибирующего ИФА для качественной и количественной оценки адсорбционных свойств бактериальных клеток. Установлено, что на адсорбционные свойства бактериальных клеток влияет способ инактивации и внесение субстратной подкормки, способ культивирования не оказывает воздействия на адсорбционные свойства клеток.

Ключевые слова: иммуноглобулины диагностические чумные, *Yersinia pseudotuberculosis*, адсорбция перекрестно реагирующих антител, ингибирующий иммуноферментный анализ.

Корреспондирующий автор: Салихов Руслан Римович, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Салихов Р.Р., Кузнецова Е.М., Волох О.А. Оценка адсорбционной активности бактериальных клеток на модели *Yersinia pseudotuberculosis*. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; 1:192–195. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-192-195
Поступила 11.12.2023. Принята к публ. 19.12.2023.

R.R. Salikhov, E.M. Kuznetsova, O.A. Volokh

Assessment of the Adsorption Activity of Bacterial Cells Using *Yersinia pseudotuberculosis* Model

Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

Abstract. Currently, the Russian Anti-Plague Institute “Microbe” produces diagnostic immunoglobulins used in laboratory diagnostics of plague pathogen. One of the important stages in obtaining this category of drugs is the process of adsorption and removal of cross-reacting antibodies to increase the specificity of the drug. For this purpose, inactivated cells of *Yersinia pseudotuberculosis* strains are used. **The aim** of the work was to assess the possibility of using immunochemical methods to analyze the adsorption properties of bacterial cells, followed by an assessment of the impact of cultivation method and conditions, and the variant of the strain used on the adsorption properties of bacterial cells. **Materials and methods.** Cultivation was carried out on solid and liquid nutrient media; cells were inactivated by temperature and chemical exposure. Adsorption activity was assessed using immunoblotting and inhibitory enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical processing of the results was performed using two-factor analysis of variance. **Results and discussion.** The suitability of immunoblotting and inhibitory ELISA methods for qualitative and quantitative assessment of the adsorption properties of bacterial cells has been demonstrated. It has been established that the adsorption properties of bacterial cells are influenced by the method of inactivation and the application of substrate feeding; the method of cultivation does not affect the adsorption properties of cells.

Key words: diagnostic plague immunoglobulins, *Yersinia pseudotuberculosis*, adsorption of cross-reacting antibodies, inhibitory enzyme-linked immunoassay.

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

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

Corresponding author: Ruslan R. Salikhov, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Salikhov R.R., Kuznetsova E.M., Volokh O.A. Assessment of the Adsorption Activity of Bacterial Cells Using *Yersinia pseudotuberculosis* Model. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2024; 1:192–195. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-192-195
Received 11.12.2023. Accepted 19.12.2023.

Salikhov R.R., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4980-4109>
Kuznetsova E.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0441-9269>

Volokh O.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3044-971X>

В ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора в настоящее время выпускают ряд препаратов, используемых для индикации возбудителя на разных этапах лабораторной диагностики чумы. При производстве иммуноглобулинов диагностических чумных одним из важных этапов является процесс адсорбции и удаления перекрестнореагирующих антител, что приводит к увеличению специфичности препарата. Адсорбирующим агентом в этом случае выступают инактивированные клетки штаммов *Yersinia pseudotuberculosis*.

Согласно литературным данным, представители рода *Yersinia* обладают гомологичными белками, которые приводят к перекрестному взаимодействию с неспецифическими антителами иммунных сывороток [1–3]. Подавляющее большинство исследований в данной предметной области направлено на совершенствование получаемых иммунных сывороток. Наряду с этим, перспективным направлением является изучение адсорбционных свойств клеток, применяемых для повышения специфичности действия конечного препарата.

С целью эффективного проведения адсорбции необходимо предварительно провести оценку степени взаимодействия адсорбента и иммунной сыворотки. Для количественной и качественной оценки, согласно литературным данным, возможно использование методов иммуноблоттинга и протеомных микрочипов [1, 3]. Кроме того, перспективным вариантом количественной оценки адсорбционной активности клеток-адсорбентов является ингибирующий иммуноферментный анализ, применяемый в качестве метода контроля свойств получаемых антигенов на некоторых этапах биотехнологических производств [4].

