

ПРОБЛЕМЫ ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Научно-практический журнал

Выходит четыре раза в год

Основан в 1968 году

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

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

Выпуск 2

2025

САРАТОВ

**Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 29448**
Стоимость подписки – от 1566,0 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

Редакторы:
Е.Ю. Лапикова, В.В. Россошанская
Технический редактор *Т.К. Меркулова*
Перевод на английский
А.П. Ножкиной, Т.Б. Караваевой

Проблемы особо опасных инфекций.
2025. Вып. 2. 194 с.

Подписано в печать 24.06..2025
Дата выхода в свет 27.06.2025
Формат 60×84 1/8
Бумага мелованная
Печать офсетная
Усл. печ. л. 22,6
Заказ № 3263-25

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, 2025

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 (Оболенск, 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)
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,
иностраннный 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)
Щербакова С.А., докт. биол. наук (Саратов, Россия)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

Горбунов В.А., канд. мед. наук, доцент (Минск, Беларусь)
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

2025, Issue 2

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

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

Editor-in-Chief: *Kutyrev V.V.*, Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS

Editorial Council

Abdikarimov S.T., Doctor of Medical Science, Associate Professor (Bishkek, Kyrgyzstan)

Akimkin V.G., Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS (Moscow, Russia)

Balakhonov S.V., Doctor of Medical Science, Professor (Irkutsk, Russia)

Bondarev V.P., Doctor of Medical Science, Professor (Moscow, Russia)

Borisevich S.V., Doctor of Biological Science, Professor, Member of the RAS (Sergiev Possad, Russia)

Gintsburg A.L., Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS (Moscow, Russia)

Dyatlov I.A., Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS (Obolensk, Russia)

Kulichenko A.N., Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS (Stavropol, Russia)

Lvov D.K., Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS (Moscow, Russia)

Maleev V.V., Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS (Moscow, Russia)

Motin V.L., Ph. D., Professor (Galveston, USA)

Onishchenko G.G., Doctor of Medical Science, Professor, Member of the RAS (Moscow, Russia)

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)

Gorbunov V.A., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Minsk, Belarus)

Guliy O.I., Doctor of Biological Science (Saratov, Russia)

Eroshenko G.A., Doctor of Biological Science (Saratov, Russia)

Zharnikova I.V., Doctor of Biological Science (Stavropol, Russia)

Karpunina L.V., Doctor of Biological Science, Professor (Saratov, Russia)

Kras'ko A.G., Ph. D., Associate Professor (Minsk, Belarus)

Kruglikov V.D., Doctor of Medical Science (Rostov-on-Don, Russia)

Maletskaya O.V., Doctor of Medical Science, Professor (Stavropol, Russia)

Meka-Mechenko T.V., Doctor of Medical Science (Almaty, Kazakhstan)

Mikero A.N., Doctor of Biological Science (Saratov, Russia)

Pen'evskaya N.A., Doctor of Medical Science, Associate Professor (Omsk, Russia)

Popov N.V., Doctor of Biological Science, Professor (Saratov, Russia)

Sayapina L.V., Doctor of Medical Science (Moscow, Russia)

Smirnova N.I., Doctor of Biological Science, Professor (Saratov, Russia)

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>

Обзоры

Ботвинкин А.Д., Зарва И.Д., Мельников А.В., Никитина А.А., Чернявский В.Ф. Бешенство в Якутии: прошлое, настоящее и ближайшие перспективы 6

Иванова А.В., Савицкая Т.А., Магерамов Ш.В., Нейштадт Я.А., Трифонов В.А., Решетникова И.Д., Исаева Г.Ш., Хусайнова Р.М., Салихова Д.М., Транквилевский Д.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальное состояние проблемы в Российской Федерации и оценка эпидемиологических рисков на 2025 год 17

Пономаренко Д.Г., Кондратьева Ю.В., Ефременко Д.В., Скударева О.Н., Транквилевский Д.В., Хачатурова А.А., Деригуз Т.В., Брянцева Е.П., Толмачева А.С., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Костюченко М.В., Тембай Т.В., Семенко О.В., Манин Е.А., Малецкая О.В., Куличенко А.Н. Заболеваемость бруцеллезом в России: анализ ситуации, нерешенные проблемы и новые угрозы 29

Рудакова С.А., Теслова О.Е., Муталинова Н.Е., Рудаков Н.В., Пенъевская Н.А., Кузьменко Ю.Ф., Транквилевский Д.В. Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010–2024 гг. и прогноз на 2025 г. 39

Рязанова А.Г., Герасименко Д.К., Головинская Т.М., Скударева О.Н., Логвин Ф.В., Семенова О.В., Аксенова Л.Ю., Еременко Е.И., Печковский Г.А., Олейникова К.А., Никитина А.В., Куличенко А.Н. Обзор ситуации по сибирской язве в 2024 г. в мире, прогноз на 2025 г. в Российской Федерации 47

Топорков В.П., Гражданов А.К., Куклев В.Е., Бугоркова С.А., Матросов А.Н. О модели пандемии болезни X, требующей приоритетного подхода при обеспечении биологической безопасности 56

Оригинальные статьи

Баймова Р.Р., Рябико Е.Г., Гречишкина Д.И., Кармоков И.А., Халилов Э.С., Лызенко И.С., Лунина Г.А., Останкова Ю.В., Токаревич Н.К., Желтакова И.Р., Чмырь И.А. Выявление и генотипирование патогенных лептоспир, циркулирующих среди грызунов на территории Санкт-Петербурга 72

Дубянский В.М., Герасименко Е.В., Котенев Е.С. Некоторые погодно-климатические причины межэпизоотического периода в Центрально-Кавказском высокогорном природном очаге чумы 79

Евсеева В.В., Титарева Г.М., Бахтеева И.В., Кравченко Т.Б., Борзилов А.И., Комбарова Т.И., Миронова Р.И., Красавина Н.Ю., Базарова Г.Х., Рождественский Е.Н., Тимофеев В.С. Сравнительная жизнеспособность *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* и subsp. *holarctica* в условиях *in vivo* и *in vitro* 86

Захарова И.Б., Чирсков П.Р., Тетерятникова Н.Н., Топорков А.В. Филогенетические связи штамма *B. mallei*, вызвавшего в 2023 г. вспышку сапа лошадей в Забайкальском крае 95

Reviews

Botvinkin A.D., Zarva I.D., Mel'nikov A.V., Nikitina A.A., Chernyavsky V.F. Rabies in Yakutia: Past, Present and Near-Term Prospects 6

Ivanova A.V., Savitskaya T.A., Magerramov Sh.V., Neishtadt Ya.A., Trifonov V.A., Reshetnikova I.D., Isaeva G.Sh., Khusainova R.M., Salikhova D.M., Trankvilevsky D.V. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Current State of the Issue in the Russian Federation and Assessment of Epidemiological Risks for 2025 17

Ponomarenko D.G., Kondrat'eva Yu.V., Efremenko D.V., Skudareva O.N., Trankvilevsky D.V., Khachaturova A.A., Deriguz T.V., Bryantseva E.P., Tolmacheva A.S., Logvinenko O.V., Rakitina E.L., Kostyuchenko M.V., Tembai T.V., Semenko O.V., Manin E.A., Maletskaya O.V., Kulichenko A.N. Brucellosis Incidence in Russia: Situation Analysis, Unresolved Problems and New Threats 29

Rudakova S.A., Teslova O.E., Mutalino N.E., Rudakov N.V., Pen'evskaya N.A., Kuz'menko Yu.F., Trankvilevsky D.V. Review of the Epidemiological Situation on Ixodidae Tick-Borne Borrelioses in the Russian Federation in 2010–2024 and Forecast for 2025 39

Ryazanova A.G., Gerasimenko D.K., Golovinskaya T.M., Skudareva O.N., Logvin F.V., Semenova O.V., Aksanova L.Yu., Eremenko E.I., Pechkovsky G.A., Oleynikova K.A., Nikitina A.V., Kulichenko A.N. The Review of the Situation on Anthrax in 2024 in the World, the Forecast for 2025 in the Russian Federation 47

Toporkov V.P., Grazhdanov A.K., Kuklev V.E., Bugorkova S.A., Matrosov A.N. Regarding the Model of a Disease X Pandemic Requiring a Higher Priority in Ensuring Biological Safety 56

Original articles

Baimova R.R., Riabiko E.G., Grechishkina D.I., Karmokov I.A., Khalilov E.S., Lyzenko I.S., Lunina G.A., Ostankova Yu.V., Tokarevich N.K., Zheltakova I.R., Chmyr I.A. Identification and Genotyping of Pathogenic *Leptospira* Circulating among Rodents in the City of St. Petersburg 72

Dubyansky V.M., Gerasimenko E.V., Kotenev E.S. Some Weather and Climatic Factors of the Inter-Epizootic Period in the Central-Caucasian High Mountain Natural Focus of Plague 79

Evseeva V.V., Titareva G.M., Bakhteeva I.V., Kravchenko T.B., Borzilov A.I., Kombarova T.I., Mironova R.I., Krasavina N.Yu., Bazarova G.Kh., Rozhdestvensky E.N., Timofeev V.S. Comparative Viability of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* and subsp. *holarctica* under *in vivo* and *in vitro* Conditions 86

Zakharova I.B., Chirskov P.R., Teteryatnikova N.N., Toporkov A.V. Phylogenetic Relationships of the *B. mallei* Strain that Caused the 2023 Equine Glanders Outbreak in the Trans-Baikal Territory 95

Касьян Ж.А., Le Thi Lan Anh, Шарова И.Н., Поршаков А.М., Зырянова А.Г., Чумачкова Е.А., Михеева Е.А., Vo Viet Cuong, Luong Thi Mo, Катышев А.Д., Катышев С.Д., Краснов Я.М., Сеничкина А.М. Изучение циркуляции возбудителей лептоспироза в различных регионах Вьетнама

Кузнецов А.А., Козулина И.Г., Чекашов В.Н., Нурмагамбетова Л.Б., Гражданов А.К., Сараев Ф.А., Бамматов Д.М., Григорьев М.П., Трусова Т.А., Матросов А.Н., Магеррамов Ш.В., Попов Н.В., Карнаухов И.Г., Топорков В.П., Щербакова С.А. Дифференциация южной части трансграничного Волго-Уральского песчаного природного очага чумы по кратности эпизоотических проявлений методом круговой экстраполяции

Кузнецова Е.М., Борисова С.В., Волох О.А., Германчук В.Г., Никифоров А.К. Оценка диагностической значимости кроличьих поликлональных антител к комплексным антигенам внешних мембран и секретируемым стресс-белкам *Francisella tularensis*

Малюкова Т.А., Гордеева М.В., Сазанова Е.В., Шмелькова Т.П., Растунцева Е.В., Чеховская Г.В., Девдариани З.Л. Совершенствование профилактических (противоэпидемических) мероприятий для снижения биориска при обучении работам с ПБА I-II групп

Нарышкина Е.А., Осина Н.А., Катышев С.Д., Краснов Я.М., Шарапова Н.А., Федоров А.В., Катышев А.Д., Ляшова О.Ю., Осин А.В., Девдариани З.Л., Щербакова С.А. Встречаемость у природных штаммов туляремийного микроба генетических детерминант, ассоциированных с аттенуацией

Нейштадт Я.А., Магеррамов Ш.В., Марцоха К.С., Попов Н.В., Куклев Е.В. Опыт применения имитационной модели при анализе и прогнозировании эпизоотических проявлений в компьютерной симуляции очага чумы

Писаренко С.В., Ковалев Д.А., Бобрышева О.В., Сафонова Н.С., Жиров А.М., Шапак Н.А., Семенова О.В., Куличенко А.Н. Филогеографический анализ штаммов сибирезвонного микроба, выделенных в Центральном федеральном округе в 2023 г.

Савельев Д.А., Блох А.И., Рудаков Н.В. Совершенствование методологических подходов к выбору стратегии и тактики профилактики клещевых трансмиссивных инфекций на основе риск-ориентированной дифференциации территорий на муниципальном уровне

Сергутин Д.А., Плеханов Н.А., Челдышова Н.Б., Осин А.В., Щелканова Е.Ю., Федоров А.В., Краснов Я.М., Заднова С.П. Изучение устойчивости нетоксигенных штаммов *Vibrio cholerae* O1 биовара Эль Тор, с разной структурой антифаговых систем, к литическому действию холерного диагностического бактериофага эльтор

Хаметова А.П., Пичурина Н.Л., Забашта М.В. Районирование Ростовской области по степени потенциальной опасности инфицирования населения возбудителями иксодовых клещевых боррелиозов

К 80-летию Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.

Генералов С.В. Научная и образовательная деятельность института «Микроб» в годы Великой Отечественной войны

Памяти коллеги

Мотин В.Л., Кутырев В.В. В память о Роберте Робинсоне Брубейкере (1933–2025)

Kas'yan Zh.A., Le Thi Lan Anh, Sharova I.N., Porshakov A.M., Zyryanova A.G., Chumachkova E.A., Mikheeva E.A., Vo Viet Cuong, Luong Thi Mo, Katyshev A.D., Katyshev S.D., Krasnov Ya.M., Senichkina A.M. Study of Circulation of Leptospirosis Pathogens in Different Regions of Vietnam

Kuznetsov A.A., Kozulina I.G., Chekashov V.N., Nurmagambetova L.B., Grazhdanov A.K., Saraev F.A., Bammатов D.M., Grigor'ev M.P., Trusova T.A., Matrosov A.N., Magerramov Sh.V., Popov N.V., Karnaukhov I.G., Toporkov V.P., Shcherbakova S.A. Differentiation of the Southern Part of the Transboundary Volga-Ural Sandy Natural Plague Focus by the Frequency of Epizootic Manifestations Using Circular Extrapolation

Kuznetsova E.M., Borisova S.V., Volokh O.A., Germanchuk V.G., Nikiforov A.K. Assessment of the Diagnostic Significance of Rabbit Polyclonal Antibodies to Complex Antigens of Outer Membranes and Secreted Stress Proteins of *Francisella tularensis*

Malyukova T.A., Gordeeva M.V., Sazanova E.V., Shmel'kova T.P., Rastuntseva E.V., Chekhovskaya G.V., Devdariani Z.L. Improving Preventive (Anti-Epidemic) Measures to Reduce Biorisks while Training to Handle PBA of Pathogenicity Groups I-II

Naryshkina E.A., Osina N.A., Katyshev S.D., Krasnov Ya.M., Sharapova N.A., Fedorov A.V., Katyshev A.D., Lyashova O.Yu., Osin A.V., Devdariani Z.L., Shcherbakova S.A. Occurrence of Genetic Determinants Associated with Attenuation in Wild-Type Strains of the Tularemia Microbe

Neishtadt Ya.A., Magerramov Sh.V., Martsokha K.S., Popov N.V., Kuklev E.V. Applying Agent Model for Analysis and Forecasting of Epizootic Manifestations in Computer-Generated Simulation of a Natural Plague Focus

Pisarenko S.V., Kovalev D.A., Bobrysheva O.V., Safonova N.S., Zhiron A.M., Shapakov N.A., Semenova O.V., Kulichenko A.N. Phylogeographical Analysis of Anthrax Microbe Strains Isolated in the Central Federal District in 2023

Saveliev D.A., Blokh A.I., Rudakov N.V. Improving Methodological Approaches to Choosing Strategies and Tactics for the Prevention of Tick-Borne Infections Based on Risk-Oriented Differentiation of Territories at the Municipal Level

Sergutin D.A., Plekhanov N.A., Cheldyshova N.B., Osin A.V., Shchelkanova E.Yu., Fedorov A.V., Krasnov Ya.M., Zadnova S.P. Assessment of Resistance to Lytic Effect of Diagnostic Cholera Bacteriophage El Tor in Non-Toxigenic *Vibrio cholerae* O1 Biovar El Tor Strains with Different Structure of Anti-Phage Systems

Khametova A.P., Pichurina N.L., Zabashta M.V. Zoning of the Rostov Region by the Degree of Potential Hazard of Population Infection with Ixodidae Tick-Borne Borreliosis Pathogen

To the 80th anniversary of the Victory in the Great Patriotic War of 1941–1945

Generalov S.V. Scientific and Educational Activities of the Institute "Microbe" during the Great Patriotic War

Revering the Memory of the Colleague

Motin V.L., Kutyrev V.V. In Tribute to Robert Robinson Brubaker (1933–2025)

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-6-16

УДК 616.98:578.824.11(571.56)

А.Д. Ботвинкин¹, И.Д. Зарва¹, А.В. Мельников¹, А.А. Никитина², В.Ф. Чернявский³

Бешенство в Якутии: прошлое, настоящее и ближайшие перспективы

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация; ²Управление ветеринарии Республики Саха (Якутия), Якутск, Российская Федерация; ³ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Саха (Якутия)», Якутск, Российская Федерация

Обзор предметного поля подготовлен по результатам изучения арктического бешенства в тундрах и таежных лесах на северо-востоке России с 1855 по 2024 г. **Цель** исследования – проследить эволюцию научных знаний о бешенстве в Якутии, выделить наиболее значимые результаты и перспективные направления исследований на основе обзора данных, накопленных за весь период наблюдений. Прослежена смена парадигм и приоритетов на различных этапах изучения. Пространственно-временной анализ распространения бешенства проведен в сравнении по двум периодам – с начала XXI в. и за предшествующие годы. Картографирование выполнено на основе электронной карты Natural Earth в программе QGIS 3.2.1. Статистический анализ динамики заболеваемости бешенством по годам выполнен в Rstudio. Опубликованные данные о бешенстве различных видов животных суммированы в таблице по периодам с разными возможностями диагностики. Единичные случаи бешенства у человека в Якутии (n=6) выявлены в 1926 г. и 1974–1975 гг. Ранние сообщения о высокой зараженности леммингов и обнаружении классического вируса бешенства в Якутии подвергнуты критическому анализу с позиций современных знаний. Все депонированные нуклеотидные последовательности генов вируса бешенства из Якутии (n=28) принадлежали к генетической линии Arctic. Обоснована актуальность геномного эпидемиологического надзора при расследовании вспышек в центральных и южных районах Якутии. Представленные в обзоре данные предлагается использовать для планирования научных исследований и прогнозирования эпизоотий бешенства в Арктике.

Ключевые слова: арктическое бешенство, северо-восток Азии, история изучения, обзор.

Корреспондирующий автор: Ботвинкин Александр Дмитриевич, e-mail: botvinkin_ismu@mail.ru.

Для цитирования: Ботвинкин А.Д., Зарва И.Д., Мельников А.В., Никитина А.А., Чернявский В.Ф. Бешенство в Якутии: прошлое, настоящее и ближайшие перспективы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 2:6–16. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-6-16

Поступила 06.02.2025. Отправлена на доработку 03.03.2025. Принята к публикации 24.04.2025.

A.D. Botvinkin¹, I.D. Zarva¹, A.V. Mel'nikov¹, A.A. Nikitina², V.F. Chernyavsky³

Rabies in Yakutia: Past, Present and Near-Term Prospects

¹Irkutsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Irkutsk, Russian Federation;

²Department of Veterinary Medicine in the Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, Russian Federation;

³Centre of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, Russian Federation

Abstract. The review is based on the results of studying arctic rabies in the tundra and taiga forests of northeastern Russia between 1855 and 2024. **The aim** of the work was to trace the evolution of scientific knowledge on rabies in Yakutia, to identify the most significant results and prospective areas of research drawing on data accumulated over the observation period. The change of paradigms and priorities at different stages of the study is noted. The spatial-temporal analysis of the rabies spread was carried out through comparing two periods – from the early 21st century and for previous years. Mapping is based on the Natural Earth electronic map in the QGIS 3.2.1 program. Statistical analysis of the dynamics of rabies incidence by years is performed in Rstudio software. Published data on rabies in various animal species are summarized in the table by periods with different diagnostic capabilities. Sporadic human rabies cases in Yakutia (n=6) were identified in 1926 and 1974–1975. Early reports of high rabies incidence in lemmings and detection of the “classical” rabies virus in Yakutia are critically analyzed from the standpoint of modern knowledge. All deposited in GenBank nucleotide sequences of rabies virus genes from Yakutia (n=28) belonged to the arctic genetic line. The relevance of genomic epidemiological surveillance in investigating outbreaks in the central and southern regions of Yakutia is substantiated. The data presented in the review are proposed to be used for planning scientific research and forecasting rabies epizootics in the Arctic.

Key words: arctic rabies, northeast Asia, history of study, review.

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

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

Acknowledgments: The authors express their gratitude to Z.A. Betyunskaya, I.V. Kolodeznikov, and T.T. Gulyaev for providing unpublished data for 2012–2024.

Corresponding author: Aleksandr D. Botvinkin, e-mail: botvinkin_ismu@mail.ru.
Citation: Botvinkin A.D., Zarva I.D., Mel'nikov A.V., Nikitina A.A., Chernyavsky V.F. Rabies in Yakutia: Past, Present and Near-Term Prospects. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2025; 2:6–16. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-6-16
Received 06.02.2025. Revised 03.03.2025. Accepted 24.04.2025.

Botvinkin A.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1324-7374>
Zarva I.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4225-5998>
Mel'nikov A.V., ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1563-5400>

Nikitina A.A., ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8021-5796>
Chernyavsky V.F., ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8975-2733>

Арктическое бешенство (синонимы: дикование, тундровое бешенство) – характерная для Крайнего Севера зоонозная инфекция, распространенная в северных регионах России и Канады, на Аляске, в Норвегии и Гренландии. В настоящее время не вызывает сомнений, что возбудителем этой болезни является один из многочисленных генетических вариантов вируса бешенства (ВБ) – *Lyssavirus rabies*, но в XX в. мнения исследователей об этиологии болезни весьма различались [1–5]. В прошлом эпизоотии сопровождалась массовой гибелью ездовых собак и оказывали существенное влияние на пушной промысел и доходы коренного населения [6, 7]. Актуальность этой инфекции в современных условиях определяется повышением риска заражения в процессе хозяйственного освоения северных территорий, интенсификации трудовых миграций населения и необходимостью проведения профилактических мероприятий в полном объеме. В последние годы интерес к распространению бешенства и других зоонозных инфекций в Арктике возрос в связи с изучением последствий глобального потепления климата и других экологических проблем [8–10].

Республика Саха (Якутия) является крупнейшим по площади субъектом Российской Федерации и регионом в циркумполярной Арктике. Якутия выделяется среди других северных территорий по объему накопленного материала и числу научных публикаций по различным аспектам изучения арктического бешенства. Многие ранние работы опубликованы в изданиях, которые не индексировались в электронных базах данных и выпадают из поля зрения новых поколений исследователей. Так, например, в библиографический обзор по зоонозным инфекциям в Арктике, подготовленный по результатам компьютерного поиска публикаций за 1990–2018 гг., включено всего 7 статей по бешенству на английском и 4 на русском языках [11]. До настоящего времени в публикациях появляются некорректные и противоречивые сведения о бешенстве в Якутии; одна из причин этого – пробелы знаний об истории изучения вопроса.

При подготовке статьи использована методология «обзор предметного поля» (scoping review) [12]. **Цель** исследования – проследить эволюцию научных знаний о бешенстве в Якутии, выделить наиболее значимые результаты и перспективные направления исследований на основе обзора данных, накопленных за весь период наблюдений.

Для сбора опубликованных материалов использовали поисковые системы eLibrary, Google Scholar, PubMed. Поиск проведен по ключевым словам «бешенство Якутия», «дикование Якутия», rabies Yakutia,

arctic rabies. Основная часть работ, опубликованных до 1980 г., выбрана из библиографического указателя [13]. Ручной поиск за более поздний период проводили по каталогам библиотек и библиографическим спискам диссертаций, монографий и статей. Критерии отбора – наличие в публикации сведений о бешенстве в современных границах Республики Саха (Якутия). Всего найдено 139 источников (диссертации – 4, монографии – 8, тезисы – 42, статьи – 73, прочие – 13). В библиографический список включены публикации, в которых содержались оригинальные сведения, пригодные для дальнейшей обработки, преимущественно статьи и монографии. Дополнительно использованы ранее не опубликованные данные ветеринарной службы Якутии за 2012–2024 гг. о лабораторно подтвержденных случаях бешенства (доп. 2012–2024).

Данные из публикаций сведены в таблицы для оценки распределения заболеваний бешенством во времени, по территории и среди различных видов животных. Для анализа динамических рядов использовали статистику Rstudio. Картографирование выполнено с помощью программы QGIS 3.2.1 на основе электронной ландшафтно-географической карты Natural Earth, открытых данных аэрокосмической съемки GoogleEarth. Методические детали обработки собранной информации описаны в соответствующих разделах обзора.

Основные этапы изучения бешенства в Якутии. Выделено четыре периода, различающихся по методическим возможностям и интерпретации полученных результатов:

1. **Ранний период описания бешенства первопроходцами и исследователями северных территорий (1855–1941 гг.).** В эти годы выводы о причинах падежа животных основывались исключительно на внешних признаках болезни. Описания характерных для бешенства симптомов у собак, песцов и волков содержатся в нескольких оригинальных [14–16] и обзорных публикациях [4, 5, 7, 17]. Наиболее ранние сообщения о бешенстве животных в Якутии в 1855–1857 гг. принадлежат ветеринарному врачу В.Г. Гольману и медицинскому инспектору И. Пастухову (цит. по [7]). В них отмечены две особенности: периодически возникающая массовая гибель ездовых собак с признаками, характерными для бешенства, и отсутствие заболеваний бешенством людей, покусанных больными животными. Особо следует выделить работу, влияние которой прослеживается во многих более поздних публикациях. В ней А.А. Романов сообщал о вспышках бешенства среди тундровых животных на северо-западе Якутии

зимой 1926/1927 и 1932/1933 гг., которые возникали в годы удачного промысла песца, и этому предшествовал массовый падеж леммингов осенью [15].

2. *Первые исследования, основанные на результатах рутинных методов диагностики бешенства: биопроба на животных, микроскопия телец Бабеша – Негри и серологические методы (1947–1972 гг.).* В 1947 г. опубликовано первое сообщение о лабораторном подтверждении бешенства на Крайнем Севере России [1]. Вирус выделен от песца с о. Котельный, расположенного в Северном Ледовитом океане в 230 км от материковой части Якутии, и идентифицирован как ВБ в реакции нейтрализации (РН). Благодаря этой работе в научную литературу вошел термин «дикование», а изучение бешенства в Арктике получило мощный стимул для дальнейшего развития. В 1959 г. в Якутском филиале Академии наук СССР организована лаборатория для изучения нейротропных вирусов [3]. Сотрудниками лаборатории проведены многолетние наблюдения в Колымской тундре, выделены и изучены десятки штаммов вируса дикования. В начале исследований была подтверждена антигенная связь этого вируса с ВБ [18, 19]. Но в дальнейшем эти авторы сосредоточились на обосновании самостоятельного статуса вируса дикования и уникальности вызываемой им болезни, для которой предлагалось новое название – вирусный энцефаломиелит тундровых животных [3, 4]. Утверждалось, что дикование и бешенство – разные в эпидемиологическом отношении заболевания и дикование в естественных условиях от животных людям не передается [20]. Биологические особенности вируса дикования, такие как отсутствие телец Негри, устойчивость к нагреванию, способность проходить через бактериальные фильтры и некоторые другие, предлагалось использовать для дифференциальной диагностики [3, 4]. Однако в дальнейшем оказалось, что эти критерии не позволяли надежно различать вирусы дикования и классического бешенства [5, 21]. В это же время были опубликованы данные об очень высокой зараженности вирусом дикования песцов, леммингов и других тундровых животных (до 75–100 %) [22]. В последующем эти данные также не подтвердились (таблица).

Основными научными достижениями этого периода стали доказательства природной очаговости дикования в Якутии и его вирусной этиологии. С практической точки зрения дикование рассматривалось как ветеринарная и охотоведческая проблема, а теоретические споры разгорались по поводу этиологии и патогенности вируса для человека.

3. *Становление системы эпидемиологического надзора за бешенством, применение моноклональных антител для идентификации вируса бешенства (1973–2000 гг.).* Представления о бешенстве в Якутии стали кардинально меняться после 1973–1974 гг., когда в Алданском районе погибли от бешенства 4 человека. Первый случай был выявлен В.Ф. Чернявским на основании клинических и эпидемиологических

критериев [23]. При расследовании вспышки выделено 15 штаммов ВБ (люди – 2, лисица – 1, собаки – 12) и предполагалось, что произошел занос классического бешенства в горно-таежную зону с юга Дальнего Востока [17, 24–26]. Примечательно, что вспышка по времени совпала с самой крупной эпизоотией бешенства в Якутии, охватившей в 1973–1976 гг. все природные зоны, включая тундру [17], следовательно, занос в Алданский район мог произойти не только с юга, но и с севера. В связи с заболеванием людей мероприятия по профилактике бешенства были усилены на всей территории Якутской АССР, в том числе значительно возросло количество людей, получавших антирабические прививки [23, 27]. В практике эпидемиологического надзора стали использоваться элементы активного мониторинга и диагностические возможности специализированных лабораторий [28–30]. В результате были сформированы коллекции изолятов ВБ из Якутии, что в дальнейшем позволило более точно их идентифицировать.

Только в начале 1980-х гг. удалось продемонстрировать антигенные особенности арктического варианта ВБ. Получены моноклональные антитела (клон Р-41), которые в реакции непрямой иммунофлуоресценции специфически связывались с ВБ из различных районов Арктики [31, 32]. Более 90 % исследованных изолятов ВБ из Якутии реагировали с Р-41, но в таежной зоне sporadически встречались изоляты от колонков и других диких животных (в том числе от лисицы из Алданского района), которые не имели маркера арктических штаммов. С другой стороны, Р-41(+) изоляты ВБ были обнаружены далеко за пределами Арктики, в том числе на юге Дальнего Востока [32, 33]. Таким образом, этот тест оказался недостаточно надежным и в настоящее время для идентификации вариантов вируса бешенства не используется. Сообщения о находках классического ВБ в Якутии, в которых «дикование дифференцировали от классической формы бешенства с помощью биопробы (бессимптомное течение болезни) и по результатам МФА...» [34, с. 20], не убедительны. Научные доказательства пригодности этих методов для решения такой задачи отсутствуют.

Таким образом, в последней четверти XX в. прежние представления об антигенных свойствах ВБ, географическом распространении и профилактике бешенства существенно изменились. Главным достижением этого периода стало признание медицинским сообществом возможности заражения и заболевания людей бешенством в Якутии, а также внедрение в широкую практику мероприятий для борьбы с этой инфекцией.

4. *Применение генетических методов для идентификации ВБ (с начала XXI в. по настоящее время).* Начало XXI в. ознаменовалось бурным прогрессом молекулярно-генетических методов исследования. В 2004 г. опубликована статья по молекулярной эпидемиологии бешенства в СССР, в которой на осно-

Сводные данные о вовлечении различных видов животных в эпизоотический процесс (по опубликованным данным)
Summary data on the involvement of various animal species in the epizootic process (according to published data)

Виды животных Animal species	Зараженность (доля животных с установленным бешенством от числа обследованных, %) Infection rate (% of rabid animals among examined animals)	Доля в структуре случаев заболевания (%) Share in the structure of cases (%)
Песец / Arctic fox <i>Vulpes lagopus</i>	12–14 % (1950–1954) [6] 9,9–74,7 %, n=1179 (1960–1967) [22]* 11,8 %, n=1283 (1975–1980) [29] 6,3 %, n=175 (1979–1986) [30] 4,2 % (1974) [28] 13,9 %, n=425 (1979–1994) [23] 14,9 %, n=148 (1988–1994) [34]	84,7 %, n=72 (1961–1967) [22] 36,98 %, n=73 (1988–1996) [34] 10,1 % (1931–1994) [17] 10/? (2008–2018) [45]
Лисица / Fox <i>Vulpes vulpes</i>	0/6** (1979–1986) [30] 1/5** (1988–1994) [34]	12,5 %, n=72 (1961–1967) [22] 1,37 %, n=73 (1988–1997) [34] 0,03 % (1931–1994) [17] 7/? (2008–2018) [45]
Волк / Wolf <i>Canis lupus</i>	16,8 %, n=12 (1979–1986) [30] 3,1 %, n=64 (1979–1994) [23] 26,3 %, n=38 (1988–1994) [34]	2,8 %, n=72 (1961–1967) [22] 13,69 %, n=73 (1988–1997) [34] 0,04 % (1931–1994) [17] 7/? (2008–2018) [45]
Собака / Dog <i>Canis lupus familiaris</i>	25 % (1950–1954) [6] 29,4 % (1974) [24] 3,3 %, n=219 (1988–1994) [34]	20,4 % (1931–1994) [17] 9,53 %, n=73 (1988–1997) [34] 3/? (2008–2018) [45]
Колонок / Siberian weasel <i>Mustela sibirica</i>	1,5 %, n=204 (1939–1986) [30] 1,4 %, n=288 (1979–1994) [23]	Нет данных No data
Соболь / Sable <i>Martes zibellina</i>	0/72** (1979–1996) [30] 0/105** (1979–1994) [23, 34]	Нет данных No data
Горностай / Common weasel <i>Mustela erminea</i>	0/91** (1979–1996) [30] 0/131 (1979–1994) [23]	2/? (2008–2018) [45]
Росомаха / Wolverine <i>Gulo gulo</i>	Нет данных No data	1/? (2008–2018) [45]
Медведи / Bears <i>Ursus</i> sp.	Нет данных No data	2,74 %, n=73 (1988–1997) [34] 0,09 % (1931–1994) [17]
Кошка / Cat <i>Felis catus familiaris</i>	Нет данных No data	0,09 % (1931–1994) [17]
Северный кожанок / Northern bat <i>Eptesicus nilssonii</i>	1/4** (1979–1994) [23, 48]	Нет данных No data
Северный олень / Reindeer <i>Rangifer tarandus</i>	Нет данных No data	27,4 %, n=73 (1988–1997) [34] 60 % (1931–1994) [17]
Лемминги / Lemmings <i>Lemmus sibiricus</i> , <i>Dicrostomys torquatus</i> , <i>Myopus schisticolor</i>	4,4–100 %, n=601 (1960–1967) [22]* 0/24 (1974) [28] 0/829 (1975–1980) [29]	1/? (2008–2018) [45]
Другие грызуны / Wild rodents <i>Mus musculus</i> , <i>Rattus norvegicus</i> , <i>Alexandromys middendorffii</i>	0–2,9 %, n=178 (1960–1967) [22]* 0/433 (1975–1980) [29] 3,3 %, n=60 (1988–1997) [34]	1,37 %, n=73 (1988–1997) [34]

Примечания: в квадратных скобках – ссылки на литературу; в круглых скобках – годы; n – количество обследованных животных, если известно; * данные получены в РСК; ** в числителе – число животных с подтвержденным бешенством, в знаменателе – число обследованных животных; ? – общее число случаев не указано.

Notes: in square brackets – references; in parentheses – years; n – number of animals examined, if known; * data obtained using complement fixation reaction and clearly overestimated; ** number of rabid animals in the numerator, number of animals examined in the denominator; ? – total number of cases is not specified.

вании филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей фрагмента генома ВБ (в том числе 6 изолятов из Якутии) впервые выделена генетическая линия Arctic [35]. В дальнейшем принадлежность изолятов ВБ из Якутии к этой генетической линии, а также обособленность линии Arctic от других географических вариантов ВБ подтверждены многократно. Все сиквенсы изолятов ВБ из Якутии,

депонированные в GenBank (n=28), принадлежали к линии Arctic. Большая часть из них представлена в опубликованных статьях [36–40]. В Якутии чаще всего обнаруживалась сублиния A2 и значительно реже – A3 [36, 40]. Отметим, что вариант A3 выделен от умершего человека на Таймыре [36]. К сожалению, изоляты ВБ из Алданского и других таежных районов в коллекциях не сохранились, и их

генетические характеристики неизвестны. Поэтому строгие доказательства заноса или аутохтонной циркуляции в Якутии других генетических вариантов ВБ, кроме арктического, до настоящего времени не опубликованы. При выявлении таких изолятов необходим тщательный анализ обстоятельств для исключения случайной контаминации проб.

С позиций современных представлений о номенклатуре вирусов сообщения о выявлении классического бешенства в Якутии некорректны. Во-первых, в составе вида *Lyssavirus rabies*, к которому относится арктический вариант ВБ, в России описано не менее пяти генетических линий [35, 38]. Какую из них следует считать этиологическим агентом классического бешенства – номенклатурой не предусмотрено. Во-вторых, до разработки технологий секвенирования генома не существовало надежных методов дифференциации арктического варианта от других вариантов ВБ.

Многолетняя динамика регистрируемой заболеваемости. В ранее опубликованных работах периодичность эпизоотий дикования в Якутии определялась произвольно, без статистической обработки. По данным за 1939–1968 гг., интенсивные эпизоотии дикования в Колымской тундре повторялись через 2 года – 5 лет после массового размножения леммингов, их последующей гибели, сопровождавшейся усилением миграционной активности песца [22]. По данным ветеринарной статистики за 1931–1996 гг., бешенство в Якутии регистрировалось, за редким исключением, ежегодно, но крупные эпизоотии повторялись через каждые 6–8 лет [17, 25]. По данным, извлеченным из публикаций [4, 7, 14, 15, 17, 22, 26, 30, 41–45], реконструирован динамический ряд за весь период наблюдения. В некоторые годы число случаев заболевания не указано, а цифры нередко различались в разных источниках, поэтому для статистического анализа использовали бинарные данные: «0» – годы с отсутствием сведений о бешенстве; «1» – годы с наличием сведений о бешенстве. Автокорреляционный анализ этих данных по Якутии не выявил статистически значимых регулярных колебаний, но установлена

кросс-корреляционная связь с данными по соседней Чукотке с лагом в 1–2 года (рис. 1). По количественным данным за 1973–2024 гг. [17, 42–45, доп. 2012–2024] выявлена слабо выраженная тенденция роста числа зарегистрированных случаев бешенства животных ($Y=0,06X+3,98$), возможно связанная с улучшением диагностики. Подъемы заболеваемости выявлены с лагом в 7 лет ($r=0,33$; $p<0,05$).

Пространственное распределение бешенства. Опубликованные карты распространения бешенства в Якутии демонстрируют эволюцию научных представлений о географии этой болезни на северо-востоке России. Использовались разные варианты районирования, преимущественно в границах административных образований [8, 23, 30, 41, 42, 46]. Нами проведено ГИС-картографирование по координатам точек выявления бешенства животных. Координаты определены по населенным пунктам, участкам рек и другим географическим объектам, указанным в публикациях за 1855–1999 гг. [1, 4, 14–17, 22, 34] и за 2000–2024 гг. [45, доп. 2012–2024]. Часть точек перенесена с ранее опубликованных карт [21, 27] путем привязки растровых изображений по 67 опорным точкам с полиномиальным типом трансформации. Точки заражения людей бешенством в 1973–1974 гг. (г. Алдан, п. Якокит и Якокит) указаны по [17]. Кроме информации о бешенстве на карту нанесены слои с рельефом, речной сетью и населенными пунктами (рис. 2). Сведения о выявлении бешенства в административных районах (улусах) во многих публикациях приведены без указания конкретных точек, поэтому основная карта не дает полного представления о том, как часто возникали эпизоотии на разных территориях. Повторяемость эпизоотий в прошлом более наглядно представлена на врезке (рис. 2).

Эпизоотии бешенства регулярно отмечались в тундровой зоне Якутии, реже – в лесотундре и спорадически – в таежной зоне [17, 22, 25, 26]. Обычно эпизоотии начинались в восточной части Якутии [22]. Тундры в междуречье Лены и Хатанги, граничащие с Таймыром на западе, также издавна считались энзоотичной территорией [16, 17]. В гор-

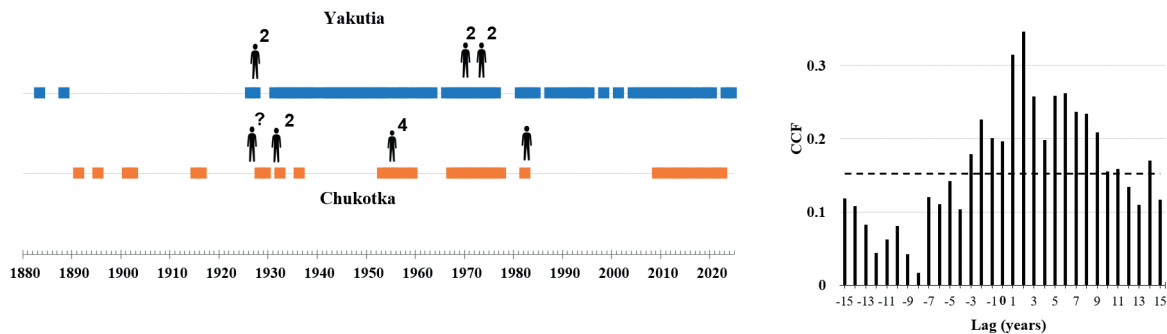


Рис. 1. Динамика бешенства животных в 1885–2024 гг. и кросс-корреляция данных по Чукотке (по [21]) и Якутии по годам: пунктир – 95 % доверительные интервалы для кросс-корреляции (CCF); значками и цифрами указаны случаи заболевания людей бешенством

Fig. 1. Dynamics of animal rabies in 1885–2024 and cross-correlation function (CCF) of the data for Chukotka [21] and Yakutia by years: the dotted line – 95 % confidence intervals for cross-correlation; figures 2, 4 – the number of human rabies cases

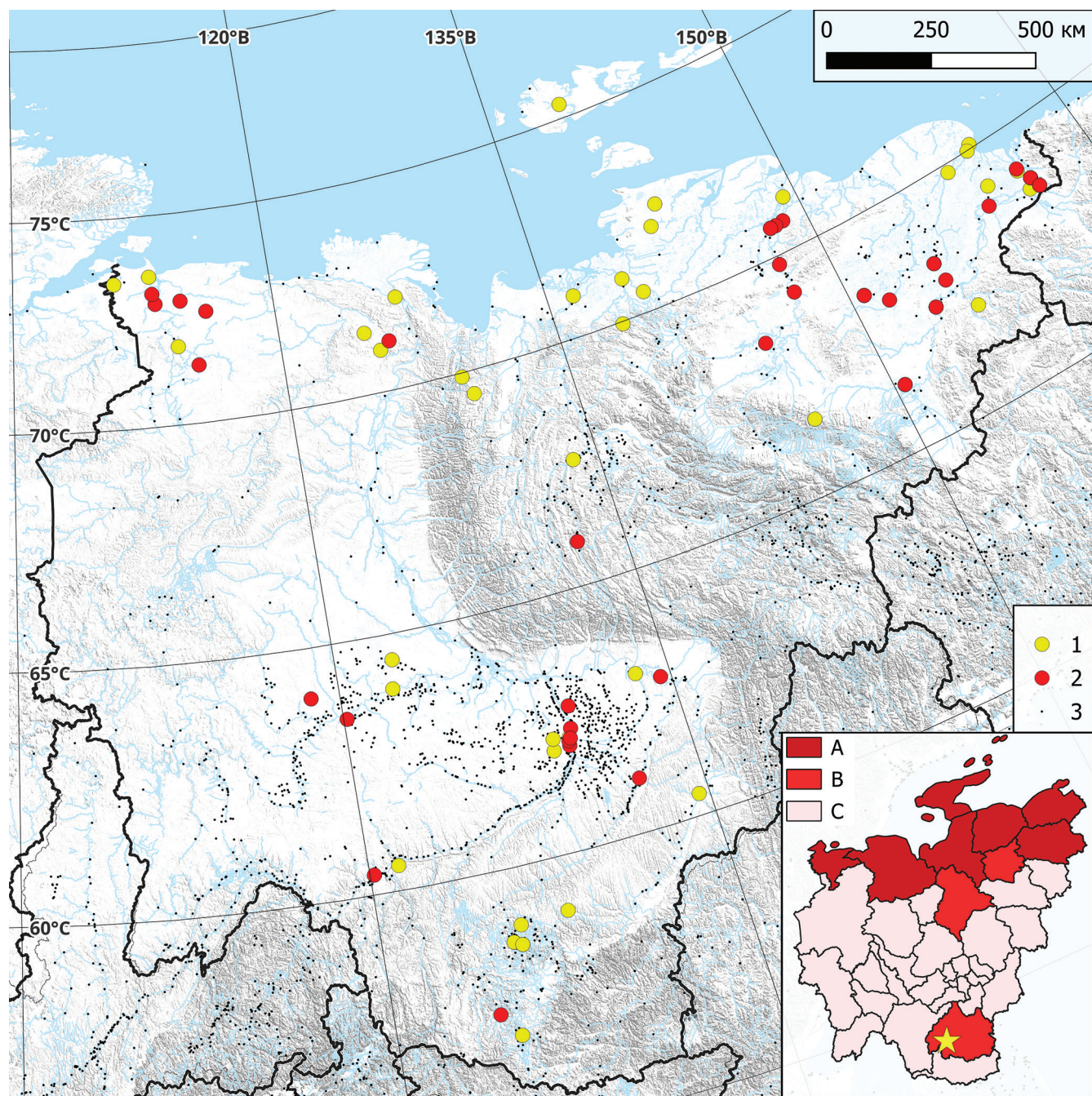


Рис. 2. Пространственное распределение бешенства в Якутии:
1 – бешенство животных в 1855–1999 гг.; 2 – бешенство животных в 2000–2024 гг.; 3 – населенные пункты.
На врезке: повторяемость эпизоотий в административных районах (по убыванию интенсивности заливки: 10–18, 2–6, 0–1 лет за 1931–1994 гг.);
звездочка – бешенство у людей в 1973–1974 гг.

Fig. 2. Spatial distribution of rabies in Yakutia:
1 – rabies in animals in 1855–1999; 2 – rabies in animals in 2000–2024; 3 – settlements.
Inset: recurrence of epizootics in administrative districts (in descending order of intensity of filling: 10–18, 2–6, 0–1 years for 1931–1994); asterisk – rabies in humans in 1973–1974

ной тайге по числу зарегистрированных эпизоотий выделялся Алданский район [8, 25, 41]. Бешенство распространялось в центральные и южные районы Якутии по долинам крупных северных рек – Колыме, Индигирке, Яне, Лене и ее притокам. Обычно это случалось в годы интенсивных эпизоотий в тундре [17, 22]. Прослеживается роль Верхоянского хребта и Эвенкийского нагорья как естественного барьера в

центральной части Якутии. Результаты картографирования демонстрируют сходство пространственного распространения бешенства в прошлом и в первой четверти XXI в.

Вовлечение различных животных в эпизоотии. Сведения по видам животных сильно различались из-за разных технологий сбора и лабораторного исследования материала (таблица). В ранних рабо-

тах (до 1960 г.) учитывались животные с проявлениями дикования без лабораторного подтверждения. Структура по видам животных рассчитана по данным ветеринарной статистики, в которую включали случаи бешенства, подтвержденные лабораторно и (или) по характерным симптомам. Сведения о зараженности (% положительных проб от числа исследованных) получены при исследовании материала от животных, добытых охотниками или отловленных в естественных условиях при проведении активного мониторинга.

Из таблицы следует, что природным резервуаром бешенства служат дикие животные – типичные обитатели Арктики, и в этой роли чаще всего упоминался песец. Только для этого вида, а также для домашних собак имеются сообщения о массовой гибели во время эпизоотий с характерными для бешенства симптомами. Имеются многочисленные наблюдения о заболевании других животных после контактов с «дикующими» песцами [4, 6, 22, 34]. В начале исследований показатели частоты подтверждения бешенства лабораторными методами [22] были явно завышены из-за низкой специфичности реакции связывания комплемента (РСК) и отчасти из-за использования объединенных проб головного мозга от нескольких животных. При использовании более совершенных методов диагностики бешенства (метод флуоресцирующих антител, биопроба на белых мышцах) зараженность песцов не превышала 15 % (таблица).

Бешенство волков, как правило, выявлялось в связи с нападением на человека и домашних животных (оленей, лошадей). Такие случаи отмечены как в тундре, так и значительно южнее [17, 34, 45]. Одна из последних крупных эпизоотий среди собак наблюдалась на юге Якутии в 1974–1975 гг. [24–26]. После начала массовой вакцинации доля собак в структуре заболеваемости бешенством постепенно снизилась до спорадического уровня. В начале XXI в. единичные случаи бешенства собак впервые отмечены в г. Якутске [34, 46, доп. 2012–2024]. На протяжении всего XX в. бешенство лисиц в Якутии отмечалось значительно реже в сравнении с песцами [17, 22, 34, 45].

Куны (*Mustelidae*) с начала вирусологических исследований и до настоящего времени встречаются в списках животных, у которых бешенство подтверждалось в Якутии (таблица). Предполагалось, что куны могут быть природным резервуаром вируса бешенства в сибирской тайге [30]. Редкость подтверждения бешенства у колонков, горностаев, соболей и др., а также отсутствие наблюдений о том, что куны были источником заражения других животных в Якутии, ставят эту гипотезу под сомнение. Генотипирование изолятов ВБ от кунных не проводилось.

При оценке доли северных оленей в структуре заболеваемости бешенством необходимо принимать во внимание, что иногда после забегов волков в стадах погибало большое количество животных. Например,

в 1974 г. в Булунском районе пало 292 оленя, но при выборочном исследовании материала от 23 оленей бешенство подтверждено только у трех [28]. Бешенство других сельскохозяйственных животных (лошадь, крупный рогатый скот) регистрировалось редко – 1,8–5,5 % [17, 34].

Сообщения о том, что первичным резервуаром вируса бешенства в Арктике служат лемминги, появляются в научных публикациях до самого последнего времени [17, 34, 45]. Целенаправленное обследование этих животных в Якутии проводилось давно, при этом в разных лабораториях получены прямо противоположные результаты. В 1961–1969 гг. Р.С. Колесниковой [22] бешенство подтверждено в РСК в большом количестве проб от леммингов и других тундровых грызунов (таблица), но выделить «активный вирус» удавалось редко и только после 5–6 пассажей на лабораторных животных. На этом были основаны предположения о бессимптомном течении инфекции, возможности алиментарной передачи вируса среди грызунов и далее – хищным животным [4, 22]. Подтвердить эти результаты не удалось: в 1975–1982 гг. около 1500 леммингов и других грызунов из Якутии исследованы с отрицательным результатом более современными методами на базе ведущей лаборатории СССР под руководством профессора М.А. Селимова [28, 29]. После 1982 г. имеются единичные и, по нашему мнению, сомнительные лабораторные подтверждения бешенства у лемминга [45] и синантропных грызунов [34]. Современные данные о значимой роли грызунов в качестве резервуара и источника ВБ отсутствуют не только для Арктики, но и для других территорий России [47]. Однако сведения о динамике численности леммингов могут быть использованы для прогнозирования эпизоотий арктического бешенства, так как очевидна связь между численностью тундровых грызунов и состоянием популяций основных хозяев ВБ – песца и лисицы [6, 16, 22].

Лишь одно сообщение имеется о выделении ВБ от летучей мыши в Якутии в конце прошлого века (Олекминский район) [48]. Этот изолят не был идентифицирован генетическими методами. Рукокрылые вряд ли имеют существенное эпидемиологическое значение в Якутии, где они обитают вблизи северных пределов своих ареалов при низком видовом разнообразии.

В 2012–2024 гг. в Якутии лабораторно подтверждено 45 случаев бешенства у животных: северный олень (домашний) – 24,4 %, песец – 22,2 %, волк – 20,0 %, лисица – 17,8 %, собака – 11,1 %, горностай – 4,4 %. Эти данные, в совокупности с опубликованными ранее (таблица), еще раз подтверждают, что резервуаром вируса бешенства в Российской Федерации, в том числе в Арктике, являются хищные млекопитающие семейства псовых (*Canidae*), хотя многие другие виды животных могут вовлекаться в эпизоотический процесс в качестве дополнительных или случайных хозяев [47].

В статьях, посвященных оценке последствий потепления климата в Арктике, бешенство приводится в качестве примера зоонозной инфекции, природные очаги которой могут активизироваться из-за изменения условий обитания тундровых животных. При этом оценка связи заболеваемости бешенством с экологическими факторами не проводилась [8–10, 41]. При ретроспективном анализе опубликованных данных не удалось выявить существенных изменений в пространственном распространении бешенства в первой четверти XXI в. в сравнении с прошлыми веками. Но обращает на себя внимание тот факт, что в последние два десятилетия бешенство лисиц (*V. vulpes*) в Якутии стало выявляться чаще. Статистически это не подтверждено, но согласуется с аналогичными данными по Чукотке [21].

Патогенность для человека и специфическая профилактика бешенства в Якутии. До начала 1974 г. считалось, что люди в Якутии не заболевают бешенством даже после укусов больных животных [3, 4, 7, 20], но конкретные сведения по этому вопросу скудны и неоднозначны. Наиболее часто цитировалось сообщение В.Г. Гольмана о тунгусском старосте, покусанном волком в лицо в 1871 г. близ Усть-Янска: «Через 25 дней я видел его совершенно здоровым, в то время как собака, покусанная тем же волком в тот же день, – пала от бешенства» (цит. по [7]). Но хорошо известно, что и за пределами Арктики после укусов бешеных волков заболевают не все пострадавшие люди, а инкубационный период у многих заболевших превышает 25 дней. В статье от 1969 г., посвященной итогам изучения вирусных заболеваний в Якутии, читаем: «Во время многих эпизоотий, отмеченных на протяжении 100 лет, среди людей не наблюдалось случаев данного или похожего на «дикование» заболевания, например бешенства» [3]. Однако при подготовке обзора в статистических сводках по Российской Федерации обнаружено 2 случая смерти людей от бешенства в Якутской АССР в 1926 г. [49]. После 1950 г., по мере укрепления медицинской службы и роста численности пришлого населения, не менее 13 случаев заболевания бешенством людей, покусанных собаками, песцами и волками, выявлено на Крайнем Севере России: в Архангельской области, на Ямале, Таймыре и Чукотке [5, 21, 42, 47]. В 1974–1975 гг. 4 человека (в том числе 3 ребенка) умерли от бешенства после укусов собак на юге Якутии; из них только 1 человек получил незавершенный курс антирабических прививок [17, 23]. Эти данные доказывают опасность для человека травм, нанесенных хищными животными на Крайнем Севере. Однако заболевания людей бешенством в Якутии действительно крайне редки.

До 1974 г. в Якутской АССР обращалось за медицинской помощью после укусов животных не более 500 человек в год [23, 25, 27]. После выявления заболеваний людей бешенством в Алданском районе число обратившихся за антирабической помощью возросло до 2–3 тыс. в год [23, 27]. По среднегодовым

данным за 1982–1986 гг., в Якутии обращаемость после укусов животных составляла 227,7 на 100 тыс. населения и назначались прививки 50,7 % обратившихся [5]. В 2013–2018 гг. аналогичные показатели составили 247,4 и 66,8 % соответственно; это меньше, чем в среднем по Российской Федерации [42].

В последние годы в Якутии ежегодно прививалось 48–50 тыс. собак и 17–19 тыс. кошек [46]. Здесь еще в 1980-е гг. были проведены первые эксперименты по оральной вакцинации песцов [23, 50]. В настоящее время более перспективной считается вакцинация домашних северных оленей, практический опыт применения которой накапливается [51].

В заключение отметим, что исследования, выполненные на территории Якутии, внесли весомый вклад в накопление новых знаний о бешенстве в высоких широтах. Определены энзоотичные территории и зоны выноса, круг хозяев и генетические особенности ВБ. Эти знания успешно используются для принятия управленческих решений. Однако некоторые сведения из ранних публикаций следует оценивать критически с учетом методических возможностей того времени. Прежде всего это относится к сообщениям о роли леммингов в качестве резервуара вируса бешенства, апатогенности вируса арктического бешенства для человека и находках классического вируса бешенства в Якутии, которые были основаны на недостаточно надежных методах лабораторной диагностики. Актуальной задачей является более активное применение геномного эпидемиологического надзора для расследования вспышек, атипичных по локализации и видовому составу животных. Использование современных цифровых технологий и информации о распространении бешенства, накопленной в Якутии за многие десятилетия, перспективно для прогнозирования эпизоотий бешенства в условиях растущего интереса к природным ресурсам Арктики.

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

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность З.А. Бетюнской, И.В. Колодезникову, Т.Т. Гуляеву за предоставление неопубликованных данных за 2012–2024 гг.

Список литературы

1. Туревич Е.И., Тебякина А.Е. Бешенство и так называемое «дикование» животных в Заполярье. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1947; (2):17–25.
2. Канторович Р.А. Песцы – распространители бешенства на Крайнем Севере. *Ветеринария*. 1957; (8):51–2.
3. Петров П.А., Строгов А.К. Исследования вирусных заболеваний в Якутской АССР. В кн.: Тавровский В.А., редактор. Основные итоги биологических исследований в Якутской АССР. Якутск: Якут. кн. изд-во; 1969. С. 71–9.
4. Строгов А.К. Диновение (вирусный энцефаломиелит тундровых животных). Иркутск: Восточно-Сибирское кн. изд-во; 1971. 192 с.

5. Егоров И.Я., Марамович А.С., Ботвинкин А.Д., редакторы. Эпидемиологический надзор за особо опасными и природно-очаговыми инфекциями в условиях Крайнего Севера. Якутск: ООО «Литограф»; 2000. 341 с.
6. Соколов Н.Н., Ча Н.И. Проблема эпизоотий «дикования» или «тундрового бешенства» млекопитающих Крайнего Севера. В кн.: Доклады на 8-й научной сессии. Ботаника, почвоведение, зоология, зоотехния. Якутск: Якут. кн. изд-во; 1957. С. 148–56.
7. Огнев Н.И. Ветеринарная служба в Якутии с 1953 по 1919 г. *Ученые записки Якутского государственного университета. Сер. Сельскохозяйственные науки*. 1962; (13):87–98.
8. Кершенгольц Б.М., Чернявский В.Ф., Репин В.Е., Никифоров О.И., Софронова О.Н. Влияние глобальных климатических изменений на реализацию потенциала инфекционных заболеваний населения в Российской Арктике (на примере Якутии). *Обзор. Экология человека*. 2009; (6):34–9.
9. Revich B., Tokarevich N., Parkinson A.J. Climate change and zoonotic infections in the Russian Arctic. *Int. J. Circumpolar Health*. 2012; 71(1):18792. DOI: 10.3402/ijch.v71i0.18792.
10. Solomonov N.G., Chernyavskiy V.F., Kerschegoltz B.M., Nikiforov O.I., Khlebnyy E.S. Global warming and expanding the range of feral conditions in Yakutia – The coldest region of the North-East Asia. *Cryobiology*. 2012; 65(3):353. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2012.07.044.
11. Emelyanova A., Savolainen A., Oksanen A., Nieminen P., Loginova O., Abass K., Rautio A. Research on selected wildlife infections in the Circumpolar Arctic – A bibliometric review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; 19(18):11260. DOI: 10.3390/ijerph191811260.
12. Peters M.D.J., Godfrey C.M., Khalil H., McInerney P., Parker D., Soares C.B. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int. J. Evid. Based Healthc*. 2015; 13(3):141–6. DOI: 10.1097/XEB.0000000000000050.
13. Савицкий В.П., Ботвинкин А.Д. Бешенство в Сибири и на Дальнем Востоке. Эпидемиология. Эпизоотология. Профилактика. Аннотированный библиографический указатель за 1881–1980 гг. Омск; 1981. 84 с.
14. Bunge A. Medicinische Beobachtungen in Nord-Sibirien. *St. Petersburger Med. Wochenschrift*. 1888; (7):59–61.
15. Серошевский В.Л. Якуты: Опыт этнографического исследования. СПб.: Изд-во Императ. рус. геогр. об-ва; 1896. Т. 1. 720 с.
16. Романов А.А. Пушные звери Лено-Хатангского края и их промысел. Л.; М.: Изд-во Главсевморпути; 1941. 140 с.
17. Карпов В.С. История ветеринарии в Якутии. Якутск: Издательский дом СВФУ; 2012. 224 с.
18. Строгов А.К. Этиология «дикования» песцов, лисиц и собак, обитающих в тундровой зоне Якутской АССР. В кн.: Научные сообщения Якутского филиала СО АН СССР: сборник статей. Якутск; 1961. Вып. 5. С. 101–18.
19. Колесникова Р.С. Серологические исследования при «диковании» и антигенные связи возбудителя этого заболевания с другими вирусами. В кн.: Научные сообщения Якутского филиала СО АН СССР: сборник статей. Якутск; 1962. Вып. 6. С. 125–32.
20. Строгов А.К. Основные итоги изучения двух вирусов, выделенных при диковании животных в северных районах Якутии. В кн.: Материалы по экологии и численности животных Якутии. Якутск: Якутский филиал СО АН СССР; 1973. С. 141–58.
21. Ботвинкин А.Д., Зарва И.Д., Чупин С.А., Мельников А.В., Мельцов И.В. Чукотка как портал для распространения бешенства на Камчатку (систематический обзор). *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; (4):6–15. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-4-6-15.
22. Колесникова Р.С. Природная очаговость дикования и значение животных в его распространении. В кн.: Материалы по экологии и численности животных Якутии. Якутск: Якутский филиал СО АН СССР; 1973. С. 159–70.
23. Чернявский В.Ф. Эпидемиологическая характеристика зоонозов бактериальной и вирусной природы (по материалам Республики Саха-Якутия): дис. ... канд. мед. наук в форме научного доклада: 14.00.30. Омск; 1995. 40 с.
24. Мальков Г.Б., Грибанова Л.Я., Удина Н.П. К анализу заболеваемости бешенством в Алданском районе Якутской АССР. В кн.: Эпидемиология, диагностика и профилактика кишечных, респираторных и природно-очаговых инфекций. Л.; 1975. С. 194–5.
25. Петров П.А., Егоров И.Я., Чернявский В.Ф. Опыт организации антибактериальных мероприятий в Якутской АССР в период ликвидации заносного бешенства. *Здравоохранение Российской Федерации*. 1981; (8):23–5.
26. Карпов В.С., Чернявский В.Ф., Каратаева Т.Д. Основные зооантропонозы в Якутии (эпизоотология и эпидемиология). Якутск: РПО СО РАСХН; 1997. 154 с.
27. Егоров И.Я., Сергеев А.Ф., Чернявский В.Ф. Организация и итоги антибактериальных мероприятий в Якутии (по материалам 1974–1978 гг.). В кн.: Современные методы изучения природно-очаговых инфекций. Л.; 1980. С. 48–50.
28. Ключева Е.В., Татаров А.Г., Дьяконов В.И. Вирусологическое и серологическое изучение природных очагов бешенства. В кн.: Чумаков М.П., редактор. Вопросы медицинской вирусологии: Тезисы конф. (21–23 окт. 1975 г.). М.; 1975. С. 488–9.
29. Селимов М.А., Татаров А.Г., Ильясова Р.Ш., Онихимовская В.А. Вопросы природной очаговости лесного и арктического бешенства. В кн.: Современные методы изучения природно-очаговых инфекций. Л.; 1980. С. 22–31.
30. Грибанова Л.Я., Сидоров Г.Н., Ботвинкин А.Д., Чернов С.М., Чернявский В.Ф., Строева Н.Р., Егоров И.Я. Материалы к совершенствованию эпиднадзора за бешенством в Якутской АССР. В кн.: Вопросы региональной гигиены, санитарии и эпидемиологии: Тезисы докладов науч.-практ. конф. (18–19 дек. 1987 г.). Якутск; 1987. Вып. 2. С. 145–8.
31. Schneider L.G., Ødegaard Ø.A., Muller J., Selimov M. Application of monoclonal antibodies for epidemiological investigation and oral vaccination studies. II. Arctic Rabies. In: Rabies in the Tropics. Heidelberg; 1985. P. 47–59. [Электронный ресурс]. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-70060-6_6 (дата обращения 11.01.2025).
32. Селимов М.А., Ботвинкин А.Д., Татаров А.Г. Идентификация штаммов сывалтического и арктического бешенства с помощью моноклональных антител. *Вопросы вирусологии*. 1983; (2):243–4.
33. Ботвинкин А.Д., Кузьмин И.В., Хисматуллина Н.А. Итоги изучения антигенного разнообразия вируса бешенства на территории бывшего СССР. *Ветеринарная патология*. 2004; (3):117–27.
34. Романова У.Н., Вишняков И.Ф., Бакулов И.А. Недосеков В.В., Куриннов А.В. Особенности проявления рабической инфекции в Республике Саха. *Ветеринария*. 1999; (9):17–20.
35. Kuzmin I.V., Botvinkin A.D., McElhinney L.M., Smith J.S., Orciari L.A., Hughes G.J., Fooks A.R., Rupprecht C.E. Molecular epidemiology of terrestrial rabies in the former Soviet Union. *J. Wildl. Dis.* 2004; 40(4):617–31. DOI: 10.7589/0090-3558-40.4.617.
36. Kuzmin I.V., Hughes G.J., Botvinkin A.D., Gribencha S.V., Rupprecht C.E. Arctic and Arctic-like rabies viruses: distribution, phylogeny and evolutionary history. *Epidemiol. Infect.* 2008; 136(4):509–19. DOI: 10.1017/S095026880700903X.
37. Чупин С.А., Чернышова Е.В., Метлин А.Е. Генетическая характеристика полевых изолятов вируса бешенства, выявленных на территории Российской Федерации в период 2008–2011 гг. *Вопросы вирусологии*. 2013; 58(4):44–9.
38. Deviatkin A.A., Lukashchev A.N., Poleshchuk E.M., Dedkov V.G., Tkachev S.E., Sidorov G.N., Karganova G.G., Galkina I.V., Shchelkanov M.Y., Shipulin G.A. The phylogenetics of the rabies virus in the Russian Federation. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0171855. DOI: 10.1371/journal.pone.0171855.
39. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н., Гребенча С.В. Итоги изучения антигенного и генетического разнообразия вируса бешенства в популяциях наземных млекопитающих России. *Вопросы вирусологии*. 2013; 58(3):9–16.
40. Петров П.Л., Смолянинов Ю.И., Протодаконова Г.П., Степанюк М.А., Терновой В.А. Эпизоотическая ситуация и молекулярно-генетическая характеристика вируса бешенства, изолированного из мозга домашнего северного оленя в Якутии. *Сибирский вестник сельскохозяйственной науки*. 2024; 54(5):64–71. DOI: 10.26898/0370-8799-2024-5-6.
41. Чернявский В.Ф., Никифоров О.И., Репин В.Е., Кершенгольц Б.М., Сафронова О.Н. Эпизоотолого-эпидемиологический потенциал природно-очаговых инфекций в Якутии и его динамика в современных условиях. *Якутский медицинский журнал*. 2009; (1):58–61.
42. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н., Нашатырева Д.Н., Градобоева Е.А., Пакскина Н.Д., Попова И.В. Бешенство в Российской Федерации: информационно-аналитический бюллетень. Омск: Издательский центр КАН; 2019. 110 с.
43. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н., Березина Е.С. Бешенство в Российской Федерации: информационно-аналитический бюллетень. Омск: Полиграфический центр КАН; 2013. 65 с.
44. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н., Сидорова Д.Г., Колычев Н.М. Бешенство в Российской Федерации: информационно-аналитический бюллетень. Омск: Полиграфический центр КАН; 2009. 49 с.
45. Захарова О.И. Бешенство диких плотоядных животных в тундровой зоне Якутии. *Вестник ИргСХА*. 2019; (91):118–25.
46. Чернявский В.Ф., Саввинов И.А. Сравнительная география бешенства на примере тотальных и региональных картограмм. В кн.: Вопросы региональной гигиены, санитарии и эпидемиологии: Тезисы докладов науч.-практ. конф. (18–19 дек. 1987 г.). Якутск; 1987. Вып. 2. С. 139–45.
47. Сидоров Г.Н., Полещук Е.М., Сидорова Д.Г. Изменение роли млекопитающих в заражении людей бешенством в России за исторически обозримый период в 16–21 веках. *Зоологический журнал*. 2019; 98(4):437–52. DOI: 10.1134/S0044513419040159.
48. Кузьмин И.В., Ботвинкин А.Д., Рыбин С.Н., Хабиллов Т.К., Полещук Е.М., Пальчих Н.А. Современные данные о

лиссавирусах, связанных с рукокрылыми на территории СНГ. *Ветеринарная патология*. 2002; (1):31–6.

49. Статистический обзор состояния здравоохранения и заболеваемости заразными болезнями в РСФСР в 1926 г. М.: Медгиз; 1928. 17 с.

50. Селимов М.А., Каратаева Т.Д., Барашков А.Н., Васильев А.П., Аксенова Т.А., Куликова Л.Г., Ключева Е.В., Слепцов В.П., Григорьев В.П. Оральная антирабическая иммунизация песцов живой тканевой культуральной антирабической вакциной из штамма Внуково-32. В кн.: Вопросы региональной гигиены, санитарии и эпидемиологии: Тезисы докладов науч.-практ. конф. (18–19 дек. 1987 г.). Якутск; 1987. Вып. 2. С. 153–6.

51. Лайшев К.А., Южаков А.А. Научное обеспечение эпизоотического благополучия в оленеводческих стадах Арктической зоны Российской Федерации. *Ветеринария сегодня*. 2024; 13(2):110–7. DOI: 10.29326/2304-196X-2024-13-2-110-117.

References

1. Turevich E.I., Tebyakina A.E. [Rabies and the so-called “dikovanie” of animals in the Arctic]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology]*. 1947; (2):17–25.

2. Kantorovich R.A. [Arctic foxes – disseminators of rabies in the Far North]. *Veterinaria [Veterinary Medicine]*. 1957; (8):51–2.

3. Petrov P.A., Strogov A.K. [Research of viral diseases in the Yakut ASSR]. In: Tavrovsky V.A., editor. [The Main Results of Biological Research in the Yakut ASSR]. Yakutsk: Yakut book publishing house; 1969. P. 71–9.

4. Strogov A.K. [Dikovaniye (Viral Encephalomyelitis of Tundra Animals)]. Irkutsk: East Siberian book publishing house; 1971. 192 p.

5. Egorov I.Ya., Maramovich A.S., Botvinkin A.D., editors. [Epidemiological Surveillance over Particularly Dangerous and Natural-Focal Infections in the Far North]. Yakutsk: LLC “Litograf”; 2000. 341 p.

6. Sokolov N.N., Cha N.I. [The problem of epizootics of “dikovanie” or “tundra rabies” in mammals of the Far North]. In: [Reports of the 8th Scientific Session. Botany, Soil Science, Zoology, Animal Science]. Yakutsk: Yakut book publishing house; 1957. P. 148–56.

7. Ognev N.I. [Veterinary service in Yakutia from 1853 to 1919]. *Uchenye Zapiski Yakutskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya Sel'skokhozyaistvennyye Nauki. [Scientific Notes of the Yakutsk State University. Agricultural Sciences Series]*. 1962; (13):87–98.

8. Kershengolts B.M., Chernyavsky V.F., Repin V.E., Nikiforov O.I., Sofronova O.N. [Influence of global climatic changes on realization of potential of infectious diseases among the population in the Russian arctic regions (by the example of Yakutia). Review]. *Ekologiya Cheloveka [Human Ecology]*. 2009; (6):34–9.

9. Revich B., Tokarevich N., Parkinson A.J. Climate change and zoonotic infections in the Russian Arctic. *Int. J. Circumpolar Health*. 2012; 71(1):18792. DOI: 10.3402/ijch.v71i1.18792.

10. Solomonov N.G., Chernyavsky V.F., Kershengolts B.M., Nikiforov O.I., Khlebnyy E.S. Global warming and expanding the range of feral conditions in Yakutia – The coldest region of the North-East Asia. *Cryobiology*. 2012; 65(3):353. DOI: 10.1016/j.cryobiol.2012.07.044.

11. Emelyanova A., Savolainen A., Oksanen A., Nieminen P., Loginova O., Abass K., Rautio A. Research on selected wildlife infections in the Circumpolar Arctic – A bibliometric review. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022; 19(18):11260. DOI: 10.3390/ijerph191811260.

12. Peters M.D.J., Godfrey C.M., Khalil H., McInerney P., Parker D., Soares C.B. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int. J. Evid. Based Healthc*. 2015; 13(3):141–6. DOI: 10.1097/XEB.0000000000000050.

13. Savitsky V.P., Botvinkin A.D. [Rabies in Siberia and the Far East. Epidemiology. Epizootology. Prevention. Annotated Bibliographic Index for 1881–1980]. Omsk; 1981. 84 p.

14. Bunge A. Medicinische Beobachtungen in Nord-Sibirien. *St. Petersburg Med. Wochenschrift*. 1888; (7):59–61.

15. Seroshevsky V.L. [Yakuts: An Experience of Ethnographic Research]. St. Petersburg: Publishing House of the Imperial Russian Geographical Society; 1896. Vol. 1. 720 p.

16. Romanov A.A. [Fur Animals of the Lena-Khatanga Region and their Hunting]. Leningrad; Moscow: Publishing House of the Main Northern Sea Route; 1941. 140 p.

17. Karpov V.S. [History of Veterinary Medicine in Yakutia]. Yakutsk: Publishing house of the North-Eastern Federal University; 2012. 224 p.

18. Strogov A.K. [Etiology of the “dikovanie” of arctic foxes, foxes and dogs living in the tundra zone of the Yakut ASSR]. In: [Scientific Communications. Yakut Branch of the Siberian Branch of the USSR Academy of Sciences]. Yakutsk; 1961. Iss. 5. P. 101–8.

19. Kolesnikova R.S. [Serological studies during “dikovanie” and antigenic links of the pathogen of this disease with other viruses]. In: [Scientific Communications. Yakut Branch of the Siberian

Branch of the USSR Academy of Sciences]. Yakutsk; 1962. Iss. 6. P. 125–32.

20. Strogov A.K. [The main results of the study of two viruses isolated from animals during dikovanie in the northern regions of Yakutia]. In: [Materials on the Ecology and Number of Animals in Yakutia]. Yakutsk; 1973. P. 141–58.

21. Botvinkin A.D., Zarva I.D., Chupin S.A., Mel'nikov A.V., Mel'tsov I.V. [Chukotka as a portal for the rabies introduction into Kamchatka (systematic review)]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; (4):6–15. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-4-6-15.

22. Kolesnikova R.S. [Natural focality of “dikovanie” and the importance of animals in its distribution]. In: [Materials on the Ecology and Number of Animals in Yakutia]. Yakutsk; 1973. P. 159–70.

23. Chernyavsky V.F. [Epidemiological characteristics of bacterial and viral zoonoses (based on materials from the Republic of Sakha-Yakutia). Dis. Cand. of Medical Sciences in the form of a scientific report]. Omsk; 1995. 40 p.

24. Mal'kov G.B., Gribanova L.Ya., Udina N.P. [To the analysis of rabies incidence in the Aldan region of the Yakut ASSR]. In: [Epidemiology, Diagnostics and Prevention of Intestinal, Respiratory, and Natural Focal Infections]. Leningrad; 1975. P. 194–5.

25. Petrov P.A., Egorov I.Ya., Chernyavsky V.F. [Experience in organizing anti-rabies measures in the Yakut ASSR during the period of elimination of imported rabies]. *Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii [Health Care of the Russian Federation]*. 1981; (8):23–5.

26. Karpov V.S., Chernyavskiy V.F., Karataeva T.D. [Main Zoonothroposes in Yakutia (Epizootiology and Epidemiology)]. Yakutsk; 1997. 154 p.

27. Egorov I.Ya., Sergeev A.F., Chernyavsky V.F. [Organization and results of anti-rabies measures in Yakutia (based on materials from 1974–1978)]. In: [Modern Methods of Studying Natural-Focal Infections]. Leningrad; 1980. P. 48–50.

28. Klyueva E.V., Tatarov A.G., D'yakonov V.I. [Virological and serological study of natural foci of rabies]. In: Chumakov M.P., editor. [Issues of Medical Virology. Abstracts of the Conference (October 21–23, 1975)]. Moscow; 1975. P. 488–9.

29. Selimov M.A., Tatarov A.G., Il'yasova R.Sh., Onikhimovskaya V.A. [Natural focality issues of forest and arctic rabies]. In: [Modern Methods of Studying Natural Focal Infections]. Leningrad; 1980. P. 22–31.

30. Gribanova L.Ya., Sidorov G.N., Botvinkin A.D., Chernov S.M., Chernyavsky V.F., Stroeve N.R., Egorov I.Ya. [Materials for improving rabies epidemiological surveillance in the Yakut ASSR]. In: [Issues of Regional Hygiene, Sanitation and Epidemiology: Abstracts of Reports at the Scientific-Practical Conference (December 18–19, 1987)]. Yakutsk; 1987. Iss. 2. P. 145–8.

31. Schneider L.G., Ødegaard Ø.A., Muller J., Selimov M. Application of monoclonal antibodies for epidemiological investigation and oral vaccination studies. II. Arctic Viruses. In: Rabies in the Tropics. Heidelberg; 1985. P. 47–59. (Cited 11 Jan 2025). [Internet]. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-70060-6_6.

32. Selimov M.A., Botvinkin A.D., Tatarov A.G. [Identification of sylvatic and arctic rabies strains using monoclonal antibodies]. *Voprosy Virusologii [Problems of Virology]*. 1983; (2):243–4.

33. Botvinkin A.D., Kuzmin I.V., Khismatullina N.A. [Results of studying the antigenic diversity of the rabies virus in the territory of the former USSR]. *Veterinarnaya Patologiya [Russian Journal of Veterinary Pathology]*. 2004; (3):117–27.

34. Romanova U.N., Vishnyakov I.F., Bakulov I.A., Nedosekov V.V., Kurinnov A.V. [Features of the manifestation of rabies infection in the Sakha Republic]. *Veterinariya [Veterinary Medicine]*. 1999; (9):17–20.

35. Kuzmin I.V., Botvinkin A.D., McElhinney L.M., Smith J.S., Orciari L.A., Hughes G.J., Fooks A.R., Rupprecht C.E. Molecular epidemiology of terrestrial rabies in the former Soviet Union. *J. Wildl. Dis.* 2004; 40(4):617–31. DOI: 10.7589/0090-3558-40.4.617.

36. Kuzmin I.V., Hughes G.J., Botvinkin A.D., Gribencha S.V., Rupprecht C.E. Arctic and Arctic-like rabies viruses: distribution, phylogeny and evolutionary history. *Epidemiol. Infect.* 2008; 136(4):509–19. DOI: 10.1017/S095026880700903X.

37. Chupin S.A., Chernyshova E.V., Metlin A.E. [Genetic characterization of the rabies virus field isolates detected in the Russian Federation during the period of 2008–2011]. *Voprosy Virusologii [Problems of Virology]*. 2013; 58(4):44–9.

38. Deviatkin A.A., Lukashev A.N., Poleshchuk E.M., Dedkov V.G., Tkachev S.E., Sidorov G.N., Karganova G.G., Galkina I.V., Shchelkanov M.Y., Shipulin G.A. The phylogenetics of the rabies virus in the Russian Federation. *PLoS One*. 2017; 12(2):e0171855. DOI: 10.1371/journal.pone.0171855.

39. Poleshchuk E.M., Sidorov G.N., Gribencha S.V. [A summary of the data about antigenic and genetic diversity of rabies virus circulating in the terrestrial mammals in Russia]. *Voprosy Virusologii [Problems of Virology]*. 2013; 58(3):9–16.

40. Petrov P.L., Smolyaninov Yu.I., Protodyakonova G.P., Stepanyuk M.A., Ternovoy V.A. [Epizootic situation and molecular

- genetic characteristics of the rabies virus isolated from the brain of domestic reindeer in Yakutia]. *Sibirskiy Vestnik Sel'skokhozyaystvennoy Nauki [Siberian Herald of Agricultural Science]*. 2024; 54(5):64–71. DOI: 10.26898/0370-8799-2024-5-6.
41. Chernyavsky V.F., Nikiforov O.I., Repin V.E., Kershengolts B.M., Safronova O.N. [Epizootiological-epidemiological potential of natural-focal infections in Yakutia and its dynamics in modern conditions]. *Yakutskiy Meditsinskiy Zhurnal [Yakut Medical Journal]*. 2009; (1):58–61.
42. Poleshchuk E.M., Sidorov G.N., Nashatyreva D.N., Gradoboeva E.A., Pakskina N.D., Popova I.V. [Rabies in the Russian Federation. Information and analytical bulletin]. Omsk: KAN Publishing Center; 2019. 110 p.
43. Poleshchuk E.M., Sidorov G.N., Berezina E.S. [Rabies in the Russian Federation. Information and analytical bulletin]. Omsk: KAN Publishing Center; 2013. 65 p.
44. Poleshchuk E.M., Sidorov G.N., Sidorova D.G., Kolychev N.M. [Rabies in the Russian Federation. Information and analytical bulletin]. Omsk: KAN Publishing House; 2009. 49 p.
45. Zakharova O.I. [The rabies of wild carnivorous animals in tundra zone of Yakutia]. *Vestnik IrGSKHA [Bulletin of the Irkutsk State Agricultural Academy]*. 2019; (91):118–25.
46. Chernyavsky V.F., Savvinov I.A. [Comparative geography of rabies using total and regional cartograms]. In: [Issues of Regional Hygiene, Sanitation and Epidemiology. Abstracts of reports at the scientific-practical conference (December 18–19, 1987)]. Yakutsk; 1987. Iss. 2. P. 139–45.
47. Sidorov G.N., Poleshchuk E.M., Sidorova D.G. [Changes in the role of mammals in human hydrophobia infection in Russia for a historically graspable period of the 16th to 21st centuries]. *Zoologicheskyy Zhurnal [Zoological Journal]*. 2019; 98(4):437–52. DOI: 10.1134/S0044513419040159.
48. Kuzmin I.V., Botvinkin A.D., Rybin S.N., Khabilov T.K., Poleshchuk E.M., Palchek N.A. [Current data on lyssaviruses associated with bats in the territory of the CIS]. *Veterinarnaya Patologiya [Russian Journal of Veterinary Pathology]*. 2002; (1):31–6.
49. [Statistical Review of the State of Healthcare and the Incidence of Infectious Diseases in the RSFSR in 1926]. Moscow: "Medgiz"; 1928. 17 p.
50. Selimov M.A., Karataeva T.D., Barashkov A.N., Vasiliev A.P., Aksenova T.A., Kulikova L.G., Klyueva E.V., Sleptsov V.P., Grigoriev V.P. [Oral anti-rabies immunization of arctic foxes with live tissue culture anti-rabies vaccine based on the Vnukovo-32 strain]. In: [Issues of Regional Hygiene, Sanitation and Epidemiology. Abstracts of reports at the scientific-practical conference (December 18–19, 1987)]. Yakutsk; 1987. Iss. 2. P. 153–6.
51. Laishev K.A., Yuzhakov A.A. [Science-based assurance of the disease freedom in reindeer herds of the Russian Arctic zone]. *Veterinariya Segodnya [Veterinary Science Today]*. 2024; 13(2):110–7. DOI: 10.29326/2304-196X-2024-13-2-110-117.

Authors:

Botvinkin A.D., Zarva I.D., Mel'nikov A.V. Irkutsk State Medical University. 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003, Russian Federation. E-mail: rectorat@irkgmu.ru.

Nikitina A.A. Department of Veterinary Medicine in the Republic of Sakha (Yakutia). 30/1, Kurashova St., Yakutsk, 677000, Russian Federation.

Chernyavsky V.F. Centre of Hygiene and Epidemiology in the Republic of Sakha (Yakutia). 9/1, Oyunskogo St., Yakutsk, 677027, Russian Federation.

Об авторах:

Ботвинкин А.Д., Зарва И.Д., Мельников А.В. Иркутский государственный медицинский университет. Российская Федерация, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. E-mail: rectorat@irkgmu.ru.

Никитина А.А. Управление ветеринарии Республики Саха (Якутия). Российская Федерация, 677000, Якутск, ул. Курашова, 30/1.

Чернявский В.Ф. Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Саха (Якутия). Российская Федерация, 677027, Якутск, ул. Ойунского, 9/1.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-17-28

УДК 616.98:578.8(470)

А.В. Иванова¹, Т.А. Савицкая², Ш.В. Магеррамов¹, Я.А. Нейштадт¹, В.А. Трифонов²,
И.Д. Решетникова^{2,3}, Г.Ш. Исаева^{2,4}, Р.М. Хусаинова^{2,4}, Д.М. Салихова², Д.В. Транквилевский^{5,6,7}

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальное состояние проблемы в Российской Федерации и оценка эпидемиологических рисков на 2025 год

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

²ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии», Казань, 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;

⁷ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

В работе представлены результаты эпизоотолого-эпидемиологического мониторинга за геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в Российской Федерации в 2024 г. и прогноз на 2025 г. В 2024 г. в Российской Федерации зарегистрировано 3396 случаев заболевания ГЛПС (3,32 на 100 тыс. населения) – отмечено снижение заболеваемости ГЛПС на 32,3 % по сравнению с данными предыдущего года. В возрастной структуре заболевших преобладали лица 30–59 лет (66,3 %, за некоторыми исключениями); среди детей до 17 лет отмечен 161 случай болезни. Доля мужского населения составила 72 %. Летальность зафиксирована на уровне 0,29 % (10 летальных исходов). На 2025 г. прогнозируется сохранение сложной эпидемиологической обстановки по ГЛПС в субъектах Приволжского и Центрального федеральных округов. В Северо-Западном, Уральском и Дальневосточном федеральных округах сохраняются условия для возникновения sporadических случаев ГЛПС. Не исключены sporadические случаи заболевания на отдельных территориях субъектов Южного, Северо-Кавказского и Сибирского федеральных округов. Сформулированы предложения по минимизации возможных эпидемиологических осложнений на территории страны на прогнозируемый период и ближайшую перспективу. Представлены основные направления научных разработок, ориентированные на повышение качества эпидемиологического надзора за ГЛПС, осуществляемые в настоящее время с использованием высокопродуктивных современных технологий обработки, анализа и визуализации данных.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, эпидемиологический анализ, эпизоотологический мониторинг, прогноз заболеваемости, профилактические мероприятия.

Корреспондирующий автор: Иванова Александра Васильевна, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Иванова А.В., Савицкая Т.А., Магеррамов Ш.В., Нейштадт Я.А., Трифонов В.А., Решетникова И.Д., Исаева Г.Ш., Хусаинова Р.М., Салихова Д.М., Транквилевский Д.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальное состояние проблемы в Российской Федерации и оценка эпидемиологических рисков на 2025 год. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 2:17–28. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-17-28
Поступила 07.04.2025. Принята к публикации 15.04.2025.

A.V. Ivanova¹, T.A. Savitskaya², Sh.V. Magerramov¹, Ya.A. Neishtadt¹, V.A. Trifonov²,
I.D. Reshetnikova^{2,3}, G.Sh. Isaeva^{2,4}, R.M. Khusainova^{2,4}, D.M. Salikhova², D.V. Trankvilevsky^{5,6,7}

Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Current State of the Issue in the Russian Federation and Assessment of Epidemiological Risks for 2025

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

²Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russian Federation;

³Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation;

⁴Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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;

⁷Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract. The results of epizootiological and epidemiological monitoring of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the Russian Federation in 2024 and a forecast for 2025 are presented in the paper. In 2024, 3,396 cases of HFRS were registered in the Russian Federation (3.32 per 100 thousand population) – a decrease in the incidence of HFRS by 32.3 % as compared to previous year’s data was noted. The age structure of the patients was dominated by people aged 30–59 years (66.3 %, with some exceptions); 161 cases of the disease were observed among children under 17 years of age. The share of the male population was 72 %. The mortality rate was recorded at the level of 0.29 % – 10 lethal outcomes. In 2025, it is predicted that the tense epidemiological situation on HFRS will be retained in the constituent entities of the Volga and Central Federal Districts. Conditions for the occurrence of sporadic cases of HFRS will remain in the Northwestern, Ural, and Far Eastern Districts. Sporadic cases of the disease are possible in certain territories of the entities of the Southern, North Caucasian and Siberian Federal Districts. Proposals have been formulated to minimize possible epidemiological complications in the country for the forecasted period and the near future. The main areas of scientific developments aimed at improving the quality of epidemiological surveillance of HFRS, currently carried out using highly productive advanced technologies for data processing, analysis and visualization, are considered.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, epidemiological analysis, epizootiological monitoring, morbidity forecast, 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: Aleksandra V. Ivanova, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Ivanova A.V., Savitskaya T.A., Magerramov Sh.V., Neishtadt Ya.A., Trifonov V.A., Reshetnikova I.D., Isaeva G.Sh., Khusainova R.M., Salikhova D.M., Trankvilevsky D.V. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Current State of the Issue in the Russian Federation and Assessment of Epidemiological Risks for 2025. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:17–28. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-17-28
Received 07.04.2025. Accepted 15.04.2025.

Ivanova A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4849-3866>
Savitskaya T.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6229-0387>
Magerramov Sh.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-1558>
Neishtadt Ya.A., ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7409-4685>
Trifonov V.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1810-1825>

Reshetnikova I.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3584-6861>
Isaeva G.Sh., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1462-8734>
Khusainova R.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4733-3959>
Salikhova D.M., ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1459-859X>
Trankvilevsky D.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4896-9369>

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) представляет собой одну из наиболее серьезных и в некоторой степени недооцененных проблем общественного здравоохранения Российской Федерации. Как самостоятельная нозологическая форма, ГЛПС входит в группу вирусных геморрагических лихорадок, практически все возбудители которых относятся к 1-й (болезнь, вызванная вирусом Эбола [БВВЭ], болезнь, вызванная вирусом Марбург [БВВМ], лихорадки Ласса, Хунин, Мачупо, Себиа, Гуанарито) и 2-й (Киассанурская лесная, Омская, желтая лихорадки, денге, Крымская геморрагическая лихорадка и хантавирусная инфекция – ГЛПС и хантавирусный пульмональный синдром [ХПС]) группам патогенности. Хотя ГЛПС и занимает позицию в списке самых опасных болезней на планете [1], она не вызывает таких панических настроений в обществе, как, например, БВВЭ или БВВМ, а между тем ГЛПС – это единственная «особо опасная» геморрагическая лихорадка в стране, насчитывающая тысячи заболевших ежегодно. С момента включения ГЛПС в официальную отчетность Министерства здравоохранения Российской Федерации (1978 г.) по 2024 г. в России зарегистрировано 300 568 случаев болезни среди населения. В многолетней динамике отмечается ежегодная заболеваемость с сохраняющейся тенденцией к росту (рис. 1). До 2000 г. (1980–1999 гг.) в целом по стране отмечен 127 571 случай болезни, после (2000–2024 гг.) – 173 071 (за 1978–1979 гг. статистические данные отсутствуют) [2].

По данным Роспотребнадзора, за последние 10 лет (2015–2024 гг.) в стране зарегистрировано 64 954 случая болезни; ежегодно происходит от 2 до 14 тыс. случаев инфицирования ГЛПС [2]. Случаи болезни среди населения регистрировали в 7 федеральных округах Российской Федерации, в 66 субъектах. Однако распределение заболеваемости по территории страны неравномерно. За анализируемый период на европейской части России зарегистрировано 97,62 % случаев в 54 субъектах. При этом среднегодовая заболеваемость на западе страны составляет 7,4 на 100 тыс. населения (от 2,59 до 14,61 в разные годы) [3]. В восточной России зарегистрировано лишь 2,38 % от общей заболеваемости по стране. Случаи болезни отмечались на территории 12 субъектов со среднемноголетней заболеваемостью 1,4 на 100 тыс. населения (от 0,74 до 2,8 в разные годы). Наиболее активные эпидемические очаги ГЛПС России находятся преимущественно на территории европейской части страны (Приволжский и Центральный федеральные округа – ПФО и ЦФО соответственно). Более 80 % от всех регистрируемых случаев (82,03 % за 2015–2024 гг.) приходится на ПФО, заболеваемость в котором в 4 раза выше, чем в среднем по России. Крайне высокие показатели заболеваемости сохраняются в субъектах ПФО в течение всего периода регистрации инфекции (с 1978 г.). Причем, наряду со стабильно напряженной эпидемиологической обстановкой по ГЛПС, в отдельные годы при сочетании влияния

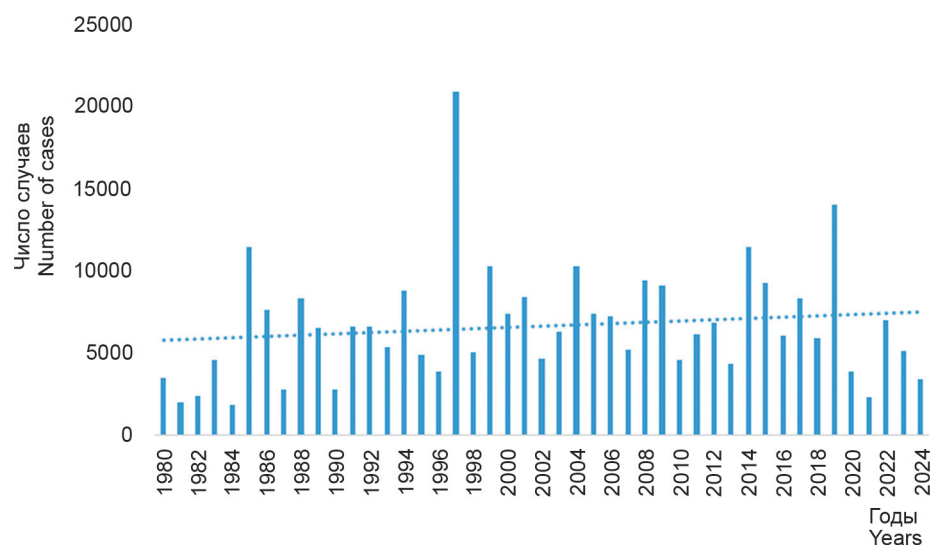


Рис. 1. Динамика регистрируемых случаев заболевания ГЛПС в Российской Федерации за 1980–2024 гг.

Fig. 1. Dynamics of reported HFRS cases in the Russian Federation over the period of 1980–2024

определенных факторов происходят резкие подъемы заболеваемости (например, вспышки ГЛПС в Саратовской области в 2019 г. – 2702 случая болезни, в Республике Башкортостан в 2022 г. – 2993) [4]. Следует отметить, что приведенные данные касаются контингента госпитализированных пациентов, легкие и стертые формы болезни диагностируются редко, что свидетельствует о серьезности проблемы для здравоохранения страны [5].

Пространственное распределение очагов инфекции и экология каждого ортохантавируса обусловлены биотопической приуроченностью их резервуарного хозяина, что является результатом совместной эволюции вируса и хозяина [6]. Различные виды вирусов имеют тесные связи с определенными природными носителями, в популяциях которых ортохантавирусы циркулируют постоянно и вызывают эпизоотии [7]. Так, для вируса Puumala, циркулирующего на европейской части России, основным природным резервуаром является рыжая полевка (*Myodes glareolus*), для Dobrava – западный подвид полевой мыши (*Apodemus agrarius agrarius*) и кавказская лесная мышь (*Apodemus ponticus*). В Западной Сибири заболевания ГЛПС вызывают сибирские варианты вирусов Puumala и Dobrava. Природными резервуарами для сибирского варианта вируса Puumala являются рыжая (*M. glareolus*) и красно-серая (*Clethrionomys rufocanus*) полевки, для Dobrava сибирского варианта вируса – западный подвид полевой мыши (*A. agrarius agrarius*). В дальневосточных регионах России природными резервуарами для вируса Hantaan являются восточный подвид полевой мыши (*A. agrarius mantchuricus*) и восточноазиатская мышь (*A. peninsulae*), для Seoul – серая крыса (*Rattus norvegicus*) [2].

С развитием интереса среди исследователей к ортохантавирусным болезням природные очаги ГЛПС все чаще открывают на новых территориях. С каждым годом расширяется не только географический ареал обнаружения хантавирусов, но и их генетическое многообразие. В настоящее время обнаружены новые природные очаги ГЛПС в Республике Алтай, Новосибирской, Иркутской и Кемеровской областях [8]. Открытия новых хантавирусов (Алтай, Артыбаш и др.) и резервуаров инфекции в природе (средняя и обыкновенная бурозубка) [9] очевидно доказывают отсутствие исчерпывающих данных об этом заболевании, представляющем проблему, действительные масштабы которой еще только предстоит выяснить.

Ввиду огромного разнообразия животных – резервуаров инфекции и учащающихся контактов с ними человека в их естественных условиях обитания (вырубка лесов, освоение новых территорий) вспышки ГЛПС все чаще наблюдаются в различных природных ландшафтах и климатических зонах, что делает данную болезнь убиквитарным заболеванием [3]. Повсеместное распространение очагов ГЛПС, а также разнообразный видовой спектр природных

резервуаров практически исключают возможность их локальной ликвидации и тем более полного искоренения.

Медицинская значимость ГЛПС связана с трудностями диагностики, особенно на ранних стадиях заболевания. В первые дни симптоматика не является специфичной, проявляется симптомами, характерными для большинства инфекционных болезней. В дальнейшем инфекция приобретает генерализованный характер с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, что демонстрирует полиморфизм симптоматики независимо от вида ортохантавируса. При этом клиническая картина болезни и характер течения заболевания могут существенно меняться в зависимости от вида ортохантавируса, обуславливающего заболевание. Так, при ГЛПС, вызванной вирусом Puumala, отмечена высокая частота респираторного синдрома в начальном периоде инфекции с последующим прогрессированием почечной недостаточности; при болезни, обусловленной ортохантавирусом Dobrava, чаще регистрируют более тяжелое течение болезни с преобладанием выраженного геморрагического синдрома; вирус Hantaan обуславливает тяжелую почечную недостаточность, нередко осложняющуюся разрывом капсулы почки, внутренними кровотечениями и развитием шока [5]. При этом специфического лечения против хантавирусной инфекции на сегодняшний день не существует. Доказана эффективность рибавирина в раннюю фазу болезни (период виремии), однако в более поздние сроки он не оказывает выраженного противовирусного эффекта в отношении возбудителя ГЛПС [10]. Определенные сложности в клинической диагностике ГЛПС вызывают атипичные формы течения болезни, встречающиеся в 3–5 % случаев и протекающие по безболевному и абдоминальному варианту течения болезни [11].

Длительный инкубационный период ГЛПС (от 7 до 46 дней) также создает значительные трудности для врачей при постановке диагноза. Подозрительным на ГЛПС может являться любой случай острой лихорадки у пациентов, проживающих на территориях природных очагов ГЛПС или посещавших таковые в течение 46 дней до начала заболевания [12]. В данном случае медицинская проблема заключена в сборе качественного эпидемиологического анамнеза и сложной дифференциальной диагностике из-за сходства с другими инфекционными болезнями, особенно в регионах, где ГЛПС не является широко распространенной. Задержка в постановке диагноза и начале лечения приводит к более тяжелому течению заболевания, увеличению продолжительности госпитализации и более длительному периоду реабилитации. Следует заметить, что тяжелые формы ГЛПС демонстрируют весь симптомокомплекс полиорганной недостаточности с поражением почек, печени, сердца, легких и нервной системы и регистрируются довольно часто на территории России. Тяжесть регистрируемых заболеваний варьируется в зависимости

от конкретного ортохантавируса, инициирующего болезнь. Доля тяжелых клинических форм ГЛПС на европейской части России (за 2015–2024 гг.) варьировала от 2 до 12 %; в азиатской части и на Дальнем Востоке болезнь протекает тяжелее (доля тяжелых форм варьировала от 6 до 30 %). За анализируемый период (2015–2024 гг.) в России зарегистрировано 192 смертельных случая ГЛПС. Причиной летальных исходов служат типичные осложнения ГЛПС: шок, менингоэнцефалит, отек легких, различные внутренние кровотечения и острая почечная недостаточность [5].

Кроме того, высокая социальная и медицинская значимость проблемы ГЛПС определяется длительным периодом утраты трудоспособности заболевших (период реконвалесценции продолжается до 2 месяцев; в тяжелых случаях – до 2–3 лет) [5]. Преимущественный контингент заболевших ГЛПС – наиболее активная, трудоспособная часть населения (в возрасте от 30 до 59 лет зарегистрировано 64 % от общего числа заболевших в РФ за последние 10 лет). Данное обстоятельство приводит к значительным потерям трудовых ресурсов и снижению экономического потенциала страны. В 2–5 % случаев заболевание приводит к пожизненной инвалидизации. 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 [3].

В целом высокая заболеваемость ГЛПС представляет собой значительную проблему для экономики страны. Согласно официальной статистике, опубликованной в государственных докладах «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за последние пять лет, в России экономический ущерб от заболеваний ГЛПС составил более 40 млрд руб. Согласно расчетам экономического ущерба от ГЛПС по методике, учитывающей социальные и экономические аспекты проблемы, включающей не только прямые расходы, связанные с госпитализацией и лечением заболевшего ГЛПС, но и не прямые потери в экономике, стоимость одного случая заболевания ГЛПС в зависимости от возраста и пола заболевшего составляет от 95 412 до 140 495 руб. (оценка на 2023 г.). Каждый летальный случай ГЛПС обходится государству от 88 290 до 38 976 231 руб. (с учетом недополученной выгоды ВВП при летальном исходе в трудоспособном возрасте). Наглядным примером высокой экономической нагрузки на бюджет страны является расчет экономического ущерба вспышки ГЛПС в Саратовской области (2019 г.), который с учетом прямых затрат системы здравоохранения и не прямых потерь в экономике страны в связи с преждевременной смертью и временной нетрудоспособностью составил 441 453 432 руб. [4].

Дополнительную проблему представляют стертые клинические формы ГЛПС, протекающие по типу коротких лихорадочных состояний без каких-либо патогномичных симптомов. Бессимптомные и/или стертые формы ГЛПС не попадают в официальную статистику, что существенно затрудняет оценку реальной эпидемиологической ситуации, масштабов распространения инфекции и существенно осложняет планирование эффективных мер профилактики и контроля за ГЛПС на территориях.

Диагностика таких форм осуществляется посредством серологических исследований, основанных на поиске антител к вирусу ГЛПС среди здорового населения, которые на сегодняшний день осуществляются не во всех субъектах Российской Федерации. Так, в 2020 г. серологический мониторинг не проводился в 49 субъектах, в 2021 г. – в 41, 2022 г. – в 40, 2023 г. – в 36, 2024 г. – в 27 субъектах.

Анализ имеющихся данных серологического скрининга за последние пять лет позволил дифференцировать территорию страны по трем уровням серопозитивности (рис. 2).

Низкий уровень (доля положительных сывороток – 0,15–0,8): Республика Тыва, Калининградская область, Краснодарский край, Липецкая и Курская области.

Средний уровень (1–9,86): Ростовская область, Ставропольский край, Республика Адыгея, Омская область, Республика Мордовия, Новосибирская, Кировская, Архангельская, Саратовская, Волгоградская области, Забайкальский край, Воронежская, Белгородская, Псковская, Ленинградская области, Хабаровский край, Орловская, Мурманская области, г. Санкт-Петербург, Республика Крым и г. Севастополь, Тюменская, Амурская, Калужская, Московская, Тамбовская области, Республика Марий Эл, Курганская, Ярославская, Свердловская, Ульяновская области, Республика Карелия, Нижегородская область, Пермский край, Алтайский край, Тверская, Самарская области, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра (ХМАО), Костромская область, Республика Чувашия.

Высокий уровень (10–22,1): Пензенская область, Еврейская автономная область, Республика Татарстан, Приморский край, Новгородская область, Республика Башкортостан, Тульская, Вологодская области, Удмуртская Республика, Владимирская, Оренбургская, Смоленская, Челябинская, Рязанская области, Республика Коми.

Выявленный высокий уровень серопозитивности в сопоставлении с относительно низким уровнем официально зарегистрированной заболеваемости в Еврейской автономной области, Новгородской, Вологодской, Владимирской, Смоленской, Челябинской областях и Республике Коми свидетельствует об интенсивном эпидемическом процессе на установленных территориях, при котором клинические проявления ГЛПС проходят под другими диагнозами, что свидетельствует об отсутствии достаточной

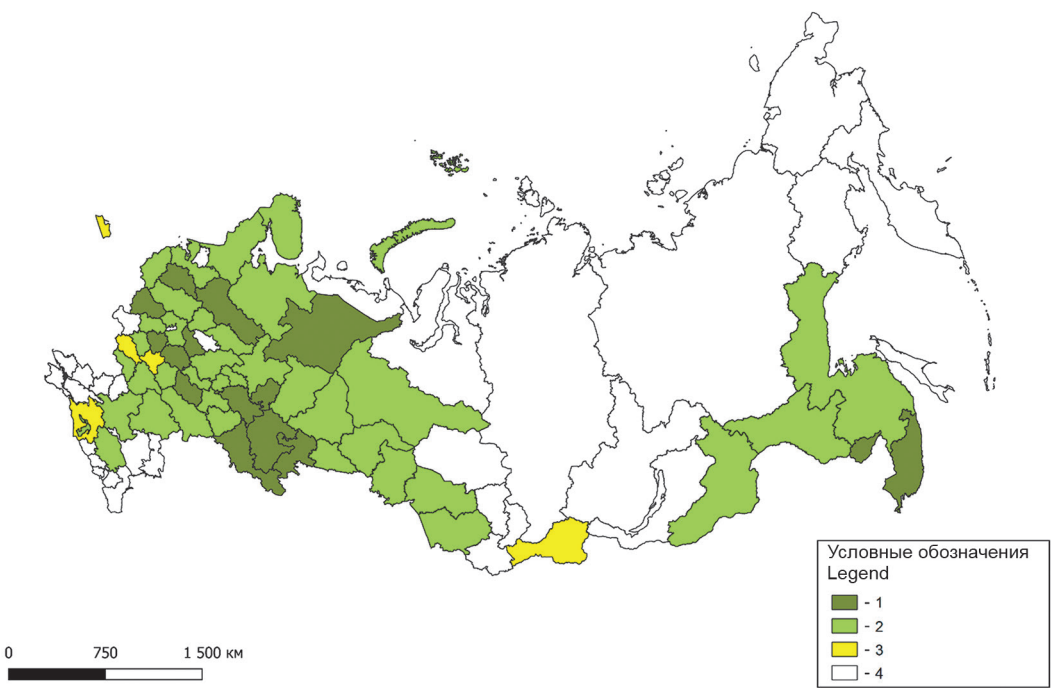


Рис. 2. Результаты серологического мониторинга с 2020 по 2024 г. (усредненные данные):
1 – высокий уровень; 2 – средний уровень; 3 – низкий уровень; 4 – территории, на которых серомониторинг не проводился

Fig. 2. Results of serological monitoring in 2020–2024 (averaged data):
1 – high level; 2 – medium level; 3 – low level; 4 – territories where serological monitoring was not carried out

настороженности медицинского персонала в отношении проблемы ГЛПС на территории и отсутствии должного объема лабораторного исследования пациентов с симптомами, не исключающими ГЛПС.

Наиболее эффективным и надежным методом борьбы с ГЛПС является вакцинопрофилактика, что продемонстрировано на протяжении последних 20 лет в Китае, Южной и Северной Корее и Японии (снижение заболеваемости на 50–82 %) [13]. Однако вакцины против ГЛПС, производимые в этих странах на основе вирусов Hantaan и Seoul, не обладают защитным действием против вируса Puumala – основного возбудителя ГЛПС у жителей европейской части России, на которую приходится более 97 % всей заболеваемости, регистрируемой в России. В связи с этим в нашей стране на протяжении более 20 лет проводятся активные разработки вакцинных препаратов против ГЛПС, результаты которых на сегодняшний день представлены рядом кандидатных вакцин [14]. Несмотря на определенные успехи в настоящее время, в стране отсутствуют эффективные для применения и отвечающие современным требованиям безопасности вакцинные препараты, разрешенные для массового использования населением. Разработка и выпуск отечественного препарата для специфической профилактики ГЛПС, эффективного в отношении всех видов хантавирусов, циркулирующих на территории нашей страны, на сегодняшний день являются крайне актуальными.

Таким образом, сохраняющаяся напряженность эпидемиологической обстановки по ГЛПС в целом по стране, учащение частоты вспышек на эндемичных территориях, вероятность дальнейшего распространения ареала циркуляции возбудителя с охватом новых территорий, высокая социальная и

медицинская значимость и экономическая нагрузка на бюджет страны, отсутствие на сегодняшний день специфической профилактики и лечения описывают актуальное состояние проблемы ГЛПС в Российской Федерации. Решение описанной проблемы требует комплексного подхода, включающего усиление эпидемиологического надзора и контроля за инфекцией, в том числе посредством научных исследований по совершенствованию компонентов вакцинных препаратов, совершенствование диагностики и лечения, стимулирование разработок по направлению специфической профилактики. Только комплексный подход к решению проблемы позволит перевести ГЛПС в ранг «управляемых» инфекций и обеспечить эпидемиологическое благополучие населения Российской Федерации в отношении рассматриваемой инфекционной болезни.

Целью работы является проведение анализа результатов эпизоотолого-эпидемиологического мониторинга ГЛПС в Российской Федерации в 2024 г., оценка эпидемиологических рисков на 2025 г. и формулировка предложений по минимизации возможных эпидемиологических осложнений на территории страны в прогнозируемый период и на ближайшую перспективу.

Результаты эпидемиологического мониторинга за ГЛПС в Российской Федерации в 2024 г. В РФ в 2024 г. зарегистрировано 3396 случаев ГЛПС (2,32 на 100 тыс. населения). Среди детей в возрасте 0–17 лет включительно отмечен 161 случай заболевания (0,5 на 100 тыс. населения). Среди заболевших преобладало городское население (65,0 %). Зарегистрировано 10 летальных исходов; летальность составила 0,29 %, смертность – 0,01 на 100 тыс. населения. В возрастной структуре заболе-

ших преобладали лица в возрасте 30–59 лет (66,3 %). В ЦФО отмечена высокая заболеваемость среди более молодого населения (18–28 лет). Доля мужского населения в целом по стране составила 72,0 %. Инфицирование значительной части выявленных больных (42,8 %) связано с бытовыми заражениями по месту жительства. Случаи болезни, ассоциированные с пребыванием в лесу, составили 22,8 %, на садово-дачных участках – 23,0 %. Заражения, связанные с трудовой деятельностью в сельском хозяйстве и на производстве, – 4,7 и 4,2 % соответственно. В социальной структуре заболевших установлено преобладание группы «неработающие граждане» – 26,8 % [3]. В Уральском федеральном округе (УФО) большинство случаев ГЛПС отмечено среди профессиональных групп: изыскатели, геологи, нефтяники. В декабре 2024 г. имела место групповая вспышка ГЛПС (15 случаев) среди сотрудников газодобывающей компании (Оренбургская область), связанная с низким качеством проведения заблаговременных профилактических работ на предприятии.

Доля тяжелых клинических форм ГЛПС варьировала от 3,8 % (в ПФО) до 18 % (в Дальневосточном федеральном округе – ДФО). Клинические формы со средней степенью тяжести заболевания по федеральным округам находились в пределах от 78,6 до 92,6 %; легкие формы – от 3,0 до 7,1 %.

Лабораторная диагностика ГЛПС проводилась с помощью серологических методов: иммуноферментного анализа (ИФА, 79,9 % от общего количества проведенных исследований) и метода флуоресцирующих антител (МФА, 19,9 %). В целом по Российской Федерации 3352 случая получили лабораторное подтверждение (98,3 % от общего количества зарегистрированных).

В 2024 г. на территории Российской Федерации по сравнению с показателями 2023 г. отмечалось снижение заболеваемости ГЛПС на 32,3 %. В ПФО зафиксировано снижение заболеваемости на 40 % (2532 случая; 8,85 на 100 тыс. населения); в Южном федеральном округе (ЮФО) – на 46 % (14 сл.; 0,08); УФО – на 57 % (33 сл.; 0,27). В ДФО заболеваемость осталась на уровне среднесноголетних показателей (61 сл.; 0,77). Рост числа случаев отмечен в двух федеральных округах, заболеваемость в которых не превысила среднесноголетних значений: в ЦФО (651 сл.; 1,62) и Северо-Западном федеральном округе (СЗФО, 103 сл., 0,74). В ЦФО отмечен рост заболеваемости ГЛПС в 13 субъектах из 18; наиболее выраженный – в Белгородской (1,46 на 100 тыс. населения), Рязанской (3,78), Смоленской (1,50) и Ярославской (5,54) областях. Наиболее высокий уровень заболеваемости в СЗФО зафиксирован в Вологодской (3,64), Новгородской (4,18) областях и г. Санкт-Петербурге (0,23). Среди территорий СЗФО случаи ГЛПС не зарегистрированы только в Ненецком автономном округе и Калининградской области, в остальных субъектах округа зарегистрированы единичные случаи ГЛПС. Описанная характеристика распределения заболеваемости по терри-

тории страны согласуется с ранее опубликованными прогностическими рисками на 2024 г. [2].

Неоднородный характер распределения заболеваемости ГЛПС по территории Российской Федерации является важным аспектом, требующим особого внимания при разработке стратегий профилактики и управления этой инфекцией. В различных регионах страны наблюдаются значительные различия в уровнях заболеваемости, что связано с множеством факторов, включая климатические условия, особенности экосистемы, характер землепользования и др. Так, в ходе статистической обработки данных методом квантильного ранжирования показателей заболеваемости ГЛПС в каждом субъекте Российской Федерации с определением доверительных интервалов уровня заболеваемости в 2024 г. вся территория страны дифференцирована на четыре группы территорий с разной интенсивностью заболеваемости ГЛПС (рис. 3).

К группе территорий, на которых заболеваемость не зарегистрирована отнесены 34 субъекта РФ (38 – в 2023 г.). Это все субъекты СКФО и СФО; в ДФО: республики Саха (Якутия) и Бурятия, Камчатский край, Магаданская и Сахалинская области и Чукотский автономный округ; УФО: Курганская область; ЮФО: Республика Калмыкия, Луганская (ЛНР) и Донецкая (ДНР) народные республики, Астраханская, Ростовская, Запорожская и Херсонская области, а также г. Севастополь; СЗФО: Калининградская область и Ненецкий автономный округ.

К группе с низким уровнем заболеваемости отнесены 18 субъектов РФ (20 – в 2023 г.) с диапазоном интенсивного показателя заболеваемости от 0,01 до 0,77 на 100 тыс. населения. В ЦФО: Владимирская, Воронежская, Липецкая и Московская области; СЗФО: Архангельская, Ленинградская, Мурманская, Псковская области и г. Санкт-Петербург; ЮФО: республики Адыгея и Крым, Краснодарский край и Волгоградская область; УФО: Свердловская, Тюменская, Челябинская области и ХМАО.

К группе со средним уровнем заболеваемости отнесен 31 субъект РФ (21 – в 2023 г.), в которых показатель заболеваемости на 100 тыс. населения варьировал в диапазоне от 1,05 до 9,04. Это все субъекты ЦФО, кроме четырех, относящихся ко второй категории; восемь субъектов ПФО: республики Башкортостан, Мордовия и Чувашская Республика, Пермский край, Самарская, Саратовская и Ульяновская области; УФО: Ямало-Ненецкий автономный округ (ЯНАО); ДФО: Приморский и Хабаровский края, Амурская область и Еврейская автономная область.

К группе территорий с высоким уровнем заболеваемости отнесены 6 субъектов ПФО (10 субъектов – в 2023 г.) со значением интенсивного показателя заболеваемости выше 10 на 100 тыс. населения: республики Марий Эл, Татарстан, Удмуртская Республика, Пензенская, Нижегородская и Кировская области.

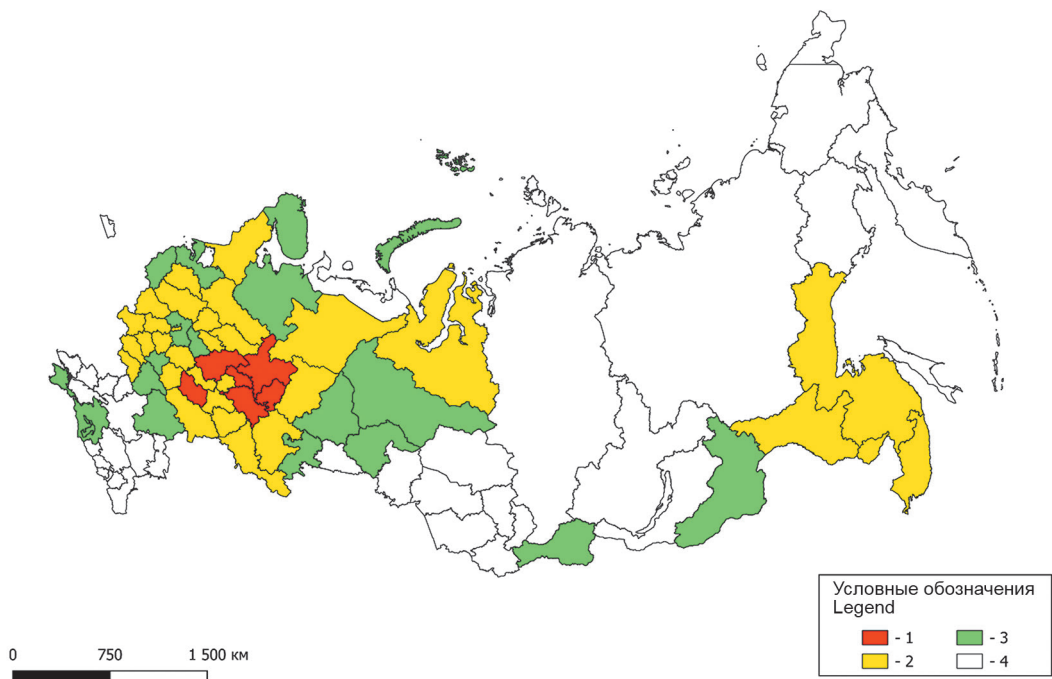


Рис. 3. Ранжирование территории Российской Федерации по уровню заболеваемости ГЛПС в 2024 г.:
1 – высокий уровень; 2 – средний уровень; 3 – низкий уровень; 4 – территории, на которых заболеваемость не зарегистрирована

Fig. 3. Ranking of the territory of the Russian Federation by the incidence of HFRS in 2024:
1 – high level; 2 – medium level; 3 – low level; 4 – territories where the incidence was not registered

Результаты серологического мониторинга за ГЛПС в Российской Федерации в 2024 г. Бессимптомные и стертые формы ГЛПС представляют серьезную проблему для эпидемиологического надзора и контроля за инфекцией. Серологический мониторинг является необходимым инструментом для выявления истинной картины распространенности ГЛПС и разработки эффективных мер профилактики и контроля. В рамках серологического мониторинга состояния популяционного иммунитета к возбудителям ГЛПС в 2024 г. исследовано 16 195 проб сывороток крови от лиц, ранее не болевших ГЛПС, из 62 субъектов РФ; из них положительными оказались 1599 (9,9 %). Наиболее высокий уровень серопозитивных сывороток отмечен в Удмуртской Республике – 40,0 %, Рязанской области – 22,5 %, Смоленской области – 24,0 %, Республике Коми – 18,4 %, Новгородской области – 22,2 % и Алтайском крае – 20,5 %, что свидетельствует о значительной доле лиц, у которых инфекция протекает в легкой, бессимптомной или стертой форме, а также о недостаточной настороженности медицинского персонала в отношении данной болезни и отсутствии должного объема лабораторного исследования пациентов с симптомами, не исключающими ГЛПС, на указанных территориях [3]. Расширение программ серологического мониторинга, особенно в эндемичных регионах, является важным шагом в борьбе с ГЛПС.

С целью оценки интенсивности эпидемического процесса на эндемичных по ГЛПС территориях Референс-центром по мониторингу за ГЛПС проводятся выборочные скрининговые обследования населения из числа лиц, ранее не болевших ГЛПС.

Так, в 2024 г. ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора (ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора) проводил исследования в 5 субъектах

РФ. Исследовано 1005 проб сывороток крови. Специфические к возбудителям ГЛПС иммуноглобулины класса G обнаружены на всех исследуемых территориях: в 10,0 % проб от населения Нижегородской области, Республики Мордовия – 18,0 %, Оренбургской области – 22,0 %, Тульской области – 14 %, Республики Татарстан – 16,3 %.

Результаты эпизоотологического мониторинга за ГЛПС в Российской Федерации в 2024 г. Лабораторные исследования материала от мелких млекопитающих (ММ) на инфицированность ортохантавирусами проводились на базе лабораторий центров гигиены и эпидемиологии, противочумных станций, научно-исследовательских учреждений Роспотребнадзора и других организаций в 85 субъектах РФ (в 81 – в 2023 г.). Всего в 2024 г. исследовано 40,5 тыс. особей ММ (37,4 тыс. – в 2023 г.): в ПФО (29,6 %), ЦФО (24,2 %) и ДФО (13,5 %). Инфицированные ММ выявлены в 58 субъектах РФ (в 59 – в 2023 г.), во всех федеральных округах.

Среди инфицированных ММ отмечен разнообразный видовой состав. Материал исследован от представителей 72 видов млекопитающих (от 66 – в 2023 г.) [3]. Основную долю (24,7 %) составляла рыжая полевка (27,2 % – в 2023 г.). Также исследован материал от полевой мыши – 14,6 % (13,7 % – в 2023 г.), кавказской мыши – 0,5 % (0,6 % – в 2023 г.), восточноазиатской мыши – 1,6 % (1,4 % – в 2023 г.) и серой крысы – 1,5 % (1,3 % – в 2023 г.).

Инфицированные ортохантавирусами особи выявлены среди 24 представителей млекопитающих (24 – в 2023 г.). В структуре инфицированных млекопитающих на долю рыжей полевки приходится 47,0 % от всех выявленных проб в РФ [1] (рис. 4): в ПФО (20,8 %), ЦФО (16,9 %) – территории с наиболее активными природными очагами ГЛПС европейской части страны. Доля инфицированных проб

от полевой мыши составила 13,6 %, из них 6,1 % в ЦФО и 5,9 % в ДФО. Также единичные особи – ортохантавирусоносители выявлены при исследовании материала от кавказской и восточноазиатской мышей, серой крысы.

Кроме перечисленных выше резервуарных хозяев хантавирусов инфицированные пробы выявлены среди других млекопитающих, на долю которых приходится 33,8 % (30,7 % – в 2023 г.). Среди них выявлено 4,9 % инфицированных проб от обыкновенной и восточноевропейской полевки (обыкновенная полевка, неопределенная до вида, *Microtus arvalis* и *Microtus rossiaemeridionalis*) – резервуарных хозяев ортохантавируса Тула, патогенность которого для человека в настоящее время не доказана (6,8 % – в 2023 г.) [1].

В 2024 г. в Российской Федерации выявлено 4,1 % инфицированных млекопитающих от исследованных (5,1 % – в 2023 г.). Показатели по отдельным видам млекопитающих отличались и зависели от территорий, в которых они распространены, а также от эпизоотологической ситуации и объемов проведенных лабораторных исследований. Среди выявленных ортохантавирусоносителей доля инфицированных проб у рыжей полевки составила 7,8 % (10,4 % – в 2023 г.), полевой мыши – 3,8 % (3,7 % – в 2023 г.), восточноазиатской мыши – 4,3 % (8,8 % – в 2023 г.).

При исследовании материала от ММ из ДНР, ЛНР, Запорожской и Херсонской областей единичные ортохантавирусоносители выявлены в первых двух территориях в материале от домового, желтогорлой, малой и европейской лесных мышей, обыкновенной полевки, неопределенной до вида, малой белозубки и малой бурозубки [2]. Общая инфицированность ММ составила 4,7 %.

Мониторинг за ортохантавирусами, циркулирующими на территории европейской части РФ в 2024 г., проведенный Референс-центром за ГЛПС, по-прежнему характеризует доминирование вируса Рuumala.

ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора исследован 661 образец биологического материала (20,2 % положительных находок) из 5 субъектов ПФО и Тульской

области (ЦФО). Проведенный анализ показал повсеместное преобладание вируса Рuumala на исследуемых территориях; в 2 пробах из Тульской области выделена РНК вируса Dobrava.

Обзор профилактических мероприятий по ГЛПС, проведенных в 2024 г. в субъектах Российской Федерации. Объем полученных финансовых средств, необходимых для профилактики в очагах ГЛПС, в целом по РФ составил 1 481,706 тыс. руб. В 2024 г. необходимое расчетное количество площадей, подлежащих дератизации, составило 1 058 400,5 га (физическая площадь), охвачено дератизацией 820 468,5 га (77,5 %).