Ранее нами была предложена схема оптимизации условий культивирования штаммов-адсорбентов *Y. pseudotuberculosis* [5]. Наряду с этим, определение адсорбционной активности штаммов-адсорбентов имеет важный практический аспект. В частности, мы предполагаем, что нахождение оптимальных условий культивирования *Y. pseudotuberculosis* и подбор штаммов в перспективе позволят уменьшить затраты на производство диагностического чумного иммуноглобулина и повысить его специфичность без снижения чувствительности.

Целью нашей работы является оценка возможности использования метода иммуноблоттинга и ингибирующего иммуноферментного анализа (ИФА) для количественной и качественной оценки адсорбционных свойств клеток *Y. pseudotuberculosis*, проведение анализа влияния различных штаммов, условий культивирования, методов инактивации клеточной биомассы на адсорбционные свойства штаммов-адсорбентов.

Материалы и методы

В работе использовались штаммы *Y. pseudotuberculosis* 6, 31, 68, 69, 70. В качестве контроль-

ного штамма для оценки адсорбции использовали вакцинный штамм *Y. pestis* EV линии НИИЭГ. Адсорбционные свойства клеток исследовали при взаимодействии с чумной неадсорбированной лошадиной сывороткой, являющейся полуфабрикатом при производстве чумного диагностического иммуноглобулина.

Для оценки влияния способа культивирования на адсорбционные свойства клеток проводили серию культивирований на двух типах сред. В качестве плотной питательной среды использовали агар Хоттингера, pH 7,2. Бульонную культуру получали в условиях шейкера-инкубатора с использованием среды на основе ферментативного гидролизата фибрина с водородным показателем 7,2 и содержанием аминного азота 0,1 %. Проводили 18-часовое шутеллирование при скорости 130 об/мин и температуре 28 °C.

Инактивацию биомассы осуществляли тремя различными способами: первый – путем внесения формалина до конечной концентрации 0,6 % и последующей инкубации в течение 18 ч, второй – путем внесения мертиолята натрия до конечной концентрации 0,01 % и последующей инкубации в течение 30 мин при температуре 56 °C, третий – кипячением в течение 30 мин.

Определение пула перекрестнореагирующих белков проводили с использованием иммуноблоттинга по методу H. Towbin *et al.* [6] с чумной неадсорбированной сывороткой. Белковый профиль клеток микроорганизмов получали с помощью SDS-PAGE по U.K. Laemmli [7] в 12 % разделительном геле. Адсорбционную активность клеток – адсорбентов *Y. pseudotuberculosis* определяли методом ингибирующего иммуноферментного анализа [4].

Оценку влияния факторов на адсорбционную активность клеток производили с помощью использования двухфакторного дисперсионного анализа с повторениями (Two Way ANOVA Test) [8]. В качестве пограничного уровня статистической значимости принимали $p \leq 0,05$. Апостериорный анализ проводили с использованием процедуры Тьюки – Крамера (Tukey HSD test).

Результаты и обсуждение

По интенсивности взаимодействия неадсорбированной чумной сыворотки с клетками штаммов *Y. pseudotuberculosis* и *Y. pestis* EV методом иммуноблоттинга определены перекрестновзаимодействующие белки с молекулярной массой в диапазоне от 10 до 70 кДа, что согласуется с литературными данными [1].

В ходе многофакторного дисперсионного анализа результатов проведенных экспериментов установлено, что внутригрупповая изменчивость не вносила существенного влияния на конечные результаты экспериментов, что, в свою очередь, указывает на достоверность полученных результатов и применимость

метода ингибирующего ИФА для анализа адсорбционной активности клеток штаммов-адсорбентов. Адсорбционная активность клеток *Y. pestis* EV, являющихся иммунизирующим агентом для получения чумной сыворотки, статистически значимо превосходила аналогичный показатель для большинства штаммов *Y. pseudotuberculosis* и в дальнейшей работе принята в качестве положительного контроля.