При этом сплошной дератизации подлежало 219 494,8 га (физическая площадь), охвачено 443 772,1 га с учетом кратности (оперативная площадь), барьерной дератизации подлежало 400 507,0 га, охвачено 172 135,3 га (42,9 %).

На территориях высокого эпидемиологического прогностического риска, в основном в субъектах ЦФО и ПФО, проведена ранневесенняя дератизация с целью предупреждения расселения грызунов из мест переживания.

Оценка погодных условий. Погодные условия оказывают значительное влияние на численность грызунов. Результаты научных исследований данной зависимости подтверждают существенное влияние определенных абиотических факторов на численность грызунов, оказывая на них как прямое (количество беременностей, размер помета, рождаемость и коэффициент выживаемости), так и опосредованное влияние (условия жизни и обеспеченность пищевыми ресурсами и др.) [15–18]. Природно-климатические факторы в значительной степени обуславливают выживаемость грызунов на природно-очаговых территориях. В связи с этим мониторинг погодных условий является важным компонентом системы эпидемиологического надзора за ГЛПС.

Средняя температура зимнего сезона 2024/25 г. по всей России превысила климатическую норму более чем на 4 °С: в европейской части страны – на 3–4 °С, на Урале и в Западной Сибири – на 7–8 °С. Исключение составили Приморский и Хабаровский края, где замечено аномальное похолодание, а также

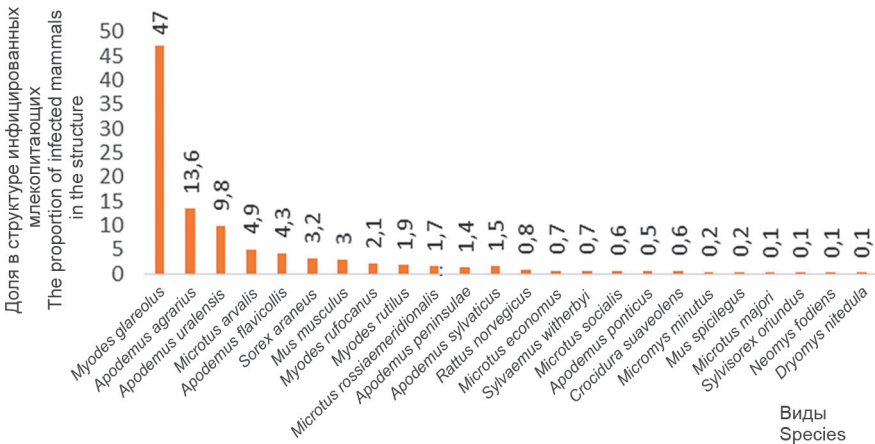


Рис. 4. Структура инфицированных хантавирусами млекопитающих в Российской Федерации в 2024 г.

Fig. 4. The structure of mammals infected with hantaviruses in the Russian Federation in 2024

Мурманская область и Республика Тыва, где отклонений от нормы не наблюдалось. Наиболее выраженное увеличение температуры зафиксировано на территории европейской части Российской Федерации (ЮФО, СКФО, СЗФО, ЦФО и ПФО). На фоне общего повышения температуры зимних месяцев на территории РФ отмечена реализация ряда погодных аномалий, в первую очередь обилие осадков в форме дождя, мороси, ледяного дождя со снегом. В ряде регионов страны (ЦФО, ПФО) отмечен неустойчивый характер снежного покрова в течение всего зимнего периода. Согласно прогнозам Гидрометцентра России, весна во многих регионах страны ожидается ранняя, с обильным таянием снега, в дальнейшем теплая, с небольшим количеством и неравномерным распределением осадков.

Необходимо отметить, что комплекс прогнозируемых на первое полугодие 2025 г. погодных аномалий на территории Российской Федерации окажет в целом негативное влияние на состояние численности ММ – носителей возбудителей природно-очаговых инфекционных болезней, в первую очередь в южных регионах. В азиатской части территории РФ (УФО, СФО, ДФО), а также северных районах ЦФО и ПФО, на территориях с устойчивым снежным покровом, возможно более раннее начало весеннего размножения зеленоядных видов грызунов, в том числе рыжей полевки. Последнее может способствовать росту эпидемического потенциала природных очагов ГЛПС.

Прогноз заболеваемости на 2025 г. Прогностические риски ГЛПС на территории Российской Федерации в 2025 г. рассчитаны по методике вычисления потенциальной эпидемической опасности (ПЭО) территории, основанной на анализе комплекса эпидемиологических (заболеваемость на 100 тыс. населения в 2024 г.) и эпизоотологических данных

(количество инфицированных грызунов, отловленных в осенний сезон 2024 г.), характеризующих эпидемический процесс ГЛПС. Уровень ПЭО рассчитан формально-территориальным способом для каждого субъекта РФ [19]. На основании балльной оценки ПЭО проведена дифференциация территории страны по степени потенциального риска заражения ГЛПС. В результате работы выделены четыре группы территорий: с высоким прогностическим риском, выше среднего, средним и низким (рис. 5).

В 2025 г. к группе территорий с **высоким прогностическим риском** заражения ГЛПС отнесены 12 субъектов, из них 7 субъектов из состава ПФО: Удмуртская Республика, республики Марий Эл и Мордовия, Нижегородская, Пензенская, Самарская, Кировская области. В ЦФО: Ивановская, Курская, Тамбовская, Тульская области; ДФО: Амурская область.

К группе территорий с **уровнем прогностического риска заражения «выше среднего»** отнесены 15 субъектов, в том числе 7 субъектов ПФО: Пермский край, республики Башкортостан, Татарстан, Чувашская Республика, Саратовская, Ульяновская, Оренбургская области. В УФО: Челябинская область; ЦФО: Белгородская, Брянская, Костромская, Липецкая, Новгородская области; ДФО: Приморский край и Еврейская автономная область.

К группе территорий со **средним прогностическим риском** заражения отнесены 17 субъектов, в том числе 10 субъектов ЦФО: Владимирская, Воронежская, Калужская, Московская, Орловская, Рязанская, Смоленская, Тверская, Ярославская области и г. Москва. В СЗФО: Архангельская, Вологодская области, республики Карелия и Коми, г. Санкт-Петербург; ЮФО: Республика Крым и г. Севастополь.

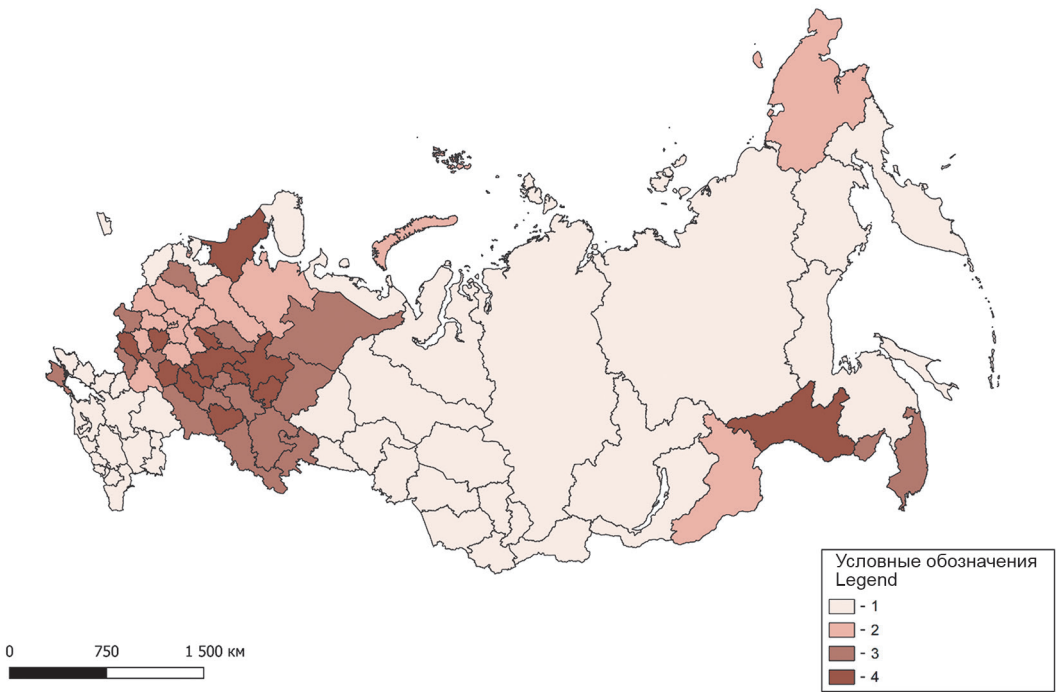


Рис. 5. Прогностические риски заражения ГЛПС на территории Российской Федерации в 2025 г.:

1 – низкий; 2 – средний; 3 – выше среднего; 4 – высокий

Fig. 5. Prognostic risks of HFRS infection in the Russian Federation in 2025:

1 – low; 2 – medium; 3 – above average; 4 – high

К группе территорий, на которых **риск заражения ГЛПС низкий**, отнесены все оставшиеся территории (45 субъектов) [2].

Таким образом, на основании анализа эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по ГЛПС и с учетом относительно благоприятных климатических условий в виде теплой и малоснежной зимы на большинстве территорий европейской части страны, сложившихся в конце 2024 г. и начале 2025 г., сохранение сложной эпидемиологической обстановки по ГЛПС прогнозируется в субъектах ПФО и ЦФО. В СЗФО, УФО и ДФО сохраняются условия для возникновения спорадических случаев ГЛПС. Не исключены спорадические случаи заболевания на отдельных территориях субъектов ЮФО, СКФО и СФО.

Предложения по минимизации возможных эпидемиологических осложнений на территории страны. В целях минимизации эпидемических рисков и смягчения возможных негативных эпидемиологических последствий влияния аномальных погодных условий I квартала 2025 г. необходимо актуализировать сроки проведения эпизоотологического и эпидемиологического мониторинга природных очагов ГЛПС на территории РФ с учетом региональных климатических особенностей и их сезонных контрастов.

Стабилизировать ситуацию по ГЛПС на эндемичных территориях позволит своевременное проведение комплекса санитарно-технических мероприятий, включающих благоустройство парковых и лесных массивов, борьбу с их захламленностью, приведение полигонов бытовых отходов в соответствующее санитарное состояние, обеспечение грызунонепроницаемости промышленных, оздоровительных, торговых и пищевых объектов. Кроме того, необходимо проведение заблаговременных профилактических дератизационных мероприятий с учетом кратности и объемов мероприятий в зависимости от прогнозируемой потенциальной опасности территории по заболеваемости ГЛПС, с обязательным контролем эффективности истребительных мероприятий на основании учетов численности грызунов до начала дератизационных мероприятий и после их окончания:

- при высоком и выше среднего уровне эпидемической опасности проводить мероприятия в полном объеме (профилактическая, экстренная, систематическая, выборочная, барьерная, поселковая и полевая дератизация) с максимальной кратностью (весна, лето, осень);

- на очаговых территориях со средним уровнем эпидемической опасности предусмотреть двукратное (весна, осень) проведение барьерной, поселковой дератизации, полевой дератизации в зеленой зоне населенных пунктов;

- на территориях с прогнозируемым низким потенциальным уровнем эпидемической опасности – однократное проведение профилактических работ в осенний период.

Таким образом, актуальное состояние проблемы показывает, что геморрагическая лихорадка с почечным синдромом представляет собой серьезную угрозу для общественного здоровья в России, особенно для населения, проживающего на территориях эндемичных районов. В связи с этим остается актуальной необходимость продолжения качественной модернизации систем эпидемиологического надзора и контроля за ГЛПС на территории страны, а современные реалии технологического прогресса диктуют необходимость внедрения в этот процесс высокопродуктивных современных технологий обработки, анализа и визуализации имеющейся информации.

В целях повышения качества эпидемиологического надзора за ГЛПС в рамках Федерального проекта «Санитарный щит страны – безопасность для здоровья (предупреждение, выявление, реагирование)» продолжается интеграция на платформу АЭС «ГИС-Портал» ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора разработанных электронных паспортов природных очагов ГЛПС для 56 эндемичных субъектов Российской Федерации. В настоящее время размещены и доступны для анализа в режиме реального времени электронные паспорта ГЛПС для всех субъектов ЦФО и ДФО. Работа продолжается. В 2024 г. доступ к работе с электронными паспортами ГЛПС открыт для специалистов всех учреждений Роспотребнадзора (по предварительному запросу на приобретение идентификационных данных на регистрацию в сервисе «ГИС-Портал», направленному в адрес директора Российского противочумного института «Микроб»).

С целью повышения качества ежегодно формируемых прогнозов заболеваемости ГЛПС разработан сценарий построения количественного прогноза возможного осложнения эпидемиологической обстановки по ГЛПС (на примере отдельных субъектов) с использованием нейросетевой модели на основе аналитической платформы Loginom. Дальнейшее внедрение в практику разработанного прогнозного модуля в масштабе всей страны позволит осуществить качественный переход от экспертного прогнозирования к математическому моделированию ситуации, основанному на фактической аналитической базе, что несомненно позволит значительно повысить качество и надежность формируемых прогнозов [15].

Наряду со значимостью возможностей прогнозирования времени наступления эпидемиологического неблагополучия большое значение в информационном обеспечении эпидемиологического надзора за ГЛПС имеет идентификация территории риска для проведения адресных и, следовательно, высокоэффективных профилактических мероприятий. Данное направление работ осуществляется в рамках государственной программы «Обеспечение химической и биологической безопасности Российской Федерации». На сегодняшний день разработана компьютерная модель определения эпидемическо-

го потенциала территорий, эндемичных по ГЛПС, основанная на фундаментальных положениях классической эпидемиологии инфекционных болезней и реализованная посредством инструментов ГИС. С помощью разработанной модели проведено районирование территории отдельных субъектов РФ. Работа в масштабе всей страны продолжается.

Дальнейшие научные изыскания в рамках совершенствования эпидемиологического надзора за ГЛПС позволят значительно повысить эффективность мониторинга и профилактики этого заболевания. Анализ данных посредством возможностей современных технологий, в том числе искусственного интеллекта, открывает новые горизонты для эпидемиологического надзора. Применение алгоритмов машинного обучения способствует идентификации закономерностей, которые трудно заметить с помощью традиционных аналитических методов, а внедрение ГИС-технологий позволит анализировать и визуализировать пространственные данные, что является критически важным компонентом в борьбе с патогеном, имеющим определенную природную очаговость. Таким образом, успешные научные изыскания в области ГЛПС не только усилят существующие возможности эпидемиологического надзора, но и создадут основу для устойчивого контроля и предупреждения вспышек этого опасного заболевания в будущем.

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. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д., Трифонов В.А., Зиятдинов В.Б., Маггеррамов Ш.В., Хусаинова Р.М., Транквиловский Д.В. Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2022 г. и прогноз ее развития на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; (1):85–95. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-85-951.
2. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Зубова А.А., Решетникова И.Д., Исаева Г.Ш., Трифонов В.А., Маггеррамов Ш.В., Марцоха К.С., Транквиловский 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):113–24. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-113-124.
3. Савицкая Т.А., Иванова А.В., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д., Трифонов В.А., Зиятдинов В.Б., Серова И.В., Сафронов В.А. Оценка эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в мире и России, прогноз на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (2):62–70. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-62-70.
4. Иванова А.В., Сафронов В.А., Зубова А.А., Попов Н.В., Кожанова О.И., Матвеева Н.И., Вяткин И.Н., Щербакова С.А., Кутырев В.В. Методические подходы к оценке экономического ущерба, связанного с заболеваемостью геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; (1):96–104. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-96-104.
5. Иванис В.А., Попов А.Ф., Томила Г.С., Фигурнов В.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом – проблема здравоохранения настоящего времени. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015; (1):21–5.

6. Якименко В.В., Гаранина С.Б., Мельникова М.Г., Валицкая А.В., Константинова Г.А., Танцев А.К., Лучко С.В., Матущенко А.А., Ирбаев Д.О., Платонов А.Е., Шипулин Г.А. Итоги изучения хантавирусов в Западной Сибири. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008; (2):20–6.

7. Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г., Максема И.Г., Иунихина О.В., Кушнарев Е.Л. Связь эпидемического процесса хантавирусной инфекции с эпизоотическим процессом в популяциях мышей рода *Apodemus*. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010; (3):33–7.

8. Савицкая Т.А., Трифонов В.А., Исаева Г.Ш., Решетникова И.Д., Пакскина Н.Д., Серова И.В., Иванова А.В., Сафронов В.А., Попов Н.В. Обзор современной эпидемиологической обстановки по заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в мире и прогноз заболеваемости на территории Российской Федерации в 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; (2):30–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-30-36.

9. Яшина Л.Н., Иванов Л.И., Компанец Г.Г., Здановская Н.И., Карташов М.Ю. Хантавирусы (Hantaviridae: Orthohantavirus), циркулирующие среди насекомых на Дальнем Востоке России. *Вопросы вирусологии*. 2023; 68(1):79–85. DOI: 10.36233/0507-4088-165.

10. Clement I., Maes P., Vergote V. Hemorrhagic fever with renal syndrome in the New, and hantavirus pulmonary syndrome in the Old World: paradig(m) lost or regained? *Virus. Res.* 2014; 187:55–8. DOI: 10.1016/j.virusres.2013.12.036.

11. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у взрослых: Клинические рекомендации (утв. решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30.10.2014). [Электронный ресурс]. URL: <https://library.mededtech.ru/rest/documents/GLPSPdf21/?ysclid=m7u7ujm1r348890697> (дата обращения 05.03.2025).

12. Морозов В.Г., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Ткаченко Е.А. Клинические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России. *Медицинский совет*. 2017; (5):156–61. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-156-161.

13. Liu R., Ma H., Shu J., Zhang Q., Han M., Liu Z., Jin X., Zhang F., Wu X. Vaccines and therapeutics against hantaviruses. *Front. Microbiol.* 2020; (10):2989. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02989.

14. Синюгина А.А., Ишмухаметов А.А., Дзагурова Т.К., Баловнева М.В., Егорова М.С., Курашова С.С., Коротина Н.А., Леонович О.А., Балкина А.С., Ткаченко Е.А. Вакцины для профилактики хантавирусных лихорадок. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019; 18(5):98–108. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-96-108.

15. Иванова А.В., Сафронов В.А. Формирование объективной методической базы эпидемиологического прогнозирования заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом с использованием методов машинного обучения. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; (3):103–10. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-103-110.

16. Прислегина 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.

17. Лифиренко Н.Г., Костина Н.В. К оценке возможного влияния климата на эпидемический процесс. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2008; 10(2):333–9.

18. Малецкая О.В., Таран Т.В., Прислегина Д.А., Платонов А.Е., Дубянский В.М., Волынкина А.С., Василенко Н.Ф., Тохов Ю.Н., Цапко Н.В. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; (4):79–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-79-84.

19. Иванова А.В., Сафронов В.А., Попов Н.В., Куклев Е.В. Эпидемиологическое районирование территории Приволжского федерального округа по уровню потенциальной эпидемической опасности природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (1):91–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-91-96.

References

1. Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Isaeva G.Sh., Reshetnikova I.D., Trifonov V.A., Ziatdinov V.B., Magerramov Sh.V., Khusainova R.M., Tranquilevsky D.V. [Analysis of the epidemiological situation on hemorrhagic fever with renal syndrome in the Russian Federation in 2022 and forecast of its development for 2023]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; (1):85–95. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-85-951.
2. Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Zubova A.A., Reshetnikova I.D., Isaeva G.Sh., Trifonov V.A., Magerramov Sh.V., Martsokha K.S., Tranquilevsky D.V. [Hantavirus diseases: a review of the

- epidemiological situation in the world. Analysis of the epidemiological situation on hemorrhagic fever with renal syndrome in the Russian Federation in 2023 and forecast for 2024]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; (1):113–24. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-113-124.
3. Savitskaya T.A., Ivanova A.V., Isaeva G.Sh., Reshetnikova I.D., Trifonov V.A., Ziatdinov V.B., Serova I.V., Safronov V.A. [Assessment of the epidemiological situation of hemorrhagic fever with renal syndrome in the world and Russia, forecast for 2020]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (2):62–70. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-62-70.
4. Ivanova A.V., Safronov V.A., Zubova A.A., Popov N.V., Kozhanova O.I., Matveeva N.I., Vyatkin I.N., Shcherbakova S.A., Kutnyev V.V. [Methodological approaches to assessing economic damage associated with hemorrhagic fever with renal syndrome incidence in the Russian Federation]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; (1):96–104. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-96-104.
5. Ivanis V.A., Popov A.F., Tomilka G.S., Figurnov V.A. [Hemorrhagic fever with renal syndrome is a current healthcare problem]. *Tikhookeansky Meditsinsky Zhurnal [Pacific Medical Journal]*. 2015; (1):21–5.
6. Yakimenko V.V., Garanina S.B., Mel'nikova M.G., Valitskaya A.V., Konstantinova G.A., Tantsev A.K., Luchko S.V., Matushchenko A.A., Irbayev D.O., Platonov A.E., Shipulin G.A. [Results of the study of hantaviruses in Western Siberia]. *Tikhookeansky Meditsinsky Zhurnal [Pacific Medical Journal]*. 2008; (2):20–6.
7. Slonova R.A., Kushnareva T.V., Companets G.G., Maksema I.G., Iunikhina O.V., Kushnarev E.L. [The relationship of the epidemic process of hantavirus infection with the epizootic process in populations of mice of the genus *Apodemus*]. *Tikhookeansky Meditsinsky Zhurnal [Pacific Medical Journal]*. 2010; (3):33–7.
8. Savitskaya T.A., Trifonov V.A., Isaeva G.Sh., Reshetnikova I.D., Pakskina N.D., Serova I.V., Ivanova A.V., Safronov V.A., Popov N.V. [Review of the current epidemiological situation on the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome in the world and the forecast of morbidity in the territory of the Russian Federation in 2019]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; (2):30–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-30-36.
9. Yashina L.N., Ivanov L.I., Companets G.G., Zdanovskaya N.I., Kartashov M.Yu. [Hantaviruses (Hantaviridae: *Orthohantavirus*) circulating among insectivores in the Russian Far East]. *Voprosy Virologii [Problems of Virology]*. 2023; 68(1):79–85. DOI: 10.36233/0507-4088-165.
10. Clement I., Maes P., Vergote V. Hemorrhagic fever with renal syndrome in the New, and hantavirus pulmonary syndrome in the Old World: paradisiac lost or regained? *Virus. Res.* 2014; 187:55–8. DOI: 10.1016/j.virusres.2013.12.036.
11. [Hemorrhagic fever with renal syndrome in adults. Clinical recommendations. Approved by the decision of the Plenum of the Board of the National Scientific Society of Infectious Diseases on October 30, 2014]. (Cited 05 Mar 2025). [Internet]. Available from: <https://library.mededtech.ru/rest/documents/GLPSPdf21/?ysclid=m7u7ujmv1r348890697>.
12. Morozov V.G., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K., Tkachenko E.A. [Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Russia]. *Meditsinsky Sovet [Medical Advice]*. 2017; (5):156–61. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-156-161.
13. Liu R., Ma H., Shu J., Zhang Q., Han M., Liu Z., Jin X., Zhang F., Wu X. Vaccines and therapeutics against hantaviruses. *Front. Microbiol.* 2020; (10):2989. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02989.
14. Sinyugina A.A., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K., Balovneva M.V., Egorova M.S., Kurashova S.S., Korotina N.A., Leonovich O.A., Balkina A.S., Tkachenko E.A. [Vaccines for the prevention of hantavirus fevers]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2019; 18(5):98–108. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-96-108.
15. Ivanova A.V., Safronov V.A. [Formation of an objective methodological basis for epidemiological forecasting of the incidence of hemorrhagic fever with renal syndrome using machine learning methods]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; (3):103–10. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-103-110.
16. Prisleghina D.A., Dubynsky V.M., Platonov A.E., Maletskaya O.V. [Influence of natural and climatic factors on the epidemiological situation of natural focal infections]. *Infektsiya i Immunitet [Infection and Immunity]*. 2021; 11(5):820–36. DOI: 10.15789/2220-7619-EOT-1631.
17. Lifirenko N.G., Kostina N.V. [Assessment of the possible climate impact on the epidemic process]. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Tsentra Rossiiskoi Akademii Nauk. [Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]*. 2008; 10(2):333–9.
18. Maletskaya O.V., Taran T.V., Prisleghina D.A., Platonov A.E., Dubynsky V.M., Volinkina A.S., Vasilenko N.F., Tokhov Yu.N., Tsapko N.V. [Natural-focal viral fevers in the south of the European part Russia. Hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2019; (4):79–84. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-79-84.
19. Ivanova A.V., Safronov V.A., Popov N.V., Kuklev E.V. [Epidemiological zoning of the territory of the Volga Federal District according to the level of potential epidemic danger of natural foci of hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (1):91–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-91-96.

Authors:

Ivanova A.V., Magerramov Sh.V., Neishtadt Ya.A. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Savitskaya T.A., Trifonov V.A., Salikhova D.M. Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology. 67, Bolshaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russian Federation. E-mail: kniem@mail.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., Khusainova R.M. 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, Varshavskoye Highway, Moscow, 117105, Russian Federation; e-mail: trankvilevskiy@mail.ru. Institute of Disinfectology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman; Moscow, Russian Federation. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation.

Об авторах:

Иванова А.В., Маггеррамов Ш.В., Нейштадт Я.А. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Савицкая Т.А., Трифонов В.А., Салихова Д.М. Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии. Российская Федерация, 420015, Казань, ул. Большая Красная, 67. E-mail: kniem@mail.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., Хусаинова Р.М. 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; e-mail: trankvilevskiy@mail.ru. Институт дезинфектологии ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана; Российская Федерация, Москва. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; Российская Федерация, Москва.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-29-38

УДК 616.98:579.841.93(470)

Д.Г. Пономаренко¹, Ю.В. Кондратьева¹, Д.В. Ефременко¹, О.Н. Скударева², Д.В. Транквилевский^{3,4,5},
А.А. Хачатурова¹, Т.В. Деригуз¹, Е.П. Брянцева¹, А.С. Толмачева¹, О.В. Логвиненко¹, Е.Л. Ракитина¹,
М.В. Костюченко¹, Т.В. Тембай¹, О.В. Семенко¹, Е.А. Манин¹, О.В. Малецкая¹, А.Н. Куличенко¹

Заболеваемость бруцеллезом в России: анализ ситуации, нерешенные проблемы и новые угрозы

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

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

³ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии», Москва, Российская Федерация; ⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; ⁵Институт дезинфектологии ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана», Москва, Российская Федерация

В аналитическом обзоре представлены сведения о современной ситуации по бруцеллезу в Российской Федерации. Согласно многолетним данным в России в среднем ежегодно регистрировалось более 400 случаев бруцеллеза среди людей, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составлял 0,29. Более 70 % случаев бруцеллеза было выявлено на территории с активным разведением скота на юге европейской части страны. С 2022 г. отмечается рост числа заболеваний людей бруцеллезом в регионах с развитым животноводством на энзоотичной по бруцеллезу территории (преимущественно Республика Дагестан) и в ранее относительно благополучных субъектах (Брянская, Смоленская области, Республика Татарстан, Пензенская область, Красноярский край). В 2024 г. зарегистрировано 530 случаев бруцеллеза (0,36 на 100 тыс. населения), что превышает средние многолетние показатели на 27,4 %. В качестве новых угроз по бруцеллезу можно рассматривать возникновение групповых эпидемических вспышек среди профессионального контингента в хозяйствах общественного сектора и семейных эпидемиологических очагов в личных подсобных хозяйствах. Учитывая тенденции развития ситуации по бруцеллезу, в 2025 г. прогнозируется уровень заболеваемости на 30–40 % выше среднего многолетнего уровня, что может составить 480–530 новых случаев (0,32–0,36 на 100 тыс. населения).

Ключевые слова: бруцеллез в Российской Федерации, эпидемиологическая ситуация, эпизоотологический мониторинг, заболеваемость, прогноз.

Корреспондирующий автор: Кондратьева Юлия Викторовна, e-mail: kondratyeva_uv@snipchi.ru.

Для цитирования: Пономаренко Д.Г., Кондратьева Ю.В., Ефременко Д.В., Скударева О.Н., Транквилевский Д.В., Хачатурова А.А., Деригуз Т.В., Брянцева Е.П., Толмачева А.С., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Костюченко М.В., Тембай Т.В., Семенко О.В., Манин Е.А., Малецкая О.В., Куличенко А.Н. Заболеваемость бруцеллезом в России: анализ ситуации, нерешенные проблемы и новые угрозы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 2:29–38. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-29-38

Поступила 28.03.2025. Принята к публикации 22.05.2025.

D.G. Ponomarenko¹, Yu.V. Kondrat'eva¹, D.V. Efremenko¹, O.N. Skudareva², D.V. Trankvilevsky^{3,4,5},
A.A. Khachaturova¹, T.V. Deriguz¹, E.P. Bryantseva¹, A.S. Tolmacheva¹, O.V. Logvinenko¹,
E.L. Rakitina¹, M.V. Kostyuchenko¹, T.V. Tembai¹, O.V. Semenko¹, E.A. Manin¹, O.V. Maletskaya¹,
A.N. Kulichenko¹

Brucellosis Incidence in Russia: Situation Analysis, Unresolved Problems and New Threats

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

²Federal Service for Surveillance on Consumers Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

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

⁴Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation;

⁵Institute of Disinfectology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Moscow, Russian Federation

Abstract. The analytical review presents information on current situation on brucellosis in the Russian Federation. According to long-term data, on average, more than 400 cases of brucellosis among population are registered in Russia annually; incidence rate per 100 thousand population is 0.29. More than 70 % of brucellosis cases were detected in the territory with active cattle breeding in the south of the European part of the country. Since 2022, there has been an increase in the number of human brucellosis cases in regions with developed livestock farming in territories enzootic for brucellosis (mainly the Republic of Dagestan) and in previously relatively safe entities (Bryansk, Smolensk Regions, the Republic of Tatarstan, Penza Region, Krasnoyarsk Territory). In 2024, 530 cases of brucellosis were registered (0.36 per 100 thousand population), which exceeds the average long-term indicators by 27, 4 %. The emergence of group epidemic outbreaks among professional contingent at public sector farms and “family” epidemiological foci on private subsidiary farms can be considered as new threats in terms of brucellosis. Taking into account the development trends of the situation on brucellosis, in 2025, the incidence rate is predicted to be 30–40 % higher than average long-term level, which may amount to 480–530 new cases (0.32–0.36 per 100 thousand population).

Key words: brucellosis in the Russian Federation, epidemiological situation, epizootiological monitoring, incidence, prognosis.

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

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

Corresponding author: Yulia V. Kondrat'eva, e-mail: kondratyeva_uv@snipchi.ru.

Citation: Ponomarenko D.G., Kondrat'eva Yu.V., Efremenko D.V., Skudareva O.N., Trankvilevsky D.V., Khachaturova A.A., Deriguz T.V., Bryantseva E.P., Tolmacheva A.S., Logvinenko O.V., Rakitina E.L., Kostyuchenko M.V., Tembai T.V., Semenko O.V., Manin E.A., Maletskaya O.V., Kulichenko A.N. Brucellosis Incidence in Russia: Situation Analysis, Unresolved Problems and New Threats. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:29–38. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-29-38

Received 28.03.2025. Accepted 22.05.2025.

Ponomarenko D.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0422-6755>
Kondrat'eva Yu.V., ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6497-2420>
Efremenko D.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7346-0946>
Trankvilevsky D.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4896-9369>
Khachaturova A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7459-7204>
Deriguz T.V., ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9330-8256>
Bryantseva E.P., ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9283-0484>
Tolmacheva A.S., ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1725-1695>

Logvinenko O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1054-8937>
Rakitina E.L., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6073-6544>
Kostyuchenko M.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6068-6655>
Tembai T.V., ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7545-2464>
Semenko O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6018-3262>
Manin E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8163-7844>
Maletskaya O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3003-4952>
Kulichenko A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

Заболеваемость людей бруцеллезом в различных странах мира сильно отличается в зависимости от географического положения, социально-экономических условий, эффективности мер ветеринарного надзора и общественного здравоохранения. Наибольшее эпидемиологическое и эпизоотологическое значение инфекция приобрела в странах с развитым животноводством. В мире ежегодно регистрируются более 500 тыс. случаев бруцеллеза у людей, преимущественно в странах Ближнего Востока (Йемен, Сирия, Палестина, Иран, Иордания и др.), Африки (Кения, Танзания, Эритрея, Эфиопия, Алжир и др.), Южной и Юго-Восточной Азии (Китай, Индия, Афганистан, Пакистан, Непал и др.). По разным оценкам, в неблагополучных по бруцеллезу регионах к группам риска инфицирования возбудителем бруцеллеза относятся 2,4 млрд человек [1–10].

В последние 10–15 лет распространенность инфекции имела тенденцию к увеличению из-за роста объемов международного туризма, торговли, миграции населения, активной урбанизации животноводческой деятельности [9]. Общий экономический ущерб может исчисляться миллиардами долларов ежегодно и включает такие составляющие, как затраты систем здравоохранения стран на реабилитацию и медицинское сопровождение больных хроническим бруцеллезом, а также государственных отраслей животноводства и продовольственной безопасности, что обусловлено сокращением сроков хозяйственного использования скота из-за вынужденного уоя, снижением продуктивности и недополучением поголовья, высокими затратами на проведение противозoonических мероприятий [11, 12].

В Российской Федерации бруцеллез остается одной из значимых проблем здравоохранения и сельского хозяйства в субъектах Северо-Кавказского (СКФО), Южного (ЮФО) и Сибирского (СФО) федеральных округов. В последние 10 лет в Российской Федерации основными группами эпидемиологического риска по бруцеллезу являются индивидуальные владельцы сельскохозяйственных животных (до 70 % случаев), работники животноводческих хозяйств, ветеринарные специалисты, сотрудники предприятий по убою скота и переработке. Кроме того, в последние несколько лет наметилась тенден-

ция к увеличению до 30 % доли городского населения среди заболевших бруцеллезом, что происходит на фоне урбанизации животноводства, несанкционированной продажи мясо-молочной продукции в городах и приграничных территориях крупных муниципалитетов [9].

Цель обзора – представить анализ заболеваемости бруцеллезом в Российской Федерации и прогноз развития эпидемиологической ситуации на 2025 г.

Эпидемиологическая ситуация в Российской Федерации. В последнее десятилетие эпидемиологическая обстановка по бруцеллезу в Российской Федерации характеризуется как неустойчивая с тенденцией (последние 3 года) к увеличению количества случаев заболевания на 25–40 % относительно средних многолетних показателей (СМП). Согласно СМП за 10 лет в среднем в России ежегодно регистрировалось 416 случаев бруцеллеза среди людей, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 0,29. До 70–80 % заболеваемости бруцеллезом выявлено в субъектах СКФО и ЮФО (рис. 1, 2).

В 2024 г. в Российской Федерации зарегистрировано 530 случаев (0,36 на 100 тыс. населения) впервые выявленного бруцеллеза, что превышает СМП на 27,4 %.

За последние 10 лет наибольшие эпидемические проявления бруцеллеза выявлены на энзоотичных по бруцеллезу административных территориях **СКФО** – 2171 случай (в среднем 2,75 на 100 тыс. населения), что составляет 65,2 % от всех зарегистрированных случаев бруцеллеза среди людей в 2015–2024 гг. в России. В 2024 г. в СКФО подтверждено 312 случаев бруцеллеза (3,06 на 100 тыс. населения), что на 19,1 % выше СМП (262 сл.), то есть наблюдается тренд на увеличение заболеваемости.

За последнее десятилетие наибольшее количество заболевших бруцеллезом в СКФО регистрировали в *Республике Дагестан*. Эпидемиологическая ситуация в республике характеризуется длительным неблагополучием, в последние 4 года наблюдается тенденция к ухудшению обстановки (возрастающий тренд по заболеваемости). В период с 2015 по 2024 г. установлено 1416 случаев заболевания людей бруцеллезом. Согласно СМП в Республике Дагестан ежегодно в среднем регистрировалось 177 случаев

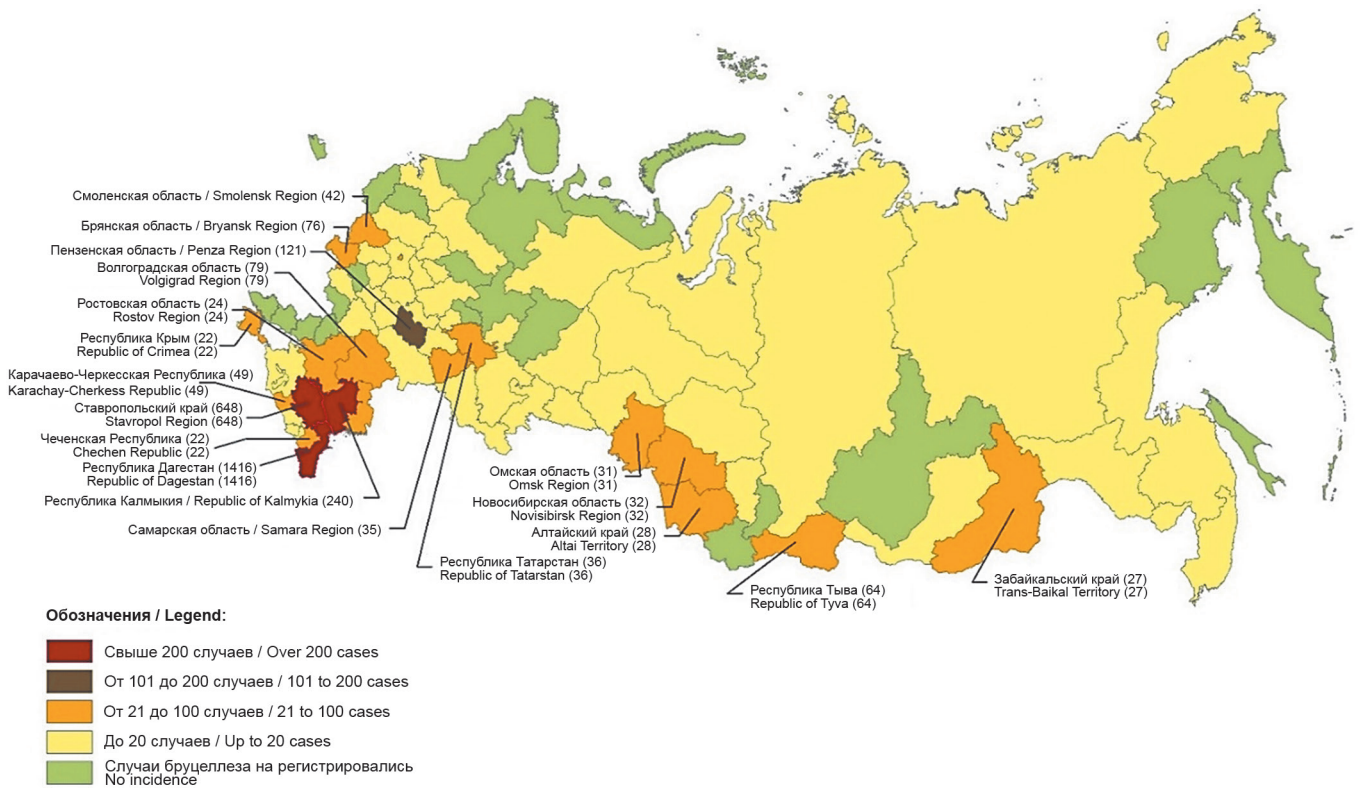


Рис. 1. Регистрация числа случаев заболевания людей бруцеллезом в Российской Федерации в 2015–2024 гг.

Fig. 1. Registration of human brucellosis cases in the Russian Federation in 2015–2024

бруцеллеза среди людей (в среднем 5,72 на 100 тыс. населения), выявлено 4 групповых эпидемических очага бруцеллеза (2019, 2023 гг.) [9]. Сохраняется существующая тенденция по относительно высокой заболеваемости бруцеллезом среди несовершеннолетних – в среднем 16 случаев в год (в среднем 1,79 на 100 тыс. населения). Источником инфицирования людей чаще был крупный рогатый скот (КРС) – 55–70 % от всех случаев, несколько реже мелкий рогатый скот (МРС) – 30–43 %. В 60 % случаев установлен контактный механизм передачи инфекции (прямой и/или бытовой путь инфицирования), в 30 % – алиментарный. В 60–65 % случаев основными факторами передачи возбудителя инфекции

явились естественные выделения больных животных, в 20–25 % – продукты животноводства, инфицированные возбудителем бруцеллеза.

В 2024 г. в Республике Дагестан подтверждено 215 случаев впервые выявленного бруцеллеза среди людей (6,72 на 100 тыс. населения), в том числе 20 случаев среди несовершеннолетних (2,21), что на 21,5 % выше СМП (177 сл.). Наибольшее количество случаев бруцеллеза зарегистрировано с июня по август (80 сл., 37,2 %), в остальные месяцы года в среднем регистрировалось по 15 случаев. На долю городского населения среди заболевших бруцеллезом пришлось 22,3 %. В структуре заболевших преобладали мужчины (70,2 %), а также лица

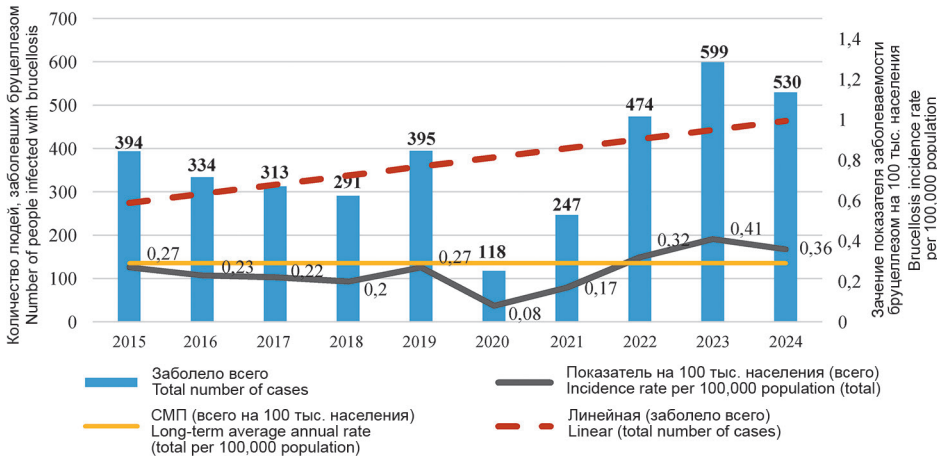


Рис. 2. Динамика заболеваемости и количества заболевших бруцеллезом людей в Российской Федерации в 2015–2024 гг.

Fig. 2. Dynamics of incidence and number of people infected with brucellosis in the Russian Federation in 2015–2024

в возрасте 18–60 лет (66,0 %). Основным источником инфекции (из установленных), как и в предыдущие годы, был КРС – 50,7 %, реже МРС – 35,8 %. В 72,6 % случаев был контактный механизм передачи возбудителя инфекции, в 13,9 % – алиментарный. Основным фактором передачи возбудителя (более 70 %) выступили естественные выделения больного скота, реже (13 %) – продукты животноводства. Заболевание бруцеллезом среди людей выявлено на 39 административных территориях республики. Наибольшее количество заболевших установлено в г. Махачкале (24 сл.), Тарумовском (16), Левашинском (15), Акушинском (13), Кизлярском (9) и Хасавюртовском (9) районах республики.

Эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу в *Ставропольском крае* характеризуется как неустойчивая (тренд убывающий). В последние 5 лет можно отметить стабилизацию заболеваемости на уровне СМП. За последнее десятилетие в крае выявлено 663 случая (в среднем 2,89 на 100 тыс. населения). Источником бруцеллезной инфекции для людей был КРС (60–80 % случаев) [9]. Кроме того, бруцеллез в крае нередко выявляется среди населения, постоянно проживающего на других неблагополучных по бруцеллезу территориях СКФО и ЮФО (сезонная трудовая миграция на территорию Ставропольского края), а также среди лиц, обращающихся за медицинской помощью в специализированный Региональный бруцеллезный центр, функционирующий на базе ГБУЗ СК ГКБ № 2 (г. Ставрополь).

В 2024 г. в Ставропольском крае выявлено 70 случаев (2,42 на 100 тыс. населения), в том числе 2 случая среди несовершеннолетних (0,34), что сопоставимо с СМП (83 сл.). Заболевание людей бруцеллезом регистрировалось в течение всего года (кроме февраля), наибольшее количество случаев установлено с мая по октябрь (51 сл., 72,9 %). В структуре заболевших бруцеллезом контингенты профессионального риска и индивидуальные владельцы животных составили не более 3 %, остальные – лица, имевшие контакт с сырьем и употреблявшие мясную и молочную продукцию от больного скота (97,1 %). Доля городского населения составила 28,6 %, сельского – 71,4 %. Инфицирование людей происходило в равных количествах случаев КРС и МРС, что свидетельствует об увеличении в Ставропольском крае эпидемиологической значимости коз и овец в качестве источника инфекции. В 97,1 % случаев установлен пищевой путь передачи возбудителя, в остальных – контактный (2,9 %). Основными факторами передачи возбудителя явились: пищевое сырье и продукты животноводства (97,1 %), естественные выделения и абортгированные плоды больных животных (2,9 %). Наибольшее количество заболевших установлено в Левокумском (23 сл.) и Нефтекумском (7) районах края, а также в г. Ставрополе (10).

За последние 10 лет бруцеллез у людей в субъектах СКФО регистрировался также в *Карачаево-*

Черкесской Республике (49 сл., в среднем 1,31 на 100 тыс. населения; в том числе в 2024 г. – 19 сл., 4,05), *Чеченской Республике* (22 сл., 0,19; в том числе в 2024 г. – 1 сл., 0,07), *Кабардино-Балкарской Республике* (17 сл., 0,24; в том числе в 2024 г. – 6 сл., 0,66), *Республике Северная Осетия – Алания* (14 сл., 0,25; в том числе в 2024 г. – 1 сл., 0,15), *Республике Ингушетия* (5 сл., 0,13).

Кроме того, в 2024 г. на территории округа зарегистрирован групповой (семейный) очаг бруцеллеза в Кабардино-Балкарской Республике (6 чел.). Источником инфекции явился больной бруцеллезом МРС из личного подсобного хозяйства (ЛПХ).

На территории **ЮФО** за последнее десятилетие эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу характеризуется как неустойчивая. В округе ежегодно регистрировалось в среднем около 50 случаев бруцеллеза (0,31). За последние 10 лет подтверждено 410 случаев впервые выявленной бруцеллезной инфекции (12,3 % от общего количества заболевших бруцеллезом в России за последние 10 лет), в том числе 13 случаев среди детей до 17 лет (в среднем 0,04 на 100 тыс. населения). В 2024 г. в округе зарегистрировано 60 человек (0,36 на 100 тыс. населения), заболевших бруцеллезом, что в целом сопоставимо с СМП (51 сл.). Однако стойкой тенденции к снижению заболеваемости не наблюдается.

Наибольшее число заболеваний бруцеллезом в округе выявляли в *Республике Калмыкия*. За последние 10 лет в республике подтверждено 240 случаев (58,5 % от общего количества заболевших бруцеллезом в ЮФО за последние 10 лет), СМП составил 30 случаев в год (в среднем 11,0 на 100 тыс. населения) [9]. В 2024 г. подтверждено 38 случаев впервые выявленного бруцеллеза (14,31 на 100 тыс. населения), что сопоставимо с СМП. Заболевания людей бруцеллезом в республике регистрировались в течение всего календарного года (кроме октября) на 9 административных территориях. Наибольшее количество заболевших выявлено с июня по август (52,6 %). Источником инфекции чаще был МРС (71,1 %). Передача инфекции происходила контактным путем (71,1 %) (контакты с выделениями больных животных), реже (13,2 %) – алиментарным (через сырье и продукты животного происхождения). На долю профессионального контингента пришлось 36,8 % заболевших, индивидуальных владельцев животных – 18,4 %, остальные – 44,7 % – прочие (неработающие – 14 сл., занятые перевозкой скота – 1, охранник – 1, студент – 1). Доля мужчин составила 89,5 %, женщин – 10,5 %, на возраст 18–60 лет пришлось 84,2 % заболевших, старше 60 лет – 15,8 %. Наибольшее количество заболевших установлено в Яшкульском (9 сл.) и Целинном (6) районах республики, а также в г. Элисте (5).

Вызывает озабоченность ухудшение в 2024 г. эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в *Астраханской области* (12 сл., 1,26 на 100 тыс. населения), что в 58 % (7 сл.) связано с трудовой ми-

грацией лиц для сезонной работы в частных фермерских хозяйствах на территориях республик Дагестан, Калмыкия и Ставропольского края (энзоотичные по бруцеллезу территории). Среди заболевших 75 % составили работники животноводческих хозяйств (разнорабочие, скотники, чабаны), 25 % – индивидуальные владельцы животных. Источником инфекции в 92 % случаев явился КРС, 8 % – МРС. Пищевой путь передачи возбудителя установлен в 42 % случаев, в качестве фактора передачи выступили продукты животноводства.

Также в ЮФО за последние 10 лет заболевших бруцеллезом людей выявляли в *Волгоградской* – 79 случаев (в среднем 0,39 на 100 тыс. населения), *Астраханской* – 30 (0,38), *Ростовской* – 24 (0,07) областях, *Республике Крым* – 22 (0,14), *Краснодарском крае* – 9 (0,02), *Республике Адыгея* – 5 (0,11), г. *Севастополе* – 1 (0,02). В 2024 г. среди населения субъектов ЮФО бруцеллез регистрировали на территориях Волгоградской области – 4 случая (0,16), Республики Крым – 3 (0,16), Краснодарского края – 2 (0,03), Республики Адыгея – 1 (0,20).

На территории *Приволжского федерального округа (ПФО)* за последнее десятилетие установлено 233 случая бруцеллеза у людей (в среднем 0,10 на 100 тыс. населения), из которых более половины (51,9 %) в *Пензенской области* – 121 случай (1,16), где с 2017 г. наблюдается ухудшение ситуации по бруцеллезу в связи с выявлением на 20 административных территориях области «завозных» эпизоотических очагов (2017 г. – 22 сл., 2018 г. – 5, 2019 г. – 11, 2022 г. – 46, 2023 г. – 33, 2024 г. – 2). В ПФО в последние годы отмечается неустойчивая ситуация по бруцеллезу, регистрируется спорадическая заболеваемость и групповые эпидемические вспышки.

В 2024 г. в округе подтверждено 29 случаев заболевания людей (0,10), что сопоставимо с СМП (29 сл.).

На территории *Республики Татарстан* до 2022 г. регистрировалась спорадическая заболеваемость людей бруцеллезом. С 2023 г. выявлялись групповые случаи заболевания людей с вовлечением профессионального контингента (10 сл., все лица являлись работниками КФХ, ООО и СХППСК). В 2024 г. на территории республики установлено 22 случая заболевания людей бруцеллезом (0,55 на 100 тыс. населения), из них 18 случаев (82 %) – групповые заболевания среди персонала общественного сектора животноводства (ООО, ИП). Во всех установленных случаях среди заболевших были работники молоко-товарных ферм (МТФ; 86,4 %) и зооветеринарные специалисты (13,6 %), источником инфекции – КРС (100 %), фактором передачи возбудителя – естественные выделения больных животных (контактный механизм передачи – 95,5 %).

Кроме того, в ПФО за последние 10 лет заболевших бруцеллезом людей выявляли в *Самарской* (всего 35 сл., в среднем 0,14 на 100 тыс. населения), *Саратовской* (16 сл., 0,08, в том числе в 2024 г. –

3 сл., 0,12), *Оренбургской* (10 сл., 0,06, в том числе в 2024 г. – 2 сл., 0,11), *Ульяновской* (3 сл., 0,03), *Нижегородской* (1 сл., 0,003) областях, *Чувашской Республике* (6 сл., 0,06), *Республике Башкортостан* (3 сл., 0,01), *Республике Мордовия* (1 сл., 0,02) и *Удмуртской Республике* (1 сл., 0,01).

В последнее десятилетие на территории *Сибирского федерального округа (СФО)* эпидемиологическая ситуация характеризуется как неустойчивая (восходящий тренд по заболеваемости). За последние 10 лет в округе зарегистрировано 183 случая (в среднем 0,13 на 100 тыс. населения). В 2024 г. установлено 39 случаев бруцеллеза (0,23 на 100 тыс. населения), что в 1,7 раза выше СМП (23 сл.). Среди заболевших в СФО 5 детей до 17 лет (0,13).

В *Красноярском крае* до 2024 г. регистрировались единичные случаи заболеваемости (2015 г. – 1 сл., 2023 г. – 1 сл.). В 2024 г. выявлено 11 случаев бруцеллеза среди людей (0,39 на 100 тыс. населения), в том числе 1 семейный очаг в п. Толстый Мыс Новоселовского района (7 чел.). Случай группового заболевания (семейный эпидемический очаг) установлен в ноябре. Источником инфицирования явился МРС личного подсобного хозяйства, предполагаемые пути передачи – контактный и пищевой. Филогенетический анализ выделенных Референс-центром по бруцеллезу штаммов указывает на возможную связь (завоз/занос инфекции) эпидемического очага с другими очагами бруцеллеза на длительно неблагополучных по бруцеллезу территориях Северного Кавказа (Республика Дагестан, Ставропольский край, Чеченская Республика) и юга России (Республика Калмыкия).

Остальные заболевшие в 2024 г. в крае (4 чел., 45,5 %) относились к группам профессионального риска (работники МТФ, зооветеринарный специалист) и владельцам ЛПХ.

Эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу на территории *Республики Тыва* за последние 10 лет характеризуется как неустойчивая (64 сл., в среднем 2,45 на 100 тыс. населения). В 2024 г. установлено 8 случаев (2,23 на 100 тыс. населения). Среди заболевших преобладал профконтингент (50,0 % – чабаны, 12,5 % – зооветеринарные работники). В 62,5 % случаев люди заражались возбудителем алиментарным путем (употребление в пищу мясных и молочных продуктов, полученных от больных животных), в 37,5 % – контактным. Во всех случаях источником инфекции был больной бруцеллезом КРС (100 %).

Алтайский край до 2022 г. считался относительно благополучной территорией по бруцеллезу. С 2022 г. регистрируются случаи заболевания, в том числе среди профессионального контингента (2022 г. – 5 сл., 2023 г. – 11 сл.). В 2024 г. подтверждено 8 случаев впервые выявленного бруцеллеза среди людей (0,37 на 100 тыс. населения), что в 2 раза превышает СМП (4 сл.), в том числе зарегистрирован групповой случай бруцеллеза среди работников КФХ (4 чел.). Источником инфекции явился КРС

(87,5 %). В 87,5 % случаев причиной заболевания бруцеллезом в крае стал контакт с больными животными (с естественными выделениями больного скота), в 12,5 % – алиментарный путь (употребление пищевых продуктов животного происхождения от инфицированных животных).

В *Новосибирской области* с 2023 г. отмечается увеличение количества заболевших бруцеллезом людей (12 сл., 0,43 на 100 тыс. населения), связанное с вовлечением профессионального контингента (зооветперсонал) и групповым случаем в ЛПХ. В 2024 г. в области зарегистрировано 6 случаев (0,21), источником инфекции в 83,3 % случаев послужил МРС, заболевшие – из числа зооветеринарных специалистов (4 сл., 66,7 %) и индивидуальные владельцы животных (2 сл., 33,3 %). Установлен контактный и алиментарный механизм передачи инфекции.

За последние 10 лет в СФО бруцеллез у людей регистрировали в *Омской области* (31 сл., в среднем 0,20 на 100 тыс. населения; в том числе в 2024 г. – 5 сл., 0,27, сопоставимо с СМП – 4 сл.), *Томской области* (6 сл., 0,07; в том числе в 2024 г. – 1 сл., 0,09, сопоставимый с СМП – 0,75), *Кемеровской области* – *Кузбассе* (9 сл., 0,04).

В **Центральном федеральном округе (ЦФО)** в последние годы эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу характеризуется как неустойчивая с регистрацией sporadических случаев, в том числе завозных. В последние 2–3 года отмечается ухудшение ситуации с регистрацией групповых вспышек на ранее относительно благополучных по бруцеллезу территориях округа. За последние 10 лет в ЦФО зарегистрировано 229 случаев (в среднем 0,07 на 100 тыс. населения). В 2024 г. выявлено 83 заболевших (0,21), что в 2,9 раза выше СМП (29 сл.). Среди несовершеннолетних установлено 6 случаев заболевания (0,08).

Основное количество заболевших в округе в 2023 г. выявлено в *Смоленской* и *Брянской областях* (75,5 % от общего количества случаев бруцеллеза в округе, 21 и 13 сл. соответственно), в 2024 г. – в *Брянской области* (75,9 %, 63 сл., 5,44).

На территории *Смоленской области* ситуация по бруцеллезу с 2022–2023 гг. стала существенно ухудшаться, по данным эпидрасследований, в связи с завозом (больного скота из Пензенской области) и дальнейшим распространением инфекции среди КРС, возникновением групповых вспышек бруцеллеза среди работников подразделений крупных животноводческих комплексов и случаев заболевания среди индивидуальных владельцев животных (эпизоотические очаги в ЛПХ) (2022 г. – 9 сл., 2023 г. – 21 сл.) [9]. В 2024 г. в Смоленской области выявлено 9 заболевших (1,02 на 100 тыс. населения). Во всех случаях (100 %) источником инфекции явился больной КРС. Установлен контактный механизм передачи.

С 2023 г. в *Брянской области* отмечается ухудшение обстановки по бруцеллезу, зарегистрировано

более 15 эпизоотических очагов бруцеллеза на 10 административных территориях и 13 случаев заболевания людей. В 2024 г. в области зарегистрировано 64 случая заболевания людей бруцеллезом (5,44 на 100 тыс. населения), в том числе 3 случая среди несовершеннолетних (1,35). Источником инфекции для людей во всех случаях был КРС (100 %), преобладал контактный механизм передачи (81,3 %) (факторами передачи явились естественные выделения больных животных, сырье животного происхождения), реже – алиментарный (пищевой) (18,7 %). В 2024 г. эпизоотологическая ситуация на территории области продолжила тренд на ухудшение с выявлением 42 неблагополучных пунктов (н.п.; КРС), из которых на долю коллективных хозяйств пришлось 42,9 %, индивидуальных (ЛПХ, КФХ) – 57,1 %. Следует отметить вовлечение в эпизоотический процесс не только ферм крупнейшего в ЦФО животноводческого комплекса (предыдущие вспышки), но и пяти новых хозяйств с сетью ферм в разных населенных пунктах и районах области.

В 2024 г. единичные случаи заболевания людей бруцеллезом в ЦФО выявлены в *Ярославской* (5 сл., 0,42 на 100 тыс. населения), *Тверской* (1 сл., 0,08) областях и г. *Москве* (5 сл., 0,04).

В 2024 г. на территории других федеральных округов регистрировалась sporadическая заболеваемость бруцеллезом:

– **Северо-Западный федеральный округ (СЗФО)** (1 сл., 0,01 на 100 тыс. населения): в Ленинградской области (1 сл., 0,05);

– **Дальневосточный федеральный округ (ДФО)** (3 сл., 0,04 на 100 тыс. населения): в республиках *Бурятия* (1 сл., 0,10), *Саха (Якутия)* (1 сл., 0,10), *Забайкальском крае* (1 сл., 0,10);

– **Уральский федеральный округ (УФО)** (3 сл., 0,02): в *Курганской* (1 сл., 0,13), *Свердловской* (1 сл., 0,02) и *Челябинской* (1 сл., 0,03) областях.

Эпизоотологическая ситуация по бруцеллезу в Российской Федерации продолжает оставаться достаточно напряженной, что связано с энзоотичностью регионов СКФО, ЮФО, СФО с активным разведением скота в частном секторе животноводства. По сведениям Минсельхоза России, основное неблагополучие по бруцеллезу обеспечивается наличием активных эпизоотических очагов в хозяйствах индивидуального сектора (70–75 %). Однако в последние 3 года прослеживается тренд на увеличение количества эпизоотий на животноводческих предприятиях, в том числе крупных агрокомплексах, расположенных на относительно благополучных по бруцеллезу территориях ЦФО (*Брянская*, *Смоленская области*), ПФО (*Пензенская область*, *Республика Татарстан*), которые связаны с завозом/заносом инфекции.

За последние 10 лет (2014–2023 гг.) в Российской Федерации установлено 4381 н.п. по бруцеллезу КРС с выявлением 98 556 больных животных и 400 н.п. по бруцеллезу МРС с выявлением 12 614 больных бруцеллезом овец и коз. За последние 10 лет в сред-

нем регистрировалось 398 н.п. по бруцеллезу КРС и 36 н.п. МРС. В 2024 г. в России установлено 218 н.п. по бруцеллезу КРС и 25 н.п. – МРС (рис. 3, А, В).

Наибольшее количество неблагополучных пунктов по бруцеллезу КРС в 2024 г. установлено на территории СКФО (81 н.п.), что составило 37,2 % от общероссийских значений. Напряженная эпизоотическая ситуация по бруцеллезу КРС в округе сохраняется в Республике Дагестан, где выявлено 43 н.п. Кроме того, бруцеллез среди КРС регистрировали в Ставропольском крае (13), Республике Северная Осетия – Алания (7), Кабардино-Балкарской, Карачаево-Черкесской и Чеченской республиках (по 6).

На территории ЮФО установлено 69 н.п. по бруцеллезу КРС (31,7 %). Наибольшее количество – в энзоотичных по бруцеллезу КРС Республике Калмыкия (26), Астраханской (17), Ростовской (10) областях. Также неблагополучные пункты по бруцеллезу КРС в 2024 г. регистрировали на административных территориях Краснодарского края (6), республик Адыгея (4), Крым и Волгоградской области (по 3).

В ЦФО подтверждено 27 новых неблагополучных пунктов по бруцеллезу КРС (12,3 %). Наибольшее количество эпизоотий бруцеллеза среди КРС регистрировали на ранее относительно благополучных по бруцеллезу территориях Брянской (16), Тамбовской (5), Смоленской (4), Калужской (1) и Ярославской (1) областей.