На следующем этапе проводили оценку влияния физико-химических способов инактивации штаммов-адсорбентов на изменение адсорбционной емкости получаемых клеток. Предполагалось, что некоторые методы воздействия на бактериальную клетку могут оказывать влияние на иммуноактивные комплексы бактериальных клеток. Установлено, что применяемый вариант инактивации влияет на адсорбционную активность клетки. После температурного воздействия (100 °C в течение 30 мин) адсорбционная активность клеток была статистически ниже (14,2±2,3 %), чем аналогичный показатель при инактивировании формалином (28,5±5,5 %) и мертиолятом натрия (20,3±4,0 %), статистически значимая разница при инактивировании последними двумя вариантами не обнаружена. Более низкий показатель адсорбции после температурного воздействия на клетки-адсорбенты, чем при использовании химических способов инактивирования, по всей видимости, объясняется денатурирующими процессами, происходящими в структурах клетки при воздействии высокой температуры. В ходе дальнейшего исследования использовался вариант инактивации формалином.

На следующем этапе изучали влияние способа культивирования клеток на их адсорбционную активность. Установлено, что культивирование как на плотной, так и на жидкой питательных средах не оказывало статистически значимого влияния на количество перекрестно реагирующих антител адсорбируемых клетками гетерологичных штаммов.

Ранее нами было показано увеличение выхода биомассы для штаммов *Y. pseudotuberculosis* при внесении в культуральную жидкость углеводных субстратных подкормок: глюкозы и галактозы [5]. В ходе проведенных экспериментов установлено, что при внесении в культуральную жидкость указанных моносахаров адсорбционная активность клеток составила (40,6±3,1) % для глюкозы, (41,6±2,3) % для галактозы, что статистически значимо превосходит адсорбционную активность клеток, полученных без добавления субстратных подкормок.

В ходе работы установлено, что штаммы *Y. pseudotuberculosis* 31 и 70 в большинстве случаев несколько превосходят остальные штаммы (*Y. pseudotuberculosis* 6, 68, 69) по сорбционной активности. Коэффициенты адсорбции составили (36,7±6,2), (40,7±6,4), (47,3±5,9), (41,6±4,6), (31,5±5,4) % для штаммов *Y. pseudotuberculosis* 6, 68, 31, 70, 69 соответственно.

Таким образом, в ходе проведенного исследования определены группы белков, принадлежа-

щие клеткам штаммов *Y. pestis* EV линии НИИЭГ и *Y. pseudotuberculosis*, ответственные за перекрестное взаимодействие с антителами чумной неадсорбированной сыворотки. Проведена апробация метода ингибирующего ИФА для количественного определения адсорбционной активности штаммов *Y. pseudotuberculosis*. Установлено, что вариант инактивирования путем нагрева снижает адсорбционную активность клеток, химические варианты инактивации (формалин, мертиолят натрия) являются более щадящими. Показано, что способ культивирования штаммов *Y. pseudotuberculosis* не влияет на адсорбционную активность их клеток. Отмечено увеличение адсорбционной активности клеток, полученных при культивировании с внесением субстратных подкормок в виде глюкозы или галактозы.

В ходе дальнейшей работы с использованием методов иммуноблоттинга и ингибирующего ИФА, с последующим многомерным анализом данных, будет проведен скрининг штаммов *Y. pseudotuberculosis* из Государственной коллекции патогенных бактерий института «Микроб», перспективных в качестве адсорбентов при получении диагностических иммуноглобулинов.