На территории СФО зарегистрировано 15 н.п. (6,9 %). Установлены неблагополучные пункты по бруцеллезу КРС в республиках Тыва (9), Хакасия (3), а также в Алтайском, Красноярском краях и Новосибирской области (по 1).

На территории ДФО установлено 14 н.п. (6,4 %) – в Забайкальском крае (5), Амурской области (3), Республике Бурятия и Приморском крае (по 2), Республике Саха (Якутия) и Хабаровском крае (по 1).

В ПФО выявлено 11 н.п. (5,0 %) – в Оренбургской (5), Саратовской (3) областях, а также в Самарской, Пензенской областях и Республике Татарстан (по 1).

На территории СЗФО бруцеллез КРС регистрировался в Республике Карелия (1 н.п.).

Наибольшее количество неблагополучных пунктов по бруцеллезу МРС (коз, овец) в 2024 г. установлено на территории в СКФО (11 н.п., 44 % от общероссийского значения). Все пункты зарегистрированы в Республике Дагестан.

В других федеральных округах эпизоотические вспышки бруцеллеза МРС регистрировали в ЮФО (7 н.п., 28 %, республики Калмыкия и Адыгея – по 3, Астраханская область – 1), СФО (4 н.п., 16 %, Новосибирская область – 3, Республика Хакасия – 1), ДФО (2 н.п. в Забайкальском крае) и ЦФО (1 н.п. в Калужской области).

Таким образом, эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу в Российской Федерации характери-

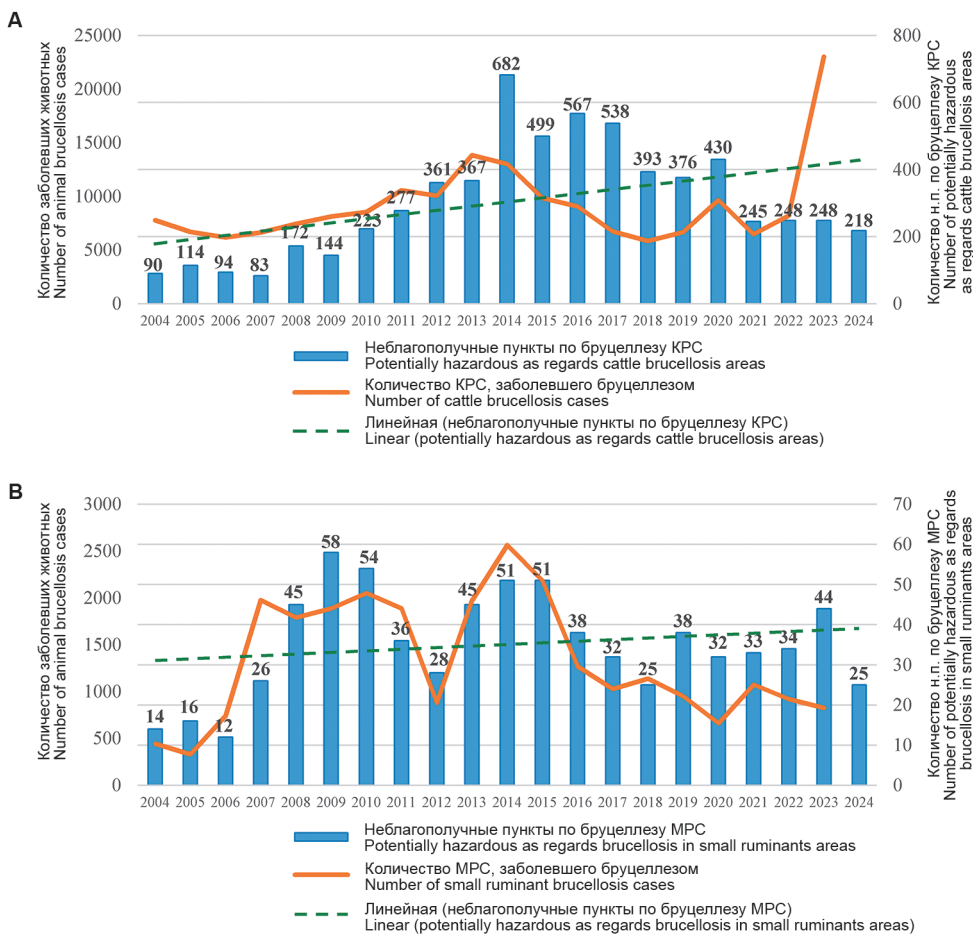


Рис. 3. Динамика регистрации количества заболевших бруцеллезом животных и неблагополучных пунктов по бруцеллезу КРС (А) и МРС (В) в 2004–2024 гг.

Fig. 3. Dynamics of registration of animal brucellosis cases and potentially hazardous areas as regards brucellosis in cattle (A) and small ruminants (B) areas in 2004–2024

зуются как неустойчивая с тенденцией к увеличению количества случаев. Согласно многолетним данным в стране ежегодно регистрировалось в среднем 416 случаев бруцеллеза среди людей, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составлял в среднем 0,29 (за последние 10 лет). До 70–90 % заболеваемости бруцеллезом выявлено на территории юга европейской части страны (в субъектах СКФО и ЮФО). С 2022 г. отмечается рост числа заболеваний людей бруцеллезом в регионах с развитым животноводством на энзоотичной по бруцеллезу территории (преимущественно Республика Дагестан) и в ранее относительно благополучных субъектах (Брянская, Смоленская области, Республика Татарстан, Пензенская область, Красноярский край) [13]. В 2024 г. зарегистрировано 530 случаев бруцеллеза (0,36 на 100 тыс. населения), что превышает СМП на 27,4 %.

К основным причинам увеличения количества случаев бруцеллеза среди людей можно отнести ухудшение в 2023–2024 гг. эпизоотической ситуации и установление новых энзоотичных территорий по бруцеллезу КРС и МРС. Так, в 2023 г. отмечалось увеличение количества неблагополучных пунктов по бруцеллезу МРС (козы, овцы) на 25 % относительно СМП. При этом в 2024 г. за период январь – октябрь в России выявлено 615 эпизоотических очагов бруцеллеза КРС, что на 26 % выше аналогичного периода 2023 г. (488).

Ретроспективный анализ современной ситуации по бруцеллезу позволяет определить общий для энзоотичной по бруцеллезу территории профиль эпидемиологических рисков, сохранение которых обеспечивает поддержание эпидемиологического неблагополучия на протяжении более двух последних десятилетий. Так, на энзоотичной по бруцеллезу территории можно выделить наличие ряда особенностей (профиль неблагополучной по бруцеллезу территории):

- интенсивное разведение сельскохозяйственных животных (КРС, МРС) в индивидуальном секторе (более 90 % скота содержится в ЛПХ, КФХ, ИП);

- присутствие незарегистрированного (неучтенного) в установленном порядке поголовья КРС и МРС (поголовье вне ветеринарного контроля, не обследовано на бруцеллез, не вакцинировано против бруцеллеза);

- сложившаяся за длительное время система неофициальных бартерно-торговых взаимоотношений среди производителей и потребителей сельхозпродукции (местного населения);

- традиционные национально-бытовые подходы к разведению домашних животных и кустарному производству мясо-молочных продуктов с нарушением требований, установленных законодательством в области ветеринарии [14], СанПиН (совместное содержание поголовья разных собственников, бесконтрольный вывоз и складирование навоза, подстилок и трупов животных на территории хозяйства и

вблизи населенных пунктов, использование технологий производства продукции животноводства, не обеспечивающей ее безопасность), а также активная трудовая миграция населения на сезонные животноводческие работы;

- активная урбанизация животноводческой деятельности (вблизи крупных городов и в районах с высоким уровнем плотности населения активно организуются животноводческие фермы и комплексы, а также фермерские хозяйства, специализирующиеся на молочном животноводстве).

Кроме того, в последние 2–3 года в качестве новых рисков (угроз, проблем) по бруцеллезу в Российской Федерации в современных условиях можно рассматривать участвовавшие случаи возникновения очагов бруцеллеза КРС на крупных животноводческих предприятиях на ранее относительно благополучных по этой инфекции территориях страны. В качестве основных факторов (причин), которые, вероятно, обеспечивают формирование новых неблагополучных по бруцеллезу территорий, можно выделить следующие: 1) наличие (сохранение) в субъекте невыявленных («неликвидированных») эпизоотических очагов бруцеллеза КРС и их крайне высокая активность; 2) низкая защищенность животноводческих хозяйств общественного сектора и предприятий от заноса (завоза) возбудителей бруцеллеза с больным бруцеллезом скотом и (или) биоматериалом от них (недостаточно эффективное ветеринарное обеспечение на предприятиях); 3) недостаточная эффективность комплекса профилактических мероприятий по предупреждению заражения профессионального контингента в эпизоотических очагах бруцеллеза на территории животноводческих хозяйств, предприятий.

В 2022–2024 гг. в качестве частых последствий вспышек бруцеллеза на предприятиях, расположенных в относительно благополучных по бруцеллезу регионах, можно отметить:

- формирование групповых эпидемических очагов (среди заболевших – более 50 % профессионального контингента);

- длительная ликвидация эпизоотических очагов (передержка больного скота), контаминация возбудителем бруцеллеза территорий, формирование дополнительных эпидрисков для обслуживающего персонала;

- укоренение и распространение инфекции в субъекте, рецидивы эпизоотических очагов и вынос инфекции в другие регионы.

Прогноз заболеваемости бруцеллезом на 2025 г. С учетом тенденций развития эпизоотической и эпидемиологической ситуации по бруцеллезу, в среднесрочной перспективе при сохранении текущих тенденций прогнозируется расширение энзоотичных по бруцеллезу территорий в ЦФО, ПФО, ЮФО и других округах, рецидивы эпизоотий, повышение количества групповых вспышек, в том числе среди контингентов профессионального риска.

В 2025 г. можно прогнозировать уровень заболеваемости на 30–40 % выше средних многолетних значений. Количество заболеваний людей бруцеллезом в Российской Федерации может находиться на уровне 2024 г. в диапазоне 480–530 случаев (0,32–0,36 на 100 тыс. населения).

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

- Narimisa N., Razavi S., Masjedani Jazi F. Risk factors associated with human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2024; 24(7):403–10. DOI: 10.1089/vbz.2023.0092.
- Samadi A., Amiri M., Hailat N. The reasons behind long-term endemicity of brucellosis in low and middle-income countries: challenges and future perspectives. *Curr. Microbiol.* 2024; 81(3):82. DOI: 10.1007/s00284-023-03605-5.
- Ullah I., Naz S., Khattak U.S., Saeed M., Akbar N.U., Rauf S. Prevalence and associated risk factors of *Brucella abortus* and *Brucella melitensis* in humans and cattle populations: A comprehensive study. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2024; 115:102276. DOI: 10.1016/j.cimid.2024.102276.
- Ni H., Dai H., Yang X., Zhao J., He Y., Yi S., Hong X., Zha W., Lv Y. Effective intervention of brucellosis prevention in developing countries: A dynamic modelling study. *One Health.* 2024; 19:100840. DOI: 10.1016/j.onehlt.2024.100840.
- Liu Z., Gao L., Wang M., Yuan M., Li Z. Long ignored but making a comeback: a worldwide epidemiological evolution of human brucellosis. *Emerg. Microbes Infect.* 2024; 13(1):2290839. DOI: 10.1080/22221751.2023.2290839.
- Wang Z., Lin S.S., Liu X.R., Yu A.Z., Muhtar H., Jiensi B., Li R.Q., Liang X.W., Hou B.Q., Wang Y.F., Liu C.X., Zhang C.H., Wang L.P. [Analysis on personal protection in occupational population at high risk for brucellosis and influencing factor in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2024; 45(3):379–84. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230911-00147.
- Онищенко Г.Г., Куличенко А.Н., редакторы. Бруцеллез. Современное состояние проблемы. Изд. 2-е, доп. Н. Новгород: Союзполиграф, Кириллица; 2021. 356 с.
- Shen L., Jiang C., Weng F., Sun M., Zhao C., Fu T., An C., Shao Z., Liu K. Spatiotemporal risk of human brucellosis under intensification of livestock keeping based on machine learning techniques in Shaanxi, China. *Epidemiol. Infect.* 2024; 152:e132. DOI: 10.1017/S0950268824001018.
- Пономаренко Д.Г., Матвиенко А.Д., Хачатурова А.А., Жаринова И.В., Скударева О.Н., Транквилевский Д.В., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Костюченко М.В., Кондратьева Ю.В., Малецкая О.В., Куличенко А.Н. Анализ ситуации по бруцеллезу в мире и Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2024; (2):36–50. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-2-36-50.
- Гарганчук А.А., Дмитриев К.Д. Бруцеллез. Особенности эпизоотического процесса бруцеллеза животных и совершенствование противоэпизоотических мероприятий. Учебно-методическое пособие для студентов факультета технологий животноводства и ветеринарной медицины по специальности 36.05.01 Ветеринария, направлению подготовки 36.03.01 Ветеринарно-санитарная экспертиза. Смоленск: ФГБОУ ВО Смоленская ГСХА; 2023. 53 с.
- Lokamar P.N., Kutwah M.A., Atieli H., Gumo S., Ouma C. Socio-economic impacts of brucellosis on livestock production and reproduction performance in Koibatek and Marigat regions, Baringo County, Kenya. *BMC Vet. Res.* 2020; 16(1):61. DOI: 10.1186/s12917-020-02283-w.
- Mendes A.J.F., Haydon D.T., de Glanville W.A., Bodenham R.F., Lukambagire A.S., Johnson P.C.D., Shirima G.M., Cleaveland S., McIntosh E., Hanley N., Halliday J.E.B. Livestock production losses attributable to brucellosis in northern and central Tanzania: Application of an epidemiological-economic modelling framework. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2025; 19(2):e0012814. DOI: 10.1371/journal.pntd.0012814.
- Пономаренко Д.Г., Хачатурова А.А., Ковалёв Д.А., Скударева О.Н., Лукашевич Д.Е., Жаринова И.В., Даурова А.В., Германова А.Н., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Костюченко М.В., Кузнецова И.В., Шапаков Н.А., Бобрышева О.В., Писаренко С.В., Манин Е.А., Малецкая О.В., Куличенко А.Н. Анализ заболеваемости бруцеллезом и молекулярно-генетическая характеристика популяции бруцелл на территории Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023; (2):61–74. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-61-74.
- Хачатурова А.А., Пономаренко Д.Г., Ковалёв Д.А., Германова А.Н., Лукашевич Д.Е., Русанова Д.В., Сердюк Н.С., Семенов О.В., Жиров А.М., Катунина Л.С., Куличенко А.Н. Анализ заболеваемости людей бруцеллезом и молекулярно-биологическая характеристика изолятов *Brucella melitensis* на длительно неблагополучных по бруцеллезу территориях юга европейской части России. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2022; 99(1):63–74. DOI: 10.36233/0372-9311-185.

References

- Narimisa N., Razavi S., Masjedani Jazi F. Risk factors associated with human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2024; 24(7):403–10. DOI: 10.1089/vbz.2023.0092.
- Samadi A., Amiri M., Hailat N. The reasons behind long-term endemicity of brucellosis in low and middle-income countries: challenges and future perspectives. *Curr. Microbiol.* 2024; 81(3):82. DOI: 10.1007/s00284-023-03605-5.
- Ullah I., Naz S., Khattak U.S., Saeed M., Akbar N.U., Rauf S. Prevalence and associated risk factors of *Brucella abortus* and *Brucella melitensis* in humans and cattle populations: A comprehensive study. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2024; 115:102276. DOI: 10.1016/j.cimid.2024.102276.
- Ni H., Dai H., Yang X., Zhao J., He Y., Yi S., Hong X., Zha W., Lv Y. Effective intervention of brucellosis prevention in developing countries: A dynamic modelling study. *One Health.* 2024; 19:100840. DOI: 10.1016/j.onehlt.2024.100840.
- Liu Z., Gao L., Wang M., Yuan M., Li Z. Long ignored but making a comeback: a worldwide epidemiological evolution of human brucellosis. *Emerg. Microbes Infect.* 2024; 13(1):2290839. DOI: 10.1080/22221751.2023.2290839.
- Wang Z., Lin S.S., Liu X.R., Yu A.Z., Muhtar H., Jiensi B., Li R.Q., Liang X.W., Hou B.Q., Wang Y.F., Liu C.X., Zhang C.H., Wang L.P. [Analysis on personal protection in occupational population at high risk for brucellosis and influencing factor in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2024; 45(3):379–84. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20230911-00147.
- Onishchenko G.G., Kulichenko A.N., editors. [Brucellosis. Current State of the Issue]. Second edition, revised. Nizhny Novgorod: "Soyuzpoligraf", "Kirillitsa"; 2021. 356 p.
- Shen L., Jiang C., Weng F., Sun M., Zhao C., Fu T., An C., Shao Z., Liu K. Spatiotemporal risk of human brucellosis under intensification of livestock keeping based on machine learning techniques in Shaanxi, China. *Epidemiol. Infect.* 2024; 152:e132. DOI: 10.1017/S0950268824001018.
- Ponomarenko D.G., Matvienko A.D., Khachaturova A.A., Zharinova I.V., Skudareva O.N., Trankvilevsky D.V., Logvinenko O.V., Rakitina E.L., Kostyuchenko M.V., Kondrat'eva Yu.V., Maletskaya O.V., Kulichenko A.N. [Analysis of the situation on brucellosis around the world and in the Russian Federation]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; (2):36–50. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-2-36-50.
- Garganchuk A.A., Dmitriev K.D. [Brucellosis. Features of the epizootic process of brucellosis in animals and improvement of anti-epizootic measures. A teaching aid for students of the faculty of animal husbandry technologies and veterinary medicine in the specialty 36.05.01 Veterinary science, the field of training 36.03.01 Veterinary and sanitary examination]. Smolensk; 2023. 53 p.
- Lokamar P.N., Kutwah M.A., Atieli H., Gumo S., Ouma C. Socio-economic impacts of brucellosis on livestock production and reproduction performance in Koibatek and Marigat regions, Baringo County, Kenya. *BMC Vet. Res.* 2020; 16(1):61. DOI: 10.1186/s12917-020-02283-w.
- Mendes A.J.F., Haydon D.T., de Glanville W.A., Bodenham R.F., Lukambagire A.S., Johnson P.C.D., Shirima G.M., Cleaveland S., McIntosh E., Hanley N., Halliday J.E.B. Livestock production losses attributable to brucellosis in northern and central Tanzania: Application of an epidemiological-economic modelling framework. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2025; 19(2):e0012814. DOI: 10.1371/journal.pntd.0012814.
- Ponomarenko D.G., Khachaturova A.A., Kovalev D.A., Skudareva O.N., Lukashevich D.E., Zharinova I.V., Daurova A.V., Germanova A.N., Logvinenko O.V., Rakitina E.L., Kostyuchenko M.V., Kuznetsova I.V., Shapakov N.A., Bobrysheva O.V., Pisarenko S.V., Manin E.A., Maletskaya O.V., Kulichenko A.N. [Analysis of brucellosis incidence and molecular-genetic characteristics of the *Brucella* population in the Russian Federation]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; (2):61–74. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-61-74.

14. Khachaturova A.A., Ponomarenko D.G., Kovalev D.A., Germanova A.N., Lukashevich D.E., Rusanova D.V., Serdyuk N.S., Semenko O.V., Zhirov A.M., Katunina L.S., Kulichenko A.N. [Analysis of human brucellosis incidence and molecular biological characteristics of *Brucella melitensis* isolates in the southern European part of Russia with a long-term unfavorable brucellosis risk]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology]. 2022; 99(1):63–74. DOI: 10.36233/0372-9311-185.

Authors:

Ponomarenko D.G., Kondrat'eva Yu.V., Efremenko D.V., Khachaturova A.A., Deriguz T.V., Bryantseva E.P., Tolmacheva A.S., Logvinenko O.V., Rakitina E.L., Kostyuchenko M.V., Tembaj T.V., Semenko O.V., Manin E.A., Maletskaya O.V., Kulichenko A.N. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

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

Trankvilevsky D.V. Federal Center of Hygiene and Epidemiology; 19a, Varshavskoe Highway, Moscow, 117105, Russian Federation; e-mail:

trankvilevskiy@mail.ru. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation. Institute of Disinfectology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman; Moscow, Russian Federation.

Об авторах:

Пonomаренко Д.Г., Кондратьева Ю.В., Ефременко Д.В., Хачатурова А.А., Деригуз Т.В., Брянцева Е.П., Толмачева А.С., Логвиненко О.В., Ракитина Е.Л., Костюченко М.В., Тембай Т.В., Семенко О.В., Манин Е.А., Малецкая О.В., Куличенко А.Н. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

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

Транквилевский Д.В. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии; Российская Федерация, 117105, Москва, Варшавское шоссе, 19а; e-mail: trankvilevskiy@mail.ru. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Российская Федерация, Москва. Институт дезинфектологии ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана; Российская Федерация, Москва.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-39-46

УДК 616.98:579.834.114(470)

С.А. Рудакова¹, О.Е. Теслова^{1,2}, Н.Е. Муталинова^{1,2}, Н.В. Рудаков^{1,2}, Н.А. Пеньевская^{1,2},
Ю.Ф. Кузьменко¹, Д.В. Транквилевский^{3,4,5}

Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010–2024 гг. и прогноз на 2025 г.

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

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация; ³ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии», Москва, Российская Федерация;

⁴Институт дезинфектологии ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана», Москва, Российская Федерация;

⁵ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель обзора – охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию по иксодовыми клещевым боррелиозам (ИКБ) в Российской Федерации в 2024 г., дать прогноз развития эпидемического процесса ИКБ на 2025 г. на основе анализа его тенденций в период 2010–2024 гг., за исключением 2020–2021 гг. – периода пандемии COVID-19. Дана оценка эпидемического потенциала по ИКБ в России и других странах, где отмечается повышение активности очагов и расширение ареала возбудителей. Проведен анализ заболеваемости ИКБ в РФ в 2024 г. в сравнении со среднесезонными показателями 2010–2019 гг. В 2024 г. в РФ зарегистрировано 7365 случаев ИКБ. Уровень заболеваемости составил 4,84 ‰, что статистически значимо ниже аналогичного показателя за 2023 г. (6,25 ‰), но находится в пределах среднесезонного показателя (СМП) заболеваемости (СМП_{2010–2019} – 4,99 ‰). В 2024 г. большинство федеральных округов (Северо-Западный, Приволжский, Уральский, Сибирский, Дальневосточный) не достигают или находятся в пределах СМП заболеваемости ИКБ, наблюдавшихся в 2010–2019 гг., тогда как в Центральном, Южном и Северо-Кавказском федеральных округах, наоборот, уровни инцидентности в 2024 г. выше представленных среднесезонных значений. Эпидемиологическая ситуация по ИКБ в Российской Федерации продолжает оставаться напряженной. Исходя из прогнозируемых показателей заболеваемости, в Центральном, Северо-Западном и Приволжском федеральных округах в 2025 г. следует ожидать снижения заболеваемости ИКБ. Эффективный контроль эпидемической ситуации по ИКБ возможен при условии сохранения объемов профилактических мероприятий, усиления зоолого-эпидемиологического мониторинга активности и структуры природных очагов.

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

Корреспондирующий автор: Рудакова Светлана Анатольевна, e-mail: svetruda@mail.ru.

Для цитирования: Рудакова С.А., Теслова О.Е., Муталинова Н.Е., Рудаков Н.В., Пеньевская Н.А., Кузьменко Ю.Ф., Транквилевский Д.В. Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010–2024 гг. и прогноз на 2025 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 2:39–46. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-39-46

Поступила 09.09.2024. Отправлена на доработку 31.10.2024. Принята к публикации 01.04.2025.

S.A. Rudakova¹, O.E. Teslova^{1,2}, N.E. Mutalynova^{1,2}, N.V. Rudakov^{1,2}, N.A. Pen'evskaya^{1,2},
Yu.F. Kuz'menko¹, D.V. Trankvilevsky^{3,4,5}

Review of the Epidemiological Situation on Ixodidae Tick-Borne Borrelioses in the Russian Federation in 2010–2024 and Forecast for 2025

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

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

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

⁴Institute of Disinfectology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Moscow, Russian Federation;

⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of the review was to characterize the epidemiological situation on Ixodidae tick-borne borreliosis (ITBB) in the constituent entities of the Russian Federation in 2024, to forecast the development of the ITBB epidemic process in 2025 based on the analysis of its trends over the period of 2010–2024 with the exception of 2020–2021 – the period of the COVID-19 pandemic. An assessment of the epidemic potential of ITBB in Russia and other countries, where there is an increase in the activity of foci and an expansion of the range of pathogens, is provided. An analysis of the incidence of ITBB in the Russian Federation in 2024 has been conducted in comparison with the average long-term indicators for 2010–2019. In 2024, a total of 7 365 cases of ITBB were registered in the Russian Federation. The morbidity rate of ITBB in 2024 was 4.84 per 10 000 population, which is statistically significantly lower than the similar figure for 2023 (6.25 per 100,000 population), however it lies within the range of average long-term values between 2010 and 2019 (4.99 per 100,000 population). In 2024, the indicator in the majority of the federal districts (Northwestern Federal District, Volga Federal District, Ural Federal District, Siberian Federal District, and Far Eastern Federal District) either did not reach or remained within the average long-term incidence rates of ITBB observed in 2010–2019. In contrast, the Central, Southern, and North-Caucasian Federal Districts reported ITBB incidence rates that were above the mentioned long-term averages. The epidemiological situation regarding ITBB in the Russian Federation remains tense. Based on projected ITBB incidence rates, its decrease is expected in the Central, Northwestern, and Volga Federal Districts in 2025. Effective control of the ITBB epidemic situation is possible provided that the volume of preventive measures is maintained, and zoological-entomological monitoring of the activity and structure of natural foci is strengthened.

Key words: Ixodidae tick-borne borrelioses (Lyme borreliosis), morbidity rates, forecast.

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

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

Corresponding author: Svetlana A. Rudakova, e-mail: svetruda@mail.ru.

Citation: Rudakova S.A., Teslova O.E., Mutalynova N.E., Rudakov N.V., Pen'evskaya N.A., Kuz'menko Yu.F., Trankvilevsky D.V. Review of the Epidemiological Situation on Ixodidae Tick-Borne Borrelioses in the Russian Federation in 2010–2024 and Forecast for 2025. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:39–46. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-39-46

Received 09.09.2024. Revised 31.10.2024. Accepted 01.04.2025.

Rudakova S.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6262-129X>

Teslova O.E., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1897-5522>

Mutalynova N.E., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9572-7792>

Rudakov N.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9566-9214>

Pen'evskaya N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7220-4366>

Kuz'menko Yu.F., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-08267-7012>

Trankvilevsky D.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4896-9369>

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ; синонимы: клещевой боррелиоз, болезнь Лайма) – это группа трансмиссивных природно-очаговых заболеваний, вызываемых различными геновидами боррелий, входящих в комплекс *Borrelia burgdorferi sensu lato*, передающихся иксодовыми клещами, имеющих склонность к затяжному хроническому течению и характеризующихся поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца [1, 2].

Описание новых геновидов боррелий в комплексе *B. burgdorferi s.l.* все еще продолжается, на сегодняшний день комплекс включает не менее 21 геновида боррелий. Статус патогенности для человека доказан для 6 видов боррелий: *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (в Северной Америке и Европе), *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. bavariensis* и *B. spielmanii* (в Евразии), а также для *B. miyamotoi*, имеющей генетическое сходство не только с боррелиями комплекса *B. burgdorferi s.l.*, но и с боррелиями клещевых возвратных лихорадок. Кроме того, имеются сообщения об обнаружении у пациентов *B. valaisiana*, *B. lusitanae* и *B. bissettii* [3–6].

Природные очаги иксодовых клещевых боррелиозов широко распространены в лесной и лесостепной ландшафтных зонах умеренного климатического пояса Северного полушария в Европе, Азии и Америке. Переносчиками и основным резервуаром возбудителей ИКБ являются клещи рода *Ixodes*, в России основное эпидемическое значение имеют клещи *Ixodes persulcatus*, *I. ricinus*, а также *I. pavlovskyi* [7, 8].

Согласно ВОЗ, ежегодно за пределами Российской Федерации ИКБ заболевает около полумиллиона человек. Ежегодно в Европе регистрируют около 85 тыс. случаев Лайм-боррелиоза со средневзвешенным уровнем заболеваемости 22 случая на 100 тыс. населения ($^{0}/_{0000}$), при этом показатели заболеваемости значительно варьируют между странами, например: 0,6 $^{0}/_{0000}$ – в Ирландии, 80 $^{0}/_{0000}$ – в Швеции, 300 $^{0}/_{0000}$ – в Австрии, 464 $^{0}/_{0000}$ – в южной части Швеции. Общее число зарегистрированных случаев в США ежегодно превышает 30 тыс., при этом Соединенные Штаты со среднегодовой заболеваемостью $\geq 10^{0}/_{0000}$ относят к территориям с высоким уровнем эпидемической опасности [2, 9–11].

Ежегодно в медицинские организации по поводу присасывания клещей обращаются 400–520 тыс.

человек. В связи с широким распространением природных очагов и постоянными контактами населения с переносчиками в результате хозяйственной и бытовой деятельности проблема заболеваемости клещевыми трансмиссивными инфекциями (КТИ) входит в число одной из актуальных для здравоохранения Российской Федерации. В РФ в структуре КТИ иксодовые клещевые боррелиозы занимают ведущее место [12].

Цель обзора – проанализировать эпидемиологическую ситуацию по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2024 г., дать прогноз на 2025 г.

В работе использованы данные формы № 2 государственной статистической отчетности «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за период 2010–2024 гг. и информация, получаемая Референс-центром ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора по мониторингу за боррелиозами из органов и подведомственных учреждений Роспотребнадзора субъектов РФ. Анализ проведен стандартными методами вариационной статистики с применением пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016. Показатели заболеваемости и обращаемости населения по поводу укусов клещей вычисляли на 100 тыс. среднегодового населения соответствующей группы. Доверительные интервалы среднемноголетних значений рассчитывали по методу Вальда [13, 14]. Оценку тенденций развития эпидемического процесса проводили с помощью линейной регрессии, рассчитывая темп прироста (Тпр.) с коэффициентом детерминации (R^2) и уровнем статистической значимости (p) коэффициента наклона линии регрессии. Значимость изменения проверяли с помощью F-критерия, критический уровень статистической значимости (p) во всех случаях проверки статистических гипотез принимали равным 0,05. Для изучения взаимосвязи между изменением показателей обращаемости населения в связи с укусами клещей в 2024 г. и изменением показателей заболеваемости ИКБ в субъектах РФ рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона (r).

Эпидемиологическая ситуация по ИКБ в Российской Федерации в 2024 г. Согласно данным официальной статистики, в 2024 г. в РФ зарегистрировано 7365 случаев (сл.) ИКБ, включая случаи, выявленные на территориях Донецкой

(174 сл.) и Луганской (84 сл.) народных республик (ДНР и ЛНР соответственно), а также Запорожской (4 сл.) и Херсонской (1 сл.) областей. За прошедший год случаи ИКБ отмечены в 82 из 89 субъектов РФ, исключение составили Ненецкий автономный округ Северо-Западного федерального округа (СЗФО), Республика Калмыкия Южного федерального округа (ЮФО), Республика Ингушетия, Кабардино-Балкарская и Карачаево-Черкесская республики Северо-Кавказского федерального округа (СКФО), Магаданская область и Камчатский край Дальневосточного федерального округа (ДФО). За 2024 г. подавляющее большинство всех случаев ИКБ пришлось на пять федеральных округов, среди которых лидирующее положение стабильно занимает Центральный федеральный округ (ЦФО), на который приходится 46,8 % (3327 сл.) всех случаев ИКБ. Увеличение роли ЦФО в общей структуре заболеваемости ИКБ в России нами отмечалось начиная с 2018 г., когда количество зарегистрированных случаев ИКБ составило 38,1 % (против 30,8 % в предшествующем году) от общего числа заболевших в РФ, до 2023 г., когда вклад ЦФО достиг 53,4 %. В 2024 г. значительно изменился, по сравнению с предыдущим годом, долевой вклад федеральных округов в заболеваемость ИКБ в Российской Федерации. Удельный вес ЦФО в общей структуре заболеваемости ИКБ уменьшился с 53,4 % в 2023 г. до 46,8 % в 2024 г. и СЗФО – с 10,5 до 10,1 %, тогда как долевое участие остальных федеральных округов значительно увеличилось: Приволжского (ПФО) – с 10,5 до 13,3 %, Сибирского (СФО) – с 11,4 до 11,8 %, Уральского (УФО) – с 7,5 до 8,1 %, ДФО – с 3,7 до 4,4 %, ЮФО – с 2,5 до 4,0 % и СКФО – с 0,5 до 1,4 %.

Уровень заболеваемости ИКБ в 2024 г. в РФ составил 4,84 ‰, что статистически значимо ниже аналогичного показателя за 2023 г. (6,25 ‰), но находится в пределах среднелетнего показателя (СМП) заболеваемости (СМП_{2010–2019} – 4,99 ‰). Наибольшие показатели относительной инцидентности ИКБ в 2024 г. зарегистрированы в ЦФО с показателем заболеваемости 8,26 ‰. На втором месте СЗФО (5,14 ‰), СФО (5,02 ‰) и УФО (4,67 ‰) где статистически значимых отличий в показателях заболеваемости ИКБ в 2024 г. не выявлено. На третьем месте ДФО (3,96 ‰), затем ПФО (3,29 ‰), ЮФО и СКФО (1,72 и 0,99 ‰ соответственно). Значимый рост заболеваемости ИКБ в 2024 г. по сравнению с 2023 г. отмечался лишь в СКФО – с 0,49 до 0,99 ‰. Противоположная ситуация, а именно значимое снижение регистрируемой заболеваемости ИКБ, наблюдается в четырех федеральных округах РФ: ЦФО, СЗФО, УФО и СФО, – тогда как в ЮФО, ПФО и ДФО значимых различий в анализируемых показателях за 2023 и 2024 гг. не выявлено.

В 2024 г. большинство федеральных округов (СЗФО, ПФО, УФО, СФО, ДФО) не достигают или находятся в пределах СМП заболеваемости ИКБ, наблюдавшихся в 2010–2019 гг., тогда как в ЦФО, ЮФО и СКФО, наоборот, уровни инцидентности в 2024 г. выше представленных среднелетних значений (рис. 1).

Частота контактов населения с переносчиками и их зараженность – основные факторы, определяющие уровень заболеваемости населения ИКБ. В общей структуре обращаемости населения по поводу укусов клещей в 2024 г. территории распределились следующим образом: ПФО – 23,8 %,

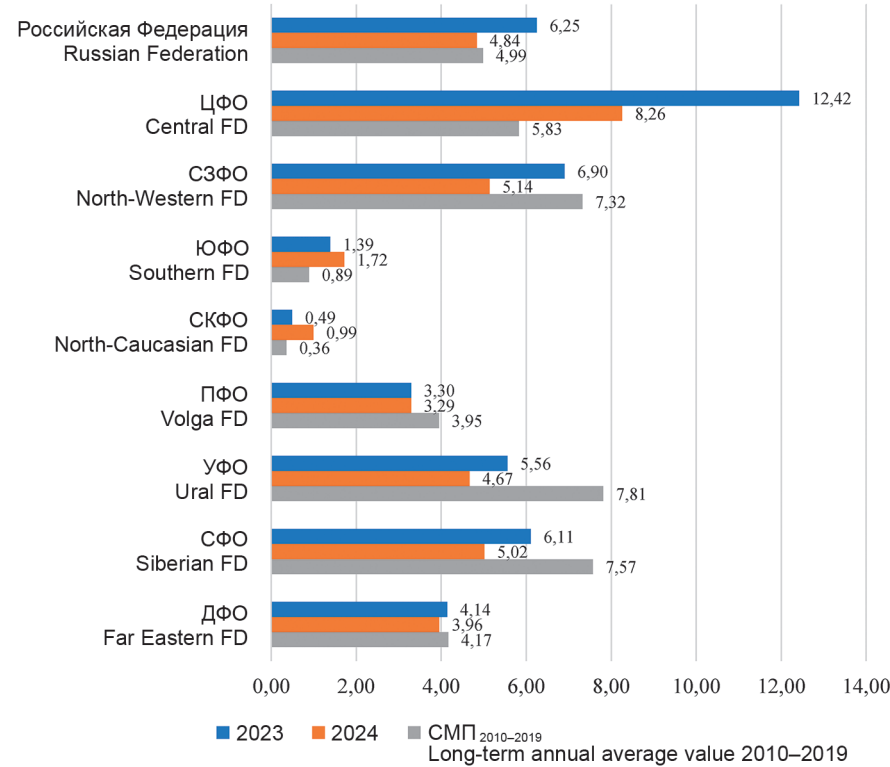


Рис. 1. Показатели заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами по федеральным округам Российской Федерации в 2010–2024 гг., ‰/10000

Fig. 1. Incidence rates of Ixodidae tick-borne borrelioses by federal districts of the Russian Federation in 2010–2024, ‰/10000

СФО – 21,6 %, ЦФО – 16,1 %, УФО – 13,8 %, СЗФО – 13,0 %, ДФО – 5,9 %, ЮФО – 3,9 %, СКФО – 1,9 %. Согласно результатам эпидемиологических исследований, среди обстоятельств заражения в целом по РФ наиболее частыми были выезды на дачу (36,4 %) и базы отдыха (22,3 %).

Следует обратить внимание на тот факт, что по показателю обращаемости населения по поводу укусов клещей ЦФО оказался на шестом месте (283,55 ‰), уступив СФО (596,83 ‰), УФО (519,12 ‰), СЗФО (430,58 ‰), ПФО (380,47 ‰), ДФО (340,80 ‰), тогда как по уровню относительной инцидентности ИКБ в 2024 г. ЦФО занял первое место с показателем заболеваемости 8,26 ‰. При этом значимых корреляционных связей между заболеваемостью ИКБ и обращаемостью населения по поводу укусов клещей в 2024 г. не обнаружено, что указывает на вероятное значение других факторов, влияющих на уровень заболеваемости ИКБ.

Факторы и группы риска заболеваемости населения ИКБ. Основное значение в заражении населения ИКБ играют факторы, определяющие сезонную активность клещей и контакты с ними населения. Заболеваемость увеличивается в весенне-летне-осенний период, что совпадает с периодами повышения активности клещей: *I. persulcatus* имеет пик активности весной и в начале лета; *I. ricinus* имеет два сезонных пика активности – весной и в конце лета – начале осени. В 2024 г. случаи ИКБ в ЦФО, СЗФО, ЮФО и ПФО регистрировались с января по ноябрь, тогда как в СКФО – с января по октябрь. В УФО и ДФО заболевания ИКБ регистрировались с апреля по ноябрь (рис. 2). Начало сезонного подъема заболеваемости ИКБ в РФ в 2024 г. зарегистрировано в мае, а окончание – в октябре, с максимальной заболеваемостью в июле.

В структуре заболевших ИКБ в 2024 г. преобладает городское население, а доля сельского населения в целом по России составляет 17,3 %, варьируя по округам от 7,2 % в СКФО до 31,5 % в СФО. В ЦФО она составила 11,2 %, СЗФО – 13,5 %,

УФО – 18,8 %, ЮФО – 20,1 %, ПФО – 23,4 %, ДФО – 30,6 %. В ЛНР и ДНР случаи ИКБ регистрировались в основном среди городских жителей (94,9 и 91,0 % соответственно).

Среди заболевших ИКБ в 2024 г. в целом по России отмечено преобладание лиц женского пола (59,7 %), а по федеральным округам – в ЦФО (67,3 %), СКФО (66,3 %), ЮФО (63,8 %), СЗФО (59,3 %) и ПФО (52,4 %), в то время как в восточной части нозоарела наблюдается преобладание лиц мужского пола: в УФО – 52,5 %, СФО – 51,3 %, ДФО – 52,0 %. В ЛНР доля лиц женского пола в структуре заболевших ИКБ в 2024 г. составила 67,9 %, в ДНР – 74,3%.

Среди общего числа заболевших ИКБ в федеральных округах России в 2024 г. преобладала в основном возрастная группа 60–69 лет (рис. 3). При этом наименьший удельный вес имели возрастные группы до 1 года и 15–19 лет, что может быть связано с особенностями взаимодействия населения с природными очагами в различных регионах. Стоит отметить, что на территории СКФО наибольшее количество случаев ИКБ приходилось на возрастные группы 40–49 лет, 50–59 лет и 60–69 лет (по 15,7 %), а в ДФО – на возрастную группу 40–49 лет (17,3 %). Наибольший удельный вес больных ИКБ среди федеральных округов РФ в возрасте 60–69 лет отмечен в ПФО (26,9 %), на втором месте – ЦФО (24,8 %), на третьем – УФО (23,9 %). Вклад возрастной группы 60–69 лет в структуру заболеваемости ИКБ в ДНР составил 32,3 %, в ЛНР – 30,8 %. За 2024 г. в РФ зарегистрировано всего 18 случаев ИКБ у детей до 1 года, из них 7 случаев в ЦФО (г. Москва и Московская область), 5 – в СЗФО (г. Санкт-Петербург, Республика Коми), 3 – в СФО (Красноярский край, Томская область), 2 – в ЛНР и 1 случай в УФО (Свердловская область).

В социальной структуре заболевших ИКБ в 2024 г. в России наибольшую долю составляют пенсионеры и инвалиды – 32,3 %, а также работающие – 30,5 %. Вклад безработных лиц в структуре случаев

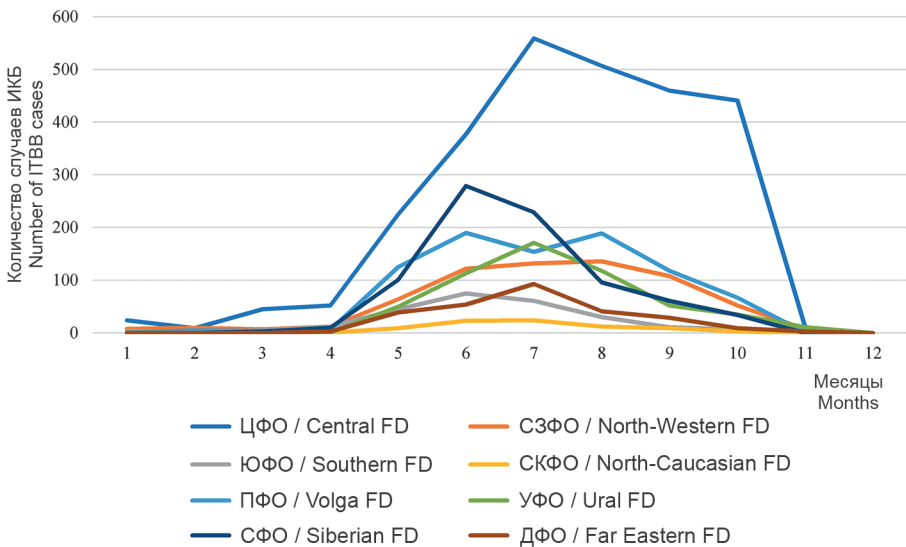


Рис. 2. Сезонность заболеваемости ИКБ в федеральных округах Российской Федерации в 2024 г.

Fig. 2. The seasonality of ITBB incidence in the federal districts of the Russian Federation in 2024

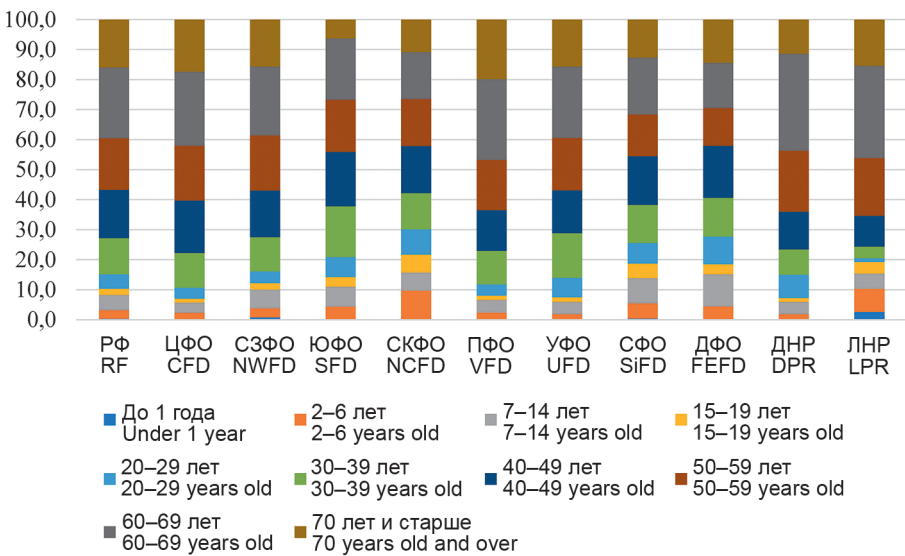


Рис. 3. Структура заболеваемости ИКБ населения федеральных округов Российской Федерации по возрастным группам в 2024 г., %

Fig. 3. The structure of ITBB incidence among the population of the federal districts of the Russian Federation by age groups in 2024, %

ИКБ в 2024 г. составил 26,5 %. Преобладание социальной группы «инвалиды и пенсионеры» в структуре случаев ИКБ за прошедший год наблюдается также в ПФО (41,6 %), СЗФО (34,8 %), УФО (34,8 %) и СФО (28,3 %). На территории ЦФО и ДФО среди заболевших ИКБ преобладает группа работающих, которая составляет 36,5 и 29,9 % соответственно, тогда как на территориях СКФО и ЮФО на первый план выходит группа безработных (43,4 и 38,6 % соответственно). В СФО наибольшее число случаев ИКБ в 2024 г. регистрировалось среди работающих, а также инвалидов и пенсионеров (28,9 и 28,3 % соответственно). В ДНР и ЛНР ИКБ чаще регистрировался в группе инвалидов и пенсионеров (44,9 и 47,4 % соответственно).

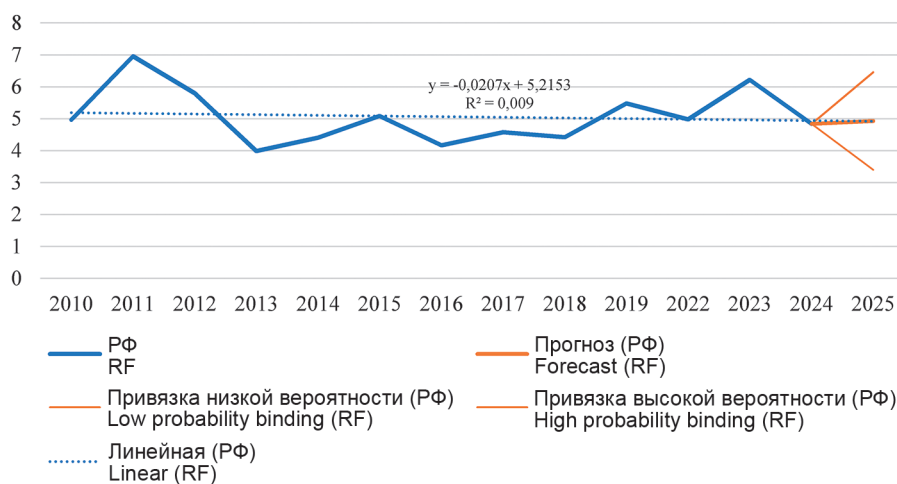
Диагностика ИКБ основывается на эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Мигрирующая эритема является патогномоничным клиническим признаком и в сочетании с эпидемиологическим анамнезом может быть использована для установления диагноза ИКБ. В случаях ее отсутствия для постановки диагноза и исключения других инфекций, передающихся иксодовыми клещами, требуется комплекс клинико-лабораторных исследований. В 2024 г. из числа зарегистрированных ИКБ в РФ 81,6 % случаев имели лабораторное подтверждение, тогда как в 2023 г. – 79,7 %. Наибольший удельный вес лабораторно подтвержденных случаев ИКБ отмечен в СЗФО (98,9 %), СКФО (95,2 %) и УФО (94,6 %), низкие показатели лабораторной верификации – в ЮФО (59,1 %) и ПФО (52,2 %). В ДНР лабораторно подтверждены 61,1 % ИКБ, в ЛНР все случаи ИКБ подтверждены лабораторными методами.

Удельный вес эритемных форм ИКБ в 2024 г. в РФ составил 62,0 %. При этом преобладание форм ИКБ с мигрирующей эритемой наблюдалось в СКФО (91,6 %), ЮФО (90,6 %) и ПФО (81,2 %). Значительное количество случаев ИКБ в ЦФО, СЗФО, УФО, СФО, ДФО протекало в безэритемной форме (от 40,2 до 60,0 %), что косвенно связано с различиями популяций возбудителей ИКБ, циркули-

рующих в природных очагах разных ландшафтно-географических зон на территории России, по геновидовым и биологическим характеристикам.

Общность переносчиков и хозяев клещевых трансмиссивных инфекций способствует формированию сочетанных природных очагов, а возможность наличия в клеще двух и более патогенов обуславливает вероятность микст-инфицирования. В 2024 г. 98,4 % случаев ИКБ в РФ протекало в форме изолированного варианта. Наиболее частым вариантом микст-формы был ИКБ+КВЭ (клещевой вирусный энцефалит) – 1,4 % (87 сл.), который выявлялся в основном на территориях УФО, СФО, ПФО. Также в РФ зарегистрировано 7 случаев ИКБ+ГАЧ (гранулоцитарный анаплазмоз человека): в ПФО (Пермский край – 3), СФО (Иркутская и Омская области – по 1), ДФО (Забайкальский край – 1), ЦФО (Ярославская область – 1).

Учитывая отсутствие мер специфической профилактики, основой предупреждения заболеваний ИКБ являются меры экстренной постэкспозиционной профилактики – превентивная антибиотикопрофилактика. Не вызывает сомнения целесообразность экстренной антибиотикопрофилактики ИКБ на основе экспресс-индикации боррелий в снятых переносчиках у обратившихся лиц [15]. Для своевременного и эффективного проведения специфических профилактических мероприятий необходимо использовать современные молекулярно-биологические методы экспресс-индикации и идентификации боррелий в отдельных экземплярах клещей, снятых с людей после присасывания. В 2024 г. в целом по РФ обратились по поводу укусов клещей 424 239 человек, из них у 66,2 % присосавшиеся клещи исследованы на наличие ДНК боррелий. В ЦФО, СЗФО и ПФО доля исследованных переносчиков, снятых с пострадавших лиц, была выше аналогичного показателя по России, тогда как в остальных федеральных округах данный показатель оказался ниже. Постэкспозиционная антибиотикопрофилактика, которая в соответствии с разделом X «Профилактика инфекций, передаю-



щихся иксодовыми клещами» СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» рекомендована при положительном результате исследования переносчиков, в РФ назначена 36,7 % лиц, пострадавших от нападения клеща. В ДНР и ЛНР постэкспозиционная профилактика назначена 94,2 % укушенных клещами лиц, в ЮФО – 54,0 %, ДФО – 47,6 %, УФО – 42,1 %, ЦФО – 37,0 %, СФО – 36,9 %, ПФО – 34,1 %, СЗФО – 27,6 %, СКФО – 8,3 %.

В Российской Федерации наибольшее эпидемиологическое значение имеют очаги ИКБ в лесных ландшафтах. Эпидемически значимыми переносчиками боррелий ИКБ являются клещи рода *Ixodes* – *I. persulcatus* (на большей части очаговых территорий) и *I. ricinus* (западные и южные регионы европейской части России), доказано определенное значение *I. pavlovskyi* (Сибирь и Дальний Восток). Поддерживание циркуляции боррелий в природных очагах возможно и при участии других родов и видов иксодовых клещей. В 2024 г. инфицированность боррелиями клещей *I. persulcatus*, собранных с природных станций составила 46,2 %, что выше показателя инфицированности за предыдущий год (в 2023 г. – 40,1 %). Значимое увеличение доли инфицированных клещей *I. persulcatus* по сравнению с предыдущим годом наблюдается в ЦФО (с 29,0 % в 2023 г. до 36,3 % в 2024 г.), УФО (с 43,7 % в 2023 г. до 52,8 % в 2024 г.), СФО (с 37,4 % в 2023 г. до 54,0 % в 2024 г.), тогда как в СЗФО, ПФО и ДФО наблюдается снижение уровня инфицированности клещей *I. persulcatus*. В России иксодовые клещи других видов (*I. ricinus*, *I. pavlovskyi*, *Dermacentor reticulatus*, *D. marginatus* и др.), собранные в природных очагах и снятые с людей, были инфицированы боррелиями в 18,7 и 15,7 % случаев соответственно.

Тенденции развития эпидемического процесса ИКБ в федеральных округах Российской Федерации в 2010–2024 гг. и прогноз на 2025 г. Прогнозирование заболеваемости позволяет не только оценить будущие тенденции, но и более эффективно распределять ресурсы для проведения предупредительных мероприятий. Для построения линии тренда анализировали

динамику заболеваемости по округам за двенадцатилетний период – с 2010 по 2024 г., исключая период пандемии COVID-19 (2020–2021 гг.) ввиду того, что имело место кратное снижение регистрируемой заболеваемости ИКБ и других инфекций. Для определения вероятных значений и доверительных интервалов (95 % ДИ) показателей заболеваемости по Российской Федерации в целом и по отдельным федеральным округам использовали функцию «Лист прогноза» в пакете прикладных программ Microsoft Excel 2016.

Среднегодовой показатель заболеваемости ИКБ в России за период с 2010 по 2024 г., за исключением периода пандемии COVID-19, составил 5,07 сл. на 100 тыс. населения при стабильном уровне заболеваемости (темп снижения, Тсн., составил 0,41 %).

При оценке динамики инцидентности ИКБ в федеральных округах РФ выявлена выраженная тенденция к снижению регистрируемой заболеваемости ИКБ в СЗФО (Тсн. = 5,99 %), ПФО (Тсн. = 5,07 %) и УФО (Тсн. = 5,41 %). В СФО на протяжении анализируемого периода наблюдается умеренный темп снижения регистрируемой заболеваемости (Тсн. = 3,78 %). Методом линейной регрессии выявлена выраженная тенденция роста заболеваемости ИКБ в ЮФО (Тпр. = 10,72 %), СКФО (Тпр. = 8,39 %) и ЦФО (Тпр. = 6,09 %). На территории ДФО (Тпр. = 0,49 %) значимых изменений в тенденциях заболеваемости ИКБ не произошло и можно сделать вывод о стабильной заболеваемости, уровень которой в ближайшей перспективе будет варьировать в пределах среднескользящих значений.

Прогнозируемый показатель заболеваемости ИКБ в 2025 г. для России в целом составит 4,93 (3,40÷6,46) $\text{сл.}/10000$ (рис. 4); для ЦФО – 7,27 (4,74÷9,81) $\text{сл.}/10000$; для СЗФО – 3,59 (1,05÷6,13) $\text{сл.}/10000$; для ЮФО – 1,73 (1,20÷2,27) $\text{сл.}/10000$; для СКФО – 0,65 (0,38÷0,93) $\text{сл.}/10000$; для ПФО – 2,56 (0,91÷4,22) $\text{сл.}/10000$; для УФО – 4,84 (1,03÷8,65) $\text{сл.}/10000$; для СФО – 5,32 (3,14÷7,49) $\text{сл.}/10000$; для ДФО – 4,25 (3,15÷5,35) $\text{сл.}/10000$. Исходя из прогнозируемых показателей заболеваемости, в РФ, а также в ЮФО, СКФО, УФО, СФО и ДФО значимых изменений в уровнях заболеваемо-

сти в 2025 г. не намечается, тогда как в ЦФО, СЗФО и ПФО в 2025 г. следует ожидать снижения заболеваемости ИКБ.

Эпидемиологическая ситуация по ИКБ в Российской Федерации продолжает оставаться напряженной. Для стабилизации эпидемиологической ситуации по ИКБ руководителям управлений Роспотребнадзора по субъектам РФ во взаимодействии с органами исполнительной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья и органами местного самоуправления в субъектах РФ необходимо осуществлять эффективный контроль эпидемической ситуации по ИКБ, включая усиление зоолого-энтомологического мониторинга активности и структуры природных очагов. Очевидна необходимость разработки и внедрения алгоритмов молекулярно-генетического мониторинга возбудителей, циркулирующих в природных очагах, и усиления внимания к проблемам диагностики и профилактики КТИ в сочтенных природных очагах КТИ.

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. Steinbrink A., Brugger K., Margos G., Kraicz P., Klimpel S. The evolving story of *Borrelia burgdorferi* sensu lato transmission in Europe. *Parasitol. Res.* 2022; 121(3):781–803. DOI: 10.1007/s00436-022-07445-3.
2. Schwartz A.M., Kugeler K.J., Nelson C.A., Marx G.E., Hinckley A.F. Use of commercial claims data for evaluating trends in Lyme disease diagnoses, United States, 2010–2018. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27(2):499–507. DOI: 10.3201/eid2702.202728.
3. Hussain S., Hussain A., Aziz U., Song B., Zeb J., George D., Li J., Sparagano O. The role of ticks in the Emergence of *Borrelia burgdorferi* as a zoonotic pathogen and its vector control: a global systemic review. *Microorganisms*. 2021; 9(12):2412. DOI: 10.3390/microorganisms9122412.
4. Eisen L. Vector competence studies with hard ticks and *Borrelia burgdorferi* sensu lato spirochetes: A review. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020; 11(3):101359. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2019.101359.
5. 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.
6. Платонов А.Е., Коетсвельд Ж., Колясникова Н.М., Сарксян Д.С., Топоркова М.Г., Шипулин Г.А., Hovius J.W. Микробиологическое подтверждение этиологии иксодового клещевого боррелиоза в безрентгеновой форме – инфекции, вызываемой *Borrelia miyamotoi*. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16(1):29–35. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-1-29-35.
7. Washington State Department of Health: Guidelines for Using Confidence Intervals for Public Health Assessment. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1500/ConfIntGuide.pdf> (дата обращения 01.12.2023).
8. Kullberg B.J., Vrijmoeth H.D., van de Schoor F., Hovius J.W. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ.* 2020; 369:m1041. DOI: 10.1136/bmj.m1041.
9. Global vector control measures for 2017–2030 (version 5.4). Background paper for discussion at the 70th world health Assembly. WHO; 2017. 61 с. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/malaria/areas/vector_control/Draft-WHO-GVCR-2017-2030-ENG.pdf.
10. Sykes R.A., Makiello P. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. *J. Public Health (Oxf.)*. 2017; 39(1):74–81. DOI: 10.1093/pubmed/fdw017.
11. Che T.L., Jiang B.G., Xu Q., Zhang Y.Q., Lv C.L., Chen J.J., Tian Y.J., Yang Y., Hay S.I., Liu W., Fang L.Q. Mapping the risk distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in China from 1986 to 2020: a geospatial modelling analysis. *Emerg. Microbes Infect.* 2022; 11(1):1215–26. DOI: 10.1080/22221751.2022.2065930.
12. Рудакова С.А., Пенъевская Н.А., Блох А.И., Савельев Д.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е., Рудаков Н.В., Транквилевский Д.В. Эпидемиологическая ситуация по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2019 г. в сравнении с периодом 2002–2018 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (3):131–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-131-138.
13. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. Новосибирск: Наука-Центр; 2011. 156 с.
14. Колпаков С.Л., Яковлев А.А. О методологии оценки эпидемиологической ситуации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20(4):34–9.
15. Рудакова С.А., Коломеец А.Н., Самойленко И.Е., Кузьминов А.М., Рудаков Н.В. Экспресс-индикация трансмиссивных патогенов как основа дифференцированного подхода к профилактике инфекций, передающихся иксодовыми клещами. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2007; (4):116–9.

References

1. Steinbrink A., Brugger K., Margos G., Kraicz P., Klimpel S. The evolving story of *Borrelia burgdorferi* sensu lato transmission in Europe. *Parasitol. Res.* 2022; 121(3):781–803. DOI: 10.1007/s00436-022-07445-3.
2. Schwartz A.M., Kugeler K.J., Nelson C.A., Marx G.E., Hinckley A.F. Use of commercial claims data for evaluating trends in Lyme disease diagnoses, United States, 2010–2018. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27(2):499–507. DOI: 10.3201/eid2702.202728.
3. Hussain S., Hussain A., Aziz U., Song B., Zeb J., George D., Li J., Sparagano O. The role of ticks in the Emergence of *Borrelia burgdorferi* as a zoonotic pathogen and its vector control: a global systemic review. *Microorganisms*. 2021; 9(12):2412. DOI: 10.3390/microorganisms9122412.
4. Eisen L. Vector competence studies with hard ticks and *Borrelia burgdorferi* sensu lato spirochetes: A review. *Ticks Tick Borne Dis.* 2020; 11(3):101359. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2019.101359.
5. 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.
6. Platonov A.E., Koetsveld J., Kolyasnikova N.M., Sarksyian D.S., Toporkova M.G., Shipulin G.A., Hovius J.W. [Microbiological evidence of etiology of “Ixodes tick-borne borreliosis without erythema migrans” – infection caused by borrelia]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2017; 16(1):29–35. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-1-29-35.
7. Washington State Department of Health: Guidelines for Using Confidence Intervals for Public Health Assessment. (Cited 01 Dec 2023). [Internet]. Available from: <https://www.doh.wa.gov/Portals/1/Documents/1500/ConfIntGuide.pdf>.
8. Kullberg B.J., Vrijmoeth H.D., van de Schoor F., Hovius J.W. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ.* 2020; 369:m1041. DOI: 10.1136/bmj.m1041.
9. Global vector control measures for 2017–2030 (version 5.4). Background paper for discussion at the 70th world health Assembly. WHO; 2017. 61 p. [Internet]. Available from: https://www.who.int/malaria/areas/vector_control/Draft-WHO-GVCR-2017-2030-RU.pdf.
10. Sykes R.A., Makiello P. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. *J. Public Health (Oxf.)*. 2017; 39(1):74–81. DOI: 10.1093/pubmed/fdw017.
11. Che T.L., Jiang B.G., Xu Q., Zhang Y.Q., Lv C.L., Chen J.J., Tian Y.J., Yang Y., Hay S.I., Liu W., Fang L.Q. Mapping the risk distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in China from 1986 to 2020: a geospatial modelling analysis. *Emerg. Microbes Infect.* 2022; 11(1):1215–26. DOI: 10.1080/22221751.2022.2065930.
12. Rudakova S.A., Pen'evskaya N.A., Blokh A.I., Savel'ev D.A., Teslova O.E., Kaneshova N.E., Rudakov N.V., Trankvilevsky D.V. [Epidemiological situation on tick-borne borreliosis in the Russian Federation in 2019 compared to the period of 2002–2018]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (3):131–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-131-138.
13. Savilov E.D., Astaf'ev V.A., Zhdanova S.N., Zarudnev E.A. [Epidemiological Analysis: Methods of Statistical Processing of the Material]. Novosibirsk: “Nauka-Tsentr”; 2011. 156 p.
14. Kolpakov S.L., Yakovlev A.A. [About assessment of the methodology of the epidemiological situation]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni [Epidemiology and Infectious Diseases]*. 2015; 20(4):34–9.
15. Rudakova S.A., Kolomeets A.N., Samoilenko I.E., Kuzminov A.M., Rudakov N.V. [Express-detection of transmissible pathogens as the basis of differential approaches in prophylactics tick-borne infections]. *Byulleten' Sibirskogo Otdeleniya Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2007; (4):116–9.

Authors:

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

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

Trankvilevsky D.V. Federal Center of Hygiene and Epidemiology; 19a, Varshavskoye Highway, Moscow, 117105, Russian Federation; e-mail: trankvilevskiy@mail.ru. Institute of Disinfectology of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman; Moscow, Russian Federation. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation.

Об авторах:

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

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

Транквилевский Д.В. Транквилевский Д.В. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии; Российская Федерация, 117105, Москва, Варшавское шоссе, 19а; e-mail: trankvilevskiy@mail.ru. Институт дезинфектологии ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана; Российская Федерация, Москва. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; Российская Федерация, Москва.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-47-55

УДК 616.98:579.852.11(100+470)

А.Г. Рязанова¹, Д.К. Герасименко¹, Т.М. Головинская¹, О.Н. Скударева², Ф.В. Логвин³,
О.В. Семенова¹, Л.Ю. Аксенова¹, Е.И. Еременко¹, Г.А. Печковский¹, К.А. Олейникова¹,
А.В. Никитина¹, А.Н. Куличенко¹

Обзор ситуации по сибирской язве в 2024 г. в мире, прогноз на 2025 г. в Российской Федерации

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

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

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Проведен обзор эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по сибирской язве в мире в 2024 г., представлены динамика заболеваемости сибирской язвой в период 2015–2024 гг. и прогноз заболеваемости на 2025 г. в Российской Федерации. В 2024 г. в России выявлена одна вспышка сибирской язвы в субъекте Центрального федерального округа с заболеванием двух сельскохозяйственных животных и трех человек. По сравнению с 2023 г., когда было зарегистрировано семь вспышек в пяти субъектах, в 2024 г. в России отмечено снижение числа случаев заболевания на 12 среди сельскохозяйственных животных и на 16 среди людей. Сибирская язва проявлялась в четырех государствах ближнего зарубежья, с наиболее неблагоприятной обстановкой, сложившейся в Казахстане и Кыргызстане. Очаги инфекции среди сельскохозяйственных и диких животных фиксировались на всех континентах, с наибольшим числом заболевших в Африке и Азии. Случаи сибирской язвы у людей учтены в ряде стран Африки, Азии, Северной и Южной Америки и Европы и обусловлены контактом с больными сельскохозяйственными животными в процессе их вынужденного убоя, разделки туш и мяса, употреблением в пищу мяса больных и павших животных. Также в одной из стран Азии (Пакистан) реализован акт биотерроризма с рассылкой писем, содержащих споры сибирской язвы, который не привел к заражению людей. Уровень заболеваемости сибирской язвой животных и людей в 2025 г. в Российской Федерации будет зависеть от масштабности мероприятий по учету и вакцинации животных, полноты включения в планы иммунизации лиц из групп риска и реализации планов профилактических прививок. При строгой реализации противосибирезных мониторинговых и надзорных мер заболевание сибирской язвой на территории России не превысит единичных случаев.

Ключевые слова: *Bacillus anthracis*, сибирская язва, вспышка, заболеваемость.

Корреспондирующий автор: Рязанова Алла Геннадьевна, e-mail: anthraxlab.stv@mail.ru.

Для цитирования: Рязанова А.Г., Герасименко Д.К., Головинская Т.М., Скударева О.Н., Логвин Ф.В., Семенова О.В., Аксенова Л.Ю., Еременко Е.И., Печковский Г.А., Олейникова К.А., Никитина А.В., Куличенко А.Н. Обзор ситуации по сибирской язве в 2024 г. в мире, прогноз на 2025 г. в Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 2:47–55. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-47-55

Поступила 12.03.2025. Отправлена на доработку 14.04.2025. Принята к публикации 06.06.2025.

A.G. Ryazanova¹, D.K. Gerasimenko¹, T.M. Golovinskaya¹, O.N. Skudareva², F.V. Logvin³,
O.V. Semenova¹, L.Yu. Aksenova¹, E.I. Eremenko¹, G.A. Pechkovsky¹, K.A. Oleynikova¹,
A.V. Nikitina¹, A.N. Kulichenko¹

The Review of the Situation on Anthrax in 2024 in the World, the Forecast for 2025 in the Russian Federation

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

²Federal Service for Surveillance on Consumers Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation;

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. Epizootiological and epidemiological situation on anthrax in the world in 2024 has been reviewed, dynamics of anthrax incidence in the period of 2015–2024 and the forecast of anthrax incidence in 2025 in the Russian Federation are presented. In 2024, one outbreak of anthrax was detected in Russia, in a constituent entity of the Central Federal District, with the disease affecting two farm animals and three people. Compared to 2023, when seven outbreaks were registered in five regions, in 2024 Russia saw a decrease in the number of infection cases by 12 – among farm animals and 16 – among people. Anthrax manifested in four neighboring countries, with the most unfavorable situation occurring in Kazakhstan and Kyrgyzstan. Outbreaks of infection among farm and wild animals were recorded on all continents, with the largest number of cases in Africa and Asia. Cases of anthrax in humans have been identified in a number of countries in Africa, Asia, North and South America and Europe and were caused by contact with sick farm animals during forced slaughter, butchering of carcasses and meat, and eating meat from sick and dead animals. Also, in one of the Asian countries (Pakistan), a bioterrorism act was implemented through distributing letters containing anthrax spores, which did not lead to human infection. The incidence of anthrax in animals and humans in 2025 in the Russian Federation will depend on the scale of animal registration and vaccination measures, the completeness of inclusion of population at risk in immunization scheme and implementation of preventive vaccination plans. With strict adherence to anti-anthrax monitoring and surveillance measures, the incidence of anthrax in Russia will not exceed the level of isolated cases.

Key words: *Bacillus anthracis*, anthrax, outbreak, morbidity.

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

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

Corresponding author: Alla G. Ryazanova, e-mail: anthraxlab.stv@mail.ru.

Citation: Ryazanova A.G., Gerasimenko D.K., Golovinskaya T.M., Skudareva O.N., Logvin F.V., Semenova O.V., Aksenova L.Yu., Eremenko E.I., Pechkovsky G.A., Oleynikova K.A., Nikitina A.V., Kulichenko A.N. The Review of the Situation on Anthrax in 2024 in the World, the Forecast for 2025 in the Russian Federation. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:47–55. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-47-55

Received 12.03.2025. Revised 14.04.2025. Accepted 06.06.2025.

Ryazanova A.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5196-784X>
Gerasimenko D.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8636-6585>
Golovinskaya T.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6475-4512>
Logvin F.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4410-1677>
Semenova O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0274-898X>
Aksenova L.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7744-3112>

Eremenko E.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1117-1185>
Pechkovsky G.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7033-9972>
Oleynikova K.A., ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3479-9434>
Nikitina A.V., ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4544-7860>
Kulichenko A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

Дальнее зарубежье. В соответствии с данными Всемирной организации по охране здоровья животных (ОИЕ), информационно-аналитического центра Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору (Россельхознадзора), ресурса ProMED-mail в 2024 г. в дальнем зарубежье сибирская язва сельскохозяйственных животных (СХЖ) зарегистрирована [1–3]:

– в странах Африки: в Демократической Республике Конго (как минимум 4 очага – крупный рогатый скот (КРС)), Зимбабве (неопределенное количество очагов инфекции СХЖ), Кении (1 очаг – 2 головы КРС, собаки), Мозамбике (1 очаг – заболело 18 КРС, из них пало 6 КРС), Нигерии (1 очаг – заболело 5 голов мелкого рогатого скота (МРС), из них пало 4 МРС), Уганде (неопределенное количество очагов в 6 округах – как минимум 708 животных, из них 63 КРС), Эфиопии (1 очаг – 1 КРС), Южном Судане (неопределенное количество очагов – заболело 36 861 животное, из них пало 36 694);

– в государствах Азии: в Бангладеш (1 вспышка – более 30 голов КРС и МРС), Индии (неопределенное количество очагов, в двух из них – по меньшей мере 2 КРС), Индонезии (1 вспышка – 1 КРС, не менее 2 МРС), Китае (1 вспышка – КРС), Лаосе (в двух районах одной провинции – 97 животных: КРС, МРС, водяные буйволы), Монголии (1 очаг – СХЖ), на Филиппинах (1 очаг – 4 водяных буйвола);

– в странах Европы: в Албании (по меньшей мере 2 очага в одной области – 2 лошади, более 5 КРС), Болгарии (1 очаг – 1 МРС), Боснии и Герцеговине (1 очаг – 2 МРС), Испании (5 вспышек в трех регионах – 24 КРС и 1 МРС), Франции (5 вспышек в 3 регионах – 47 КРС и 1 лошадь);

– на территории Северной Америки: в Гаити (1 очаг – 1 КРС), Сальвадоре (спорадические случаи падежа КРС), США (3 очага – 1 МРС, как минимум 51 КРС; 3 КРС – подозрение);

– в государствах Южной Америки: в Аргентине (1 очаг – 28 КРС), Колумбии (1 очаг – пало не менее 25 МРС);

– в Австралии (2 вспышки – более 5 КРС).

Эпизоотическое неблагополучие по сибирской язве среди диких животных выявлено в двух государствах Африки. В Демократической Республике Конго, на территории национального парка Вирунга (окрестности р. Лулимби), в июне пали 14 гиппопо-

тамов и 1 водяной буйвол. В течение июня – июля 2024 г. в национальном парке Гонарежу в Зимбабве зарегистрирована эпизоотия с вовлечением 228 диких животных разных видов: африканские буйволы (137 голов), большие куду (63), ньялы (6), африканские слоны (4), павианы чакма (4), жирафы (3), импалы (3), равнинные зебры (2), бородавочник (1), водяной козел (1), генета (1), голубой гну (1), лев (1) и обыкновенный стенбок (1) [4]. Очаги сибирской язвы с заболеванием диких животных также зафиксированы в сентябре в США (штат Вайоминг, округ Карбон – 1 лось) [5].

На протяжении 2024 г. заболевания людей сибирской язвой зарегистрированы в Африке, Азии, Северной и Южной Америке и Европе.

Африка. На территории трех провинций Зимбабве (Западный Машоналенд, Масвинго, Мидлендс) учтено по меньшей мере 487 случаев сибирской язвы у людей. Заболеваемость людей связана со множественными очагами болезни среди домашнего скота [6].

В Кении, в пределах пяти деревень района Кахумбу округа Муранга, в феврале выявлена вспышка сибирской язвы с заражением порядка 300 человек по причине употребления в пищу мяса павшего КРС. Также известно о случаях падежа в процессе вспышки второй головы КРС и нескольких собак.

В течение 2024 г. в Уганде выявлено не менее 211 заболевших сибирской язвой людей с восемью летальными исходами в четырех регионах: Восточном (округа Букедеа – 3 человека, Квеен – 3), Западном (Бувейу и Бушеньи – всего 19, Ибанда – 2, Канунгу – 61 / 3 летальных исхода и Казо – 24 / 5), Северном (Амудат – 98) и Центральном (Киотера – 1). Известно о 645 павших, предположительно от сибирской язвы, животных в округах Амудат, Букедеа и Казо, а в округе Канунгу пало как минимум 63 КРС [7].

Согласно сведениям регионального бюро ВОЗ для стран Африки (WHO Africa), в 2024 г. в Южном Судане, на территории четырех округов провинций Варраб и Западный Бахр-эль-Газаль, учтено 168 случаев заражения людей сибирской язвой, включая три летальных, связанных с употреблением в пищу мяса павших животных [8].

В Эфиопии (округ Хинтало региона Тыграй) сибирской язвой заболели по меньшей мере 17 человек

с четырьмя смертельными исходами в связи с употреблением в пищу мяса больного КРС [9].

В Демократической Республике Конго (провинция Северное Киву) в июне диагностировано десять случаев кожной формы сибирской язвы у мясников с двумя летальными исходами на четырех общественных скотобойнях, на некоторых из которых сибиреязвенная инфекция также подтвердилась при исследовании проб от КРС.

Азия. В Лаосе (провинция Тямпасак) сибирской язвой заразилось 54 человека в марте при контакте с больными/павшими СХЖ и употреблении в пищу инфицированного мяса.

На территории подокруга Гурудаспур (область Раджшахи) в Бангладеш в октябре – ноябре после контакта с больными сибирской язвой СХЖ (КРС и МРС) и употребления в пищу инфицированного мяса выявлено 12 предположительных случаев заболевания людей [10].

В Китае, на животноводческой ферме в уезде Янгу (провинция Шаньдун, г. Цици), в августе кожная форма сибирской язвы выявлена у пятерых работников после контакта с заболевшим КРС [11].

Две вспышки сибирской язвы выявлены в округе Корапут штата Одиша в Индии, где в мае три человека заболели в результате контакта с тушей КРС, предположительно зараженной этой инфекцией, а в июне два человека – после употребления в пищу мяса павшего КРС.

В районе Гедангсари (округ Гунунг Кидул, особый регион Джокьякарта) в Индонезии в марте по причине употребления в пищу мяса коз, убой которых был проведен в феврале, сибирская язва подтверждена у трех человек, заболевание подозревалось по меньшей мере еще у 14 человек. Вскоре после данного инцидента у одного из местных жителей пали от инфекции 1 КРС и 2 МРС.

В ноябре случай сибирской язвы отмечен в Монголии у жителя сомона Зуунэговь (аймак Увс), заражение которого произошло в процессе выпаса скота [12].

Подозрение на сибирскую язву зафиксировано у двух жителей барангая Маталао муниципалитета Санто-Ниньо (провинция Кагаян, Филиппины), разделявавших туши павших водяных буйволов и употреблявших в пищу их мясо.

Сообщалось, что в Пакистане в апреле имел место факт обнаружения спор сибирской язвы в письмах, адресованных Высокому суду г. Лахора провинции Пенджаб с целью запугивания судей и оказания влияния на определенные судебные решения. Письма, содержащие *Bacillus anthracis*, были оперативно обнаружены, случаев заболевания людей не последовало [13].

Северная Америка. В Западном департаменте Гаити (Леоган, коммуна Пти-Гоав) в июле сибирской язвой заболели 12 человек, употреблявших в пищу мясо павшего КРС, из них для двух больных заболевание закончилось летально [14].

В начале января 2024 г. в США (штат Техас) сибирская язва отмечена у человека, проводившего в конце декабря 2023 г. разделку туши павшего МРС (ягненка) и употреблявшего в пищу зараженное мясо [15].

Южная Америка. В Колумбии (департамент Гуахира, муниципалитет Мануаре) диагноз сибирской язвы установлен в декабре у двух жителей общины вайю, на ферме которой пало по меньшей мере 25 коз.

Европа. В августе в Албании (округ Гирокастра, муниципалитет Лазарат) сибирской язвой заболели три человека, контактировавших с тушами павших СХЖ. Всего в этом муниципалитете зарегистрирован падеж 3 КРС и 2 лошадей [16].

Сибирская язва в странах ближнего зарубежья. В 2024 г. вспышки сибирской язвы зафиксированы на территории четырех республик ближнего зарубежья.

В пяти областях *Казахстана* сибирская язва диагностирована как минимум у 52 сельскохозяйственных животных (СХЖ) (46 КРС и 6 лошадей) и 20 человек. Так, на территории Алматинской области (Уйгурский район, села Большой Аксу, Чунджа и др.) в течение августа – сентября зафиксирована вспышка сибирской язвы с 22 случаями инфекции СХЖ (16 КРС и 6 лошадей) и 14 – среди людей. Сообщалось, что четыре жителя с. Большой Аксу заболели кожной формой сибирской язвы при вынужденном убое больного КРС, а два жителя с. Чунджа – в процессе контакта с больным и павшим домашним скотом [17].

В ноябре в Атырауской области, в убойном цехе животноводческого рынка крестьянского хозяйства «Асыл-Агро» в г. Атырау, от сибиреязвенной инфекции пало 3 КРС, из них две особи были привезены в «Асыл-Агро» из Западно-Казахстанской области, а третья – из Курмангазинского района Атырауской области. В результате контакта с больным и павшим КРС сибирской язвой заболели два сотрудника рынка [18]. При проведении лабораторных исследований проб, отобранных в точках продаж мясной продукции в процессе эпидемиологического расследования, в смывах с ножа в одном из мясных павильонов крупнейшего торгового рынка г. Атырау ТОО СПК «Дина» обнаружен возбудитель сибирской язвы.

Сибирская язва диагностирована в ноябре у одного жителя Казталовского района Западно-Казахстанской области, проводившего вынужденный убой больного КРС.

В июле – августе в Костанайской области, на территории ТОО «Алтай» (с. Приречное, Денисовский район), от сибиреязвенной инфекции пало 26 КРС, вакцинированных, как сообщалось, против сибирской язвы весной 2024 г. Следует отметить, что в 2021 г. в ТОО «Алтай» также имела место вспышка сибирской язвы с заболеванием 22 КРС и 10 лошадей [19, 20].

Известно о трех заболевших людях в г. Тараз Жамбылской области в 2024 г.

На территории *Кыргызстана* в 2024 г. неблагополучие по сибирской язве отмечено в двух городах республиканского значения и четырех областях, где заболели 16 человек и по меньшей мере 4 КРС. По данным ОИЕ, в Кыргызстане от инфекции пало 3 КРС в Ошской (Кара-Сууский район, с. Учкун), Чуйской (Кеминский район, с. Короол-Дебе), Нарынской (Ат-Башинский район, д. Ача-Кайынды) областях [21]. По сведениям Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора Министерства здравоохранения Кыргызстана, в республике с января по ноябрь 2024 г. случаи заболевания людей зарегистрированы в Ошской (6 человек), Джалал-Абадской (2), Нарынской (2) областях, г. Бишкеке (2), г. Ош (2) [22].

В мае у трех жителей г. Кек-Джангак Джалал-Абадской области диагностирована кожная форма сибирской язвы после проведения в конце апреля вынужденного убоя одной головы КРС без ветеринарного осмотра и употребления в пищу его мяса [23].

В Кеминском районе Чуйской области (с. Короол-Дебе) среди пяти человек, участвовавших в вынужденном убое и разделке туши одного КРС в мае, подозрение на сибирскую язву отмечено у одного. Сообщалось, что КРС, подвергнутый убое, был вакцинирован против сибирской язвы.

В *Узбекистане* (Зафарабадский район, Джизакская область) в июле госпитализировано два человека с подозрением на сибирскую язву [24].

В *Азербайджане* выявлено два эпизоотических очага инфекции: в Загатальском районе (с. Фалдарлы) в июне пал 1 КРС, а в Агджабединском районе (г. Агджабеди) в сентябре – 2 МРС [25, 26].

Российская Федерация. В 2024 г. в Российской Федерации зарегистрирована одна вспышка сибирской язвы в Центральном федеральном округе (ЦФО).

В июне в с. Рождественском Поворинского района Воронежской области после вынужденного убоя одной головы больного КРС без ветеринарного осмотра, разделки туши и мяса животного кожная форма сибиреязвенной инфекции диагностирована у трех человек. В ходе вспышки также пала коза. Больной и павший скот не прививался против данной инфекции. Зараженное мясо КРС было реализовано владельцем в одно из придорожных кафе, откуда оно в ходе эпидемиологического расследования было своевременно изъято и уничтожено.

Согласно актуализированным данным, ранее сибирская язва в Поворинском районе регистрировалась 19 раз; в с. Рождественском в 2024 г. вспышка инфекции зафиксирована впервые, однако в граничащих с данным населенным пунктом сельских поселениях имеются стационарно неблагополучные по сибирской язве пункты, проявившие активность в 1947–1980 гг. [27].

При наличии характерной клинической картины и эпидемиологического анамнеза, по результатам лабораторной диагностики, проведенной в Референс-центре по мониторингу за возбудителем сибирской язвы (ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора), заболевшим установлен диагноз кожной формы сибирской язвы. В образцах смывов и струпов кожных аффектов больных обнаружена ДНК *B. anthracis*, в сыворотках крови методом нМФА выявлены специфические антитела против возбудителя сибирской язвы, получены положительные результаты алергологического теста с сибиреязвенным аллергеном *in vitro* методом проточной цитометрии. ДНК сибиреязвенного микроба также определена в пробах мяса КРС и секционного материала (лимфатические узлы) МРС, смывах с мест разделки и хранения мяса КРС.

В процессе исследований в ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Воронежской области» выделено семь культур *B. anthracis* (из материалов кожного аффекта больного – 4, мяса КРС – 2, секционного материала (лимфатические узлы) от МРС – 1). По результатам основных и дополнительных бактериологических тестов, биологического метода исследования культуры идентифицированы как типичные вирулентные культуры возбудителя сибирской язвы. Анализ данных высокопроизводительного секвенирования установил, что выделенные штаммы имеют типичную структуру генома и содержат набор генов вирулентности, характерный для вида *B. anthracis*. Молекулярно-генетическое типирование выделенных культур показало их принадлежность к основной кладе А, *can*SNP-генотипу A.Br.008/009, широко распространенному на территории Российской Федерации, в том числе в Воронежской области. Филогенетический анализ данных полногеномного секвенирования выявил принадлежность изолятов к близкому, но не идентичному генотипу штаммов, выделенных в Богучарском районе Воронежской области в 2023 г., и отсутствие филогенетического родства со штаммами из Панинского района области (2023 г.) [28].

В течение 2024 г. в 72 субъектах Российской Федерации первичной вакцинацией против сибирской язвы охвачено 9583 человека из 9971 согласно плану, что формально составило 96,1 % от запланированных объемов. Учитывая, что 760 человек в 36 субъектах иммунизированы вне плана, фактически план вакцинации реализован на 88,5 % в 72 из 77 субъектов России, в которых вакцинация была запланирована.

Вакцинация в полном объеме состоялась в 13 субъектах: в республиках Адыгея, Алтай, Ингушетия, Марий Эл и Хакасия, Приморском крае, Астраханской, Ивановской, Курганской, Курской, Ленинградской, Московской и Рязанской областях; в объеме более 80 % – в 11 субъектах: в республи-

ках Бурятия и Коми, Алтайском крае, Белгородской, Брянской, Калужской, Костромской, Новосибирской, Омской, Ростовской и Тульской областях. Вакцинация выполнена менее чем на 80 % от запланированных объемов в 11 субъектах.

Специфическая иммунизация людей при наличии планов оказалась не реализована на территории шести субъектов Российской Федерации: в Карачаево-Черкесской Республике, республиках Крым и Северная Осетия – Алания, Псковской области, г. Санкт-Петербурге, Еврейской автономной области. Вакцинация не планировалась и не проводилась в восьми субъектах: в Красноярском крае, Архангельской, Магаданской, Мурманской и Сахалинской областях, городах Москва и Севастополь, Чукотском автономном округе.

План вакцинации реализован более чем на 100 % в 35 субъектах, в семи из которых объемы превышены в 2,0–7,6 раза. Проведение вакцинации не было запланировано, но осуществлено в двух субъектах: в Смоленской (43 человека) и Калининградской (16) областях.

В 2024 г. ревакцинация против сибирской язвы в России осуществлена в 72 субъектах – иммунизировано 33 610 человек при запланированном количестве 36 261: формальный план выполнен на 92,7 %, фактический – на 91,1 % (в связи с ревакцинацией 594 человек в 27 субъектах сверх плана) на территории 72 из 73 планируемых к иммунизации субъектов [29].

План ревакцинации против сибирской язвы выполнен в полном объеме в 12 субъектах (республики Алтай, Марий Эл и Хакасия, Приморский край, Астраханская, Курганская, Курская, Ленинградская, Ростовская и Рязанская области, Ненецкий автономный округ, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра); более 80 % от плана – в 25 субъектах: в республиках Бурятия, Ингушетия, Калмыкия, Коми, Татарстан и Тыва, Кабардино-Балкарской, Удмуртской и Чувашской республиках, Хабаровском крае, Белгородской, Брянской, Волгоградской, Вологодской, Кировской, Костромской, Липецкой, Нижегородской, Оренбургской, Пензенской, Саратовской, Тверской, Тульской и Ярославской областях, Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО). Реализация плана ревакцинации составила менее 80 % в восьми субъектах.

Ревакцинация планировалась, но не осуществлена в четырех субъектах (в Красноярском крае, Псковской области, г. Санкт-Петербурге и Еврейской автономной области), не планировалась и не проводилась в девяти субъектах (в Карачаево-Черкесской Республике, республиках Карелия и Северная Осетия – Алания, Камчатском крае, Архангельской, Мурманской и Сахалинской областях, г. Севастополе, Чукотском автономном округе).

Охват ревакцинацией выполнен свыше 100 % от намеченного в 20 субъектах, ревакцинация проведена при отсутствии плана в трех субъектах:

в Калининградской области (11 привитых), Чеченской Республике (7), Смоленской области (4).

В Российской Федерации в 2025 г. планируется охватить вакцинацией против сибирской язвы 8354 человека в 74 субъектах. Первичная иммунизация не запланирована в 11 субъектах: в республиках Адыгея и Карелия, Камчатском крае, Калининградской, Магаданской, Мурманской, Сахалинской и Тюменской областях, городах Москва и Севастополь, Чукотском автономном округе.

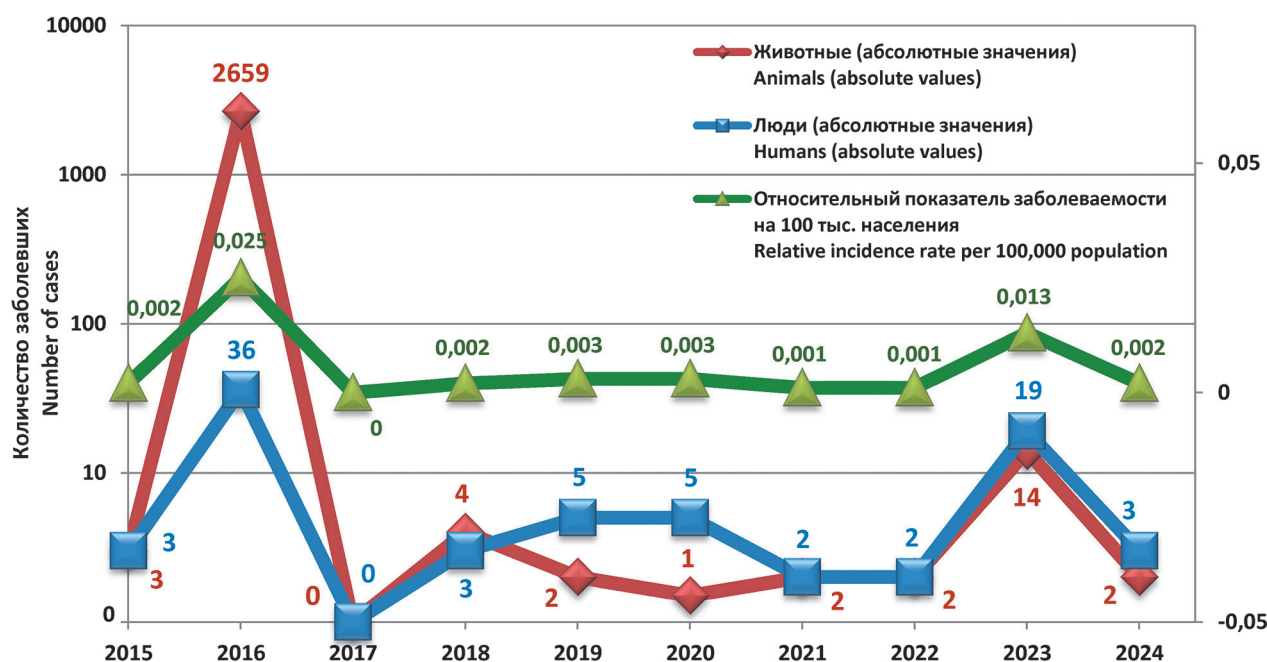
В 2025 г. планируется ревакцинировать 35 599 человек в 71 субъекте. Ревакцинацию не планируют проводить в 14 субъектах: в Карачаево-Черкесской и Чеченской республиках, республиках Карелия и Северная Осетия – Алания, Камчатском и Красноярском краях, Архангельской, Калининградской, Мурманской, Псковской и Сахалинской областях, г. Севастополе, Еврейской автономной области, Чукотском автономном округе.

Динамика заболеваемости сибирской язвой в Российской Федерации в 2015–2024 гг. В Российской Федерации с 2015 по 2024 г. зарегистрировано 23 вспышки сибирской язвы среди СХЖ и людей на территории 11 субъектов шести федеральных округов [30]: Северо-Кавказского (СКФО), ЦФО, Сибирского (СФО), Приволжского (ПФО), Уральского (УФО), Южного (ЮФО) (рисунок).

В анализируемый десятилетний период сибирская язва была зарегистрирована на территории 11 субъектов России у 2689 СХЖ. Большинство случаев пришлось на северных оленей в ЯНАО в 2016 г. (2657 голов). Инфекция также выявлена у 28 КРС, 2 МРС и 2 лошадей. Лишь 5 из 23 очагов характеризовались только заболеванием животных: в Белгородской области в 2015 г. (1 МРС) и 2016 г. (1 КРС); по 1 КРС в Волгоградской (2016 г.) и Тамбовской (2023 г.) областях, 1 северный олень в Тазовском районе ЯНАО (2016 г.).

В процессе 18 вспышек в восьми субъектах пяти федеральных округов (СКФО, ЦФО, СФО, ПФО, УФО) сибирской язвой заболели 78 человек с одним летальным исходом, что в 1,2 раза меньше по сравнению с предыдущим десятилетием (2005–2014 гг. – 96 заболевших / 4 летальных исхода).

В 2015–2024 гг., за исключением 2016, 2017, 2023 гг., ежегодно фиксировались очаги инфекции с заболеванием 1–4 СХЖ и 2–5 человек. Значительный рост заболеваемости сибирской язвой людей и животных отмечен в 2016 и 2023 гг. В 2016 г. имела место крупнейшая эпизоотия с заболеванием свыше 2600 северных оленей в Ямальском районе ЯНАО, повлекшая, в результате различного рода контакта с больными и павшими оленями, употребления в пищу их сырого мяса и крови, заражение 36 человек с одним летальным исходом. В 2023 г. также произошло осложнение эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по сибирской язве, когда было зарегистрировано 19 случаев заболевания людей и 14 СХЖ в процессе семи вспышек, пять из которых – на террито-



Количество зарегистрированных случаев заболевания сибирской язвой животных и людей в Российской Федерации с 2015 по 2024 г. (абсолютные значения и относительный показатель заболеваемости на 100 тыс. населения)

The number of reported cases of anthrax in animals and humans in the Russian Federation from 2015 to 2024 (absolute values and relative incidence rate per 100,000 population)

рии ЦФО – 3 вспышки в трех районах Воронежской области (4 КРС, 11 человек), по одному очагу в Рязанской (6 КРС, 1 человек) и Тамбовской (1 КРС) областях, 1 – в Республике Тыва (2 лошади, 5 человек), 1 – в Чувашской Республике (1 КРС, 2 человека). В 2017 г. не зафиксировано ни одного случая заболевания сибирской язвой животных и людей.

Очаги сибирской язвы распределились по федеральным округам России следующим образом. Наибольшее число вспышек отмечено в ЦФО (8 вспышек, 34,8 %) с преобладанием в Воронежской области (2023–2024 гг. – 4 вспышки, 5 КРС, 1 МРС, 14 человек), Рязанской и Тамбовской областях (2023 г.), Белгородской области (2015–2016 гг.).

В СКФО выявлено семь вспышек (30,4 %), из них пять – в Республике Дагестан в 2018–2022 гг. (5 КРС, 12 человек), две – в Ставропольском крае в 2019 и 2022 гг. (по 1 КРС и 1 человеку в каждом очаге).

В СФО произошли три вспышки сибирской язвы в 2018, 2021, 2023 гг. только в Барун-Хемчикском районе Республики Тыва – всего заболело 6 СХЖ (4 КРС, 2 лошади) и 8 человек.

В УФО сибирская язва регистрировалась только в 2016 г. на территории ЯНАО: в эпизоотический процесс в Ямальском районе округа было вовлечено максимальное количество животных и людей за анализируемый период на территории России; один случай падежа оленя зафиксирован в Тазовском районе ЯНАО.

Сибирская язва проявлялась однократно в двух субъектах ПФО (Саратовская область, 2015 г. – 2 КРС, 3 человека; Чувашская Республика, 2023 г.) и в ЮФО (Волгоградская область, 2016 г. – 1 КРС).

В подавляющем большинстве случаев (72 %) зафиксирован контактный механизм передачи возбудителя инфекции от больного и павшего скота к человеку, преимущественно в процессе проведения несанкционированного вынужденного убоя невакцинированных животных, разделки и транспортировки туш, кулинарной обработки мяса и ливера, с развитием кожной формы болезни с преобладанием средней степени тяжести течения инфекционного процесса. Алиментарный механизм передачи реализовался при употреблении в пищу, в связи с этническими традициями, термически необработанных мяса и крови северных оленей в ЯНАО в 2016 г. и полусырой печени лошади в Республике Тыва в 2023 г. В результате орофарингеальная форма сибирской язвы диагностирована у 13 больных: у 11 пациентов в ходе вспышки в ЯНАО в 2016 г., включая два случая сочетания орофарингеальной и кожной формы, и у двух заболевших в Республике Тыва, которым также установлен диагноз орофарингеальной формы сибирской язвы в сочетании с кожной формой болезни. Гастроинтестинальная форма с летальным исходом в связи с генерализацией инфекции зарегистрирована у одного пациента в ЯНАО, в трех случаях форма сибирской язвы расценена как неуточненная.

Таким образом, в 2024 г. сообщалось о регистрации в 31 стране мира порядка 75 эпизоотических очагов сибирской язвы с вовлечением в инфекционный процесс как минимум 38 тыс. голов СХЖ и 243 диких животных. Эпидемические осложнения с заболеванием свыше 1345 человек с летальными исходами в 19 случаях зафиксированы по меньшей мере в 37 очагах. Заражение людей обусловлено контактом с больными животными в процессе их вы-

нужденного убоя, разделки туш, мяса, употреблением в пищу мяса больных/павших СХЖ. Сибирская язва отмечалась в странах Африки, Азии, Северной и Южной Америки, Европы, в Австралии. Наиболее неблагоприятная ситуация сложилась в государствах Африки, в первую очередь в Южном Судане, Зимбабве, Кении и Уганде. Также в Пакистане реализован акт биотерроризма с рассылкой писем, содержащих споры сибирской язвы, который не привел к заражению людей.

Сибирская язва проявилась в четырех странах ближнего зарубежья, наиболее неблагоприятная обстановка сложилась в Казахстане и Кыргызстане.

В России в 2024 г. имела место одна вспышка сибиреязвенной инфекции в Воронежской области (Поворинский район) с заболеванием 2 СХЖ (КРС, МРС) и 3 человек после контакта с больным невакцинированным КРС при проведении несанкционированного вынужденного убоя. По сравнению с 2023 г., когда было отмечено семь вспышек в пяти субъектах с 19 заболевшими людьми и как минимум 14 СХЖ, в 2024 г. в России отмечено снижение числа случаев инфицирования на 16 среди людей и на 12 среди СХЖ [31]. Проведенный анализ заболеваемости за последнее десятилетие (2015–2024 гг.) показал, что современная ситуация по сибирской язве в Российской Федерации остается неустойчивой (рисунок).

Прогноз ситуации по сибирской язве в Российской Федерации на 2025 г. Заболеваемость сибирской язвой СХЖ и людей в 2025 г. в Российской Федерации будет зависеть от масштабности мероприятий по учету и вакцинации животных, полноты включения в планы иммунизации лиц из групп риска и реализации планов профилактических прививок. Вакцинация является основной мерой специфической профилактики сибирской язвы, которой, согласно СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», в плановом порядке подлежат лица, подвергающиеся профессиональному риску заражения (работники животноводческих хозяйств, предприятий по переработке сырья и продукции животного происхождения; лица, проводящие работы по выемке и перемещению грунта на угрожаемых территориях; специалисты, работающие с материалом, подозрительным на наличие *B. anthracis*, и др.). Потенциальные риски осложнения эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по инфекции обусловлены контактами людей с больными животными и их трупами, самостоятельным осуществлением населением в личных подсобных хозяйствах вынужденного убоя больных животных без уведомления ветеринарных служб, употреблением термически необработанной (недостаточно обработанной) продукции животноводства. В связи с регистрацией ежегодных очагов сибиреязвенной инфекции в государствах, граничащих с Россией, сохраняется повышенная опасность завоза на территорию субъектов страны контамини-

рованных *B. anthracis* мясных продуктов и сырья животного происхождения. При строгой реализации противосибиреязвенных мониторинговых и надзорных мер заболевание сибирской язвой СХЖ и людей в Российской Федерации не превысит единичных случаев.

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. Anthrax. World Organisation for Animal Health (OIE/WAHIS). [Электронный ресурс]. URL: <https://wahis.woah.org/#/event-management> (дата обращения 15.01.2025).
2. Оперативные сообщения Информационно-аналитического центра Управления ветнадзора об эпизоотической ситуации в Российской Федерации и в мире на основании данных Всемирной организации здравоохранения животных (ОИЕ/МЭБ) и средств массовой информации. Официальный сайт Россельхознадзора. [Электронный ресурс]. URL: <https://fsvps.gov.ru/jepizooticheskaja-situacija/iac/> (дата обращения 15.01.2025).
3. Anthrax. International Society for Infectious Diseases (ISID) / Program for Monitoring Emerging Diseases (ProMED). [Электронный ресурс]. URL: <http://promedmail.org> (дата обращения 15.01.2025).
4. Zimbabwe – Anthrax – Immediate notification. World Organisation for Animal Health (OIE/WAHIS). [Электронный ресурс]. URL: <https://wahis.woah.org/#/in-review/5909?reportId=169458&fromPage=event-dashboard-url> (дата обращения 21.01.2025).
5. Anthrax – USA (03): (WY) cattle, moose. 05 Sep 2024. [Электронный ресурс]. URL: <http://promedmail.org>. Archive Number: 20240831.8718480 (дата обращения 08.09.2024).
6. Информационно-аналитический центр. Эпизоотическая ситуация в странах мира. № 289. Официальный сайт Россельхознадзора. [Электронный ресурс]. URL: https://fsvps.gov.ru/wp-content/uploads/2024/12/289_ASF_BI_HPAI_SPGP_I8-12-2024_ALERT_289.pdf (дата обращения 17.01.2025).
7. Информационно-аналитический центр. Эпизоотическая ситуация в странах мира. № 231. Официальный сайт Россельхознадзора. [Электронный ресурс]. URL: https://fsvps.gov.ru/wp-content/uploads/2024/10/231_BI_FMD_HPAI_LSD_R_SPGP_I1-10-2024_ALERT_231.pdf (дата обращения 21.01.2025).
8. Anthrax. World Health Organization (WHO). Regional Office for Africa. [Электронный ресурс]. URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/380374/OEW5-2702012025.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения 05.02.2025).
9. Anthrax – Ethiopia: (TI) human, fatal, cattle meat, RFI. 21 Jun 2024. [Электронный ресурс]. URL: <http://promedmail.org>. Archive Number: 20240621.8717149 (дата обращения 23.06.2024).
10. Anthrax – Bangladesh: (RS) cattle, goat, human. 09 Nov 2024. [Электронный ресурс]. URL: <http://promedmail.org>. Archive Number: 20241109.8719904 (дата обращения 11.11.2024).
11. Anthrax – China (05): (SD) cattle, human contacts, cutaneous. 03 Aug 2024. [Электронный ресурс]. URL: <http://promedmail.org>. Archive Number: 20240803.8717927 (дата обращения 03.08.2024).
12. Anthrax – Mongolia: (UV). 14 Nov 2024. [Электронный ресурс]. URL: <http://promedmail.org>. Archive Number: 20241114.8720015 (дата обращения 14.11.2024).
13. Anthrax – Pakistan: letters, arsenic, RFI. 09 Apr 2024. [Электронный ресурс]. URL: <http://promedmail.org>. Archive Number: 20240409.8715846 (дата обращения 10.04.2024).
14. Anthrax – Haiti (01): (OU) human, infected beef, RFI. 21 Jul 2024. [Электронный ресурс]. URL: <http://promedmail.org>. Archive Number: 20240721.8717682 (дата обращения 22.07.2024).
15. Anthrax – USA (02): (TX) sheep, human. 07 Jun 2024. [Электронный ресурс]. URL: <http://promedmail.org>. Archive Number: 20240607.8716893 (дата обращения 08.06.2024).
16. Anthrax – Albania (02): (GK) livestock, cattle, horse. 12 Aug 2024. [Электронный ресурс]. URL: <http://promedmail.org>. Archive Number: 20240812.8718085 (дата обращения 13.08.2024).
17. Anthrax – Kazakhstan (01): (AA, QS) human, cattle. 07 Sep 2024. [Электронный ресурс]. URL: <http://promedmail.org>. Archive Number: 20240907.8718582 (дата обращения 08.09.2024).

18. Сибирская язва (крупный рогатый скот, человек, подозрение) – Казахстан (Атырау (2)). 22 ноября 2024 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://promedmail.org/ru>. Archive Number: 20241122.8720201 (дата обращения 24.11.2024).
19. Сибирская язва (КРС) – Казахстан. 06 августа 2024 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://promedmail.org/ru>. Archive Number: 20240806.8717996 (дата обращения 09.08.2024).
20. Рязанова А.Г., Скударева О.Н., Герасименко Д.К., Логвин Ф.В., Чмеренко Д.К., Семенова О.В., Аксенова Л.Ю., Еременко Е.И., Буравцева Н.П., Головинская Т.М., Печковский Г.А., Куличенко А.Н. Эпидемиологическая и эпизоотологическая обстановка по сибирской язве в мире в 2021 г., прогноз на 2022 г. в Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022; (1):64–70. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-64-70.
21. Kyrgyzstan – Anthrax – Immediate notification. World Organisation for Animal Health (OIE/VAHIS). [Электронный ресурс]. URL: <https://wahis.woah.org/#/in-review/5680?reportId=167434&fromPage=event-dashboard-url> (дата обращения 19.01.2025).
22. Обзор инфекционной и паразитарной заболеваемости в разрезе областей и городов Кыргызской Республики. Официальный сайт Департамента профилактики заболеваний и госсанэпиднадзора Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. [Электронный ресурс]. URL: <http://dgsen.kg/> (дата обращения 20.01.2025).
23. Сибирская язва – Кыргызстан (Джалал-Абадская область) (2). 16 мая 2024 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://promedmail.org/ru>. Archive Number: 20240516.8716547 (дата обращения 18.05.2024).
24. Информационно-аналитический центр. Эпизоотическая ситуация в странах мира. № 151. Официальный сайт Россельхознадзора. [Электронный ресурс]. URL: https://fsvps.gov.ru/wp-content/uploads/2024/07/151_HPAI_ASF_Rb_09-07-2024_ALERT_151.pdf (дата обращения 20.01.2025).
25. Azerbaijan – Anthrax – Immediate notification. World Organisation for Animal Health (OIE/VAHIS). [Электронный ресурс]. URL: <https://wahis.woah.org/#/in-review/5704?reportId=167724&fromPage=event-dashboard-url> (дата обращения 15.01.2025).
26. Azerbaijan – Anthrax – Immediate notification. World Organisation for Animal Health (OIE/VAHIS). [Электронный ресурс]. URL: <https://wahis.woah.org/#/in-review/5886?reportId=169320&fromPage=event-dashboard-url> (дата обращения 15.01.2025).
27. Рязанова А.Г., Герасименко Д.К., Олейникова К.А., Никитина А.В., Мезенцев В.М., Семенова О.В., Печковский Г.А., Семенов О.В., Головинская Т.М., Еременко Е.И., Аксенова Л.Ю., Куличенко А.Н., Чеканова Т.А., Локтионова М.Н., Петремгвдлшвили К., Ладный В.И., Левина К.Ю., Акимкин В.Г., Дугаржапова З.Ф., Кравец Е.В., Васильев В.В., Ивачева М.А., Балахонов С.В., Логвин Ф.В. База данных «Стационарно неблагополучные по сибирской язве пункты в Российской Федерации». Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024623389 от 01.08.2024.
28. Куличенко А.Н., Рязанова А.Г., Логвин Ф.В., Еременко Е.И., Аксенова Л.Ю., Писаренко С.В., Семенова О.В., Герасименко Д.К., Ковалев Д.А., Головинская Т.М., Бобрышева О.В., Печковский Г.А., Олейникова К.А., Никитина А.В. Сибирская язва в Российской Федерации в 2023 году, или «старая сказка о главном». *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024; 101(4):448–61. DOI: 10.36233/0372-9311-525.
29. Рязанова А.Г., Скударева О.Н., Герасименко Д.К., Семенова О.В., Аксенова Л.Ю., Еременко Е.И., Буравцева Н.П., Головинская Т.М., Варфоломеева Н.Г., Печковский Г.А., Чмеренко Д.К., Куличенко А.Н. Анализ ситуации по сибирской язве в 2019 г., прогноз на 2020 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (2):57–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-57-61.
30. Рязанова А.Г., Ежлова Е.Б., Пакскина Н.Д., Семенова О.В., Аксенова Л.Ю., Еременко Е.И., Буравцева Н.П., Головинская Т.М., Варфоломеева Н.Г., Чмеренко Д.К., Печковский Г.А., Куличенко А.Н. Ситуация по сибирской язве в 2018 г., прогноз на 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; (1):98–102. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-98-102.
31. Рязанова А.Г., Скударева О.Н., Герасименко Д.К., Головинская Т.М., Логвин Ф.В., Аксенова Л.Ю., Семенова О.В., Еременко Е.И., Печковский Г.А., Олейникова К.А., Никитина А.В., Куличенко А.Н. Анализ эпизоотолого-эпидемиологической обстановки по сибирской язве в 2023 г. в мире, прогноз на 2024 г. в Российской Федерации. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; (3):35–41. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-35-41.
- World Organization for Animal Health (OIE/VAHIS) and the mass media. Official Web-Site of the Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance]. (Cited 15 Jan 2025). [Internet]. Available from: <https://fsvps.gov.ru/jepizooticheskaja-situacija/iac/>.
3. Anthrax. International Society for Infectious Diseases (ISID)/Program for Monitoring Emerging Diseases (ProMED). (Cited 15 Jan 2025). [Internet]. Available from: <http://promedmail.org>.
4. Zimbabwe – Anthrax – Immediate notification. World Organization for Animal Health (OIE/VAHIS). (Cited 21 Jan 2025). [Internet]. Available from: <https://wahis.woah.org/#/in-review/5909?reportId=169458&fromPage=event-dashboard-url>.
5. Anthrax – USA (03): (WY) cattle, moose. Archive Number: 20240831.8718480. (Cited 08 Sep 2024). [Internet]. Available from: <http://promedmail.org>.
6. [Operational reports of the Information and Analytical Center of the Veterinary Surveillance Department on the epizootic situation in the Russian Federation and in the world based on data from the World Organization for Animal Health (OIE/VAHIS) and the mass media No. 289. Official Web-Site of the Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance]. (Cited 17 Jan 2025). [Internet]. Available from: https://fsvps.gov.ru/wp-content/uploads/2024/12/289_ASF_BI_HPAI_SPGP_18-12-2024_ALERT_289.pdf.
7. [Operational reports of the Information and Analytical Center of the Veterinary Surveillance Department on the epizootic situation in the Russian Federation and in the world based on data from the World Organization for Animal Health (OIE/VAHIS) and the mass media No. 231. Official Web-Site of the Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance]. (Cited 21 Jan 2025). [Internet]. Available from: https://fsvps.gov.ru/wp-content/uploads/2024/10/231_BI_FMD_HPAI_LSD_R_SPGP_11-10-2024_ALERT_231.pdf.
8. Anthrax. World Health Organization (WHO). Regional Office for Africa. (Cited 05 Feb 2025). [Internet]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/380374/OEW5-2702012025.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
9. Anthrax – Ethiopia: (TI) human, fatal, cattle meat, RFI. 21 Jun 2024. Archive Number: 20240621.8717149. (Cited 23 Jun 2024). [Internet]. Available from: <http://promedmail.org>.
10. Anthrax – Bangladesh: (RS) cattle, goat, human. 09 Nov 2024. Archive Number: 20241109.8719904. (Cited 11 Nov 2024). [Internet]. Available from: <http://promedmail.org>.
11. Anthrax – China (05): (SD) cattle, human contacts, cutaneous. 03 Aug 2024. Archive Number: 20240803.8717927. (Cited 03 Aug 2024). [Internet]. Available from: <http://promedmail.org>.
12. Anthrax – Mongolia: (UV). 14 Nov 2024. Archive Number: 20241114.8720015. (Cited 14 Nov 2024). [Internet]. Available from: <http://promedmail.org>.
13. Anthrax – Pakistan: letters, arsenic, RFI. 09 Apr 2024. Archive Number: 20240409.8715846. (Cited 10 Apr 2024). [Internet]. Available from: <http://promedmail.org>.
14. Anthrax – Haiti (01): (OU) human, infected beef, RFI. 21 Jul 2024. Archive Number: 20240721.8717682. (Cited 22 Jul 2024). [Internet]. Available from: <http://promedmail.org>.
15. Anthrax – USA (02): (TX) sheep, human. 07 Jun 2024. Archive Number: 20240607.8716893. (Cited 08 Jun 2024). [Internet]. Available from: <http://promedmail.org>.
16. Anthrax – Albania (02): (GK) livestock, cattle, horse. 12 Aug 2024. Archive Number: 20240812.8718085. (Cited 13 Aug 2024). [Internet]. Available from: <http://promedmail.org>.
17. Anthrax – Kazakhstan (01): (AA, QS) human, cattle. 07 Sep 2024. Archive Number: 20240907.8718582. (Cited 08 Sep 2024). [Internet]. Available from: <http://promedmail.org>.
18. [Anthrax (cattle, humans, suspected) – Kazakhstan (Atyrau (2)). 22 Nov 2024]. Archive Number: 20241122.8720201. (Cited 24 Nov 2024). [Internet]. Available from: <http://promedmail.org/ru>.
19. [Anthrax (cattle) – Kazakhstan. 06 Aug 2024. (Cited 09 Aug 2024)]. Archive Number: 20240806.8717996. [Internet]. Available from: <http://promedmail.org/ru>.
20. Ryzanova A.G., Skudareva O.N., Gerasimenko D.K., Logvin F.V., Chmerenko D.K., Semenova O.V., Aksanova L.Yu., Eremenko E.I., Buravtseva N.P., Golovinskaya T.M., Pechkovsky G.A., Kulichenko A.N. [Epidemiological and epizootiological situation on anthrax around the world in 2021, the forecast for 2022 in the Russian Federation]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; (1):64–70. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-64-70.
21. Kyrgyzstan – Anthrax – Immediate notification. World Organization for Animal Health (OIE/VAHIS). (Cited 19 Jan 2025). [Internet]. Available from: <https://wahis.woah.org/#/in-review/5680?reportId=167434&fromPage=event-dashboard-url>.
22. [Review of infectious and parasitic disease morbidity in the context of regions and cities of the Kyrgyz Republic. Official Web-Site of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic]. (Cited 20 Jan 2025). [Internet]. Available from: <http://dgsen.kg/>.
23. [Anthrax – Kyrgyzstan (Jalal-Abad) (2)]. 16 May 2024. (Cited 18 May 2024). [Internet]. Available from: <http://promedmail.org/ru>. Archive Number: 20240516.8716547.

References

1. Anthrax. World Organization for Animal Health (OIE/VAHIS). (Cited 15 Jan 2025). [Internet]. Available from: <https://wahis.woah.org/#/event-management>.
2. [Operational reports of the Information and Analytical Center of the Veterinary Surveillance Department on the epizootic situation in the Russian Federation and in the world based on data from the

24. [Operational reports of the Information and Analytical Center of the Veterinary Surveillance Department on the epizootic situation in the Russian Federation and in the world based on data from the World Organization for Animal Health (OIE/WAHIS) and the mass media No. 151. Official Web-Site of the Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance]. (Cited 20 Jan 2025). [Internet]. Available from: https://fsvps.gov.ru/wp-content/uploads/2024/07/151_HPAI_ASF_Rb_09-07-2024_ALERT_151.pdf.

25. Azerbaijan – Anthrax – Immediate notification. World Organisation for Animal Health (OIE/WAHIS). (Cited 15 Jan 2025). [Internet]. Available from: <https://wahis.woah.org/#/in-review/5704?reportId=167724&fromPage=event-dashboard-url>.

26. Azerbaijan – Anthrax – Immediate notification. World Organisation for Animal Health (OIE/WAHIS). (Cited 15 Jan 2025). [Internet]. Available from: <https://wahis.woah.org/#/in-review/5886?reportId=169320&fromPage=event-dashboard-url>.

27. Ryazanova A.G., Gerasimenko D.K., Oleynikova K.A., Nikitina A.V., Mezentshev V.M., Semenova O.V., Pechkovsky G.A., Semenova O.V., Golovinskaya T.M., Eremenko E.I., Aksenova L.Yu., Kulichenko A.N., Chekanova T.A., Loktionova M.N., Petremgvdishvili K., Ladny V.I., Levina K.Yu., Akimkin V.G., Dugarzhapova Z.F., Kravets E.V., Vasiliev V.V., Ivacheva M.A., Balakhonov S.V., Logvin F.V. [Database “Anthrax stationary hazardous areas in the Russian Federation”]. Certificate of state registration of the database No. 2024623389 dated 01 Aug 2024.

28. Kulichenko A.N., Ryazanova A.G., Logvin F.V., Eremenko E.I., Aksenova L.Yu., Pisarenko S.V., Semenova O.V., Gerasimenko D.K., Kovalev D.A., Golovinskaya T.M., Bobrysheva O.V., Pechkovskii G.A., Oleynikova K.A., Nikitina A.V. [Anthrax in the Russian Federation in 2023 or in other words, “the same old story”]. *Zhurnal Mikrobiologii Epidemiologii i Immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2024; 101(4):448–61. DOI: 10.36233/0372-9311-525.

29. Ryazanova A.G., Skudareva O.N., Gerasimenko D.K., Semenova O.V., Aksenova L.Yu., Eremenko E.I., Buravtseva N.P., Golovinskaya T.M., Varfolomeeva N.G., Pechkovsky G.A., Chmerenko D.K., Kulichenko A.N. [Analysis of the situation on anthrax in 2019, the forecast for 2020]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2020; (2):57–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-57-61.

30. Ryazanova A.G., Ezhlova E.B., Pakskina N.D., Semenova O.V., Aksenova L.Yu., Eremenko E.I., Buravtseva N.P., Golovinskaya T.M., Varfolomeeva N.G., Chmerenko D.K., Pechkovsky G.A., Kulichenko A.N. [Epidemiological situation on anthrax in 2018, the forecast for 2019]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2019; (1):98–102. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-1-98-102.

31. Ryazanova A.G., Skudareva O.N., Gerasimenko D.K., Golovinskaya T.M., Logvin F.V., Aksenova L.Yu., Semenova O.V., Eremenko E.I., Pechkovsky G.A., Oleynikova K.A., Nikitina A.V., Kulichenko A.N. [Analysis of the epizootiological and epidemiological situation on anthrax in the world in 2023, the forecast for 2024 in the Russian Federation]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2024; (3):35–41. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-3-35-41.

Authors:

Ryazanova A.G., Gerasimenko D.K., Golovinskaya T.M., Semenova O.V., Aksenova L.Yu., Eremenko E.I., Pechkovsky G.A., Oleynikova K.A., Nikitina A.V., Kulichenko A.N. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

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

Logvin F.V. Rostov State Medical University. 29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation. E-mail: atlz3@mail.ru.

Об авторах:

Рязанова А.Г., Герасименко Д.К., Головинская Т.М., Семенова О.В., Аксенова Л.Ю., Еременко Е.И., Печковский Г.А., Олейникова К.А., Никитина А.В., Куличенко А.Н. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

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

Логвин Ф.В. Ростовский государственный медицинский университет. Российская Федерация, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29. E-mail: atlz3@mail.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-56-71

УДК 616-036.21:614.8

В.П. Топорков, А.К. Гражданов, В.Е. Куклев, С.А. Бугоркова, А.Н. Матросов

О модели пандемии болезни X, требующей приоритетного подхода при обеспечении биологической безопасности

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

Цель исследования – создание на примере COVID-19 и гриппа аналитической модели тестовой пандемии болезни X, требующей приоритетного подхода при обеспечении биологической безопасности. Созданная модель пандемии состоит из двух частей: самого явления пандемии на примере COVID-19 и постпандемического периода на примере гриппа «испанка». Определены с помощью эпидемиологического метода, закона больших чисел (ЗБЧ в теории вероятностей), глобального применения цифровых и геномных технологий формализованная структура, признаки, параметры, свойства и негативные последствия пандемии COVID-19 как явления с экстраординарным масштабом эпидемического распространения, социально-экономических и других дезорганизующих общество критических последствий, сопоставимых с угрозами национальной и международной безопасности, готовность к которым является функцией обеспечения биологической безопасности в широком формате. При углубленном изучении пандемии COVID-19 установлено значение ключевого критерия определенной структурности клинко-эпидемиологического содержания эпидемической фазы пандемии, обусловившей высокие количественные параметры распространения и смертности. Установлен 10-кратный диапазон изменения ключевого критерия как в сторону повышения, так и снижения, несовместимый с возникновением и существованием пандемии как явления. Доказательством действенности, эффективности, научной и практической значимости созданной на основе COVID-19 модели пандемии болезни X является реализация в полной мере в 2024 г. разработанного нами эпидемиологического прогноза продолжительности пандемии COVID-19 по всем его элементам и параметрам. Имитация постпандемического периода болезни X представлена данными о циркуляции на протяжении более 100 лет вируса гриппа подтипа H1N1, сезонными вспышками и эпидемиями с 1920 до 1957 г., четырьмя умеренными относительно «испанки» пандемиями после 1957 г., получением особо патогенных потенциально эпидемических вариантов вируса гриппа. В целом модель предлагается использовать для мониторинга и оценки готовности к будущим пандемиям формата биологических катастроф при формировании государственной политики в области биологической безопасности, а также для предупреждения возникновения чрезвычайных ситуаций в рамках реализации Международных медико-санитарных правил (2005 г.).

Ключевые слова: пандемия COVID-19, пандемия гриппа «испанка» и постпандемический период, аналитическая модель тестовой пандемии болезни X, биологическая безопасность.

Корреспондирующий автор: Топорков Владимир Петрович, e-mail: rusrap1@microbe.ru.

Для цитирования: Топорков В.П., Гражданов А.К., Куклев В.Е., Бугоркова С.А., Матросов А.Н. О модели пандемии болезни X, требующей приоритетного подхода при обеспечении биологической безопасности. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 2:56–71. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-56-71
Поступила 30.10.2024. Отправлена на доработку 09.01.2025. Принята к публикации 04.03.2025.

V.P. Toporkov, A.K. Grazhdanov, V.E. Kuklev, S.A. Bugorkova, A.N. Matrosov

Regarding the Model of a Disease X Pandemic Requiring a Higher Priority in Ensuring Biological Safety

Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

Abstract. The aim of the work was to create an analytical model of a test disease X pandemic that requires a priority approach to ensuring biological safety, using COVID-19 and influenza as an example. The created pandemic model consists of 2 elements: the pandemic phenomenon itself using COVID-19 as a case study and the post-pandemic period using the Spanish flu as an example. The formalized structure, signs, parameters, properties and negative consequences of the COVID-19 pandemic as a phenomenon with an extraordinary scale of epidemic spread, socio-economic and other critical consequences that disorganize society, comparable with threats to national and international security, the readiness for which is a part of ensuring biological safety in a broad format, have been determined using the epidemiological method, the law of large numbers (LLN in probability theory), and the global application of digital and genomic technologies. An in-depth study of the COVID-19 pandemic has revealed the value of a certain structure of the clinical and epidemiological content of the epidemic phase of the pandemic, which determined the high quantitative parameters of spread and mortality. A 10-fold range of change in the key criterion, both upward and downward, has been established, which is incompatible with the emergence and existence of a pandemic as a phenomenon. The proof of the effectiveness, efficiency, scientific and practical significance of the COVID-19-based disease X pandemic model is the full implementation of the epidemiological forecast of COVID-19 pandemic duration in 2024 that we have developed for all its elements and parameters. The imitation of the post-pandemic period of disease X is represented by data on the circulation of the H1N1 influenza virus for more than 100 years, seasonal outbreaks and epidemics between 1920 and 1957, four moderate pandemics relative to the “Spanish flu” after 1957, and the production of particularly pathogenic potentially epidemic variants of the influenza virus. In general, the model is proposed to be used to monitor and assess preparedness for future pandemics in the format of biological disasters when forming state policy in the field of biological safety, as

well as to prevent the occurrence of emergencies within the framework of the implementation of the International Health Regulations (2005).

Key words: COVID-19 pandemic, Spanish flu pandemic and post-pandemic period, analytical model of a test disease X pandemic, biological safety.