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. Khushiramani R., Tuteja U., Shukla J., Batra H.V. Characterization of outer membrane proteins of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* strains isolated from India. *Indian J. Exp. Biol.* 2004; 42(5):508–14.
2. Chen Y., Duan R., Li X., Li K., Liang J., Liu C., Qiu H., Xiao Y., Jing H., Wang X. Homology analysis and cross-immunogenicity of OmpA from pathogenic *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia pestis*. *Mol. Immunol.* 2015; 68(2 Pt. A):290–9. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.09.016.
3. Keasey S.L., Schmid K.E., Lee M.S., Meegan J., Tomas P., Minto M., Tikhonov A.P., Schweitzer B., Ulrich R.G. Extensive antibody cross-reactivity among infectious gram-negative bacteria revealed by proteome microarray analysis. *Mol. Cell. Proteomics.* 2009; 8(5):924–35. DOI: 10.1074/mcp.M800213-MCP200.
4. Sharma N., Hanif S., Upadhyay D., Chhikara M.K. Inhibition ELISA as a putative tool for the identification and quantification of meningococcal A and X polysaccharides at various stages of vaccine development. *J. Immunol. Methods.* 2019; 473:112634. DOI: 10.1016/j.jim.2019.112634.
5. Салихов Р.Р., Борисова С.В., Авдеева Н.Г., Самохвалова Ю.И., Волох О.А. Оптимизация условий культивирования *Yersinia pseudotuberculosis* в процессе получения клеточной массы. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2021; 4:137–42. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-137-142.
6. Towbin H., Staehelin T., Gordon J. Electroforetic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1979; 76(9):4350–4. DOI: 10.1073/pnas.76.9.4350.
7. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature.* 1970; 227(5259):680–5. DOI: 10.1038/227680a0.
8. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников. М.: Физматлит; 2006. 816 с.

References

1. Khushiramani R., Tuteja U., Shukla J., Batra H.V. Characterization of outer membrane proteins of *Yersinia pestis* and *Yersinia*

pseudotuberculosis strains isolated from India. *Indian J. Exp. Biol.* 2004; 42(5):508–14.

2. Chen Y., Duan R., Li X., Li K., Liang J., Liu C., Qiu H., Xiao Y., Jing H., Wang X. Homology analysis and cross-immunogenicity of OmpA from pathogenic *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis* and *Yersinia pestis*. *Mol. Immunol.* 2015; 68(2 Pt. A):290–9. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.09.016.

3. Keasey S.L., Schmid K.E., Lee M.S., Meegan J., Tomas P., Minto M., Tikhonov A.P., Schweitzer B., Ulrich R.G. Extensive antibody cross-reactivity among infectious gram-negative bacteria revealed by proteome microarray analysis. *Mol. Cell. Proteomics.* 2009; 8(5):924–35. DOI: 10.1074/mcp.M800213-MCP200.

4. Sharma N., Hanif S., Upadhyay D., Chhikara M.K. Inhibition ELISA as a putative tool for the identification and quantification of meningococcal A and X polysaccharides at various stages of vaccine development. *J. Immunol. Methods.* 2019; 473:112634. DOI: 10.1016/j.jim.2019.112634.

5. Salikhov R.R., Borisova S.V., Avdeeva N.G., Samokhvalova Yu.I., Volokh O.A. [Optimization of the conditions for cultivation of *Yersinia pseudotuberculosis* in the process of obtaining cell mass]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; (4):137–42. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-137-142.

6. Towbin H., Staehelin T., Gordon J. Electroforetic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1979; 76(9):4350–4. DOI: 10.1073/pnas.76.9.4350.

7. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature.* 1970; 227(5259):680–5. DOI: 10.1038/227680a0.

8. Kobzar’ A.I. [Applied Mathematical Statistics. For Engineers and Scientists]. Moscow: “Fizmatlit”; 2006. 816 p.

Authors:

Salikhov R.R., Kuznetsova E.M., Volokh O.A. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Салихов Р.Р., Кузнецова Е.М., Волох О.А. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

К юбилею Владимира Петровича Топоркова

22 марта 2024 г. исполнилось 80 лет одному из старейших сотрудников института «Микроб» – главному научному сотруднику Владимиру Петровичу Топоркову, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, известному ученому-эпидемиологу.

В.П. Топорков внес большой вклад в совершенствование научно-методических основ эпидемиологического надзора, разработку новых принципов санитарной охраны территории и методологию их реализации. На этапе обсуждения странами – членами ВОЗ новых медико-санитарных правил Владимир Петрович выполнил большой объем работы по формулировке предложений, изменений и дополнений в этот важный документ со стороны Российской Федерации. В последующем им разработана методология имплементации Международных медико-санитарных правил (2005 г.) в Российской Федерации.