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

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

Corresponding author: Vladimir P. Toporkov, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Toporkov V.P., Grazhdanov A.K., Kuklev V.E., Bugorkova S.A., Matrosov A.N. Regarding the Model of a Disease X Pandemic Requiring a Higher Priority in Ensuring Biological Safety. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:56–71. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-56-71

Received 30.10.2024. Revised 09.01.2025. Accepted 04.03.2025.

Toporkov V.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9512-7415>
Grazhdanov A.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0022-9521>
Kuklev V.E., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9834-8544>

Bugorkova S.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7548-4845>
Matrosov A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4893-7188>

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) впервые на Всемирном правительственном саммите в Дубае 12 февраля 2018 г. ввела в номенклатуру глобальных приоритетных угроз «болезнь X» (вызываемую «патогеном X») для обозначения некоей абстрактной модели самой «смертельной» пандемии, которая непременно должна возникнуть, но к которой мир не готов. В последующем это и подтвердили уроки пандемии COVID-19. Об этом заявлено на Всемирном правительственном саммите в Дубае 12 февраля 2024 г., а в нозологический спектр «болезни X» ВОЗ включила COVID-19 и грипп [1]. При этом в заявлении ВОЗ указано, что «болезнь X» не является каким-то нововведением. И действительно, ВОЗ в Приложение 2 ММСП (2005 г.) [2], стратегически предназначенных для выявления новых (ранее неизвестных, то есть X) инфекционных болезней, в число приоритетных угроз, реально способных вызвать чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение (далее – ЧС), ввела новую в свое время (ранее неизвестную до 2002 г., то есть X) атипичную пневмонию SARS и человеческий грипп, вызванный новым (неизвестным – X) подтипом, возникновение которого ожидалось в случае преодоления межвидового барьера вирусом гриппа птиц A/H5N1 [3].

COVID-19 с этиологическим агентом SARS-CoV-2 является новой с 2019 г. инфекционной болезнью, самой близкой по целому ряду филогенетических, вирусологических, эпидемиологических, экологических, клинических признаков к атипичной пневмонии SARS [4], вызываемой возбудителем SARS-CoV-1. Оба возбудителя с почти идентичной аббревиатурой наименования относятся к подроду Sarbecovirus рода Betacoronavirus. Коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома (MERS, БВРС) принадлежит к другому подроду – Merbecovirus – того же рода.

В первом полугодии 2024 г. появилась перспектива создания модели тестовой пандемии на примере COVID-19 благодаря установленной к этому моменту формализованной структуре данной пандемии, появлению возможностей широкого использования эпидемиологического метода с применением закона больших чисел (ЗБЧ в теории вероятностей) для ана-

лиза глобальных данных о динамике пандемии при ежедневном учете в мире случаев заражения людей SARS-CoV-2 / летальных исходов как результатов комплексного применения цифровых и геномных технологий, построения надежной конструкции достоверного эпидемиологического прогноза относительно продолжительности пандемии COVID-19 в мире [5], в полной мере реализовавшегося по всем его элементам и параметрам. Прогнозировались: 1) геномная изменчивость SARS-CoV-2, сопровождавшаяся клинико-эпидемиологической трансформацией болезни и детерминировавшая смену фаз пандемии; 2) продолжительность эпидемической фазы – два года; 3) смена в течение двух лет глобального доминирования трех геновариантов возбудителя – Ухань, дельта и омикрон, этиологически и функционально обусловивших весь ход пандемии, ее фазовую, волнообразную динамику и завершение; 4) связь наступления постэпидемической фазы с доминирующей циркуляцией геноварианта омикрон; 5) завершение пандемии COVID-19 в первой половине 2024 г. при численной депрессии геноварианта омикрон; 6) наличие 9 эпидемических волн, 8-я и 9-я из которых оказались характерными для перехода геноварианта омикрон к сезонной циркуляции. По данным мирового электронного ресурса COVID – Coronavirus Statistics – Worldometer [6] от 13 апреля 2024 г., две последние (8-я летне-осенняя и 9-я осенне-зимняя) небольшие эпидемические волны COVID-19 с амплитудными значениями подтвержденных случаев / летальных исходов, соответственно 88 631 / 325 (0,4 %) и 172 353 / 628 (0,4 %), определили переход COVID-19 к сезонной заболеваемости и, следовательно, завершение пандемии в первой половине 2024 г. С 14 апреля 2024 г. интернет-источник COVID – Coronavirus Statistics – Worldometer прекратил обновление своих данных. Аналогов разработки методологии и конструктивных особенностей опубликованного нами эпидемиологического прогноза COVID-19 в мире, построенных на комплексном применении цифровых и геномных технологий со столь детальной поэлементной его реализацией в мире, не найдено [5]. Экстраординарные масштабы эпидемического распространения, социально-экономических и других

дезорганизирующих общество критических последствий пандемии COVID-19, к которым мир, по данным ВОЗ, не был готов, сопоставимы с угрозами национальной и международной безопасности, готовность к которым является функцией обеспечения биологической безопасности в широком формате.

Анализируя исторические факты, связанные с пандемией гриппа «испанка», несмотря на то, что этиологический агент пандемии в тот период (1918–1919 гг.) не был выделен, ретроспективно можно заключить, что волнообразный характер пандемии «испанского» гриппа и отличие эпидемических волн по количеству смертей на 1000 жителей (например, в США) сейчас можно объяснить только с позиции смены доминирующей циркуляции различных, предположительно трех (как при COVID-19 [5]), геновариантов вируса гриппа [3]. Имевшее место одновременное возрастание количества смертей от гриппа «испанка» в различных географических регионах в литературных источниках также связывают с появлением нового варианта вируса гриппа [7].

Что касается оценки пандемии гриппа «испанка» в целом как явления, то в отличие от объективной оценки пандемии COVID-19 она строится на традиционной экспертной основе и представляется в литературных источниках варьирующим описанием начала пандемии, мест происхождения, поиска нулевого пациента, диапазона трактовок генеза, количества смертей по отношению к изменяющемуся количеству охваченного пандемией населения. Так, при количестве не менее 550 млн больных [8] количество смертей от гриппа «испанка» варьирует от 17,4 млн до 100 млн [9]. В литературе имеются и близкие к реалистичным данные о 2,5 % погибших из 500 млн заболевших гриппом «испанка» людей, то есть 13,7 млн [10]. Наряду с указанными параметрами «испанки» в литературе имеются также данные об 1 млрд больных и более 2,5 % летальных исходов [3]. При определении числа смертей от «испанки» необходимо учитывать, что, помимо вирусных скоротечных пневмоний, в 7–20 % случаев развивалась бактериальная (вероятно, пневмококковая) пневмония, от которой 20–36 % заболевших умирали [9]. Именно из-за варьирующего описания и отсутствия этиологической верифицированности пандемия гриппа «испанка» не может быть представлена в качестве основной части модели пандемии болезни X как явления. Вместе с тем, с открытием вируса гриппа (1933 г.), восстановлением его генома из останков погибших от гриппа военнослужащих времен Первой мировой войны в захоронениях зоны вечной мерзлоты, определением типовой/подтиповой принадлежности (A/H1N1), объективную оценку в литературе получило эпидемиологическое содержание постпандемического по отношению к «испанке» периода [3], положенного нами в основу разработки 2-й прикладной прогностически значимой части аналитической модели тестовой пандемии болезни X, имитирующей постпандемический

по отношению к COVID-19 период на примере гриппа. Сходство клинико-эпидемиологических проявлений гриппа и COVID-19 как респираторно-вирусных зоонозных инфекционных болезней позволило нам считать правомочным создание такой сборной конструкции модели самого явления пандемии на основе COVID-19 и постпандемического периода на примере гриппа.

Основные резоны создания аналитической модели тестовой пандемии на примере COVID-19 и гриппа, требующей приоритетного подхода при обеспечении биологической безопасности, опубликованы нами в тезисном формате в сборнике материалов IV Международной научно-практической конференции по вопросам противодействия новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям (7–9 декабря 2023 г., Санкт-Петербург) [11]. Все вышеуказанные данные требуют развернутого представления в печати.

Целью данной работы явилось создание на примере COVID-19 и гриппа аналитической модели тестовой пандемии болезни X, требующей приоритетного подхода при обеспечении биологической безопасности.

Общие модельные признаки и параметры пандемии COVID-19. В современную номенклатуру угроз и вызовов в области санитарно-эпидемиологической (биологической) безопасности пандемия COVID-19 вошла как болезнь, возникшая в середине ноября 2019 г. в г. Ухань (провинция Хубэй в Центральном Китае), вызванная новым (ранее неизвестным, то есть X) респираторным коронавирусом и быстро достигшая формата ЧС. На рис. 1 приведены данные ВОЗ обо всех подтвержденных в мире случаях COVID-19 по состоянию на 28 апреля 2024 г. [12].

Как видно из рис. 1, при высокой распространенности COVID-19 (количество территорий и населения) наибольшее количество подтвержденных случаев зарегистрировано на Американском континенте, в Западной Европе, Восточной и Юго-Восточной Азии.

По данным интернет-источника COVID – Coronavirus Statistics – Worldometer, болезнь охватила около 200 стран, число зараженных возбудителем SARS-CoV-2 на 13 апреля 2024 г. (последнее обновление), то есть в расчете на всю пандемию продолжительностью примерно 4 года, составило 704 753 890 случаев, из них 7 010 681 – с летальным исходом (1,0 %) [6]. Эти общие итоговые цифры как результат глобального комплексного применения цифровых и геномных технологий объективно характеризуют пандемию COVID-19 в историческом аспекте как одну из самых распространенных, а на фоне высокой распространенности и относительной летальности (количество летальных исходов по отношению к количеству подтвержденных случаев, выраженное в %), равной 1,0 %, – как одну из самых масштабных по количеству смертей пандемий. Ключевое для

Cumulative confirmed COVID-19 cases, Apr 28, 2024

Due to limited testing, the number of confirmed cases is lower than the true number of infections.

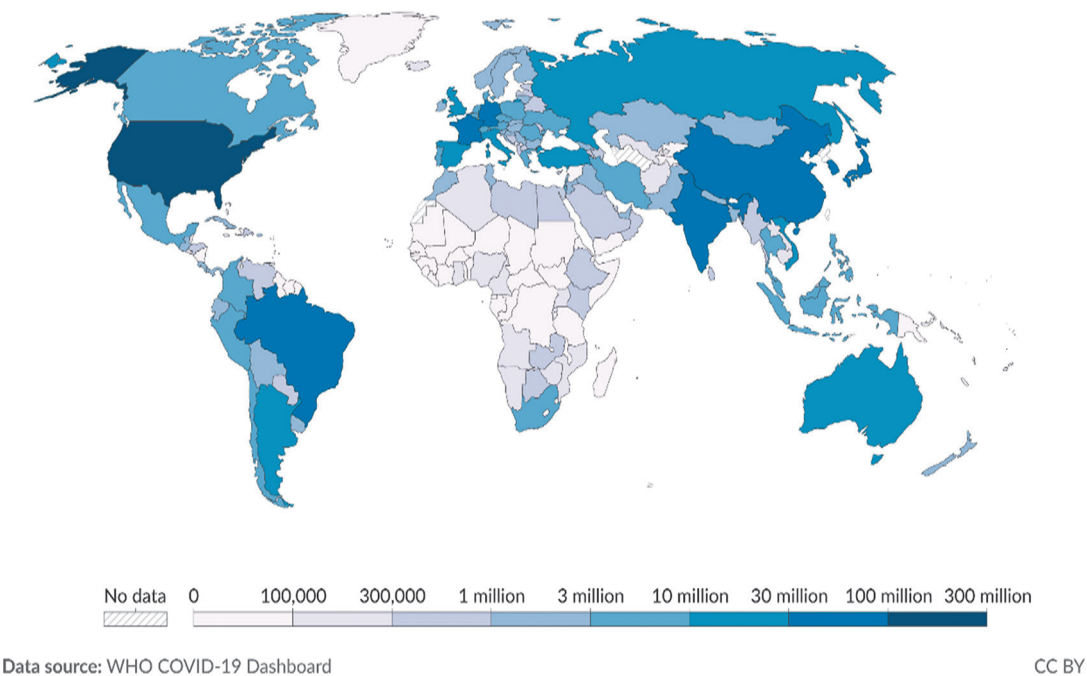


Рис. 1. Распространение подтвержденных случаев COVID-19 в мире, по данным ВОЗ на 28 апреля 2024 г.

Fig. 1. Distribution of confirmed cases of COVID-19 in the world, according to WHO data as of April 28, 2024

пандемии COVID-19 значение показателя летальности в 1,0 % состоит в том, что при увеличении этого показателя в 10 раз, то есть до 10 %, масштаб пандемии (количество подтвержденных / с летальным исходом случаев) резко ограничивается предельно малыми для ранга пандемии значениями, а величина показателя летальности больше 10-кратного превышения указывает на невозможность возникновения пандемии в принципе. Обо этом можно судить при сравнении пандемии COVID-19, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, с пандемией самой близкой ей болезни – атипичной пневмонии SARS (ТОРС, тяжелый острый респираторный синдром), этиологическим агентом которой является вирус SARS-CoV-1. Начало пандемии в г. Фошань (провинция Гуандун в Южном Китае) отнесено к середине ноября 2002 г. За время пандемии 2002–2003 гг., по данным ВОЗ, в 30 странах мира заболели SARS 8422 человека, из которых умерли 916 (летальность – 10,9 %) [13], по другим данным зарегистрировано 8437 больных и 813 летальных исходов (летальность – 9,6 %) [14]. На примере атипичной пневмонии SARS в сравнении с COVID-19 при примерно 10-кратном большем значении показателя летальности мы имеем практически в 80 тыс. раз меньшую распространенность пандемии и в 7 тыс. раз меньшее количество летальных исходов (смертей). Данный феномен при атипичной пневмонии SARS Б.Л. Черкасский объясняет патогенетическими и клиническими особенностями

заболевания, связанными с первичным поражением глубоких отделов дыхательных путей человека, делающих «выброс» возбудителя из зараженного организма в окружающую среду и последующую реализацию аспирационного механизма передачи трудно осуществимыми [15]. Заболевания людей SARS чаще развивались в результате тесного взаимного общения с источником возбудителя в больничных или семейных условиях, в большинстве случаев – среди персонала и пациентов медицинских стационаров, а также членов их семей [14]. Распространение как атипичной пневмонии SARS, так и COVID-19 происходило в условиях глобализации транспортных связей (прежде всего воздушными средствами), экономической и туристической деятельности, торговли, трудовой миграции, что позволяет рассматривать эти факторы как фон, на котором решающее значение в распространении инфекции имела активность аспирационного механизма при воздушно-капельном пути передачи инфекции.

Более тяжелое клиническое течение и более высокая, чем у атипичной пневмонии SARS, летальность целого ряда других особо опасных зоонозных (резервуары – летучие мыши) вирусных инфекционных болезней, а отсюда крайне низкая активность или отсутствие воздушно-капельного пути передачи особо патогенных возбудителей при крайне низкой контактной (коммуникационной) активности или отсутствии таковой у источников возбудителя

инфекции, служили непреодолимым препятствием для возникновения пандемий. Это относится к MERS, количество случаев заболеваний которым с 2012 по 2019 г. в мире, по данным ВОЗ, составило 2494, из них 862 (34,6 %) – с летальным исходом [16]. Такой же результат мы имеем при оценке контагиозных вирусных геморрагических лихорадок Эбола (БВБЭ), Марбург (БВБМ). Самая большая вспышка лихорадки Эбола в Западной Африке в 2014–2015 гг. составила 28 637 заболевших, из них 11 323 (40%) – с летальным исходом [17]. За весь период с 1976 г. (год появления новой, ранее неизвестной, Х, лихорадки Эбола) по 2020 г., с учетом данных CDC о 19 вспышках, составивших 2346 больных и 1547 (66 %) летальных исходов до 2014 г. в Центральной Африке [18], сведений об упомянутой выше крупной вспышке в Западной Африке в 2014–2015 гг. [17], информации ВОЗ о крупной вспышке в Демократической Республике Конго в 2018–2020 гг., составившей 3470 случаев, из них 2287 (66 %) – с летальным исходом [19], зарегистрировано 34 453 случая болезни, вызванной вирусом Эбола, из них 15 149 (44 %) – с летальным исходом. В целом, по данным ВОЗ, количество смертельных исходов в относительном выражении в ходе вспышек лихорадки Эбола в Центральной и Западной Африке составляло от 25 до 90 % (в среднем 50 %) [20]. Напомним, что необычно широкое распространение лихорадки Эбола в Центральной Африке в 1995 г. послужило одним из оснований для пересмотра Международных медико-санитарных правил (ММСП) 1969 г. (с изм. 1973 и 1981 гг.) и разработки новых ММСП (2005 г.), адекватных новым биологическим угрозам. Геморрагической лихорадкой Марбург в 1967–2024 гг. заболело 709 человек, из них 537 (75,7%) – с летальным исходом. Средний показатель летальности, по данным ВОЗ, составляет порядка 50 %. В ходе прошлых вспышек этот показатель варьировал от 24 до 88 % [21].

Из приведенных выше данных по зоонозным инфекционным болезням только лихорадка Эбола при высокой летальности и контагиозности выделяется наибольшими параметрами эпидемических проявлений. А в целом общее количество больных / летальных исходов перечисленных контагиозных вирусных зоонозных инфекционных болезней за многолетний период составило 37 656 случаев / 16 548 летальных исходов (44 %). По отношению к COVID-19 (704 753 890 зараженных / 7 010 681 летальный исход) указанные данные по особо опасным вирусным контагиозным зоонозам, числящимся в Приложении 2 ММСП (2005 г.), не требуют дополнительных комментариев. Конечно, при оценке масштабов распространения высоколетальных в относительном выражении зоонозов необходимо учитывать приоритетную значимость при осуществлении глобального и национального эпидемиологического надзора в рамках реализации ММСП (2005 г.) наличия четких маркеров клинико-эпидемиологического

манифестирования и сдерживающий эпидемическое распространение характер противоэпидемических (профилактических) мероприятий. Важное значение имеет образующий пандемию COVID-19 показатель летальности в расчете на всю пандемию, равный 1,0 %.

Говоря о масштабах социально-экономических последствий пандемии COVID-19, необходимо привести следующие данные: по оценкам представителей ВОЗ, общее количество смертей в мире, прямо или косвенно связанных с пандемией, уже на 5 мая 2022 г. составило не менее 15 млн [22]. Потери мировой экономики за период пандемии COVID-19, по данным Международного валютного фонда, с начала 2020 г. по 6 октября 2023 г. составили 3,7 трлн долл. [23], по данным ВОЗ на 14 июня 2023 г., – 13,8 трлн долл. [24], а к 2025 г., по мнению экспертов Bloomberg, экономические потери могут приблизиться к 35 трлн долл. [25].

Пандемия COVID-19 – это биологическая катастрофа, когда в узком интервале времени заболело множество людей. Оказание им качественной помощи в определенный момент стало затруднительным в связи с острой нехваткой медицинского персонала, коек, средств диагностики, лечения, профилактики и ресурсов в целом, что способствовало дезорганизации общества, а высокая смертность создала ощущение беспомощности государства в обеспечении защиты населения от неожиданно возникшей и стремительно масштабируемой биологической катастрофы. Это и послужило основанием для создания аналитической модели тестовой пандемии на примере COVID-19 для дальнейшего формирования основ надежной научно обоснованной национальной политики по предупреждению и противостоянию биологическим катастрофам.

Итак, исходя из вышеприведенных данных, основными признаками разрабатываемой модели пандемии болезни Х на примере COVID-19 являются: 1) внезапное возникновение новой (ранее неизвестной – Х) респираторной вирусной зоонозной инфекционной болезни, вызванной новым (ранее неизвестным – Х) патогеном, эволюционно сформировавшимся в Китае с изначально высокой адаптированностью к организму человека; 2) начало эпидемических проявлений приурочено к сезону наибольшей популяционной активности резервуарных животных – летучих мышей [4]; 3) стремительное масштабирование эпидемического процесса в Китае, где среди жителей выявлена высокая чувствительность к гриппу, имеющая генетическую основу, то есть высокую частоту мутаций в гене IFITM-3, являющемся основным генетическим фактором противовирусной защиты [3], надо полагать, и против коронавируса COVID-19 (патогена Х), и быстрое распространение болезни по миру; 4) экстраординарный масштаб распространения, смертности, социально-экономических и других дезорганизующих общество критических последствий.

Основные параметры пандемии COVID-19:

1) продолжительность пандемии (эпидемическая + постэпидемическая фазы примерно по 2 года) около 4 лет (от объявления ВОЗ в марте 2020 г. до регистрации перехода к сезонному характеру заболеваемости в первой половине 2024 г.);

2) абсолютное число подтвержденных случаев COVID-19 в мире на 13 апреля 2024 г. составило 704 753 890 человек [6], или 11,5 % населения Земли (к концу 2023 г. – 8,074 млрд человек [26]); зарегистрированные ВОЗ на 13 августа 2024 г. более 775 млн подтвержденных случаев COVID-19 в мире и более 7 млн смертей [27], то есть на 70 млн случаев больше указанного числа, относятся к постпандемическому относительно COVID-19 периоду;

3) абсолютное число летальных исходов в мире на 13 апреля 2024 г. – 7 010 681 [6]; показатель летальности по отношению к числу подтвержденных случаев (704 753 890) равен 1,0 %; по данным ВОЗ, общее количество смертей, прямо или косвенно связанных с COVID-19, составляет не менее 15 млн [22];

4) потери мировой экономики, по данным Международного валютного фонда, с начала 2020 по 6 октября 2023 г. составили 3,7 трлн долл. [23], по данным ВОЗ на 14 июня 2023 г., – 13,8 трлн долл. [24].

Указанное значение показателя летальности – 1,0 %, при исчисляемом сотнями миллионов количестве подтвержденных случаев и на их фоне миллионов смертей, требует выяснения клинико-эпидемиологического спектра эпидемической фазы пандемии COVID-19.

Дифференцирование клинико-эпидемиологического спектра эпидемической фазы пандемии COVID-19. Клинический спектр COVID-19 в эпидемическую фазу пандемии в общем виде по степени тяжести заболевания представлен: 1) легким и средним течением, включая пневмонию легкой степени тяжести; 2) тяжелым течением, с одышкой и гипоксией; 3) критическим, с дыхательной недостаточностью, шоком или нарушением работы органов [28]. Долевое участие этих форм в клиническом спектре COVID-19, по данным китайских исследователей, в 81 % представлено легкой формой, в 14 % – тяжелой и в 5 % – критической формой состояния пациентов [29]. По данным ВОЗ, примерно в 15 % случаев заболевание протекало в тяжелой форме с необходимостью применения кислородной терапии, еще в 5 % состояние больных было критическим [30]. Случаи, не требовавшие какого-либо специфического лечения по отношению к общему количеству зараженных SARS-CoV-2 людей, составили 80 % [31], доля легкой и бессимптомной форм на круизном лайнере Diamond Princess – 74 % [32]. Доля бессимптомных подтвержденных случаев (носители – субклиническая форма), по данным мета-анализа, опубликованного летом 2021 г., составила 35,1–36,9 % [33]. В целом на основе приведенных выше клинических и субклиниче-

ских данных спектр COVID-19, охарактеризованный в эпидемическую фазу пандемии, можно представить в виде двух обобщенных составляющих, условно названных нами «легкий острый респираторный комплекс – ЛОРК» и «тяжелый острый респираторный синдром – ТОРС», с вычленением в нем доли больных в критическом состоянии:

1. ЛОРК патогенетически и морфологически представлен локализацией патологического процесса преимущественно в верхнем отделе дыхательных путей, субклиническими, клиническими, в основном легкой и средней, формами течения заболевания, включая легкой степени тяжести пневмонии, высокой активностью воздушно-капельного пути аспирационного механизма передачи возбудителя и высокой контактной (коммуникационной) активностью источников возбудителя инфекции. Доля ЛОРК в клинико-эпидемиологическом спектре COVID-19 составила в эпидемическую фазу пандемии, согласно приведенным выше литературным данным, около 80 %, или 4/5 случаев, что и определило высокую распространенность пандемии COVID-19 (большое количество охваченных стран и подтвержденных случаев) при объективно «трудной выявляемости» большинства «легко болеющих и с субклиническими формами источников инфекции» и высокой активности воздушно-капельного пути аспирационного механизма передачи и, соответственно, «трудной сдерживаемости» пандемии противоэпидемическими мероприятиями.

2. ТОРС представлен поражением патологическим процессом глубоких отделов дыхательных путей, проявляющимся в полной мере последовательно вирусной пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), острой дыхательной недостаточностью (ОДН), сепсисом и септическим (инфекционно-токсическим) шоком, цитокиновым штормом, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови и полиорганной недостаточностью [34, 35]. Тяжелое клиническое течение респираторной болезни, как отмечалось выше при атипичной пневмонии SARS Б.Л. Черкасским [15], ограничивает или сводит на нет активность аспирационного механизма передачи возбудителя и контактную (коммуникационную) активность источника инфекции; вектором передачи возбудителя служит непосредственный контакт с выделениями больного. Доля ТОРС в клинико-эпидемиологическом спектре COVID-19 составила в эпидемическую фазу, согласно приведенным выше литературным данным, 20 % и это 1/5 всех выявленных случаев заболевания. Причем, по данным ВОЗ, в 15 % (3/4) случаев заболевание протекало в тяжелой форме и еще в 5 % (1/4) состояние больных было критическим. Функционально эта субдоминантная часть определила на фоне высокой распространенности высокую смертность при пандемии.

Еще один признак эпидемических заболеваний – цитокиновый шторм, в основе которого лежит

особое взаимодействие вируса с клетками иммунной системы макроорганизма, приводящее к активации экспрессии более 150 генов, кодирующих воспалительные цитокины. Накопление этих цитокинов в периферической крови оказывает сильное деструктивное воздействие на эндотелий сосудов жизненно важных органов, в первую очередь легких, приводя к их отеку, развитию дыхательной недостаточности и тканевой гипоксии, сопровождающейся гиперпродукцией свободных радикалов кислорода, с которыми связан основной механизм деструктивного действия вируса и возникновение геморрагических проявлений, нарушений обмена и функции жизненно важных органов – полиорганной недостаточности [3]. Цитокиновый шторм характерен для течения COVID-19, контагиозных вирусных геморрагических лихорадок Эбола и Марбург, гриппа птиц А/Н5N1, атипичной пневмонии SARS и, вероятно, гриппа «испанка» 1918 г.

При упоминании о деструктивном воздействии свободных радикалов кислорода на сосудистую систему дыхательных путей при вирусной инфекции необходимо учитывать появление еще в начале XX столетия данных об озоне как внешнем, находящемся в окружающей среде факторе, негативно воздействующем на респираторный тракт человека, предрасполагающем к возникновению пневмоний. Как показано в то время, колебания количества озона во внешней среде происходят в контексте динамики солнечной активности, связанных с ней пертурбаций в электрическом и магнитном поле Земли, изменений в действии метеорологических факторов, циклонической и антициклонической деятельности при формировании воздушных потоков на Земле [36]. Возникновению пандемии гриппа «испанка» 1918 г. предшествовал год максимума 11-летнего цикла солнечной активности (1917 г.) и сопутствовал широкий фон пневмоний, вероятно пневмококковой этиологии.

Таким образом, соотношение долей ЛОРК и ТОРС в клинко-эпидемиологическом спектре

COVID-19 в эпидемическую фазу пандемии стало определяющим сущность пандемии COVID-19 как истинно глобального, с потенциалом широкого распространения, высокой смертности и экстраординарными масштабами дезорганизации общества явления, требующего определения ключевого интегративного показателя, отражающего уникальность указанных цифровых соотношений ЛОРК и ТОРС. Таким ключом должен быть модельный показатель летальности COVID-19, определенный в эпидемическую фазу пандемии.

Модельный показатель летальности в эпидемическую фазу пандемии COVID-19. При определении показателя летальности в эпидемическую фазу пандемии, характеризующуюся массированным ростом количества людей, зараженных возбудителем SARS-CoV-2, необходимо учитывать неизбежно возникающую при этом недостаточность в их регистрации, а следовательно, и появление феномена так называемой преувеличенной летальности [37].

О преувеличенной летальности в начале пандемии COVID-19 свидетельствуют данные глобального электронного ресурса в сети Интернет «Коронавирус: статистика в мире» [38], представленные на рис. 2.

Как можно видеть на рис. 2 (нижний ряд), массированное волнообразное увеличение количества летальных исходов COVID-19 в марте, апреле, мае 2020 г. происходило на фоне явно заниженного количества зараженных SARS-CoV-2 людей (верхний ряд). Очевиден дефект в регистрации числа подтвержденных случаев, занижающий относительный показатель зараженности и, соответственно, увеличивающий относительный показатель летальности. После 1-й массивной волны количества летальных исходов (рис. 2, нижний ряд) без соответствующей волны подтвержденных случаев (верхний ряд) заметный синхронный подъем количества подтвержденных и летальных случаев пришелся на 30.07.2020, когда на 281 764 зараженных лица был зарегистрирован 6771 (2,4 %) летальный исход. Вероятно, этот подъем на экспертной основе можно принять за про-

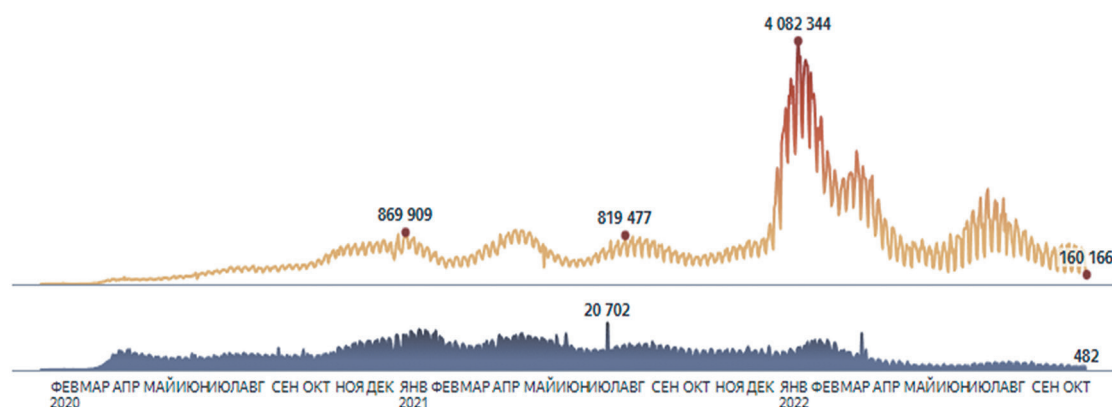


Рис. 2. Динамика количества ежедневных случаев заражения населения (верхний ряд) и летальных исходов (нижний ряд) COVID-19 в мире в 2020–2022 (октябрь) гг. [5, 38]

Fig. 2. Dynamics of the number of daily cases of infection of the population (upper row) and fatalities (lower row) of COVID-19 in the world in 2020–2022 (October) [5, 38]

Таблица 1 / Table 1

Фрагмент выборки количества новых случаев заражения населения и летальных исходов COVID-19 по последним (предпоследним) датам за 9 месяцев (январь – сентябрь) 2020 г.
A sample fragment of the number of new cases of infection among the population and fatalities of COVID-19 by the latest (penultimate) dates for 9 months (January – September) of 2020

Месяц Month	Дата Date	Количество зараженных, абс. Number of infected people, abs.		
		всего total	из них летальных of them lethal	
			абс. / abs.	%
1	30	2068	39	1,9
2	29	1871	70	3,7*
3	31	78442	5164	6,6*
4	29	77318	6980	9,0*
5	31	102859	3289	3,2*
6	30	183754	5250	2,8*
7	30	281764	6771	2,4
8	30	219729	4274	1,9
9	30	324529	6426	2,0

Примечание. *Преувеличенное значение показателя летальности по отношению к действительной величине – 2,0 %, определенной на круизном лайнере Diamond Princess.

Note: *This is an exaggerated case fatality rate compared to the actual 2.0% rate found on the Diamond Princess cruise ship.

тотип 1-й эпидемической волны с действительным показателем летальности.

Критерием преувеличенной летальности по отношению к действительной летальности является превышение значения 2,0 %, установленного при эпидемиологическом расследовании эпидемической вспышки COVID-19 на круизном лайнере Diamond Princess, где из 3711 пассажиров и членов экипажа COVID-19 был выявлен у 712 человек [32], из которых, по данным ВОЗ, у 14 (2,0 %) человек болезнь закончилась летальным исходом [39]. Данный показатель летальности является действительным, поскольку определен в начале пандемии на примере конкретного крупного морского судна, количественно репрезентативного и представительного в международном плане коллектива (представители 50 стран, в основном США, Канады, Австралии, Японии, Италии, Индонезии и др.). Качественно проведенное обследование пассажиров и членов экипажа на

указанном судне исключает неточности регистрации общего количества зараженных SARS-CoV-2 лиц.

О продолжительности периода преувеличенной летальности, составившего в 2020 г. примерно 5 месяцев (февраль – июнь), свидетельствуют данные табл. 1, являющиеся фрагментом выборки материала, заимствованного из глобального электронного ресурса в сети Интернет «Коронавирус: статистика в мире» (рис. 2 настоящей статьи) [38].

Полная выборка включает данные ежедневного учета количества подтвержденных случаев / летальных исходов по последним (предпоследним) датам каждого месяца за весь представленный на рис. 2 период. Наибольшее значение преувеличенной летальности в табл. 1, составившее 9,0 %, пришлось на 29 апреля (4-й месяц) 2020 г. Преувеличенная летальность, по данным ВОЗ, примерно в это же время, 17 апреля 2020 г. [39], зарегистрирована во всех регионах ВОЗ, что иллюстрирует табл. 2, из которой

Таблица 2 / Table 2

Значения показателя преувеличенной летальности по регионам ВОЗ в начале пандемии COVID-19 на 17 апреля 2020 г.

Case fatality overestimation rates by WHO regions at the start of the COVID-19 pandemic as of April 17, 2020

Регионы ВОЗ WHO regions	Количество подтвержденных случаев COVID-19 Number of confirmed COVID-19 cases		
	всего total	из них с летальным исходом of them with lethal outcome	
		абс. / abs.	%
Европейский / European	1050871	93480	8,9
Американский / American	743607	33 028	4,4
Западно-Тихоокеанский / Western Pacific	127595	5558	4,4
Восточный Средиземноморский / Eastern Mediterranean	115824	5662	4,9
Юго-Восточный Азиатский / South-Eastern Asian	23560	1051	4,5
Африканский / African	12360	586	4,7
Всего / Total	2074529	139378	6,7

Таблица 3 / Table 3

Распределение показателя летальности по нисходящим ветвям эпидемических волн в эпидемическую фазу пандемии COVID-19
Distribution of the case fatality rate by descending branches of epidemic waves during the epidemic phase of COVID-19 pandemic

Волна, № п/п Wave, No.	Дата регистрации значения нисходящей ветви Date of registration of downward branch value	Количество подтвержденных случаев Number of confirmed cases	Количество летальных исходов, абс. Number of lethal outcomes, abs.	Показатель летальности, % Lethality rate, %
1	30.09.2020	324529	6426	2,0
2	28.02.2021	307782	6497	2,1
3	30.06.2021	399474	9206	2,3
4	30.09.2021	489840	8878	1,8

видно, что наибольшим (выше примерно в 2 раза) показатель преувеличенной летальности оказался в Европейском регионе ВОЗ.

После исключения показателей преувеличенной летальности, сумму оставшихся в табл. 1 значений показателя действительной летальности (месяцы 1, 7–9), составляющую 8,2 %, делим на 4 месяца и получаем среднее значение – 2,0 %. Это же среднее значение показателя действительной летальности сохраняется на протяжении 9 последующих месяцев – 2020 г.: 10-й месяц – 1,4 %, 11-й – 1,8 %, 12-й – 2,1 %; 2021 г.: 1-й месяц – 2,4 %, 2-й – 2,1 %, 3-й – 1,9 %, 4-й – 1,6 %, 5-й – 2,1 %, 6-й – 2,3 % (нисходящая ветвь 3-й волны). В сумме нарастающим итогом получаем 25,9 %, при делении на 13 месяцев также получаем среднее значение 2,0 %, идентичное показателю летальности на круизном лайнере Diamond Princess. Продлим указанный ряд показателей действительной летальности на 3 месяца 2021 г.: 7-й месяц – 1,7 %, 8-й – 1,4 %, 9-й – 1,8 % (нисходящая ветвь 4-й волны). При делении общей суммы 30,8 % на 16 месяцев получаем среднее значение показателя летальности – 1,9 %, очень близкое к значению 2,0 %. Аналогичное значение показателя летальности (1,9 %) получается при определении от-

ношения количества летальных исходов (5 521 934) к общему количеству случаев COVID-19 в мире (293 503 191) [6] на 31 декабря 2021 г., то есть накануне наступления периода глобального доминирования геноварианта омикрон (волна 5).

Данные для расчета среднего значения показателя летальности по последним (предпоследним) датам месяцев и нисходящим ветвям четырех эпидемических волн в эпидемическую фазу пандемии приведены в табл. 3. Здесь среднее значение показателя летальности также составляет **2,0 %**.

Данные для расчета среднего значения показателя летальности по эпидемической и постэпидемической фазам пандемии и количественным значениям амплитуды эпидемических волн приведены в табл. 4, составленной по материалам уже цитированных выше источников [6, 38] и содержащей данные о всех 9 эпидемических волнах пандемии COVID-19.

Согласно данным табл. 4, в эпидемическую фазу пандемии при делении суммы значений показателя летальности 1–4-й эпидемических волн (7,9 %) на 4 получаем среднее значение показателя летальности, равное 2,0 %. Что касается 5-й и 6-й эпидемических волн, относящихся к постэпидемической фазе пандемии, то здесь мы наблюдаем резкий спад как сред-

Таблица 4 / Table 4

Информация о состоявшихся эпидемических волнах COVID-19 в мире
Information about the COVID-19 epidemic waves that occurred in the world

Волна, № п/п Wave, No.	Продолжительность волны, мес. Duration of the wave, month	Дата регистрации амплитудных значений волн Date of registration of wave amplitude values	Амплитудное число зараженных The amplitude number of infected people		
			абс. / abs.	из них с летальным исходом out of them with lethal outcome	
				абс. / abs.	%
1	4	30.07.2020	281764	6771	2,4*
2	5	07.01.2021	869909	14965	1,7*
3	4	23.04.2021	907683	15260	1,7*
4	4	15.07.2021	819477	17251	2,1*
5	7	19.01.2022	4082344	9931	0,2**
6	5	19.07.2022	1524204	3106	0,2**
7	4	08.12.2022	808903	2997	0,4**
8	3	31.08.2023	88631	325	0,4**
9	5	12.12.2023	172353	628	0,4**

Примечание. Эпидемическая* и постэпидемическая** фазы пандемии.

Note: Epidemic* and post-epidemic** phases of the pandemic.

него амплитудного значения показателя летальности четырех волн эпидемической фазы пандемии, так и амплитудного значения 4-й волны по отношению к 5-й (0,2 %) и 6-й (0,2 %) волнам постэпидемической фазы. Этот перепад составил 10-кратное значение. Такое резкое снижение показателя летальности, связанное с глобальным доминированием геноварианта омикрон, и наступление более легкого клинического течения COVID-19 завершилось переходом численно сократившегося геноварианта омикрон к сезонной циркуляции и нивелированием пандемии COVID-19 как явления.

Наиболее информативно, наглядно, четко в графическом выражении и более глубоко в плане раскрытия и понимания сути явления пандемии COVID-19, проявляющейся в смене глобального доминирования трех геновариантов возбудителя SARS-CoV-2, динамика проявления пандемии представлена на рис. 3 на примере 1–6-й основных ее волн, зарегистрированных на территории России.

На рис. 3, заимствованном из интернет-источника «Коронавирус: статистика в мире» [5, 38] и преобразованном нами с учетом данных В.Г. Акимкина

и соавт. относительно последовательной доминирующей циркуляции геновариантов CARS-CoV-2 Ухань, дельта и омикрон [40], продемонстрирована зависимость значения показателя летальности, амплитудных и фазовых значений эпидемических волн количества зараженных (верхний ряд) и летальных исходов (нижний ряд) от циркуляции соответственно геновариантов Ухань (I–II волны, бирюзовый цвет, летальность – 2,0 и 2,1 %), дельта (III–IV волны, сиреневый цвет, летальность – 2,9 и 3,0 %) в эпидемическую фазу пандемии и геноварианта омикрон (V–VI волны, синий цвет, летальность – 0,4 и 0,2 %) в постэпидемическую ее фазу. Приведенные данные указывают на то, что определенное выше на глобальном уровне (рис. 2) среднее значение показателя летальности в эпидемическую фазу пандемии COVID-19, равное 2,0 %, оказалось аналогичным при циркуляции геноварианта Ухань, доминировавшего в ходе I–II волн эпидемической фазы пандемии. Увеличение количества летальных исходов и показателя летальности до 3,0 %, то есть в 1,5 раза, в III и IV волны с приуроченностью максимального амплитудного значения количества летальных исходов

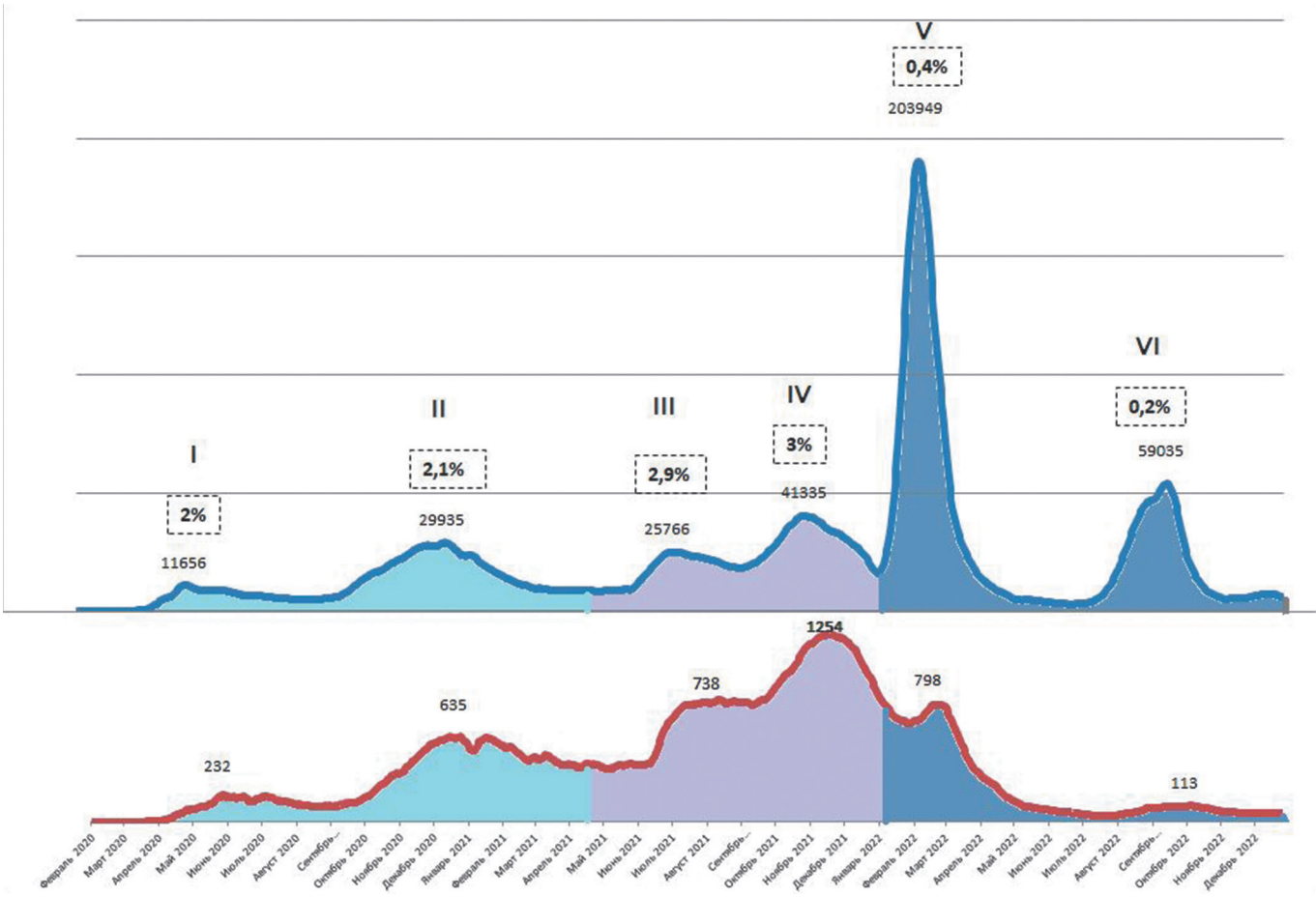


Рис. 3. Динамика количества новых случаев инфицирования населения (верхний ряд) и летальных исходов (нижний ряд) COVID-19 на территории России в контексте динамики 1–6-й волн, последовательной смены глобального доминирования геновариантов возбудителя Ухань (бирюзовый цвет), дельта (фиолетовый), омикрон (синий) и показателя летальности (в пунктирной рамке) в 2020–2022 гг. [5, 38, 40]

Fig. 3. Dynamics of the number of new cases of infection among the population (upper row) and fatalities (lower row) of COVID-19 in Russia in the context of the dynamics of the 1st–6th waves, the successive change in the global dominance of the Wuhan (turquoise), Delta (purple), Omicron (blue) pathogen genovariants and the fatality rate (in the dotted frame) in 2020–2022 [5, 38, 40]

к IV («вершинной» для нижнего ряда) волне связано с доминированием геноварианта дельта. Наступление периода доминирующей циркуляции геноварианта омикрон на рис. 3 проявилось в возникновении V («вершинной» для верхнего ряда) эпидемической волны подтвержденных случаев с амплитудным значением 203 949, в 5 раз превысившим амплитудное значение предшествовавшей IV волны – 41 335 случаев. Показатель летальности с наступлением периода доминирования геноварианта омикрон с V («вершинной» для верхнего ряда) волной составил 0,4 %, в VI волну – 0,2 %, снизившись по сравнению с IV волной (летальность – 3,0 %) соответственно в 7,5 и 15 раз, то есть в среднем в 10 раз.

Такая взрывная, переломная метаморфоза пандемии COVID-19, характеризующаяся резким спадом летальности при доминировании геноварианта омикрон, произошедшим после предшествовавшего роста летальности в период доминирования геноварианта дельта по отношению к геноварианту Ухань, в итоге приведших к завершению пандемии, является новым фактическим материалом в эпидемиологии, который ждет научного осмысления, объяснения и корректировки научных знаний о закономерностях пандемий. Получение такого материала стало возможным благодаря инновационной результативности глобального применения цифровых и геномных технологий и высокому уровню научных исследований, а также осуществляемой в Российской Федерации специфической диагностике COVID-19 и ее корректировке в ходе филогенетической изменчивости вируса SARS-CoV-2.

О модельных признаках, параметрах формализованной структуры, свойствах пандемии болезни X (COVID-19) и их оценке с позиции биологии и экологии. Основными признаками формализованной структуры пандемии болезни X с потенциалом максимальных параметров распространения, смертности, степени дезорганизации общества являются: 1) принадлежность к острой респираторной вирусной зоонозной инфекционной болезни; 2) изначально высокая адаптированность вируса-возбудителя к организму человека; 3) высокая активность наиболее эффективного аспирационного механизма воздушно-капельного пути передачи возбудителя; 4) приуроченность начала эпидемических проявлений к сезону миграционной активности летучих мышей (рукокрылых); 5) значимые для пандемии соотношения долей ЛОРК и ТОРС (80 и 20 % соответственно), а в комплексе ТОРС (20 %) – тяжелых и критических форм (15 и 5 % соответственно) при показателе летальности в эпидемическую фазу пандемии 2,0 %, являющемся ключевым критерием сбалансированности клинико-эпидемиологического содержания пандемии с максимально возможными параметрами массовости и смертности.

Основные параметры формализованной структуры пандемии: 1) продолжительность пандемии – 4 года, эпидемической и постэпидемической

фазы – по 2 года; 2) 9 эпидемических волн продолжительностью от 4 до 7 месяцев: 1–4-я волны с амплитудным средним значением числа зараженных $M = 719\,708$ – эпидемическая фаза; 5–7-я волны с амплитудным средним значением числа зараженных $M = 2\,138\,484$ – постэпидемическая фаза; 8–9-я – завершающие пандемию волны с сезонным характером заболеваемости; 3) смена доминирующей циркуляции трех геновариантов SARS-CoV-2 – Ухань (1–2-я волны), дельта (3–4-я волны) в эпидемическую фазу и омикрон (5–9-я волны) – в постэпидемическую фазу.

Основным свойством модели пандемии является ее фазовая и волнообразная динамика, детерминированная последовательной сменой глобального доминирования трех указанных выше геновариантов вируса-возбудителя, сопровождающейся клинико-эпидемиологической трансформацией болезни, практически 10-кратным снижением показателя летальности (с 2,0 % в эпидемическую фазу до 0,2 % – в постэпидемическую), переходом к сезонной заболеваемости и, таким образом, нивелированием пандемии как явления. Достаточность смены доминирования трех функционально самостоятельных геновариантов вируса для осуществления полного цикла динамики пандемии ретроспективно просматривается, как отмечено выше, и при пандемии гриппа «испанка».

В целом модель пандемии болезни X на примере COVID-19, в связи с чрезвычайно высокой распространенностью и смертностью, с биологической точки зрения объективно определяется как экстраординарная по масштабам ситуация в биосфере. Суть этой ситуации состоит в чрезмерном увеличении численности нового коронавируса, создании в связи с этим мощного давления на биосферу (вытеснение из циркуляции других респираторных вирусов), получении встречного давления и резком снижении численности, именуемом «слепой смертью». Возникновение этой ситуации является побочным продуктом эволюции коронавируса вследствие изначально высокой, не свойственной зоонозам, адаптированности его (геновариант Ухань) к организму человека, о чем свидетельствует легкость распространения от человека к человеку самым эффективным – воздушно-капельным путем аспирационного механизма передачи инфекции. Появление геноварианта дельта еще больше усилило стихийный рост численности коронавируса. С появлением геноварианта омикрон рост численности коронавируса достиг запредельно высокого уровня, за которым последовал резкий ее спад, то есть «слепая смерть». Напомним, что геновариант омикрон SARS-CoV-2, впервые обнаруженный 22 ноября 2021 г. в лабораториях в Ботсване и Южной Африке, о котором ВОЗ впервые сообщила Сети геномного мониторинга в Южной Африке 24 ноября 2021 г. [41], уже 6 января 2022 г. был подтвержден в 149 странах [42]. А 19 января 2022 г., как показано выше на рис. 2 и в табл. 4, зарегистрирована самая высокая по амплитуде и

фазе 5-я эпидемическая волна и самое высокое за всю пандемию амплитудное число ежедневно возникающих новых случаев заражения людей возбудителем SARS-CoV-2, составившее 4 082 344 подтвержденных случая при 10-кратном снижении показателя летальности с 2,0 до 0,2 %.

Таким образом, в самой большой по амплитуде и фазе эпидемической волне пандемии COVID-19 заложены предпосылки к крутому спаду пандемии и нивелированию ее как явления с переходом к сезонной заболеваемости. Из этого следует, что пандемия COVID-19, а также созданная на ее основе аналитическая модель тестовой пандемии с максимальной распространенностью (массовостью) и смертностью, с биологической и экологической точек зрения является экстраординарной по масштабам ситуацией, обусловленной чрезмерным, как бы выпавшим из общего размеренного контекста эволюции и адаптации, ростом численности нового коронавируса и последующим ее спадом, именуемым «слепой смертью». Это явление некорректно рассматривать как эволюционный акт адаптации коронавируса к организму человека, точно так же, как не являются таким актом чрезмерно размножившиеся и в массе идущие на смерть лемминги, уходящие умирать из саванны в пустыню африканские антилопы, летящие навстречу смерти тучи саранчи шистоцерки, выбрасывающиеся на сушу киты, другие размножившиеся и погибающие от стресса животные вследствие гиперпродукции гормонов (11-оксикортикостероидов) коры надпочечников.

Об эпидемиологической эффективности вакцинации против COVID-19 (болезни X). Что касается значимости для аналитической модели тестовой пандемии болезни X оценки эпидемиологической эффективности вакцинации на примере COVID-19, то в полной мере ее защита от инфицирования, госпитализации, тяжелого течения болезни характеризовалась по отношению к исходным субвариантам штамма Ухань. При наступлении доминирующей циркуляции геновариантов дельта и особенно омикрон эпидемиологическая эффективность вакцинации снижалась, ограничиваясь защитой от госпитализации и тяжелого течения COVID-19. Требовались мониторинг динамики антигенной изменчивости SARS-CoV-2, корректировка вакцин и диагностических препаратов, использование ревакцинации, создание алгоритма постоянной оценки эффективности средств специфической диагностики и вакцинопрофилактики в условиях смены доминирующих генетических вариантов возбудителя, в том числе для выбора антигенов в состав обновляемых вакцин. Все эти данные обзорного плана в мире и на примере вакцин «Спутник V» и «Спутник Лайт» в России приведены в докторской диссертации В.А. Гущина («Молекулярно-эпидемиологический мониторинг и оценка эффективности средств специфической диагностики и вакцинопрофилактики новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [[https://viewer.](https://viewer.rsl.ru/ru/rsl01011719218?page=35&rotate=0&theme=white)

[rsl.ru/ru/rsl01011719218?page=35&rotate=0&theme=white](https://viewer.rsl.ru/ru/rsl01011719218?page=35&rotate=0&theme=white)]).

О высокой эффективности комплекса противоэпидемических мероприятий в начале пандемии COVID-19 (болезни X). Что касается оценки модели пандемии болезни X на примере COVID-19 на предмет эффективности комплекса противоэпидемических (профилактических) мероприятий, то наибольшей она ожидается в начале пандемии. Об этом свидетельствует опыт Российской Федерации, полученный еще в период борьбы с атипичной пневмонией SARS [14] и реализованный 30 января 2020 г. против COVID-19 ранним введением ограничения движения через пункты пропуска на государственной границе Российской Федерации и Китайской Народной Республики (распоряжение Правительства РФ от 30.01.2020 № 140-р), а также приостановкой 31 января 2020 г. безвизовых туристических поездок между РФ и КНР (распоряжение Правительства РФ от 31.01.2020 № 153-р). Эти правительственные акты позволили, как и в период атипичной пневмонии SARS (2003 г.), сдержать распространение болезни на территорию России из Китая. В свою очередь эффективно проведенный комплекс противоэпидемических (профилактических) мероприятий в КНР, как при SARS в 2003 г., так и при COVID-19 в 2020 г., позволил к середине марта 2020 г. практически ликвидировать первоначальную эпидемию COVID-19 в стране. Необходимо напомнить, что 30 января 2020 г. – это день признания ВОЗ вспышки нового коронавируса чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта 2020 г. – день объявления ВОЗ, что вспышка достигла масштаба пандемии. Об эффективности противоэпидемических (профилактических) мероприятий в ходе пандемии, как мы отмечали ранее [5], можно судить по характеру графического выражения эпидемических волн, относительно короткая восходящая ветвь которых свидетельствует о продолжительности инкубационного периода болезни, а относительно удлиненная нисходящая ветвь характеризует процесс образования вторичных случаев заражения SARS-CoV-2 от первичных [37]. Логично, что более короткая нисходящая ветвь с четким трендом снижения, без уступов будет указывать на более высокую эффективность противоэпидемических мероприятий. Так, при сравнении графического выражения ниспадающей ветви 5-й («вершинной») эпидемической волны числа инфицированных SARS-CoV-2 (верхний ряд) на рис. 2 и 3 очевидной иллюстрацией хорошей эффективности противоэпидемических мероприятий является рис. 3, характеризующий проявление пандемии COVID-19 на территории Российской Федерации [43]. В целом четкий (калиброванный) вид эпидемических волн на рис. 3 свидетельствует о высоком уровне осуществляемой в России специфической диагностики, от которой также зависят возможности оценки эффективности противоэпидемических мероприятий [43].

После констатации завершения пандемии COVID-19 в первой половине 2024 г. с переходом вируса SARS-CoV-2 геноварианта омикрон к численной депрессии и сезонной циркуляции, естественными являются прогностические предначертания его дальнейшей эволюции и эпидемического манифестирования на примере постпандемического периода гриппа «испанка».

О прогностическом эпидемиологическом содержании постпандемического периода болезни X на примере постпандемического периода гриппа «испанка». Пандемия гриппа «испанка» завершилась к 1920 г. переходом в обычные сезонные вспышки [44]. По данным О.И. Киселева [3], вирус гриппа «испанка» A/H1N1 активно циркулировал в мире до 1957 г. В 1957 г. вирус A/H1N1 исчез из циркуляции, его сменил новый реассортантный вирус A/H2N2, в котором 5 генов сохранились от вируса A/H1N1 и произошла замена поверхностных антигенов гемагглютинина и нейраминидазы. Вирус A/H2N2 вызвал пандемию азиатского гриппа (1957–1958 гг.), во время которой погибло 2 млн человек. После этой пандемии вирус A/H2N2 исчез из циркуляции. Через 10 лет появившийся новый реассортантный вирус гриппа A/H3N2, предшественником которого был вирус A/H2N2, вызвал пандемию гонконгского гриппа (1968–1969 гг.) – 1 млн умерших. В 1976 г. возникла вспышка свиного гриппа A/H1N1 в форте Дикси штата Нью-Джерси (США) среди военнослужащих (5 больных, из них 1 умерший). В контексте ожидания возвращения пандемии гриппа «испанка» и заблаговременной подготовки к ней на основе выделенного от военнослужащих вируса A/H1N1 фармацевтическим концерном «Мерк» была произведена вакцина, которой привили около 40 млн человек. В результате проведенных прививок в 500 случаях имели место тяжелые поствакцинальные осложнения, из них 25 смертей (5 %) [45]. Тяжелым осложнением вакцинации стало развитие синдрома Гийена – Барре с нисходящими параличами [3]. В 1977 г., то есть через 20 лет (с 1957 г.), вернулся к циркуляции среди людей вирус гриппа A/H1N1, вызвавший пандемию так называемого «русского гриппа» (1977–1978 гг.), распространившегося главным образом среди детей и молодых людей до 20 лет, так как в отличие от взрослых они не встречались с этим вирусом и не имели базового иммунитета. В этот период продолжилась циркуляция вируса гриппа A/H1N1 в популяции людей совместно с подтипом A/H3N2, вызывая сезонные заболевания гриппом с обычной клинической картиной. Вместо ожидавшейся пандемии ранга «испанки» A/H1N1 в 2009 г. возникла пандемия свиного гриппа A/H1N1pdm09, охватившая более 100 млн человек, с летальностью 0,8–2,4 %. Пандемический вирус возник в Мексике и Калифорнии на исходе сезонного гриппа A/H1N1 в результате антигенного преобразования в гемагглютинине, носившего характер скачка, и появления вируса реассортанта A/H1N1 с новой

антигенной структурой, который имел тройное происхождение и нес в себе гены вирусов гриппа свиней, птиц и человека. Только один ген происходил от вирусов H3N2. При этом невероятно быстро во всех странах этот вирус вытеснил обычные сезонные вирусы вне зависимости от их подтиповой и типовой принадлежности. Число умерших от свиного гриппа в 2009–2010 гг. составило 18 209 человек. В период пандемии A/H1N1pdm09 установлено, что в природе токсического действия вируса на клетки организма существует гомология его гемагглютинина с белком токсина скорпиона [3].

Относительно числящегося в ММСП (2005 г.) человеческого гриппа, вызванного новым подтипом, необходимо отметить, что эта модельная номенклатура введена в Приложение 2 ММСП (2005 г.) как нависшая над человечеством угроза новой смертельной пандемии гриппа масштаба «испанки», которая могла возникнуть в случае приобретения способности вируса гриппа птиц A/H5N1 (летальность 50–80 %), а также других подтипов передаваться от человека к человеку аспирационным механизмом в ходе его широкого, начиная с 2005 г., распространения посредством перелетных птиц водного и околотоводного пространства. По данным ВОЗ, с 2003 г. по 1 апреля 2024 г. в 23 странах зарегистрировано 889 случаев заболевания человека гриппом птиц A(H5N1), из них 463 случая – со смертельным исходом (52 %) [46]. С 2024 г. в США выявлен случай заражения человека вирусом гриппа птиц A/H5N1 от крупного рогатого скота, данный вирус обнаружен также в сыром молоке инфицированных коров ряда молочных хозяйств в нескольких штатах США [46]. Но в целом случаев передачи вируса подтипа A/H5N1 от человека к человеку, как и других особо патогенных для человека подтипов гриппа птиц (H7N9, H5N6 и др.), не установлено.

Получение в результате генетических манипуляций реассортантного вируса особо патогенного гриппа птиц A/H5N1 и антропонозного гриппа A/H1N1 с потенциальной способностью к активной передаче от человека к человеку [3, 47, 48], на фоне признания вируса гриппа реальным патогеном для преднамеренного применения [49], указывает на принадлежность этой проблемы к сфере обеспечения биологической безопасности в широком формате.

Итак, модельный прогностически значимый постпандемический относительно пандемии болезни X (COVID-19) период представлен на примере аналогичного периода гриппа «испанка» A/H1N1pdm1918, эпидемиологическое содержание которого составляют: 1) устойчивая циркуляция подтипа A/H1N1 на протяжении более 100 лет; 2) сезонные вспышки и эпидемии с 1920 до 1957 г.; 3) умеренные относительно «испанки» пандемии гриппа после 1957 г., возникавшие через 10, 20 лет; 4) современная сезонная активность подтипа A/H1N1 совместно с A/H3N2; 5) конструирование особо патогенных вариантов вируса гриппа с потенциалом

эпидемического распространения, требующих приоритетного подхода при обеспечении биологической безопасности.

Разработанную модель пандемии болезни X на примере COVID-19 и гриппа с максимально возможными параметрами массовости (распространения), смертности, трудной сдерживаемости противоэпидемическими мероприятиями, требующей приоритетного подхода при обеспечении биологической безопасности, предлагается использовать при формировании государственной политики в области биологической безопасности для мониторинга и оценки готовности к будущим пандемиям формата биологических катастроф, а также предупреждения возникновения чрезвычайных ситуаций в области санитарно-эпидемиологической (биологической) безопасности в рамках реализации ММСП (2005 г.).

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. Выступление Генерального директора ВОЗ на Всемирном правительственном саммите – 12 февраля 2024 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-speech-at-the-world-governments-summit---12-february-2024> (дата обращения 07.03.2024).
2. Международные медико-санитарные правила (2005 г.). Третье издание. 2016 г. 82 с.
3. Киселев О.И. Пандемии начала XXI века. Грипп птиц и пандемия «свиного» гриппа H1N1 2009 года. СПб.: Фолиант; 2016. 368 с.
4. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (*Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(1):6–15. DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15.
5. Топорков В.П. Пандемия COVID-19: продолжительность и эпидемиологический прогноз. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; (4):141–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-4-141-148.
6. COVID – Coronavirus Statistics – Worldometer. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (дата обращения 13.04.2024).
7. Taubenberger J.K., Morens D.M. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12(1):15–22. DOI: 10.3201/eid1201.050979.
8. Супотницкий М.В. Пандемия «испанки» 1918–1920 гг. в контексте других гриппозных пандемий и «птичьего гриппа». *Медицинская картотека*. 2006; (11):31–4; (12):15–25, 28–30; 2007; (1):16–22.
9. Брико Н.И. 100 лет пандемии «испанки». Эволюция вируса гриппа и развитие гриппозных вакцин. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17(4):68–97. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-68-97.
10. Морозова О.М., Трошина Т.И., Морозова Е.Н., Морозов А.Н. Пандемия испанки 1918 года в России. Вопросы сто лет спустя. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2021; 98(1):113–24. DOI: 10.36233/0372-9311-98.
11. Топорков В.П. Пандемия COVID-19 и предпосылки к разработке модели пандемии острой респираторной вирусной зоонозной инфекционной болезни. В кн.: Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Сборник материалов IV Международной научно-практической конференции «Противодействие новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям» и Международной конференции «Результаты и перспективы сотрудничества совместных научных центров по изучению и профилактике инфекционных болезней в странах Африки, Азии и Южной Америки» (7–9 декабря 2023 г., Санкт-Петербург). Саратов: Амирит; 2023. С. 315–9.
12. Coronavirus (COVID-19) Cases. [Электронный ресурс]. URL: <https://ourworldindata.org/covid-cases> (дата обращения 10.05.2024).
13. WHO. Epidemic and Pandemic Alert and Response. Cumulative Number of Confirmed SARS Cases, 31 Desember 2003. Geneva; 2004.
14. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Топорков В.П., Куличенко А.Н., Караваева Т.Б., Шиянова А.Е., Куклев Е.В., Кутырев В.В. Атипичная пневмония (SARS, ТОРС) и санитарная охрана территории. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2003; (1):3–19.
15. Черкасский Б.Л. SARS и птичий грипп: сравнительный эпидемиологический анализ. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2007; (2):1–8.
16. WHO. MERS-CoV – United Arab Emirates. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/csr/don/31-january-2020-mers-united-arab-emirates/en/> (дата обращения 10.05.2024).
17. Смоленский В.Ю., Удовиченко С.К., Топорков В.П., Кутырев В.В. О рисках возникновения чрезвычайных ситуаций в области биологической безопасности международного значения и их предикторах. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017; (4):5–11. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-3-5-11.
18. Ebola Disease Basics. [Электронный ресурс]. URL: https://www.cdc.gov/ebola/about/index.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vhf/ebola/resources/outbreak-table.html (дата обращения 06.10.2024).
19. WHO. 10th Ebola outbreak in the Democratic Republic of the Congo declared over; vigilance against flare-ups and support for survivors must continue. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/25-06-2020-10th-ebola-outbreak-in-the-democratic-republic-of-the-congo-declared-over-vigilance-against-flare-ups-and-support-for-survivors-must-continue> (дата обращения 06.02.2024).
20. WHO. Ebola virus disease. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease> (дата обращения 06.10.2024).
21. WHO. Marburg virus disease. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease> (дата обращения 06.10.2024).
22. Adam D. 15 million people have died in the pandemic, WHO says. The World Health Organization's long-awaited estimate of excess COVID deaths is in line with other studies. *Nature*. 2022; 605:206. DOI: 10.1038/d41586-022-01245-6.
23. МВФ оценил потери мировой экономики с начала пандемии COVID в \$3,7 трлн. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.rbc.ru/economics/06/10/2023/651f4cdf9a7947124f5ea79b> (дата обращения 28.02.2024).
24. В ВОЗ заявили, что мир потерял 13,8 трлн долларов из-за COVID-19. [Электронный ресурс]. URL: <https://ren.tv/news/v-mire/1113233-predstavitel-voz-v-rf-rasskazala-ob-ekonomicheskom-ushcherbe-ot-covid-19> (дата обращения 28.02.2024).
25. Forbes. Эксперты оценили ущерб мировой экономике от коронавируса в \$35 трлн. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.forbes.ru/newsroom/finansy-i-investicii/408477-eksperty-ocenili-ushcherb-mirovoy-ekonomike-ot-koronavirusa-v> (дата обращения 28.02.2024).
26. Prime. Подсчитано, как выросло население Земли в 2024 году. [Электронный ресурс]. URL: <https://prime.ru/20241230/naselenie-853963465.html> (дата обращения 30.01.2025).
27. WHO. COVID-19 epidemiological update – 13 August 2024. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-170> (дата обращения 02.10.2024).
28. Khalili M., Karamouzian M., Nasiri N., Javadi S., Mirzazadeh A., Sharifi H. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol. Infect.* 2020; 148:e130. DOI: 10.1017/S0950268820001430.
29. Hu B., Guo H., Zhou P., Z.L. Shi. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19:141–54. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
30. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 46. (06 March 2020). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf>.
31. Heymann D.L., Shindo N.; WHO Scientific and Technical Advisory Group for Infectious Hazards. COVID-19: what is next for public health? *Lancet*. 2020; 395(10224):542–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30374-3.
32. Emery J.C., Russell T.W., Liu Y., Hellewell J., Pearson C.A.; CMMID COVID-19 Working Group; Knight G.M., Eggo R.M., Kucharski A.J., Funk S., Flasche S., Houben R.M. The contribution of asymptomatic SARS-CoV-2 infections to transmission on the Diamond Princess cruise ship. *Elife*. 2020; 9:e58699. DOI: 10.7554/eLife.58699.
33. Sah P., Fitzpatrick M.C., Zimmer C.F., Abdollahi E., Juden-Kelly L., Moghadas S.M., Singer B.H., Galvani A.P. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis.

Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2021; 118(34):e2109229118. DOI: 10.1073/pnas.2109229118.

34. Йокота Ш., Куройва Е., Нишиока К. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «циткиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020; 9(4):13–25. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.

35. Sa Ribero M., Jouvenet N., Dreux M., Nisole S. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog*. 2020; 16(7):e1008737. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008737.

36. Чижевский А.Л. Земное эхо солнечных бурь. М.: Мысль; 1976. 367 с.

37. Сталлибрас К.О. Основы эпидемиологии. М.; Л.: Биомедгиз; 1936. 591 с.

38. Коронавирус: статистика в мире. [Электронный ресурс]. URL: <https://yandex.ru/covid19/stat?geoId=225&ysclid=l811gbxa5w326113632> (дата обращения 08.11.2022).

39. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 88. 2020. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/situation-reports-archive> (дата обращения 28.05.2024).

40. Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Хафизов К.Ф., Дубоделов Д.В., Углева С.В., Семененко Т.А., Плоскирева А.А., Горелов А.В., Пшеничная Н.Ю., Ежлова Е.Б., Летюшев А.Н., Демина Ю.В., Кутырев В.В., Максютов Р.А., Говорун В.М., Дятлов И.А., Тотолян А.А., Куличенко А.Н., Балахонов С.В., Рудаков Н.В., Троценко О.Е., Носков А.К., Зайцева Н.Н., Топорков А.В., Лизознов Д.А., Андреева Е.Е., Михайлова О.М., Комаров А.Г., Ананьев В.Ю., Молдованов В.В., Логунов Д.Ю., Гушин В.А., Дедков В.Г., Черкашина А.С., Кузин С.Н., Тиванова Е.В., Кондрашева Л.Н., Саенко В.В., Селезов С.Ю., Гасанов Г.А., Сванадзе Н.Х., Глазов М.Б., Остроушко А.А., Миронов К.О., Есьман А.С., Осина Н.А., Боднев С.А., Комиссаров А.Б., Даниленко Д.М., Богун А.Г., Скрыбин Ю.П., Лопатовская К.В., Штрек С.В., Волынкина А.С., Гладких А.С., Котова В.О., Водополян А.С., Новикова Н.А., Сперанская А.С., Самойлов А.Е., Неверов А.Д., Шпак И.М. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение II: динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022; 99(4):381–96. DOI: 10.36233/0372-9311-295.

41. WHO. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern).

42. Saxena S.K., Kumar S., Ansari S., Paweska J.T., Maurya V.K., Tripathi A.K., Abdel-Moneim A.S. Transmission dynamics and mutational prevalence of the novel Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 Omicron Variant of Concern. *J. Med. Virol*. 2022; 94(5):2160–6. DOI: 10.1002/jmv.27611.

43. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Сафронов В.А., Карнаухов И.Г., Иванова А.В., Щербакова С.А. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1. Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (1):6–13. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13.

44. Белов А.Б., Куликов П.В. Решенные и проблемные вопросы эпидемиологии гриппа через сто лет после пандемии «испанки». *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019; 18(5):109–20. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-109-120.

45. Голубев Д.Б., Кузнецов О.К. Ожидаемая пандемия гриппа. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009; (3):5–11.

46. WHO. Avian Influenza A(H5N1) – United States of America. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON512> (дата обращения 28.05.2024).

47. Herfst S., Schrauwen E.J., Linster M., Chutinimitkul S., de Wit E., Munster V.J., Sorrell E.M., Bestebroer T.M., Burke D.F., Smith D.J., Rimmelzwaan G.F., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science*. 2012; 336(6088):1534–41. DOI: 10.1126/science.1213362.

48. Imai M., Watanabe T., Hatta M., Das S.C., Ozawa M., Shinya K., Zhong G., Hanson A., Katsura H., Watanabe S., Li C., Kawakami E., Yamada S., Kiso M., Suzuki Y., Maher E.A., Neumann G., Kawakami Y. Experimental adaptation of influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature*. 2012; 486(7403):420–8. DOI: 10.1038/nature10831.

49. Madjid M., Lillibridge S., Mirhaji P., Casscells W. Influenza as a bioweapon. *J. R. Soc. Med*. 2003; 96(7):345–6. DOI: 10.1177/014107680309600709.

References

1. [Address by the WHO Director-General at the World Governments Summit – 12 February 2024]. (Cited 07 March 2024).

[Internet]. Available from: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-speech-at-the-world-governments-summit---12-february-2024>.

2. International Health Regulations (2005). Third edition. 2016. 82 p.

3. Kiselev O.I. [Pandemics of the early 21st century. Avian influenza and the 2009 H1N1 “swine” flu pandemic]. St. Petersburg: “Foliant”; 2016. 368 p.

4. L'vov D.K., Al'khovskiy S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I. [Etiology of the COVID-19 epidemic outbreak in Wuhan (Hubei Province, People's Republic of China) associated with the 2019-nCoV virus (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, subgenus Sarbecovirus): lessons learned from the SARS-CoV epidemic]. *Voprosy Virusologii [Problems of Virology]*. 2020; 65(1):6–15. DOI: 10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15.

5. Toporkov V.P. [COVID-19 pandemic: duration and epidemiological forecast]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; (4):141–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-4-141-148.

6. COVID – Coronavirus Statistics – Worldometer. (Cited 13 Apr 2024). [Internet]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.

7. Taubenberger J.K., Morens D.M. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg. Infect. Dis*. 2006; 12(1):15–22. DOI: 10.3201/eid1201.050979.

8. Supotnitsky M.V. [The Spanish flu pandemic of 1918–1920 in the context of other influenza pandemics and avian flu]. *Meditinskaya Kartoteka [Medical Catalogue]*. 2006; (11):31–4; (12):15–25, 28–30; 2007; (1):16–22.

9. Briko N.I. [100 years after the Spanish flu pandemic. Evolution of the influenza virus and development of influenza vaccines]. *Epidemiologiya i Vaksinooprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2018; 17(4):68–97. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-68-97.

10. Morozova O.M., Troshina T.I., Morozova E.N., Morozov A.N. [The 1918 Spanish flu pandemic in Russia. Issues one hundred years onward]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2021; 98(1):113–24. DOI: 10.36233/0372-9311-98.

11. Toporkov V.P. [COVID-19 pandemic and prerequisites for developing a pandemic model of acute respiratory viral zoonotic infectious disease]. In: Popova A.Yu., Kuttyrev V.V., editors. [Collection of Materials of the IV International Scientific and Practical Conference “Counteracting the New Coronavirus Infection and Other Infectious Diseases” and the International Conference “Results and Prospects for Cooperation of Joint Research Centers for the Study and Prevention of Infectious Diseases in Africa, Asia and South America” (December 7–9, 2023, St. Petersburg)]. Saratov: Amirit; 2023. P. 315–9.

12. Coronavirus (COVID-19) Cases. (Cited 10 May 2024). [Internet]. Available from: <https://ourworldindata.org/covid-cases>.

13. WHO. Epidemic and Pandemic Alert and Response. Cumulative Number of Confirmed SARS Cases, 31 Desember 2003. Geneva; 2004.

14. Onishchenko G.G., Fedorov Yu.M., Toporkov V.P., Kulichenko A.N., Karavaeva T.B., Shiyanova A.E., Kuklev E.V., Kuttyrev V.V. [Atypical pneumonia (SARS) and sanitary protection of the territory]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2003; (1):3–19.

15. Cherkassky B.L. [SARS and avian influenza: comparative epidemiological analysis]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni [Epidemiology and Infectious Diseases]*. 2007; (2):1–8.

16. WHO. MERS-CoV – United Arab Emirates. (Cited 10 May 2024). [Internet]. Available from: <https://www.who.int/csr/don/31-january-2020-mers-united-arab-emirates/en/>.

17. Smolensky V.Yu., Udovichenko S.K., Toporkov V.P., Kuttyrev V.V. [Regarding the risks of occurrence of emergency situations in the sphere of biological safety of international concern and their predictors]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2017; (3):5–11. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-3-5-11.

18. Ebola Disease Basics. (Cited 06 Oct 2024). [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/ebola/about/index.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vhf/ebola/resources/outbreak-table.html.

19. WHO. 10th Ebola outbreak in the Democratic Republic of the Congo declared over; vigilance against flare-ups and support for survivors must continue. (Cited 06 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://www.who.int/ru/news/item/25-06-2020-10th-ebola-outbreak-in-the-democratic-republic-of-the-congo-declared-over-vigilance-against-flare-ups-and-support-for-survivors-must-continue>.

20. WHO. Ebola virus disease. (Cited 06 Oct 2024). [Internet]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>.

21. WHO. Marburg virus disease. (Cited 06 Oct 2024). [Internet]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/marburg-virus-disease>.

22. Adam D. 15 million people have died in the pandemic, WHO says. The World Health Organization's long-awaited estimate of excess COVID deaths is in line with other studies. *Nature*. 2022; 605:206. DOI: 10.1038/d41586-022-01245-6.
23. [The IMF estimates the global economy's losses since the start of the COVID pandemic at \$3.7 trillion]. (Cited 28 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://www.rbc.ru/economics/06/10/2023/651f4cdf9a7947124f5ea79b>.
24. [The WHO stated that the world economy has lost \$13.8 trillion due to COVID-19]. (Cited 28 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://ren.tv/news/v-mire/1113233-predstavitel-voz-v-rf-rasskazala-ob-ekonomicheskom-ushcherbe-ot-covid-19>.
25. [Forbes. Experts estimate the damage to the global economy from coronavirus at \$35 trillion]. (Cited 28 Feb 2024). [Internet]. Available from: <https://www.forbes.ru/newsroom/finansy-i-investitsii/408477-eksperty-ocenili-ushcherb-mirovoy-ekonomike-ot-koronavirusa-v>.
26. [Prime. It has been calculated how the population of the Earth has grown in 2024]. (Cited 30 Jan 2025). [Internet]. Available from: <https://prime.ru/20241230/naselenie-853963465.html>.
27. WHO. COVID-19 epidemiological update – 13 August 2024. (Cited 02 Oct 2024). [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-170>.
28. Khalili M., Karamouzian M., Nasiri N., Javadi S., Mirzazadeh A., Sharifi H. Epidemiological characteristics of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol. Infect.* 2020; 148:e130. DOI: 10.1017/S0950268820001430.
29. Hu B., Guo H., Zhou P., Z.L. Shi. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19:141–54. DOI: 10.1038/s41579-020-00459-7.
30. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 46. (06 March 2020). [Internet]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf>.
31. Heymann D.L., Shindo N.; WHO Scientific and Technical Advisory Group for Infectious Hazards. COVID-19: what is next for public health? *Lancet*. 2020; 395(10224):542–5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30374-3.
32. Emery J.C., Russell T.W., Liu Y., Hellewell J., Pearson C.A.; CMMID COVID-19 Working Group; Knight G.M., Eggo R.M., Kucharski A.J., Funk S., Flasche S., Houben R.M. The contribution of asymptomatic SARS-CoV-2 infections to transmission on the Diamond Princess cruise ship. *Elife*. 2020; 9:e58699. DOI: 10.7554/eLife.58699.
33. Sah P., Fitzpatrick M.C., Zimmer C.F., Abdollahi E., Juden-Kelly L., Moghadas S.M., Singer B.H., Galvani A.P. Asymptomatic SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2021; 118(34):e2109229118. DOI: 10.1073/pnas.2109229118.
34. Yokota S., Kuroiwa E., Nishioka K. [Novel coronavirus disease (COVID-19) and the “cytokine storm”. Prospects for effective treatment from the point of view of the pathophysiology of the inflammatory process]. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]*. 2020; 9(4):13–25. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25.
35. Sa Ribero M., Jouvenet N., Dreux M., Nisole S. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog.* 2020; 16(7):e1008737. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008737.
36. Chizhevsky A.L. [Earthly Echo of Solar Storms]. Moscow: “Mysl”; 1976. 367 p.
37. Stallibrass K.O. [Fundamentals of Epidemiology]. Moscow; Leningrad: “Biomedgiz”; 1936. 591 p.
38. [Coronavirus: statistics around the world]. (Cited 08 Nov 2022). [Internet]. Available from: <https://yandex.ru/covid19/stat?geoId=225&ysclid=i81lgbxa5w326113632>.
39. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 88. 2020. (Cited 28 May 2024). [Internet]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/situation-reports-archive>.
40. Akimkin V.G., Popova A.Yu., Khafizov K.F., Dubodelov D.V., Ugleva S.V., Semenenko T.A., Ploskireva A.A., Gorelov A.V., Pshenichnaya N.Yu., Ezhlova E.B., Letyushev A.N., Demina Yu.V., Kutyrev V.V., Maksyutov R.A., Govorun V.M., Dyatlov I.A., Totolyan A.A., Kulichenko A.N., Balakhonov S.V., Rudakov N.V., Trotsenko O.E., Noskov A.K., Zaitseva N.N., Toporkov A.V., Lioznov D.A., Andreeva E.E., Mikailova O.M., Komarov A.G., Ananyev V.Yu., Moldovanov V.V., Logunov D.Yu., Gushchin V.A., Dedkov V.G., Cherkashina A.S., Kuzin S.N., Tivanova E.V., Kondrasheva L.N., Saenko V.V., Selezov S.Yu., Gasanov G.A., Svanadze N.Kh., Glazov M.B., Ostroushko A.A., Mironov K.O., Esman A.S., Osina N.A., Bodnev S.A., Komissarov A.B., Danilenko D.M., Bogun A.G., Skryabin Yu.P., Lopatovskaya K.V., Shtrek S.V., Volynkina A.S., Gladkikh A.S., Kotova V.O., Vodopyanov A.S., Novikova N.A., Speranskaya A.S., Samoilov A.E., Neverov A.D., Shpak I.M. [COVID-19: evolution of the pandemic in Russia. Communication II: dynamics of circulation of SARS-CoV-2 virus genovariants]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2022; 99(4):381–96. DOI: 10.36233/0372-9311-295.
41. WHO. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. [Internet]. Available from: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern).
42. Saxena S.K., Kumar S., Ansari S., Paweska J.T., Maurya V.K., Tripathi A.K., Abdel-Moneim A.S. Transmission dynamics and mutational prevalence of the novel Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 Omicron Variant of Concern. *J. Med. Virol.* 2022; 94(5):2160–6. DOI: 10.1002/jmv.27611.
43. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., Smolensky V.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Safronov V.A., Karnaukhov I.G., Ivanova A.V., Shcherbakova S.A. [Epidemiological features of new coronavirus infection (COVID-19). Communication 1: Modes of implementation of preventive and anti-epidemic measures]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (1):6–13. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-6-13.
44. Belov A.B., Kulikov P.V. [Resolved and problematic issues of influenza epidemiology one hundred years after the Spanish flu pandemic]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2019; 18(5):109–20. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-5-109-120.
45. Golubev D.B., Kuznetsov O.K. [Expected influenza pandemic]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2009; (3):5–11.
46. WHO. Avian Influenza A(H5N1) – United States of America. (Cited 28 May 2024). [Internet]. Available from: <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON512>.
47. Herfst S., Schrauwen E.J., Linster M., Chutinimitkul S., de Wit E., Munster V.J., Sorrell E.M., Bestebroer T.M., Burke D.F., Smith D.J., Rimmelzwaan G.F., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science*. 2012; 336(6088):1534–41. DOI: 10.1126/science.1213362.
48. Imai M., Watanabe T., Hatta M., Das S.C., Ozawa M., Shinya K., Zhong G., Hanson A., Katsura H., Watanabe S., Li C., Kawakami E., Yamada S., Kiso M., Suzuki Y., Maher E.A., Neumann G., Kawaoka Y. Experimental adaptation of influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature*. 2012; 486(7403):420–8. DOI: 10.1038/nature10831.
49. Madjid M., Lillibridge S., Mirhaji P., Casscells W. Influenza as a bioweapon. *J. R. Soc. Med.* 2003; 96(7):345–6. DOI: 10.1177/014107680309600709.

Authors:

Toporkov V.P., Grazhdanov A.K., Kuklev V.E., Bugorkova S.A., Matrosov A.N. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Топорков В.П., Гражданов А.К., Куклев В.Е., Бугоркова С.А., Матросов А.Н. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-72-78

УДК 579.834.115(470.23-25)

Р.Р. Баимова¹, Е.Г. Рябико¹, Д.И. Гречишкина¹, И.А. Кармоков¹, Э.С. Халилов¹, И.С. Лызенко¹,
Г.А. Лунина¹, Ю.В. Останкова¹, Н.К. Токаревич¹, И.Р. Желтакова², И.А. Чмырь²

Выявление и генотипирование патогенных лептоспир, циркулирующих среди грызунов на территории Санкт-Петербурга

¹ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Российская Федерация; ²ФКУЗ «Северо-Западная противочумная станция», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель – определение инфицированности различными геновидами лептоспир диких и синантропных мелких млекопитающих, собранных на территории Санкт-Петербурга. **Материалы и методы.** Сбор диких и синантропных мелких млекопитающих проводился с сентября по октябрь 2021 г. с использованием ловушек типа Геро в Курортном и Кировском районах Санкт-Петербурга. Исследование образцов на наличие ДНК *Leptospira* spp. проводилось методом ПЦР с использованием праймеров, подобранных по фрагменту гена *lipL32*. Генотипирование образцов проводили с использованием праймеров по фрагментам генов *secY* и *rpoB*. **Результаты и обсуждение.** ДНК патогенных лептоспир выявлена в 8 образцах, что составило $(4,2 \pm 1,5) \%$ от общего количества образцов (190). Инфицированность серых крыс, собранных на территории Кировского района, составила $(11,1 \pm 5,2) \%$ (4/36). Инфицированность диких грызунов, собранных на территории Курортного района, – у желтогорлых мышей $(3,7 \pm 2,6) \%$ (2/54), а у рыжих полевков $(2,0 \pm 1,4) \%$ (2/100). По результатам анализа последовательностей, полученных при секвенировании, выявлена циркуляция двух патогенных видов лептоспир – *L. interrogans* и *L. borgpetersenii*. Полученные нами результаты подтверждают циркуляцию лептоспир как среди диких, так и среди синантропных мелких млекопитающих. Филогенетические виды патогенных лептоспир, выявленные в нашем исследовании, типичны и ассоциированы с исследованными грызунами. С целью профилактики заболевания людей необходимо продолжать исследования, направленные на выявление циркуляции возбудителей в популяциях диких и синантропных мелких млекопитающих. Необходимо проведение дератизационных мероприятий и мероприятий, направленных на разъяснение жителям Санкт-Петербурга мер защиты и профилактики.

Ключевые слова: лептоспиры, лептоспироз, грызуны, Санкт-Петербург.

Корреспондирующий автор: Баимова Регина Равиловна, e-mail: baimova@pasteurorg.ru.

Для цитирования: Баимова Р.Р., Рябико Е.Г., Гречишкина Д.И., Кармоков И.А., Халилов Э.С., Лызенко И.С., Лунина Г.А., Останкова Ю.В., Токаревич Н.К., Желтакова И.Р., Чмырь И.А. Выявление и генотипирование патогенных лептоспир, циркулирующих среди грызунов на территории Санкт-Петербурга. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 2:72–78. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-72-78

Поступила 07.08.2024. Отправлена на доработку 20.02.2025. Принята к публикации 19.03.2025.

R.R. Baimova¹, E.G. Riabiko¹, D.I. Grechishkina¹, I.A. Karmokov¹, E.S. Khalilov¹, I.S. Lyzenko¹,
G.A. Lunina¹, Yu.V. Ostankova¹, N.K. Tokarevich¹, I.R. Zheltakova², I.A. Chmyr²

Identification and Genotyping of Pathogenic *Leptospira* Circulating among Rodents in the City of St. Petersburg

¹St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation;

²Northwest Plague Control Station, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The aim of the work was to determine the rate of infection by various *Leptospira* genomospecies of wild and synanthropic small mammals collected on the territory of St. Petersburg. **Materials and methods.** The capture of wild and synanthropic small mammals was carried out using Gero-type traps in the Kurortny and Kirovsky districts of St. Petersburg between September and October, 2021. The study of samples for the presence of *Leptospira* spp. DNA was performed applying PCR with primers selected for the *lipL32* gene fragment. Genotyping of samples was conducted using primers for fragments of the *secY* and *rpoB* genes. **Results and discussion.** DNA of pathogenic *Leptospira* was detected in 8 samples, which amounted to $(4.2 \pm 1.5) \%$ of the total number of samples (190). The infection rate of gray rats collected in the Kirovsky district was $(11.1 \pm 5.2) \%$ (4/36). The infection rate of wild rodents collected in the Kurortny district was $(3.7 \pm 2.6) \%$ (2/54) for yellow-throated mice, and $(2.0 \pm 1.4) \%$ for bank voles (2/100). Based on the results of analysis of sequences obtained, the circulation of two pathogenic *Leptospira* species, *L. interrogans* and *L. borgpetersenii*, has been established. Our results confirm the circulation of *Leptospira* both among wild and synanthropic small mammals. The phylogenetic species of pathogenic *Leptospira* identified in our study are typical and associated with the studied rodents. In order to prevent the disease in humans, it is necessary to continue research aimed at identifying the circulation of pathogens in populations of wild and synanthropic small mammals. Deratization and activities aimed at educating residents of St. Petersburg about protection and prevention measures are required.

Key words: leptospira, leptospirosis, rodents, St. Petersburg.

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

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

Bioethics: All stages of the study complied with the legislation of the Russian Federation, international ethical standards and regulatory documents of the institution. The study protocol was approved by the commission of the local ethics committee of the Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumers Rights Protection and Human Wellbeing (protocol dated 13 Jan 2022, No. 75).

Corresponding author: Regina R. Baimova, e-mail: baimova@pasteurorg.ru.

Citation: Baimova R.R., Riabiko E.G., Grechishkina D.I., Karmokov I.A., Khalilov E.S., Lyzenko I.S., Lunina G.A., Ostankova Yu.V., Tokarevich N.K., Zheltakova I.R., Chmyr I.A. Identification and Genotyping of Pathogenic *Leptospira* Circulating among Rodents in the City of St. Petersburg. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2025; 2:72–78. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-72-78

Received 07.08.2024. Revised 20.02.2025. Accepted 19.03.2025.

Baimova R.R., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0145-2653>
Riabiko E.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8738-3021>
Grechishkina D.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7295-5736>
Karmokov I.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3820-7106>
Khalilov E.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0599-4302>
Lyzenko I.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8112-7879>

Lunina G.A., ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5832-4966>
Ostankova Yu.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2270-8897>
Tokarevich N.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6433-3486>
Zheltakova I.R., ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9273-8223>
Chmyr I.A., ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1430-7180>

Лептоспироз – острое бактериальное заболевание, распространенное по всему миру. Ежегодно регистрируется около миллиона случаев заболеваний у человека [1]. На территории Российской Федерации природные очаги лептоспироза распространены повсеместно. Структура местообитаний исследованных лептоспиросителей на 2022 г. формировалась следующим образом: 43,3 % – лесокустарниковые станции, 32,6 % – открытые луго-полевые станции, 15,7 % – околородные станции, 5,6 % – постройки человека и 2,3 % – закрытые луго-полевые станции. Несмотря на тренд к снижению заболеваемости, активность отдельных природных и антропоургических очагов сохраняет актуальность проблемы лептоспироза в России [2].

Заболевание вызывают бактерии спирохеты рода *Leptospira*, которые могут заражать как человека, так и животных [3]. Сохраняясь в проксимальных канальцах почек инфицированных животных бактерии выделяются во внешнюю среду с мочой, тем самым загрязняя почву, поверхностные воды, ручьи и реки. Заражение человека происходит при прямом контакте с инфицированной мочой, с инфицированными животными или, особенно, через загрязненную окружающую среду, особенно при наличии ссадин или порезов на коже [4].

Тяжесть течения лептоспироза варьируется от бессимптомного и самокупирующегося заболевания, до тяжелых форм, связанных с поражениями внутренних органов, и летальных исходов [1].

Несмотря на большое количество резервуарных организмов для лептоспир, грызуны считаются основным источником данной инфекции [5]. Урбанизация и субурбанизация приводят к освоению и заселению новых территорий, что обуславливает повышение взаимодействия человека с популяциями диких мелких млекопитающих, являющихся резервуарами целого ряда инфекционных заболеваний.

Эпидемиологические расследования заболеваний лептоспирозом чаще всего основываются на классической серологической классификации патогенных лептоспир. Однако данная методика имеет ряд ограничений, в том числе связанных с трудо-

емкостью культивирования штаммов. Современные молекулярные методы диагностики и видовой дифференциации лептоспир являются достойной альтернативой серотипированию: изучение нуклеотидной последовательности ряда фрагментов ДНК патогена, формирование видоспецифичного MALDI-ToF масс-спектра [6–8].

Целью исследования являлось определение инфицированности различными геномидами лептоспир диких и синантропных мелких млекопитающих, собранных на территории Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

Сбор диких и синантропных мелких млекопитающих проводился с сентября по октябрь 2021 г. с использованием ловушек типа Геро в Курортном и Кировском районах Санкт-Петербурга. В Курортном районе собрано 154 особи, видовое разнообразие составляли желтогорлая мышь (*Apodemus flavicollis*) – 54 и рыжая полевка (*Myodes glareolus*) – 100. На территории Кировского района собрано 36 особей серых крыс (*Rattus norvegicus*).

Отловленных грызунов помещали в автомобильный холодильник с температурой +5 °C и доставляли в лабораторию. Видовая идентификация и препарация грызунов проводились в соответствии со стандартными зоологическими методиками. Из исследуемых грызунов извлекали обе почки и подвергали гомогенизации. В пробирки для гомогенизации, с утолщенными стенками, объемом 2 мл, добавляли 400 мкл фосфатно-солевого буфера (PBS) и два стальных шарика. Гомогенизацию проводили на приборе FastPrep-24 (MP Biomedicals) в течение 40 с при 4.0 M/S. Образцы центрифугировали 5 мин при 13,4 об/мин, из супернатанта в объеме 100 мкл выделяли нуклеиновые кислоты. Экстракцию геномной ДНК проводили с использованием набора «РИБО-преп».

Исследование образцов на наличие ДНК *Leptospira* spp. проводилось методом ПЦР с использованием праймеров, подобранных по фрагменту гена *lipL32*. Генотипирование образцов проводили

с использованием праймеров по фрагментам генов *secY* и *rpoB*. ПЦР-амплификацию проводили в 25 мкл смеси с добавлением праймеров (10 пМ каждый) и буферного раствора, содержащего Трис-НСl (рН 8,8), сульфат аммония, $MgCl_2$, ЭДТА, меркаптоэтанол, БСА, dNTP, Taq ДНК-полимеразу. Выбор генов мишеней, последовательности использованных праймеров и программы амплификации описаны в предыдущей работе коллектива авторов [7].

Визуализацию полученных результатов проводили с помощью электрофореза в 1,5 % агарозном геле с добавлением бромистого этидия в течение 20 мин при 150 В.

Фрагментное секвенирование по Сэнгеру осуществляли на генетическом анализаторе ABI 3500 (Applied Biosystems) в соответствии с рекомендациями производителя.

Полученные последовательности штаммов идентифицированы и подтверждены с использованием алгоритма BLAST, базы данных GenBank NCBI и MEGA 11. Для построения филогенетических деревьев (рис. 1–3) в качестве референсных использованы нуклеотидные последовательности *Leptospira* spp., в качестве внешней группы – последовательности *Borrelia* spp., полученные из международной базы данных GenBank. Нумерация положения переменных нуклеотидов в генах *lipL32*, *secY* и *rpoB* указана от старт-кодона.

Результаты и обсуждение

Полученные 24 нуклеотидные последовательности были депонированы в международную базу данных GenBank под номерами OR917411 – OR917434.

ДНК патогенных лептоспир выявлена в 8 образцах, что составило $(4,2 \pm 1,5) \%$ от общего количества образцов (190). Инфицированность серых крыс, собранных на территории Кировского райо-

на, – $(11,1 \pm 5,2) \%$ (4/36). Инфицированность диких грызунов, собранных на территории Курортного района, составила у желтогорлых мышей $(3,7 \pm 2,6) \%$ (2/54), а у рыжих полевков $(2,0 \pm 1,4) \%$ (2/100). Статистический анализ показал, что различия между видами грызунов незначимы ($p > 0,05$), что, возможно, связано с небольшой выборкой. По результатам анализа последовательностей, полученных при секвенировании, выявлена циркуляция двух патогенных видов лептоспир – *L. interrogans* и *L. borgpetersenii*.

Длина полученных последовательностей фрагмента гена *secY* составила от 272 до 404 п.н.о. Последовательности, полученные от синантропных грызунов, на 99 % сходны с последовательностями вида *L. interrogans*, загруженными в GenBank NCBI. Единичная замена цитозина на тимин, не изменившая аминокислотную последовательность, наблюдалась в положении 15. Последовательности, полученные от диких грызунов (желтогорлых мышей и рыжих полевков), также имели единичные замены: в позициях 6 – тимин на аденозин и 10 – аденин на цитозин; процент сходства составил от 99,1 до 99,7 % с референсными последовательностями вида *L. borgpetersenii*. Кластеризация по данному гену отображена на филогенетическом дереве (рис. 1).

Нуклеотидные последовательности фрагмента гена *rpoB* имели длину от 521 до 593 п.н.о. Сходство полученных последовательностей с последовательностями, загруженными в базу данных GenBank, составило 99 %, независимо от источника выделения, так как присутствовали единичные замены в положении 82 и 122. С использованием филогенетического анализа дерева по данному гену (рис. 2) показана кластеризация последовательностей, полученных от серых крыс, с последовательностями, относящимися к виду *L. interrogans*, а от рыжих полевков и желтогорлых мышей – к *L. borgpetersenii*.

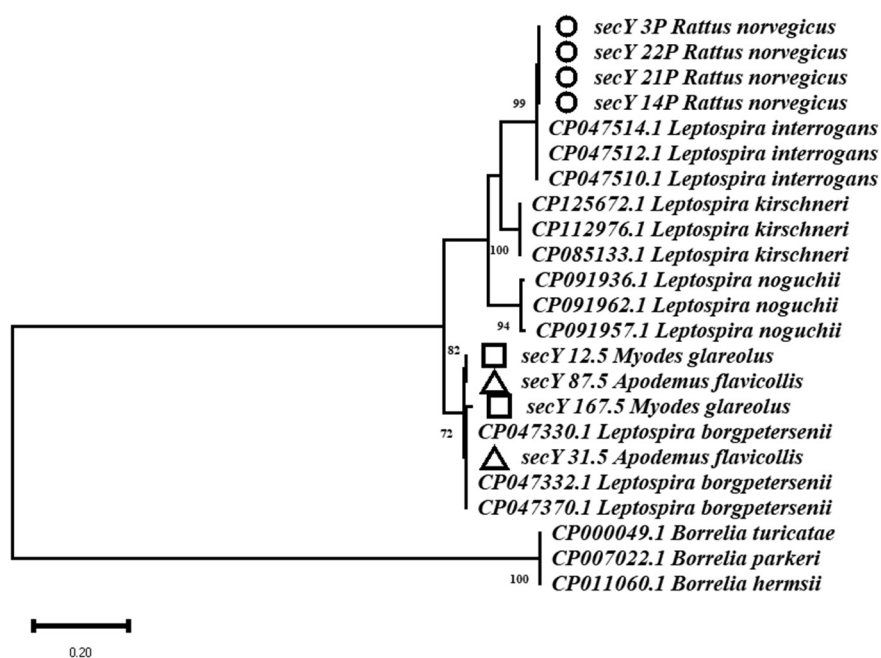


Рис. 1. Филогенетическое дерево, построенное на основании последовательностей фрагмента гена *secY*, в сравнении с референсными последовательностями, полученными из базы данных GenBank. Референсные последовательности обозначены кодами GenBank с указанием видовой принадлежности штамма. В качестве внешней группы использованы последовательности боррелий. Полученные нуклеотидные последовательности помечены маркерами в зависимости от вида грызуна:

△ – желтогорлая мышь; □ – рыжая полевка; ○ – серая крыса

Fig. 1. Phylogenetic tree based on the sequences of the *secY* gene fragment, compared with reference sequences obtained from the GenBank database. Reference sequences are designated by GenBank codes indicating strain species apurtenance. Borrelia sequences were used as outgroup. The nucleotide sequences we obtained are marked depending on the type of rodent:

△ – yellow-throated mouse; □ – bank vole; ○ – gray rat

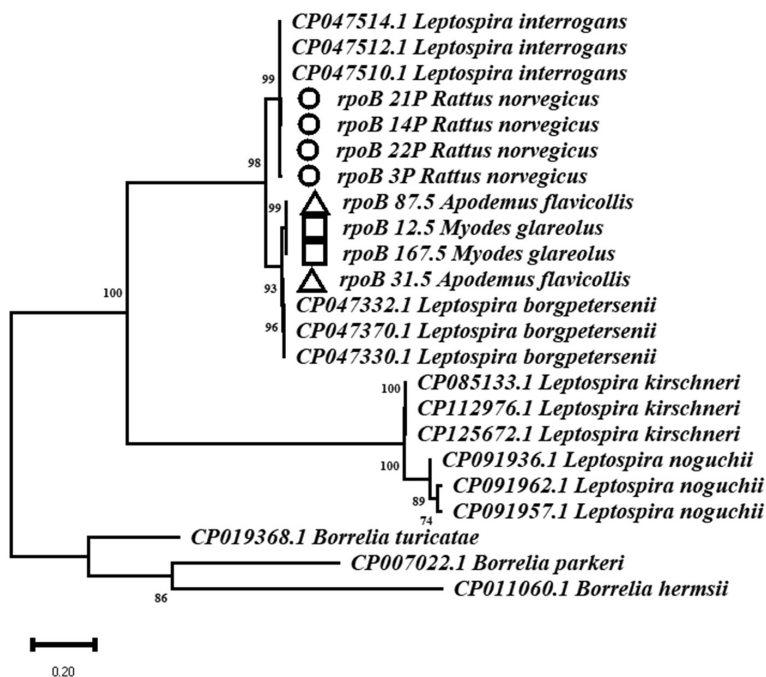


Рис. 2. Филогенетическое дерево, построенное на основании последовательностей фрагмента гена *rpoB*, в сравнении с референсными последовательностями, полученными из базы данных GenBank. Референсные последовательности обозначены кодами GenBank с указанием видовой принадлежности штамма. В качестве внешней группы использованы последовательности боррелий. Полученные нуклеотидные последовательности помечены маркерами в зависимости от вида грызуна:
△ – желтогорлая мышь; □ – рыжая полевка; ○ – серая крыса

Fig. 2. Phylogenetic tree based on sequences of the *rpoB* gene fragment in comparison with reference sequences obtained from the GenBank database. Reference sequences are designated by GenBank codes indicating the species of the strain. *Borrelia* sequences were used as outgroup. The nucleotide sequences we obtained are marked depending on the type of rodent:
△ – yellow-throated mouse; □ – bank vole; ○ – gray rat

Нуклеотидные последовательности фрагмента гена *lipL32* имели длину от 495 до 742 п.н.о. Сходство полученных последовательностей при бласт-анализе составило от 98 до 100 %, с наличием точечных мутаций и единичных замен в положениях 314 и 349. На филогенетическом дереве (рис. 3) мы наблюдаем кластеризацию, схожую с предыдущими двумя деревьями. Последовательности, полученные от рыжих полевок и желтогорлых мышей, группируются с последовательностями, выгруженными из базы данных GenBank, относящимися к виду *L. borgpetersenii*, а последовательности, полученные от серых крыс, оказались ближе всего к референсным последовательностям вида *L. interrogans*.
Согласно исследованию эпидемиологической ситуации по лептоспирозам в РФ за период с 2014

по 2021 г., в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) на 100 тыс. населения регистрировались максимальные величины заболеваемости – 0,33 ‰, среднегололетний интенсивный показатель составил (0,23±0,020) ‰, среднегололетний показатель заболеваемости по стране – (0,11±0,014) ‰. Для СЗФО и конкретно г. Санкт-Петербурга высокие риски заражения патогенными лептоспирами от мелких млекопитающих [2].
Факторами риска заражения лептоспирозом, помимо профессиональной деятельности и взаимодействия с сельскохозяйственными животными, являются и так называемые рекреационные факторы, такие как купание в открытых водоемах, рыбалка, отдых на природе и т.д. Важное значение мелких грызунов в эпидемиологии лептоспироза известно давно, что

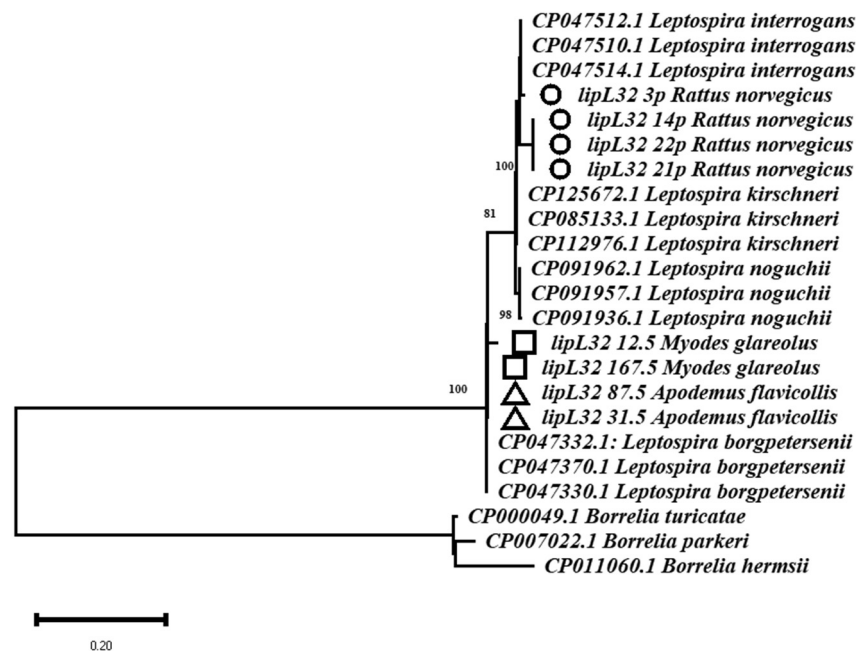


Рис. 3. Филогенетическое дерево, построенное на основании последовательностей фрагмента гена *lipL32*, в сравнении с референсными последовательностями, полученными из базы данных GenBank. Референсные последовательности обозначены кодами GenBank с указанием видовой принадлежности штамма. В качестве внешней группы использованы последовательности боррелий. Полученные нуклеотидные последовательности помечены маркерами в зависимости от вида грызуна:
△ – желтогорлая мышь; □ – рыжая полевка; ○ – серая крыса

Fig. 3. Phylogenetic tree based on the *lipL32* gene fragment sequences compared with reference sequences obtained from the GenBank database. Reference sequences are designated by GenBank codes indicating the species of the strain. *Borrelia* sequences were used as an outgroup. The nucleotide sequences we obtained are marked depending on the type of rodent:
△ – yellow-throated mouse; □ – bank vole; ○ – gray rat

связано с высокой численностью популяций и тесной связью с местами обитания человека [9]. Серые крысы являются основным источником городского лептоспироза [4, 10]. Для популяции данного вида грызунов характерны высокие темпы размножения, обитание вблизи человека, как в жилых домах, так и на промышленных складах, а также высокая выживаемость, несмотря на проводимые дератизационные мероприятия. Купание в городских водоемах, заселенных серыми крысами, увеличивает риск заражения лептоспирозом. В нашем исследовании 4 особи серых крыс из 36, собранных на территории Кировского района, были инфицированы патогенными лептоспирами, видовая принадлежность возбудителя определена как *L. interrogans*.

Курортный район Санкт-Петербурга расположен вдоль побережья Финского залива и является популярным местом для отдыха за счет наличия большого количества пляжей, парков и лесов. Желтогорлые мыши и рыжие полевки являются типичными представителями фауны леса и естественными резервуарами для большого количества инфекционных заболеваний [11, 12]. ДНК патогенных лептоспир найдена в 2 из 100 образцов от желтогорлых мышей и в 2 из 54 образцов от рыжих полевок, филогенетический анализ определил вид возбудителя как *L. borgpetersenii*.

Выявленные в нашем исследовании *L. interrogans* и *L. borgpetersenii* являются наиболее распространенными филогенетическими видами патогенных лептоспир. Лептоспирозы, вызываемые двумя данными видами, клинически не различимы, однако имеются различия в путях передачи возбудителя. Для вида *L. interrogans* характерна влажная среда обитания, передается данный вид чаще всего через контаминированную воду. Различные генетические исследования говорят о большом наборе различных генов адаптации у данного вида, что позволяет ему выживать в окружающей среде длительное время [13, 14]. В то же время для вида *L. borgpetersenii* характерны путь передачи от хозяина к хозяину и засушливые районы обитания [15–17], что связано с утратой данным видом генов, необходимых для выживания в окружающей среде [18].

Для лептоспир характерна гостальная специфичность. Имеется большое количество исследований, демонстрирующих ассоциацию вида *L. interrogans* с серыми крысами, однако у рыжих полевок и желтогорлых мышей выявляют различные виды патогенных лептоспир [12, 19, 20].

Полученные результаты подтверждают циркуляцию лептоспир как среди диких, так и среди синантропных мелких млекопитающих. Последовательности патогенных лептоспир, выявленные в нашем исследовании, не имеют значимых генетических отличий от последовательностей, выделенных в других странах и от других источников. Филогенетические виды патогенных лептоспир, выявленные в нашем исследовании, типичны

и ассоциированы с исследованными грызунами. Ассоциированность видов патогенных лептоспир с видами естественных резервуаров имеет важное значение для эпидемиологических исследований, и, хотя гостальная специфичность не абсолютна, необходимо проводить генетические исследования для расширения понимания разнообразия и эволюции возбудителя в популяциях.

Утрата естественной среды обитания для диких мелких млекопитающих, урбанизация, изменение климата – все эти факторы могут влиять на передачу патогенов в городской среде. Инфицированность грызунов, обитающих рядом с человеком либо в местах отдыха, увеличивает риски заболеваемости различными инфекциями. С целью профилактики заболевания людей необходимо продолжать исследования, направленные на выявление циркуляции возбудителей в популяциях диких и синантропных мелких млекопитающих. Необходимо проведение дератизационных мероприятий и мероприятий, направленных на разъяснительную работу среди жителей Санкт-Петербурга по мерам защиты и профилактики.

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. Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам учреждения. Протокол исследования одобрен комиссией локального этического комитета ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол от 13.01.2022 № 75).

Список литературы

1. Her R., Crespin L., Etougbéché J., Groud K., Gnolonfoun M., Chapron A., Evenamia C., Houéménou G., Lurier T., Cappelle J., Dobigny G., Ayrat F. Seroprevalence and renal carriage of pathogenic *Leptospira* in livestock in Cotonou, Benin. *Vet. Med. Sci.* 2024; 10(3):e1430. DOI: 10.1002/vms3.1430
2. Транквиловский Д.В., Киселева Е.Ю., Корзун В.М., Бренёва Н.В., Вержуцкая Ю.А., Зарва И.Д., Скударева О.Н., Балахонов С.В. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по лептоспирозам в Российской Федерации в период с 2013 по 2022 г. и прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023; (3):43–50. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-3-43-50.
3. Izquierdo-Rodríguez E., Fernández-Alvarez A., Martín-Carrillo N., Marchand B., Feliu C., Miquel J., Foronda P., Quilichini Y. Pathogenic *Leptospira* species in rodents from Corsica (France). *PLoS One.* 2020; 15(6):e0233776. DOI: 10.1371/journal.pone.0233776.
4. Boey K., Shiokawa K., Rajeev S. *Leptospira* infection in rats: A literature review of global prevalence and distribution. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2019; 13(8):e0007499. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007499.
5. Loan H.K., Van Cuong N., Takhampunya R., Kiet B.T., Campbell J., Them L.N., Bryant J.E., Tippayachai B., Van Hoang N., Morand S., Hien V.B., Carrique-Mas J.J. How important are rats as vectors of leptospirosis in the Mekong Delta of Vietnam? *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015; 15(1):56–64. DOI: 10.1089/vbz.2014.1613.
6. Vincent A.T., Schiettekatte O., Goarant C., Neela V.K., Bernet E., Thibeaux R., Ismail N., Mohd Khalid M.K.N., Amran F., Masuzawa T., Nakao R., Amara Korba A., Bourhy P., Veyrier F.J.,

Picardeau M. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus *Leptospira* through the prism of genomics. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2019; 13(5):e0007270. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007270.

7. Баимова Р.Р., Рябико Е.Г., Останкова Ю.В., Токарев Н.К. Оптимизация способа детекции и генотипирования патогенных лептоспир в биологических образцах. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2025; 70(3):210–7. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-3-210-217.

8. Киселева Е.Ю., Корзун В.М., Борисов С.А., Бренёва Н.В., Тимошенко А.Ф., Шаракшанов М.Б., Балахонов С.В. Современная эпизоотологическая ситуация по лептоспирозам в Прибайкалье. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021; 6(5):57–67. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.5.6.

9. Flores B., Sheleby-Elias J., Pérez-Sánchez T., Fischer R., Múzquiz J., Fuertes H., Halaihel N., Jirón W., Duttman C. *Leptospira* spp. in Rodents from peridomestic sites in endemic regions of Nicaragua. *Ecohealth.* 2020; 17(4):469–76. DOI: 10.1007/s10393-021-01520-4.

10. Fischer S., Mayer-Scholl A., Imholt C., Spierling N.G., Heuser E., Schmidt S., Reil D., Rosenfeld U.M., Jacob J., Nöckler K., Ulrich R.G. *Leptospira* genomospecies and sequence type prevalence in small mammal populations in Germany. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2018; 18(4):188–99. DOI: 10.1089/vbz.2017.2140.

11. Vukićević-Radić O., Matic R., Kataranovski D., Stamenković S. Spatial organization and home range of *Apodemus flavicollis* and *A. agrarius* on Mt. Avala, Serbia. *Acta Zoologica Academiae Scientiarum Hungaricae.* 2006; 52(1):81–96.

12. Schmidt E., Obiegala A., Imholt C., Drewes S., Saathoff M., Freise J., Runge M., Jacob J., Mayer-Scholl A., Ulrich R.G., Pfeffer M. Influence of season, population and individual characteristics on the prevalence of *Leptospira* spp. in bank voles in North-West Germany. *Biology (Basel).* 2021; 10(9):933. DOI: 10.3390/biology10090933.

13. Chiani Y.T., Jacob P., Mayora G., Aquino D.S., Quintana R.D., Mesa L. Presence of *Leptospira* spp. in a mosaic of wetlands used for livestock raising under differing hydroclimatic conditions. *Appl. Environ. Microbiol.* 2023; 89(6):e0197122. DOI: 10.1128/aem.01971-22.

14. Shao J.W., Wei Y.H., Yao X.Y., Chen H.Y., Liu H., Sun J., Chen S.Y. Pathogenic *Leptospira* species are widely disseminated among wild rodents in urban areas of Guangzhou, Southern China. *Microorganisms.* 2022; 10(5):873. DOI: 10.3390/microorganisms10050873.

15. Cosson J.F., Picardeau M., Mielcarek M., Tatard C., Chaval Y., Suputtamongkol Y., Buchy P., Jittapalapong S., Herbreteau V., Morand S. Epidemiology of leptospirosis transmitted by rodents in southeast Asia. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(6):e2902. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002902.

16. Bulach D.M., Zuerner R.L., Wilson P., Seemann T., McGrath A., Cullen P.A., Davis J., Johnson M., Kuczek E., Alt D.P., Peterson-Burch B., Coppel R.L., Rood J.I., Davies J.K., Adler B. Genome reduction in *Leptospira borgpetersenii* reflects limited transmission potential. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2006; 103(39):14560–5. DOI: 10.1073/pnas.0603979103.

17. Krijger I.M., Ahmed A.A.A., Goris M.G.A., Groot Koerkamp P.W.G., Meerburg B.G. Prevalence of *Leptospira* infection in rodents from Bangladesh. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16(12):2113. DOI: 10.3390/ijerph16122113.

18. Ramli S.R., Bunk B., Spröer C., Geffers R., Jarek M., Bhuju S., Goris M., Mustakim S., Pessler F. Complete genome sequencing of *Leptospira interrogans* isolates from Malaysia reveals massive genome rearrangement but high conservation of virulence-associated genes. *Pathogens.* 2021; 10(9):1198. DOI: 10.3390/pathogens10091198.

19. Obiegala A., Woll D., Karnath C., Silaghi C., Schex S., Eßbauer S., Pfeffer M. Prevalence and genotype allocation of pathogenic *Leptospira* species in small mammals from various habitat types in Germany. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(3):e0004501. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004501.

20. Xu J., Chen J., Xiong C., Qin L., Hu B., Liu M., Ren Y., Li Y., Cai K., Chen L., Hou W. Pathogenic *Leptospira* infections in Hubei Province, Central China. *Microorganisms.* 2022; 11(1):99. DOI: 10.3390/microorganisms11010099.

References

1. Her R., Crespin L., Etougbeché J., Groud K., Gnolonfoun M., Chapron A., Evenamia C., Houéménou G., Lurier T., Cappelle J., Dobigny G., Ayrat F. Seroprevalence and renal carriage of pathogenic *Leptospira* in livestock in Cotonou, Benin. *Vet. Med. Sci.* 2024; 10(3):e1430. DOI: 10.1002/vms3.1430

2. Trankvilevsky D.V., Kiseleva E.Yu., Korzun V.M., Breneva N.V., Verzhutskaya Yu.A., Zarva I.D., Skudareva O.N., Balakhonov S.V. Epizootiological and epidemiological situation on leptospirosis in the Russian Federation over the period of 2013–2022 and the forecast for 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems*

of Particularly Dangerous Infections]. 2023; (3):43–50. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-3-43-50.

3. Izquierdo-Rodríguez E., Fernández-Álvarez Á., Martín-Carrillo N., Marchand B., Feliu C., Miquel J., Foronda P., Quilichini Y. Pathogenic *Leptospira* species in rodents from Corsica (France). *PLoS One.* 2020; 15(6):e0233776. DOI: 10.1371/journal.pone.0233776.

4. Boey K., Shiokawa K., Rajeev S. Leptospira infection in rats: A literature review of global prevalence and distribution. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2019; 13(8):e0007499. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007499.

5. Loan H.K., Van Cuong N., Takhampunya R., Kiet B.T., Campbell J., Them L.N., Bryant J.E., Tippayachai B., Van Hoang N., Morand S., Hien V.B., Carrique-Mas J.J. How important are rats as vectors of leptospirosis in the Mekong Delta of Vietnam? *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2015; 15(1):56–64. DOI: 10.1089/vbz.2014.1613.

6. Vincent A.T., Schiettekatte O., Goarant C., Neela V.K., Bernet E., Thibaux R., Ismail N., Mohd Khalid M.K.N., Amran F., Masuzawa T., Nakao R., Amara Korba A., Bourhy P., Veyrier F.J., Picardeau M. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus *Leptospira* through the prism of genomics. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2019; 13(5):e0007270. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007270.

7. Баимова Р.Р., Рябико Е.Г., Останкова Ю.В., Токарев Н.К. Оптимизация метода для детекции и генотипирования патогенных лептоспир в биологических образцах. *Клиническая лабораторная диагностика [Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2025; 70(3):210–7. DOI: 10.51620/0869-2084-2025-70-3-210-217.

8. Киселева Е.Ю., Корзун В.М., Борисов С.А., Бренева Н.В., Тимошенко А.Ф., Шаракшанов М.Б., Балахонов С.В. Current epizootiological situation on leptospirosis in the Baikal region. *Acta Biomedica Scientifica.* 2021; 6(5):57–67. DOI: 10.29413/ABS.2021-6.5.6.

9. Flores B., Sheleby-Elias J., Pérez-Sánchez T., Fischer R., Múzquiz J., Fuertes H., Halaihel N., Jirón W., Duttman C. *Leptospira* spp. in Rodents from peridomestic sites in endemic regions of Nicaragua. *Ecohealth.* 2020; 17(4):469–76. DOI: 10.1007/s10393-021-01520-4.

10. Fischer S., Mayer-Scholl A., Imholt C., Spierling N.G., Heuser E., Schmidt S., Reil D., Rosenfeld U.M., Jacob J., Nöckler K., Ulrich R.G. *Leptospira* genomospecies and sequence type prevalence in small mammal populations in Germany. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2018; 18(4):188–99. DOI: 10.1089/vbz.2017.2140.

11. Vukićević-Radić O., Matic R., Kataranovski D., Stamenković S. Spatial organization and home range of *Apodemus flavicollis* and *A. agrarius* on Mt. Avala, Serbia. *Acta Zoologica Academiae Scientiarum Hungaricae.* 2006; 52(1):81–96.

12. Schmidt E., Obiegala A., Imholt C., Drewes S., Saathoff M., Freise J., Runge M., Jacob J., Mayer-Scholl A., Ulrich R.G., Pfeffer M. Influence of season, population and individual characteristics on the prevalence of *Leptospira* spp. in bank voles in North-West Germany. *Biology (Basel).* 2021; 10(9):933. DOI: 10.3390/biology10090933.

13. Chiani Y.T., Jacob P., Mayora G., Aquino D.S., Quintana R.D., Mesa L. Presence of *Leptospira* spp. in a mosaic of wetlands used for livestock raising under differing hydroclimatic conditions. *Appl. Environ. Microbiol.* 2023; 89(6):e0197122. DOI: 10.1128/aem.01971-22.

14. Shao J.W., Wei Y.H., Yao X.Y., Chen H.Y., Liu H., Sun J., Chen S.Y. Pathogenic *Leptospira* species are widely disseminated among wild rodents in urban areas of Guangzhou, Southern China. *Microorganisms.* 2022; 10(5):873. DOI: 10.3390/microorganisms10050873.

15. Cosson J.F., Picardeau M., Mielcarek M., Tatard C., Chaval Y., Suputtamongkol Y., Buchy P., Jittapalapong S., Herbreteau V., Morand S. Epidemiology of leptospirosis transmitted by rodents in southeast Asia. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8(6):e2902. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002902.

16. Bulach D.M., Zuerner R.L., Wilson P., Seemann T., McGrath A., Cullen P.A., Davis J., Johnson M., Kuczek E., Alt D.P., Peterson-Burch B., Coppel R.L., Rood J.I., Davies J.K., Adler B. Genome reduction in *Leptospira borgpetersenii* reflects limited transmission potential. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2006; 103(39):14560–5. DOI: 10.1073/pnas.0603979103.

17. Krijger I.M., Ahmed A.A.A., Goris M.G.A., Groot Koerkamp P.W.G., Meerburg B.G. Prevalence of *Leptospira* infection in rodents from Bangladesh. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16(12):2113. DOI: 10.3390/ijerph16122113.

18. Ramli S.R., Bunk B., Spröer C., Geffers R., Jarek M., Bhuju S., Goris M., Mustakim S., Pessler F. Complete genome sequencing of *Leptospira interrogans* isolates from Malaysia reveals massive genome rearrangement but high conservation of virulence-associated genes. *Pathogens.* 2021; 10(9):1198. DOI: 10.3390/pathogens10091198.

19. Obiegala A., Woll D., Karnath C., Silaghi C., Schex S., Eßbauer S., Pfeffer M. Prevalence and genotype allocation of pathogenic *Leptospira* species in small mammals from various habitat types in Germany. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(3):e0004501. DOI: 10.1371/journal.pntd.0004501.

20. Xu J., Chen J., Xiong C., Qin L., Hu B., Liu M., Ren Y., Li Y., Cai K., Chen L., Hou W. Pathogenic *Leptospira* infections in Hubei Province, Central China. *Microorganisms*. 2022; 11(1):99. DOI: 10.3390/microorganisms11010099.