В.П. Топорков является одним из создателей инновационной технологии реагирования на чрезвычайные ситуации санитарно-эпидемиологического характера и научно обоснованной модели обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия при проведении массовых мероприятий с международным участием. При его непосредственном участии сформировано новое научное направление в эпидемиологии – концепция широкого формата биологической безопасности.

В настоящее время Владимир Петрович занимается изучением эпидемиологических закономер-



ностей возникновения и развития пандемий опасных инфекционных болезней, таких как грипп «испанка» и новая коронавирусная инфекция.

Помимо существенного вклада в развитие теоретических основ эпидемиологии, В.П. Топорков на протяжении многих лет участвовал в борьбе со вспышками опасных инфекционных болезней и их расследовании, профилактике и ликвидации санитарно-эпидемических последствий стихийных бедствий. Свой большой опыт и знания он охотно передает новым поколениям эпидемиологов. Владимир Петрович – автор около 250 научных

публикаций, в том числе 16 монографий и руководств, многих нормативно-методических документов федерального и межгосударственного уровня.

На протяжении 18 лет В.П. Топорков был секретарем Координационного совета по проблемам санитарной охраны территорий государств – участников Содружества Независимых Государств от завоза и распространения особо опасных инфекционных болезней. Он внес существенный вклад в работу этого важного органа: разработку и внедрение ряда межгосударственных программ, подготовку и проведение 14 заседаний Координационного совета и научно-практических конференций с участием стран СНГ.

Редакционная коллегия и редакционный совет научно-практического журнала «Проблемы особо опасных инфекций» поздравляют Владимира Петровича Топоркова и желают ему крепкого здоровья, благополучия и творческого долголетия.

Памяти Юрия Михайловича Федорова

24 марта 2024 г. на 82-м году жизни после болезни скончался Федоров Юрий Михайлович – эпидемиолог, доктор медицинских наук, большую часть своей более чем полувековой профессиональной деятельности посвятивший системе противочумных учреждений, являющейся неотъемлемой составляющей государственной санитарно-эпидемиологической службы страны.

В послужном списке Ю.М. Федорова – работа в Центральном аппарате Минздрава СССР, в Центральном аппарате Роспотребнадзора, участие в профильных комитетах Всемирной организации здравоохранения, выполнение ответственных заданий в Армении, в горячих точках Северного Кавказа, участие в расследовании вспышек особо опасных инфекционных болезней. Юрий Михайлович – соавтор солидного ряда нормативно-методических документов федерального уровня, практических руководств и монографий, научно-практических публикаций. В последние годы трудовой деятельности работал в Противочумном центре в должности заместителя директора, врача эпидемиологического отдела.

Особого внимания заслуживает педагогическая деятельность Юрия Михайловича, профессора по кафедре эпидемиологии, делившего богатейшими знаниями и большим практическим опытом не с одним поколением молодых врачей-эпидемиологов учреждений здравоохранения и госсанэпидслужбы,



специалистов противочумных учреждений.

Глубокие научные знания, большой практический опыт и весомый вклад в обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения страны снискали глубокое уважение и признание коллег.

Многолетний плодотворный труд Ю.М. Федорова отмечен государственной наградой – медалью «В ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина», ведомственными наградами Минздрава России, Роспотребнадзора, медалью «За заслуги перед отечественным здраво-

охранением».

Юрий Михайлович в период работы в Центральном аппарате Роспотребнадзора уделял существенное внимание деятельности института «Микроб», оказывал консультативно-методическую помощь, был участником многих научно-практических мероприятий.

Ушел из жизни энергичный, эрудированный, жизнерадостный, жизнелюбивый, добрый и отзывчивый человек. Таким останется в нашей памяти Юрий Михайлович Федоров.

Коллектив Российского противочумного института «Микроб», редакционная коллегия и редакционный совет журнала «Проблемы особо опасных инфекций» выражают глубокие соболезнования семье и близким Юрия Михайловича Федорова, его друзьям и коллегам.

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 приводятся 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 граф, 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.