Authors:

Baimova R.R., Riabiko E.G., Grechishkina D.I., Karmokov I.A., Khalilov E.S., Lyzenko I.S., Lunina G.A., Ostankova Yu.V., Tokarevich N.K. St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology. 14, Mira St., Saint Petersburg, 197101, Russian Federation. E-mail: pasteur@pasteurorg.ru.

Zheltakova I.R., Chmyr I.A. Northwest Plague Control Station. 3, Nevel'skaya St., Saint Petersburg, 198035, Russian Federation. E-mail: aps@mail.cplus.ru.

Об авторах:

Баимова Р.Р., Рябико Е.Г., Гречишкина Д.И., Кармоков И.А., Халилов Э.С., Лызенко И.С., Лунина Г.А., Останкова Ю.В., Токаревич Н.К. Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Российская Федерация, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14. E-mail: pasteur@pasteurorg.ru.

Желтакова И.Р., Чмырь И.А. Северо-Западная противочумная станция. Российская Федерация, 198035, Санкт-Петербург, ул. Невельская, 3. E-mail: aps@mail.cplus.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-79-85

УДК 639.1.091:591.54

В.М. Дубянский, Е.В. Герасименко, Е.С. Котенев

Некоторые погодно-климатические причины межэпизоотического периода в Центрально-Кавказском высокогорном природном очаге чумы

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

Цель работы – определить связь доступных погодно-климатических показателей с межэпизоотическим периодом в Центрально-Кавказском высокогорном природном очаге чумы. **Задачи:** определить погодно-климатические показатели, потенциально связанные с активностью природного очага, – оптимальные и пессимальные для регистрации эпизоотий чумы значения показателей; определить, есть ли различия в количестве пессимальных для регистрации эпизоотий факторов в эпизоотический и межэпизоотический периоды. **Материалы и методы.** Изучены данные об эпизоотической активности Центрально-Кавказского высокогорного природного очага чумы с 1987 по 2021 г. Использованы сведения по месяцам: о минимальной, максимальной и средней температурах воздуха, сумме осадков, средней влажности воздуха, величине атмосферного давления – всего 72 погодных показателя (метеостанция «Шаджатмаз»). Статистическая обработка проводилась с использованием непараметрической последовательной статистической процедуры распознавания, корреляционного анализа Спирмена, критерия Манна – Уилкоксона – Уитни. Для расчетов статистик использована библиотека Python scipy.stat. **Результаты и обсуждение.** При высокой эпизоотической активности значения погодных показателей находились в основном в благоприятных диапазонах. После 2008 г. значения погодных показателей переместились большей частью в неблагоприятные диапазоны. Значения погодных показателей, не относящихся к информативным, также имеют тенденцию на выход из пределов толерантности. Климатические изменения неблагоприятно сказываются на эпизоотической активности очага. В то же время, вероятно, происходит постепенная адаптация экосистемы очага к изменению климата. Можно ожидать, что эпизоотическая активность очага будет регистрироваться спорадически, при некотором улучшении погодно-климатических условий.

Ключевые слова: чума, природный очаг, погодные показатели, информативность, экологическая ниша, толерантность.

Корреспондирующий автор: Дубянский Владимир Маркович, e-mail: dvmplague@gmail.com.

Для цитирования: Дубянский В.М., Герасименко Е.В., Котенев Е.С. Некоторые погодно-климатические причины межэпизоотического периода в Центрально-Кавказском высокогорном природном очаге чумы. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2025; 2:79–85. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-79-85

Поступила 05.11.2024. Отправлена на доработку 10.01.2025. Принята к публикации 17.04.2025.

V.M. Dubyansky, E.V. Gerasimenko, E.S. Kotenev

Some Weather and Climatic Factors of the Inter-Epizootic Period in the Central-Caucasian High Mountain Natural Focus of Plague

Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Federation

Abstract. The aim of the work was to determine the relationship between the existing weather and climatic conditions and the inter-epizootic period in the Central-Caucasian high mountain natural focus of plague. Objectives: a) to identify weather and climate indicators potentially associated with the activity of a natural plague focus – optimal and pessimal values of these indicators for recording plague epizootics; b) to determine whether there are differences in the number of pessimal factors for recording epizootics during epizootic and inter-epizootic periods. **Materials and methods.** Data on the epizootic activity of the Central-Caucasian high mountain natural plague focus from 1987 to 2021 were studied. Information on the minimum, maximum and average air temperatures by months, the amount of precipitation by months, the average humidity, the value of atmospheric pressure were analyzed: a total of 72 weather indicators (Shadzatmaz weather station). Statistical processing was carried out using a nonparametric sequential statistical recognition procedure, Spearman correlation analysis, and the Mann–Wilcoxon–Whitney test. To calculate statistics, the Python library scipy.stat was used. **Results and discussion.** During high epizootic activity, the values of weather indicators were mainly in favorable ranges. After 2008, the values of weather indicators shifted mainly to unfavorable ranges. Values of weather indicators that are non-informative also tended to be beyond the limits of tolerance. Climatic changes adversely affect the epizootic activity of the focus. At the same time, the ecosystem of the focus is gradually adapting to climate change. It can be expected that the epizootic activity of the focus will be recorded sporadically, given some improvement in the weather conditions.

Key words: plague, natural focus, weather indicators, informative value, ecological niche, tolerance.

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

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

Corresponding author: Vladimir M. Dubyansky, e-mail: dvmplague@gmail.com.

Citation: Dubyansky V.M., Gerasimenko E.V., Kotenev E.S. Some Weather and Climatic Factors of the Inter-Epizootic Period in the Central-Caucasian High Mountain Natural Focus of Plague. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:79–85. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-79-85

Received 05.11.2024. Revised 10.01.2025. Accepted 17.04.2025.

Dubyansky V.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3817-2513>
Gerasimenko E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4010-8019>

Kotenev E.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8036-8926>

Центрально-Кавказский высокогорный природный очаг чумы, открытый в 1971 г., занимает площадь 4600 км² и на протяжении 36 лет был одним из наиболее активных на территории Российской Федерации, с индексом эпизоотичности, равным единице. Однако в 2008 г. начался межэпизоотический период, который длился до 2020 г. В июле – августе 2021 г. эпизоотии чумы были вновь зарегистрированы в трех секторах западной части очага, с выделением 11 штаммов возбудителя. Эпизоотические участки привязаны к поселениям горного суслика (*Spermophilus musicus* Menetries, 1832) и неравномерно распределены по территории [1].

Очаг имеет большое эпидемиологическое значение, так как расположен в Приэльбрусье, центре горного туризма и альпинизма Юга России. Экологическая система очага постоянно трансформируется из-за глобальных климатических изменений [2]. Для повышения эффективности эпиднадзора за этой территорией требуется понимание причин снижения и повышения эпизоотической активности, что может помочь в разработке моделей для оперативного и долгосрочного прогнозирования ситуации по чуме.

Цель исследования – определить связь доступных погодно-климатических показателей с межэпизоотическим периодом в Центрально-Кавказском высокогорном природном очаге чумы. Задачи: определить погодно-климатические показатели, потенциально связанные с активностью природного очага, – оптимальные и пессимальные для регистрации эпизоотий чумы значения показателей; определить, есть ли различия в количестве пессимальных для регистрации эпизоотий факторов в эпизоотический и межэпизоотический периоды.

Для исследования использовался подход из экологии сообществ: построение неполной (только по имеющимся данным) гиперобъемной реализованной ниши Хатчинсона и ее анализ.

В данной статье не рассматриваются недоступные в настоящее время природно-климатические показатели, в частности число дней с морозом и оттепелями, данные о ветровом режиме, которые важны для эпизоотической активности [3].

Материалы и методы

Данные об эпизоотической активности использованы в виде количества эпизоотических участков, зарегистрированных с 1987 по 2021 г. Под эпизоотическим участком мы понимаем эпизоотическую точку, где был добыт полевой материал, от которого выделен штамм микроба чумы. Обработаны и проанализированы метеорологические данные по метеостанции «Шаджатмаз». Использованы сведения по месяцам: о минимальной, максимальной и средней температурах воздуха, сумме осадков, средней влажности воздуха, величине атмосферного давления – всего 72 погодных показателя.

Сведения одной метеостанции не описывают погоду всего очага, но могут служить опорными данными для понимания происходящих в очаге процессов, так как изменения погоды в регионе происходят практически синхронно по всей площади очага. На рис. 1 приведены графики изменения величины атмосферного давления в ноябре и среднемесячной температуры воздуха в июле для трех метеостанций региона: «Шаджатмаз», «Клухорский перевал» и «Кисловодск».

Коэффициенты корреляции Спирмена составляют 0,74–0,85 для величины атмосферного давления и 0,90–0,92 для среднемесячных температур.

Расчеты проводились с использованием модели на основе непараметрической последовательной статистической процедуры распознавания (НПСР), подробно описанной в [4], для выявления информативности и определения оптимальных и пессимальных диапазонов потенциальных предикторов относительно эпизоотической активности.

Фактор считается информативным, если он обнаруживает статистически значимую степень различия распределений при двух дифференцируемых состояниях объекта исследования [4].

Информативность фактора выражается в безразмерных числовых значениях, которые тем выше, чем фактор более информативен.

Математически обработанный результат соотношения вероятностей, при которых, при определенном количественном значении фактора, эпизоотия регистрируется или не регистрируется, выражается безразмерной величиной – диагностическим коэффициентом, положительным или отрицательным соответственно. Количественные значения факторов исследуются не в абсолютных значениях, а в диапазонах [5]. Модель модифицирована В.М. Дубянским: диапазоны значений предикторов разбиваются по правилу Фридмана – Диакониса [6].

Благоприятными считались диапазоны с положительным диагностическим коэффициентом, неблагоприятными – с отрицательным. Это означает, что при наибольшей вероятности регистрации эпизоотических участков количественные значения потенциальных предикторов находились в пределах благоприятных диапазонов, а при малой вероятности регистрации эпизоотических участков – в пределах неблагоприятных диапазонов.

Временные ряды количественных значений погодных показателей делились пополам: с 1987 по 2003 г. (первый период) и с 2004 по 2020 г. (второй период). Обе половины ряда сравнивались с использованием критерия Манна – Уилкоксона – Уитни. При достоверных различиях медианы рядов считалось, что с 2004 г. количество неблагоприятных значений по каждому потенциальному предиктору достоверно увеличилось либо уменьшилось.

Случай, если медиана второго периода попадает в неблагоприятный диапазон, означает, что больше половины периода наблюдались количественные

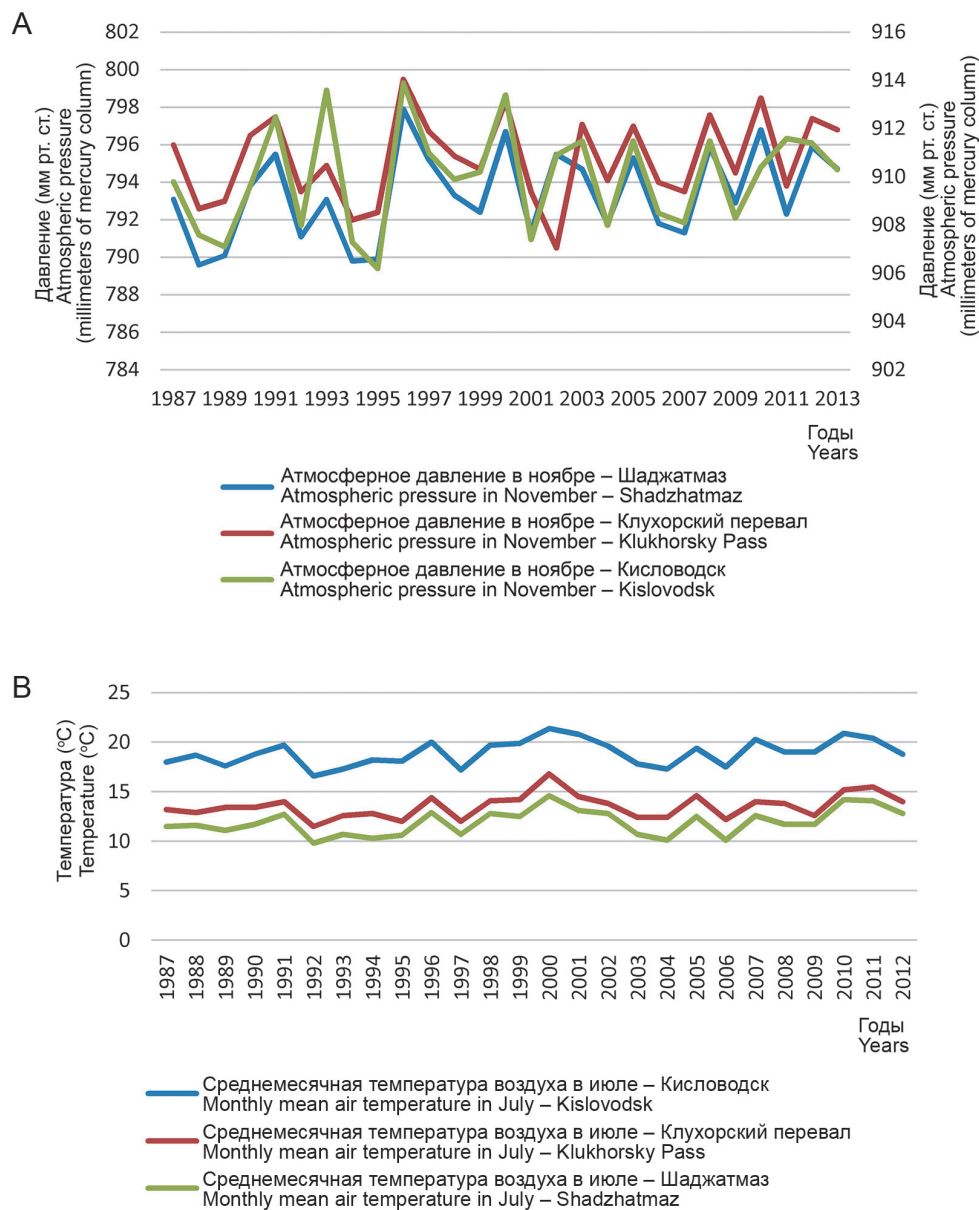


Рис. 1. Изменения величины атмосферного давления в ноябре (А) и среднемесячной температуры воздуха в июле (В) по сведениям метеостанций в районе Центрально-Кавказского высокогорного природного очага чумы

Fig. 1. Changes in atmospheric pressure in November (A) and average monthly air temperature in July (B) according to data from meteorological stations in the Central-Caucasian high mountain natural plague focus area

значения погодного показателя, неблагоприятные для регистрации эпизоотий.

Сравнение количества благоприятных и неблагоприятных диапазонов по годам осуществлялось следующим образом: годы, в которые показатель имел значение, входившее в благоприятный диапазон, обозначались единицей, остальные – нулем. Сумма неблагоприятных диапазонов по годам подсчитывалась как для всех показателей, имеющих достоверные различия между периодами, так и для показателей, не имеющих достоверных различий.

Сдвиг внутри благоприятного диапазона к пределу толерантности [6] считался по величине диагностического коэффициента: чем меньше коэффициент, тем ближе к пределу толерантности находится значение погодного показателя. Отрицательный диагностический коэффициент означал выход количественного значения погодного показателя за пределы толерантности.

Корреляция Спирмена использована для выявления синхронизации по годам между рядами данных. Критерий Манна – Вилкоксона – Уитни использован для определения достоверности различий рядов данных. Для расчетов статистик использована библиотека Python scipy.stat.

Результаты и обсуждение

Использование НПСР показало, что информативными относительно эпизоотической активности очага являются 22 погодных показателя из 72 изученных. Эти показатели выбраны для основных расчетов.

Оптимальные и пессимальные диапазоны значений погодных показателей представлены в табл. 1.

Показатели в табл. 1 расположены в порядке убывания информативности. Фактически благоприятные диапазоны погодных показателей очерчивают

Таблица 1 / Table 1

Оптимальные и пессимальные для регистрации эпизоотий чумы диапазоны погодных показателей и статистический уровень значимости различий их количества в разные периоды времени
Optimal and pessimal ranges of weather factors for the registration of plague epizootics and the statistical significance of differences in their number during different time periods

№	Наименование фактора и уровень значимости различий (при наличии) между первым и вторым периодами (в скобках) Name of the factor and the level of significance of differences (if any) between the first and second periods (in parentheses)	Благоприятный Favorable		Неблагоприятный Unfavorable		Информативность Informative value
		от/from	до/to	от/from	до/to	
1	Минимальная температура воздуха в мае, °C (0,02) Minimum air temperature in May, °C (0.02)	–9,98	–3,93	–3,94	4,16	1,9
2	Относительная влажность воздуха в апреле, % Relative air humidity in April, %	74,5	95,38	57,78	74,49	1,55
3	Среднемесячная температура воздуха в июле, °C (0,02) Average monthly air temperature in July, °C (0.02)	9,00	11,40	11,41	16,21	1,26
4	Атмосферное давление в ноябре, мм рт. ст. Atmospheric pressure in November, mm Hg	788,2	792,37	792,38	800,69	1,09
5	Атмосферное давление в августе, мм рт. ст. (0,009) Atmospheric pressure in August, mm Hg (0.009)	794,23	796,50	796,51	799,34	1,05
6	Относительная влажность воздуха в ноябре, % (0,001) Relative air humidity in November, % (0.001)	62,33	79,87	33,10	62,32	0,97
7	Атмосферное давление в декабре, мм рт. ст. (0,006) Atmospheric pressure in December, mm Hg (0.006)	784,93	791,70	791,71	797,12	0,93
8	Минимальная температура воздуха в декабре, °C Minimum air temperature in December, °C	–23,13	–18,30	–18,31	–2,67	0,91
9	Среднемесячная температура воздуха в октябре, °C Average monthly air temperature in October, °C	2,60	7,00	0,38 7,01	2,59 10,31	0,91
10	Минимальная температура воздуха в июне, °C (0,003) Minimum air temperature in June, °C (0.003)	–5,05	1,10	1,11	8,79	0,86
11	Среднемесячная температура воздуха в декабре, °C (0,03) Average monthly air temperature in December, °C (0.03)	–12,44	–2,65	–2,66	5,16	0,84
12	Среднемесячная температура воздуха в июне, °C (0,02) Average monthly air temperature in June, °C (0.02)	6,25	10,00	5,55 10,01	6,24 14,34	0,80
13	Сумма осадков в июне, мм Precipitation sum in June, mm	0	119,70	119,71	253,37	0,75
14	Сумма осадков в ноябре, мм Total precipitation in November, mm	30,30	60,00	0,00	30,29	0,75
15	Минимальная температура воздуха в ноябре, °C Minimum air temperature in November, °C	–23,91	–14,13	–14,12	0,5	0,73
16	Относительная влажность воздуха в марте, % Relative air humidity in March, %	69,50	85,37	56,80	69,49	0,70
17	Минимальная температура воздуха в октябре, °C (0,01) Minimum air temperature in October, °C (0.01)	–18,73	–8,30	–8,29	–6,32	0,68
18	Относительная влажность воздуха в январе, % (0,03) Relative air humidity in January, % (0.03)	62,5	80,04	44,94	62,49	0,67
19	Сумма осадков в мае, мм (0,04) Precipitation sum in May, mm (0.04)	18,05	95,20	95,21	198,02	0,66
20	Минимальная температура воздуха в феврале, °C Minimum air temperature in February, °C	–26,23	–15,20	–28,44 –15,19	–26,22 –8,59	0,62
21	Максимальная температура воздуха в декабре, °C (0,03) Maximum air temperature in December, °C (0.03)	2,37	12,00	12,01	19,20	0,62
22	Атмосферное давление в сентябре, мм рт. ст. Atmospheric pressure in September, mm Hg	792,70	797,23	790,41 797,24	792,69 801,78	0,56

реализованную экологическую нишу Хатчинсона для эпизоотических участков по 22 измерениям [7]. Границы диапазонов – границы толерантности паразитарной системы очага к количественным значениям конкретных погодных показателей [8].

Из 22 информативных показателей 12 имеют значимые различия между первым и вторым периодами, то есть количественных значений этих показателей, которые попадают в неблагоприятные диапазоны, достоверно больше во втором периоде.

Суммарная информативность этих показателей на 30 % больше, чем у показателей, не имеющих таких различий (11,24 против 7,82). Изменения медианных значений этих показателей представлены в табл. 2.

Распределение сумм случаев значений информативных погодных показателей, выходящих за пределы толерантности паразитарной системы очага, и эпизоотическая активность очага по годам представлены на рис. 2.

Ежегодное количество погодных показателей с медианными значениями, выходящими за пределы толерантности, различно. Наибольшее их количество (16) отмечено в 2020 г.

Для сравнения проверены разности медиан информативных погодных показателей, не имеющих достоверной разницы медианных значений между первым и вторым периодами:

- относительная влажность воздуха в апреле и марте уменьшилась на 2 %;
- минимальная температура воздуха в декабре увеличилась на 1 °С, в ноябре – на 0,1 °С, в феврале – на 4 °С;
- сумма осадков в июне увеличилась на 35,5 мм, в ноябре практически не изменилась;
- атмосферное давление в сентябре увеличилось на 1,2 мм рт. ст.;
- среднемесячная температура воздуха в октябре увеличилась на 1 °С;

- максимальная температура воздуха в декабре увеличилась на 1 °С.

Анализ остальных 50 погодных показателей выявил, что во втором периоде повысились медианы минимальной и максимальной температуры воздуха, за исключением ноября, средней температуры воздуха, за исключением апреля, величины атмосферного давления, за исключением февраля и марта. Относительная влажность воздуха, за исключением мая, июня, июля и сентября, понизилась. Ежемесячная сумма осадков, за исключением февраля, августа и ноября, увеличилась.

Результаты исследования показали, что глобальные климатические изменения оказывают значительное влияние на изученные погодно-климатические условия. По 11 показателям, приведенным в табл. 2, медианные значения вышли за пределы толерантности. Эти же показатели наиболее важны для экосистемы очага (из исследованных).

Наибольшие изменения регистрируются для температуры, которая устойчиво растет. Увеличивается сумма осадков, а влажность, наоборот, уменьшается. Аналогичные тренды наблюдаются в другие месяцы для тех же погодных показателей, не имеющих достоверных различий между периодами и неинформативных.

Обратная зависимость между эпизоотической активностью и суммой случаев количественных зна-

Таблица 2 / Table 2

Изменение медианных значений информативных погодных показателей в первом и втором периодах

Changes in median values of informative weather indicators in the first and second periods

Наименование показателя Name of the factor	1-й период 1 st period	2-й период 2 nd period	Абсолютная величина изменения Absolute magnitude of change	Выходит или не выходит за предел толерантности во втором периоде (да/нет) Transcends or does not go beyond the tolerance limit in the second period (yes/no)
Минимальная температура воздуха в мае, °С Minimum air temperature in May, °C	–4,5	–1,3	3,2	да yes
Минимальная температура воздуха в июне, °С Minimum air temperature in June, °C	0,4	2,6	2,2	да yes
Минимальная температура воздуха в октябре, °С Minimum air temperature in October, °C	–7,8	–6,2	1,6	да yes
Среднемесячная температура воздуха в июле, °С Average monthly air temperature in July, °C	11,6	12,6	1,0	да yes
Среднемесячная температура воздуха в декабре, °С Average monthly air temperature in December, °C	–3,1	–2,0	1,1	да yes
Среднемесячная температура воздуха в июне, °С Average monthly air temperature in June, °C	8,8	10,2	1,4	да yes
Атмосферное давление в августе, мм рт. ст. Atmospheric pressure in August, mm Hg	796,1	796,7	0,6	да yes
Атмосферное давление в декабре, мм рт. ст. Atmospheric pressure in December, mm Hg	789,7	792,3	2,6	да yes
Относительная влажность воздуха в январе, % Relative air humidity in January, %	67	61	6	да yes
Сумма осадков в мае, мм Precipitation sum in May, mm	85	106,2	21,2	да yes
Максимальная температура воздуха в декабре, °С Maximum air temperature in December, °C	8,8	10,2	1,4	нет not

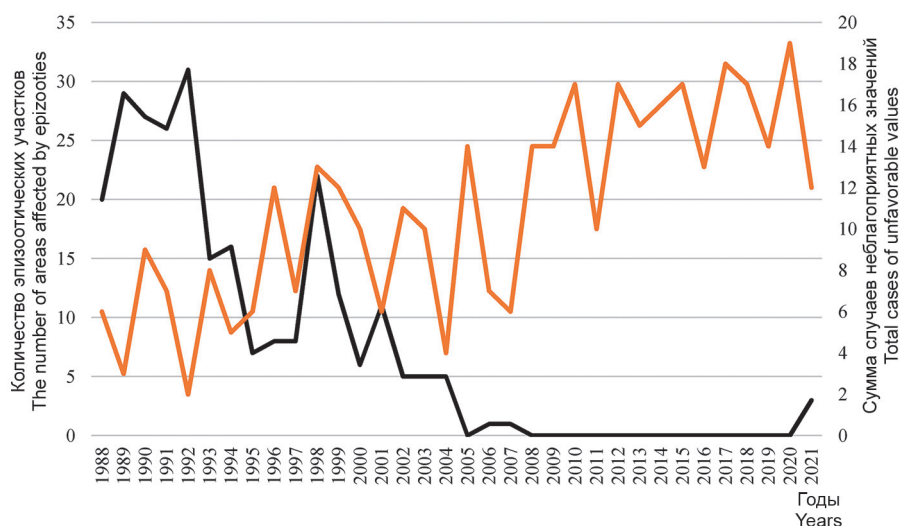


Рис. 2. Эпизоотическая активность Центрально-Кавказского высокогорного природного очага чумы в 1988–2021 гг. и распределение сумм случаев значений информативных погодных показателей, выходящих за пределы толерантности

Fig. 2. Epizootic activity of the Central-Caucasian high mountain natural plague focus in 1988–2021 and distribution of case sums of informative weather indicators reaching beyond tolerance range

чений информативных погодных показателей, как имеющих, так и не имеющих достоверной разницы между первым и вторым периодами и выходящих за пределы толерантности, подтверждается значимой обратной корреляцией Спирмена ($R = -0,74$; $p < 0,001$).

Рис. 2 демонстрирует, что при высокой эпизоотической активности значения погодных показателей не выходили в основном за пределы толерантности. До 2007 г. (то есть за 20 лет) отмечалось только шесть случаев, когда сумма случаев значений информативных погодных показателей, выходящих за пределы толерантности, равнялась 10 или превышала это число. Ситуация начала заметно меняться после 2008 г. Сумма случаев неблагоприятных значений на этом отрезке времени постоянно равнялась 10 и более. То есть с 2008 г. (в течение 14 лет) – в межэпизоотический период – информативные погодные показатели гораздо чаще имели значения, выходявшие за пределы толерантности экосистемы очага, чем в период до 2008 г., когда эпизоотии регистрировались почти ежегодно.

Для каждого года подсчитано количество неблагоприятных диапазонов и суммировано по периодам. Суммарное соотношение количества вхождений информативных погодных показателей, имеющих достоверные различия между периодами, в благоприятные диапазоны равно 51, в неблагоприятные – 111, соотношение практически 1:2.

Суммарное соотношение количества неблагоприятных диапазонов информативных погодных показателей, не имеющих достоверных различий между периодами, составляет 1:1,4.

Такая же тенденция отмечена в основном и для остальных погодных показателей.

Таким образом, хорошо прослеживается тенденция на выход погодных показателей за пределы толерантности паразитарной системы очага.

С начала межэпизоотического периода зарегистрирован только один случай, когда уменьшение сумм случаев значений информативных погодных

показателей, выходящих за пределы толерантности, с 19 до 12 совпало с увеличением эпизоотической активности очага, – в 2021 г. Даже в 2011 г., когда количество подобных показателей было всего 10, эпизоотий чумы не зарегистрировано.

Возможно, это связано с постепенной адаптацией экосистемы очага к изменению климата. В 2011 г. такой адаптации еще не было, а к 2021 г. сравнительно резкое уменьшение неблагоприятных погодных показателей отозвалось увеличением эпизоотической активности очага.

Конечно же, нужно учитывать, что существуют и другие неучтенные показатели, влияющие на эпизоотическую активность.

Результаты исследования показали, что глобальные климатические изменения оказывают значительное влияние на изученные погодно-климатические условия Центрально-Кавказского высокогорного природного очага чумы. Большинство изученных информативных погодных факторов, связанных с эпизоотической активностью, в последние годы сместились в неблагоприятные диапазоны, выходящие за пределы толерантности экосистемы очага. Наблюдаются устойчивый рост температуры воздуха, увеличение суммы осадков и снижение влажности. Эти изменения неблагоприятно сказываются на эпизоотической активности очага, приводя к снижению числа регистрируемых эпизоотий, что подтверждает мнение Н.В. Попова и соавт. [2].

Вероятно, происходит постепенная адаптация экосистемы очага к изменению климата, тем более что очаг относится к тому типу природных очагов, в которых эпизоотическая активность в значительной степени определяется биотическими факторами [9], которые могут быть достаточно пластичны. Увеличение пределов толерантности может способствовать тому, что эпизоотическая активность очага будет регистрироваться спорадически, при некотором улучшении погодно-климатических условий.

Полученные результаты важны для понимания причин снижения активности очага. Сведения о тен-

денции климатических изменений могут быть включены в модели для долгосрочного прогнозирования активности очага и эпидемиологической ситуации, что необходимо для повышения эффективности эпиднадзора на этой 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. Куличенко А.Н., Дубянский В.М., редакторы. Центральнo-Кавказский высокогорный очаг чумы. Эпизоотология, эпидемиология, микробиология возбудителя. Ставрополь: Принт; 2022. 208 с.
2. Попов Н.В., Безсмертный В.Е., Удовиков А.И., Кузнецов А.А., Слудский А.А., Матросов А.Н., Князева Т.В., Федоров Ю.М., Попов В.П., Гражданов А.К., Аязбаев Т.З., Яковлев С.А., Караваева Т.Б., Кутырев В.В. Влияние современного изменения климата на состояние природных очагов чумы России и других стран СНГ. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013; (3):23–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2013-3-23-28.
3. Каримова Т.Ю., Неронов В.М. Природные очаги чумы Палеарктики. М.: Наука; 2007. 199 с.
4. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина; 1978. 296 с.
5. Дубянский М.А., Кенжебаев А., Степанов В.М., Асенов Г.А., Дубянская Л.Д. Прогнозирование эпизоотической активности чумы в Приаралье и Кызылкумах. Нукус: Каракалпакстан; 1992. 240 с.
6. Freedman D., Diaconis, P. On the histogram as a density estimator: L_2 theory. *Zeit. Wahr. Ver. Geb.* 1981; 57:453–76.
7. Begon M., Townsend C.R., Harper J.L. Ecology. From Individuals to Ecosystems. 4th ed. Malden: Blackwell Publishing; 2006. 752 p.
8. Одум Ю. Экология: в 2 т. М.: Мир; 1986. Т. 2. 376 с.
9. 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. Kulichenko A.N., Dubyansky V.M., editors. [Central-Caucasian High Mountain Natural Plague Focus. Epizootiology, Epidemiology, and Microbiology of the Pathogen]. Stavropol: "Print"; 2022. 208 p.
2. Popov N.V., Bezsmertny V.E., Udovikov A.I., Kuznetsov A.A., Sludsky A.A., Matrosov A.N., Knyazeva T.V., Fedorov Yu.M., Popov V.P., Grazhdanov A.K., Ayazbaev T.Z., Yakovlev S.A., Karavaeva T.B., Kutyrev V.V. [Impact of the present-day climate changes on the natural plague foci condition, situated in the territory of the Russian Federation and other CIS countries]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2013; (3):23–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2013-3-23-28.
3. Karimova T.Yu., Neronov V.M. [Natural Foci of Plague in the Palearctic]. Moscow: "Nauka"; 2007. 199 p.
4. Gubler E.V. [Computational Methods of Analysis and Recognition of Pathological Processes]. Leningrad: "Medicine"; 1978. 296 p.
5. Dubyansky M.A., Kenzhebaev A., Stepanov V.M., Asenov G.A., Dubyanskaya L.D. [Prediction of Plague Epizootic Activity in the Aral Sea Region and Kyzyl Kum]. Nukus: "Karakalpakstan"; 1992. 240 p.
6. Freedman D., Diaconis, P. On the histogram as a density estimator: L_2 theory. *Zeit. Wahr. Ver. Geb.* 1981; 57:453–76.
7. Begon M., Townsend C.R., Harper J.L. Ecology. From Individuals to Ecosystems. 4th ed. Malden: Blackwell Publishing; 2006. 752 p.
8. Odum Yu. [Ecology. In 2 Vol.]. Moscow: "Mir"; 1986. Vol. 2. 376 p.
9. Dubyansky V.M., Khalidov A.Kh. [Ecological-epizootiological 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:

Dubyansky V.M., Gerasimenko E.V., Kotenev E.S. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Об авторах:

Дубянский В.М., Герасименко Е.В., Котенев Е.С. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-86-94

УДК 579:579.841.95

В.В. Евсеева¹, Г.М. Титарева¹, И.В. Бахтеева¹, Т.Б. Кравченко¹, А.И. Борзилов¹, Т.И. Комбарова¹,
Р.И. Миронова¹, Н.Ю. Красавина², Г.Х. Базарова², Е.Н. Рождественский², В.С. Тимофеев¹

Сравнительная жизнеспособность *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* и subsp. *holarctica* в условиях *in vivo* и *in vitro*

¹ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», п. Оболенск, Российская Федерация;

²ФКУЗ «Алтайская противочумная станция», Горно-Алтайск, Российская Федерация

Цель работы – сравнение способности к выживанию вирулентных штаммов эндемичных для России голарктического и среднеазиатского подвидов туляремийного микроба в водной среде и в условиях организма животного. **Материалы и методы.** Использовали 11 вирулентных штаммов различных подвидов из Государственной коллекции «ГКПМ-Оболенск». Для оценки выживаемости бактериальные клетки исследуемых штаммов в концентрации $5 \cdot 10^6$ КОЕ/мл инкубировали в течение 5 недель в автоклавированной водопроводной воде. Жизнеспособность бактериальных клеток *Francisella tularensis* определяли непосредственно перед экспериментом и далее еженедельно методом высева на плотную питательную среду. Для сравнения штаммов подвидов *holarctica* и *mediasiatica* по выживаемости *in vivo* смесь штаммов трижды пассировалась через мышей с подсчетом соотношения колоний каждого штамма в селезенке при каждом пассаже. Дифференциацию колоний проводили, оценивая длину VNTR-локуса Ft-M20 методом ПЦР с последующим гель-электрофорезом. **Результаты и обсуждение.** Подвид *mediasiatica* показал достоверно меньшую способность к выживанию в воде по сравнению с подвидом *holarctica*. В то же время анализ результатов высевов после сочетанного заражения мышей штаммами голарктического и среднеазиатского подвидов свидетельствует, что подвид *mediasiatica* размножается в организме хозяина более эффективно, чем подвид *holarctica*.

Ключевые слова: *Francisella tularensis*, subsp. *mediasiatica*, водные экосистемы, жизнеспособность бактерий.

Корреспондирующий автор: Тимофеев Виталий Сергеевич, e-mail: timofeev_vitalii@mail.ru.

Для цитирования: Евсеева В.В., Титарева Г.М., Бахтеева И.В., Кравченко Т.Б., Борзилов А.И., Комбарова Т.И., Миронова Р.И., Красавина Н.Ю., Базарова Г.Х., Рождественский Е.Н., Тимофеев В.С. Сравнительная жизнеспособность *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* и subsp. *holarctica* в условиях *in vivo* и *in vitro*. Проблемы особо опасных инфекций. 2025; 2:86–94. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-86-94

Поступила 05.11.2024. Отправлена на доработку 17.12.2024. Принята к публикации 21.04.2025.

V.V. Evseeva¹, G.M. Titareva¹, I.V. Bakhteeva¹, T.B. Kravchenko¹, A.I. Borzilov¹, T.I. Kombarova¹,
R.I. Mironova¹, N.Yu. Krasavina², G.Kh. Bazarova², E.N. Rozhdestvensky², V.S. Timofeev¹

Comparative Viability of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* and subsp. *holarctica* under *in vivo* and *in vitro* Conditions

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

²Altai Plague Control Station, Gorno-Altai, Russian Federation

Abstract. The aim of the work was to compare the survival ability of virulent strains of tularemia microbe, *mediasiatica* and *holarctica* subspecies, endemic to Russia, in the aquatic environment and in the animal organism. **Materials and methods.** 11 virulent strains of various subspecies deposited in the State collection “SCPM-Obolensk” were used in the work. To assess the survival rate, bacterial cells of the studied strains at a concentration of $5 \cdot 10^6$ CFU/ml were incubated for 35 days in autoclaved tap water. The viability of *Francisella tularensis* bacterial cells was determined immediately before the experiment and then weekly by seeding on agar plates. To compare the *holarctica* and *mediasiatica* strains by *in vivo* survival ability during co-infection, the strain mixture was passaged three times through mice, the ratio of colonies of each strain in the spleen being calculated at each passage. Colony differentiation was performed by assessing the length of the Ft-M20 VNTR locus using PCR and subsequent gel electrophoresis. **Results and discussion.** Subsp. *mediasiatica* shows significantly lower ability to survive in water compared to subsp. *holarctica*. At the same time, analysis of the results of seeding after co-infection of mice with strains belonging to the two subspecies indicates that subsp. *mediasiatica* reproduces in the host organism more effectively than subsp. *holarctica*.

Key words: *Francisella tularensis*, subsp. *mediasiatica*, aquatic ecosystems, bacterial viability.

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

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

Bioethics: Experiments using laboratory animals were carried out in accordance with international legislation (Guidelines and rules of the European Union for the treatment, care and protection of laboratory animals) and approved by the Bioethics Committee of the Federal Budgetary Institution of Science “State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology” of the Rospotrebnadzor (veterinary protocol dated 20 Aug 2024 No. VP-2024/2A).

Corresponding author: Vitaly S. Timofeev, e-mail: timofeev_vitalii@mail.ru.

Citation: Evseeva V.V., Titareva G.M., Bakhteeva I.V., Kravchenko T.B., Borzilov A.I., Kombarova T.I., Mironova R.I., Krasavina N.Yu., Bazarova G.Kh., Rozhdestvensky E.N., Timofeev V.S. Comparative Viability of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* and subsp. *holarctica* under *in vivo* and *in vitro* Conditions. Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2025; 2:86–94. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-86-94

Received 05.11.2024. Revised 17.12.2024. Accepted 21.04.2025.

Evseeva V.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0383-4698>
Titareva G.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9478-5563>
Bakhteeva I.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6897-3613>
Kravchenko T.B., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4681-1787>
Borzilov A.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6309-7645>
Kombarova T.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1959-1739>

Mironova R.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8318-4156>
Krasavina N.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9329-2648>
Bazarova G.Kh., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4064-0155>
Rozhdestvensky E.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6005-3783>
Timofeev V.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9501-1380>

Небольшая грамотрицательная аэробная коккобацилла *Francisella tularensis* способна инфицировать более 250 видов млекопитающих, вызывая у них туляремию. Туляремия представляет собой природно-очаговую зоонозную инфекцию, характеризующуюся лихорадкой, интоксикацией и клиническими проявлениями в зависимости от механизма заражения [СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней (утверждены 01.09.2021)]. Таксономически *F. tularensis* – довольно полиморфный вид. Он разделяется как минимум на три подвида: *tularensis*, *holarctica* и *mediasiatica*, – которые, в свою очередь, разделяются на несколько внутривидовых групп, отличающихся по ареалу распространения и/или эпидемической значимости [1]. В качестве четвертого подвида в отечественной литературе рассматривают близкородственный вид *F. novicida*, обозначая его в этом случае как *F. tularensis* subsp. *novicida* [1–4].

Из несомненно принадлежащих к виду *F. tularensis* подвидам наиболее изучены эпидемически значимые подвиды *tularensis* и *holarctica*. *F. tularensis* subsp. *tularensis* (он же тип А) – это наиболее патогенный для человека подвид. Он распространен в Северной Америке. Несмотря на выделение нескольких штаммов этого подвида в Европе, они, по-видимому, не эндемичны и занесены из Северной Америки [5].

Подвид *holarctica* (он же тип В) широко распространен по всему Северному полушарию, хотя недавно обнаружен и в Южном [6].

Ареал распространения подвида *mediasiatica* ограничен двумя регионами – Средней Азией и Алтаем – и включает отдельные районы Красноярского края. На основе данных молекулярного типирования subsp. *mediasiatica* делится на три подгруппы: МI, распространенную в Средней Азии, МII, циркулирующую на Алтае и в Сибири, и МIII, представленную на данный момент одним штаммом, выделенным в Каракалпакии (Республика Узбекистан) [7, 8].

Вирулентные свойства последнего подвида неоднозначны: несмотря на высокую вирулентность для лабораторных животных (в том числе вакцинированных) при инъекционном заражении, неизвестны подтвержденные случаи туляремии у людей, вызванной штаммами этого подвида. Большинство штаммов обычно выделялось из клещей *Haemaphysalis concinna*, *Dermacentor silvarum* и *Ixodes persulcatus*, случаи выделения этих штаммов от диких животных и из проб окружающей среды более редки. Мы непосредственно сталкивались только с одним таким случаем: в 2022 г. из пробы ила, отобранной в

Майминском районе Республики Алтай, в бактериологической лаборатории ФКУЗ «Алтайская ПЧС» был выделен штамм A281 *F. tularensis* subsp. *mediasiatica*. Также в последние годы публиковались данные ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» о выделении в период с 2015 по 2021 г. штаммов туляремийного микроба как от эктопаразитов, так и из воды и объектов окружающей среды, из которых от 75 до 90 % (по данным из разных источников) принадлежали среднеазиатскому подвиду [9, 10]. Выделение штаммов среднеазиатского подвида из воды и ила интересно с точки зрения экологии туляремийного микроба. Общеизвестно, что этот микроорганизм способен довольно долго сохранять жизнеспособность в водных экосистемах, а туляремийная инфекция легко распространяется водным путем [11–13]. Но, несмотря на более чем 100 лет исследований, о конкретных механизмах этой устойчивости мало что известно [14]. Публиковались данные об устойчивости туляремийного микроба в воде и водных отложениях в течение по крайней мере 16 месяцев [15]. Среди гипотез о механизмах выживания *F. tularensis* в природе вне хозяина – предположение о возможности возникновения симбиотических или паразитических взаимодействий с простейшими [16] и членистоногими [17]. Также была выдвинута гипотеза, что *F. tularensis* образует биопленки, которые могут повышать выживаемость в водной среде [18], что соответствует образу жизни многих других бактерий. В лабораторных исследованиях, проведенных в богатой питательной среде и при температуре, близкой к температуре тела, были выделены изоляты *F. novicida*, *F. philomiragia*, *F. tularensis* subsp. *holarctica* и *F. tularensis* subsp. *tularensis*, которые образовывали биопленки *in vitro* [19, 20]. Однако последующие исследования оспорили эту гипотезу и продемонстрировали, что долгосрочное выживание в этих условиях патогенных штаммов *F. tularensis*, по-видимому, не зависит от формирования биопленки [21]. Публиковались данные о том, что более низкие температуры воды и содержание хлорида натрия около 1–2 % более благоприятны для повышения выживаемости *F. tularensis*. Так, холодная вода, загрязненная тушами или экскрементами инфицированных животных, остается инфицированной в течение 10 недель [22].

Однако все эти исследования касались в большей степени подвида *holarctica* и в гораздо меньшей степени – подвида *tularensis*. Вопросы сохранения жизнеспособности подвида *mediasiatica* как в естественной водной среде (или в условиях, ее имитирующих), так и в условиях организма млекопитающих до сих пор не изучались. Таким образом, целью

работы является сравнение способности к выживанию эндемичных для России подвидов *holarctica* и *mediasiatica* в водной среде и в условиях организма животного.

Материалы и методы

Бактериальные штаммы. В работе использовали 11 вирулентных штаммов различных подвидов из Государственной коллекции «ГКПМ-Оболensk» (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболensk, Россия): три природных штамма подвида *holarctica*, выделенных в различных районах России, семь штаммов подвида *mediasiatica*, выделенных в Средней Азии и на территории Сибири и Алтая, а также один штамм подвида *tularensis* (Schu), использованный нами в качестве контрольного по аналогии с публикацией I. Golovliov et al. [21]. Штаммы перечислены в табл. 1.

Условия культивирования. Штаммы *F. tularensis* выращивали при температуре 37 °C на плотной питательной среде для культивирования туляремиального микроба FT-агар (ФБУН ГНЦ ПМБ, Оболensk, Россия).

Оценка жизнеспособности разных подвидов *F. tularensis* в воде. Бактериальные клетки исследуемых штаммов вносили в колбы со стерильной водопроводной водой до конечной концентра-

ции 5·10⁶ КОЕ/мл. Далее колбы инкубировали при 22 °C и в холодильнике при 4 °C. Z.L. Berrada и S.R. Telford [22] использовали в своих исследованиях по выживанию *F. tularensis* в различных образцах воды сроки от 32 до 42 дней, мы наблюдали за жизнеспособностью *F. tularensis* в течение 35 суток. Выбранные температуры использованы как соответствующие зимним и летним колебаниям температуры воды в пресных водоемах. Жизнеспособность бактериальных клеток *F. tularensis* определяли непосредственно перед экспериментом и далее еженедельно методом посева на плотную питательную среду.

Экспериментальные животные. В качестве модельных животных использовали аутбредных мышей Swiss Webster (самцы/самки, 28–32 г), выращенных в питомнике ФБУН ГНЦ ПМБ. Эксперименты с использованием лабораторных животных проводились в соответствии с международным законодательством (Руководящими принципами и правилами Европейского союза по обращению, уходу и защите лабораторных животных, <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>) и одобрены Комитетом по биоэтике ФБУН ГНЦ ПМБ (ветеринарный протокол от 20.08.2024 № ВП-2024/2А). Мыши имели свободный доступ к воде и корму (ООО «Лабораторкорм», Москва, Россия). Животных размещали в поликарбонатных клетках (Lab Products Inc., США). Для экс-

Таблица 1 / Table 1

Штаммы, использованные в исследованиях
Strains used for the study

Подвид Subspecies	Штамм Strain	Год выделения Year of isolation	Место выделения Site of isolation	Источник выделения Source of isolation
<i>holarctica</i>	A1045	2011	Алтайский край Altai Territory	н/д n/d
<i>holarctica</i>	503	1949	Московская обл. Moscow Region	н/д n/d
<i>holarctica</i>	Р-д 464	н/д (n/d)	Ростовская область Rostov Region	н/д n/d
<i>mediasiatica</i>	120	1968	Казахстан Kazakhstan	н/д n/d
<i>mediasiatica</i>	60(B)57A	1960	Узбекистан, Каракалпакия Uzbekistan, Karakalpakia	н/д n/d
<i>mediasiatica</i>	A77	2015	Республика Алтай, Майминский р-н, руч. Бакала Republic of Altai, Maiminsky district, Bakala creek	Клещи <i>H. concinna</i> (дата отлова 27.04.2015) Ticks <i>H. concinna</i> (date of collection 27.04.2015)
<i>mediasiatica</i>	A678	2011	Алтайский край, Первомайский р-н, с. Покровка Altai Territory, Pervomaisky district, Pokrovka village	Клещи <i>I. persulcatus</i> (дата отлова 07.2011) Ticks <i>I. persulcatus</i> (date of collection 07.2011)
<i>mediasiatica</i>	K334	2021	Красноярский край, Каратузский р-н, Западно-Саянская горно-таежная зона Krasnoyarsk Territory, Karatuzsky district, West Sayan mountain-taiga zone	Клещи <i>I. persulcatus</i> , <i>H. concinna</i> Ticks <i>I. persulcatus</i> , <i>H. concinna</i>
<i>mediasiatica</i>	A281	2022	Республика Алтай, Майминский р-н, урочище Аткунов Лог Altai Republic, Maiminsky district, Atkunov Log tract	Ил Sludge
<i>mediasiatica</i>	A554	2011	Алтайский край, Ельцовский р-н, с. Мартыново Altai Territory, El'tsovsky district, Martynovo village	Клещи <i>H. concinna</i> (дата отлова 07.2011) Ticks <i>H. concinna</i> (date of collection 07.2011)
<i>tularensis</i>	Schu	н/д n/d	США USA	н/д n/d

Примечание: н/д – нет данных.
Note: n/d – no data.

периментов использовалось минимально необходимое количество животных. Состояние здоровья животных контролировалось не реже двух раз в день. Одобренные протоколы предусматривали научно обоснованные гуманные конечные точки, включая предварительно установленные критерии для эвтаназии умирающих мышей путем вдыхания CO₂.

Инфицирование мышей. Для изучения способности штаммов *F. tularensis* сохраняться и размножаться в органах экспериментальных животных использовали их пассивирование через организм мышей. Заражение мышей (n=3 для каждого штамма в каждом пассаже) проводили подкожно смесью клеток *F. tularensis* двух штаммов – A1045 (subsp. *holarctica*) и A678 (subsp. *mediasiatica*). Первичное соотношение количества клеток *F. tularensis* A1045 : A678 составило 3:1. На пятые сутки после первого заражения мышей подвергали эвтаназии ингаляцией CO₂. Их вскрывали, получали селезенки, пулировали и гомогенизировали в 5 мл ЗФР. Гомогенат использовался для заражения следующей партии мышей (по 0,5 мл подкожно), а также после десятикратного титрования – для посева на плотную питательную среду и определения подвиговой принадлежности колоний. После следующих пассажей животные проявляли тяжелые симптомы инфекции на третьи сутки, поэтому эвтаназия и высеивания из органов проводили в этот срок.

Оценка подвиговой принадлежности колоний, выделенных из селезенки мышей, зараженных смесью штаммов *F. tularensis* A1045 и A678. Дифференциация штаммов A1045 и A678 проводилась на основе полиморфизма длины VNTR-локуса Ft-M20 [23]. У штаммов A1045 и A678 длина локуса составляет 255 и 363 п.н. соответственно [8]. Эту разницу в размерах локуса мы в дальнейшем использовали для дифференциации колоний бактерий, выделенных из селезенки мышей, инфицированных смесью этих штаммов.

Колонии ресуспендировали в воде, получали из суспензии термолизат и определяли длину локуса Ft-M20 в ПЦР. Для амплификации локуса использованы следующие праймеры: последовательность прямого праймера 5'→3' – GCATAACTTTTGAGACAATTGGTGCAGATGATC, последовательность обратного праймера 5'→3' – GACCGCCAGTATATGCTTGACCTTGACTCC. Реакции амплификации фрагментов ДНК проводили с использованием термоциклера T100 (Bio-Rad, США). Реакционная смесь для ПЦР содержала буфер для ДНК-полимеразы, 2,5 мМ MgCl₂, 0,5 мкМ прямого и обратного праймеров, 0,2 мкМ каждого дНТФ и 1 ед. Taq-ДНК-полимеразы, 50–100 нг ДНК. Условия проведения ПЦР: при температуре 95 °С – 3 мин; 30 циклов: при температуре 95 °С – 30 с, при 64 °С – 30 с, при 72 °С – 30 с; при 72 °С – 5 мин. Продукты реакции разделяли электрофорезом в 2 % агарозном геле (Sigma, США) в ТАЕ-буфере (Трис-ацетат 0,04 М, ЭДТА 0,002 М, рН 8,0), с последую-

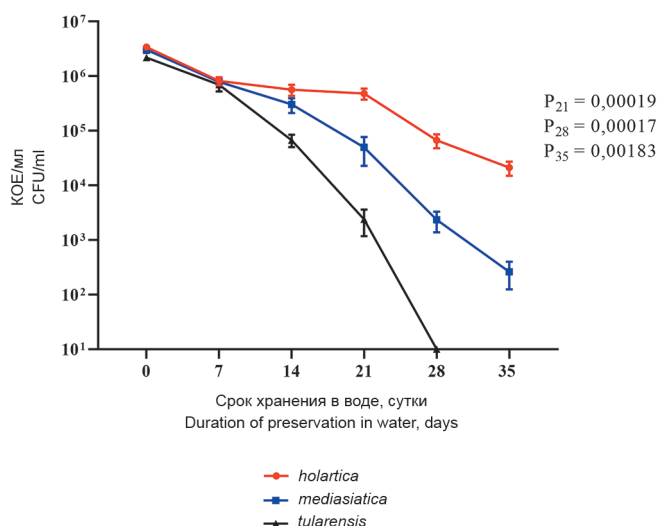
щим окрашиванием бромистым этидием (100 мг/л) [11, 20] и детекцией с использованием трансиллюминатора ECX-15.L при длине волны 365 нм (Vilber Lourmat, Франция).

Статистические методы. Для определения выживаемости в воде проведено два эксперимента. В каждом эксперименте каждый штамм использовался в трех повторах (в трех отдельных пробирках). Данные рассчитывались суммарно по подвидам и представлены в виде КОЕ/мл ± стандартная ошибка среднего значения (standard error of the mean – SEM). Среднее КОЕ/мл и ошибка средней для подвида *tularensis* рассчитывались с учетом трех повторов для каждой пробы. Все статистические расчеты и оценку достоверности различий (P) проводили с помощью программы GraphPad Prism (<https://www.graphpad.com/>).

Результаты и обсуждение

Для определения сравнительной жизнеспособности среднеазиатского и голарктического подвигов *in vitro* (в воде) мы использовали выборку, включающую три штамма подвида *holarctica* и семь штаммов подвида *mediasiatica*. Для того чтобы не оставить без внимания третий подвид, мы добавили в выборку один типовой для подвида *tularensis* (*nearctica*) штамм Shcu. Эксперименты проводили параллельно при двух температурных режимах: 22 и 4 °С. Однако серию опытов, проводимых при 22 °С, пришлось прекратить, так как уже на первой точке измерения (7 дней) высевались только отдельные колонии подвигов *mediasiatica* и *tularensis*, а ко второй (14 дней) погибали все исследуемые штаммы. Таким образом, данные, полученные при этой температуре, были не вполне показательными и удобными для интерпретации. Объединенные данные двух независимых экспериментов, проведенных в трех повторах по выживаемости при 4 °С, приведены на рисунке. Как видно из рисунка, наибольшую устойчивость показали штаммы подвида *holarctica*: количество жизнеспособных клеток через 28 и 35 суток уменьшалось на два порядка – с $5 \cdot 10^6$ КОЕ/мл до $(6,7 \cdot 10^4 \pm 1,9 \cdot 10^4)$ и $(2,1 \cdot 10^4 \pm 6,2 \cdot 10^3)$ КОЕ/мл соответственно. В отличие от штаммов голарктического подвида, штамм Schu подвида *tularensis* показал наиболее низкую выживаемость: уже на 14-е сутки жизнеспособность падала до $(6,7 \cdot 10^4 \pm 1,7 \cdot 10^4)$ КОЕ/мл, к 21-му дню – до $(3,6 \cdot 10^3 \pm 4 \cdot 10^2)$ КОЕ/мл, а к 28-м суткам отмечались единичные жизнеспособные клетки.

Штаммы подвида *mediasiatica* занимали срединное положение: к 21-м суткам жизнеспособность снижалась до $(2,3 \cdot 10^4 \pm 2,7 \cdot 10^4)$ КОЕ/мл, к 28-м суткам – до $(2,4 \cdot 10^3 \pm 9,7 \cdot 10^2)$ КОЕ/мл, а к 35-м суткам – до $(2,6 \cdot 10^2 \pm 1,4 \cdot 10^2)$ КОЕ/мл. Различия между штаммами подвигов *holarctica* и *mediasiatica* на 21, 28 и 35-е сутки были статистически достоверны, уровень значимости различий P составлял 0,00018; 0,00017 и 0,00183 соответственно.



Кривые сохранения жизнеспособности при температуре 4 °C штаммов *F. tularensis* разных подвидов. Данные указаны со стандартной ошибкой среднего значения (SEM)

Viability curves at 4 °C for *F. tularensis* strains of different subspecies. Data are presented with standard error of the mean (SEM)

Таким образом, способность штаммов подвидов туляремии микроба к выживанию в воде в экосистемах распределилась от максимальной к минимальной следующим образом: *holarctica* > *mediasiatica* > *tularensis*. К сожалению, использование только одного штамма подвида *tularensis* не позволяет оценить статистическую достоверность такого ранжирования в отношении всего подвида *tularensis* и делает его несколько спекулятивным, однако следует отметить, что наши данные совпадали с результатами I. Golovliov et al. [21], которые продемонстрировали более низкую жизнеспособность штамма Schu по сравнению со штаммами FSC200 и LVS подвида *holarctica* при хранении в воде в виде биопленок.

Более низкая жизнеспособность в воде подвида *mediasiatica* по сравнению с голарктическим подвидом дает основание полагать, что случаи его выделения из воды и ила, скорее всего, являются следствием случайного попадания в воду зараженного животного, а не персистенции штамма непосредственно в воде или иле.

Интересно, что способность к выживанию в воде подвидов туляремии микроба обратно пропорциональна их вирулентности, которая ранжируется как *tularensis* > *mediasiatica* > *holarctica* [24]. Таким образом, подвид *mediasiatica* менее адаптирован для выживания в воде, но более вирулентен, чем подвид *holarctica*. Собственно говоря, это достаточно распространенное явление среди представителей микромира, при котором высокая вирулентность сопровождается ауксотрофностью, когда микроб, превосходно размножаясь в макроорганизме, плохо приспособлен к выживанию во внешней среде.

Большую вирулентность среднеазиатского подвида по отношению к голарктическому мы показали ранее при экспериментальной туляремии у

предварительно вакцинированных мышей [24]. Этот же факт подтверждается опытом работы в Алтайском очаге: при постановке биопробы на мышах время жизни животных, от которых в дальнейшем выделялась культура подвида *holarctica*, составляло около 7 дней, а мыши, от которых в дальнейшем была выделена *F. tularensis* subsp. *mediasiatica*, погибали уже на 3–4-е сутки с более выраженной клинической картиной по сравнению с предыдущей группой биопробных животных.

Во всех наших опытах мы оценивали вирулентность по таким параметрам, как смертность, среднее время жизни и потеря веса при болезни. В настоящем исследовании мы решили дополнить эти данные сравнением вирулентных свойств штаммов среднеазиатского и голарктического подвидов по их способности вытеснять друг друга из организма зараженного животного при его одновременном инфицировании.

Такая комбинированная инфекция представляла собой экспериментальную туляремию аутбредных мышей после подкожного заражения смесью двух штаммов: *F. tularensis* штамма A1045 subsp. *holarctica* и штамма A678 subsp. *mediasiatica*. Для заражения была приготовлена смесь штаммов в расчетных дозах 100 КОЕ/мышь каждого штамма в равных долях, то есть соотношение *holarctica* : *mediasiatica* предполагалось 1:1. Однако контрольный высев из заражающей суспензии, приготовленной с использованием отраслевого стандарта мутности, и определение подвидовой принадлежности колоний показали, что реальное соотношение *holarctica* : *mediasiatica* оказалось ~3:1 (табл. 2). Однако, несмотря на трехкратное преимущество на старте штамма A1045, уже после первого пассажа в гомогенате селезенки превалировал штамм A678. После второго и третьего пассажей преимущество штамма A678 сохранилось, но окончательного вытеснения штамма A1045 мы так и не зарегистрировали (табл. 2).

Всего проведено три пассажа смешанной культуры возбудителя туляремии через организм мышей. После первого пассажа концентрация клеток *F. tularensis* в селезенке составляла от 1 до 5·10⁷ КОЕ/мл гомогената, после второго и третьего пассажей – от 1 до 5·10⁸ КОЕ/мл.

Таким образом, доза заражения мышей первого пассажа составляла 100 КОЕ/мышь, второго и третьего пассажей – около 10⁷ и 10⁸ КОЕ/мышь соответственно. При этом если первичная заражающая культура содержала 23 % клеток среднеазиатского подвида, то в последующих посевах ее доля увеличилась до 80–95 %. Полученные результаты указывают на более эффективное и с большей скоростью размножение в организме хозяина подвида *mediasiatica*, чем подвида *holarctica*.

Резюмируя изложенные в данной работе результаты, мы можем утверждать, что в водной среде *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* сохраняется значительно хуже, чем *F. tularensis* subsp. *holarctica*. Однако в

Таблица 2 / Table 2

Результаты определения подвидовой принадлежности колоний *F. tularensis*, выделенных из селезенки мышей
Results of determining the subspecies apurtenance of *F. tularensis* colonies isolated from mouse spleens

Источник колоний Source of colonies	Количество типированных колоний (среднеазиатского подвида : голарктического подвида) Number of typed colonies (<i>mediasiatica</i> subspecies : <i>holarctica</i> subspecies)	% колоний среднеазиатского подвида % of colonies of <i>mediasiatica</i> subspecies
Исходная заражающая смесь Initial infectious mixture	176 (41:135)	23
Гомогенат селезенки от 1-го пассажа Spleen homogenate from the 1st passage	49 (46:3)	94
Гомогенат селезенки от 2-го пассажа Spleen homogenate from the 2nd passage	16 (13:3)	81
Гомогенат селезенки от 3-го пассажа Spleen homogenate from the 3rd passage	25 (21:4)	84

организме теплокровного хозяина все происходит с точностью до наоборот, что вполне согласуется с более высокой вирулентностью среднеазиатского подвида при экспериментальной туляремии у мышей.

В целом род *Francisella* включает множество видов, распространенных в водных экосистемах и патогенных для морских животных. *F. noatunensis* subsp. *orientalis* и *F. noatunensis* subsp. *noatunensis* широко описаны как тепловодные и холодноводные патогены рыб, ответственные за «франциселлез рыб», но при этом непатогенные для человека [25]. *F. haliotida* может инфицировать моллюсков *Haliotis* (морские ушки) [26], а культура *F. marina* sp. nov. недавно идентифицирована как возбудитель заболевания у лучеперых рыб пятнистых розовых люцианов (*Lutjanus guttatus*) [27]. Публиковался факт, что новый вид *Francisella*, очень близкий к *F. haliotida*, выделен в США у пациента с диабетом из инфицированной раны кожи, образовавшейся после контакта с солоноватой водой [28]. Наконец, некоторые виды рода *Francisella*, например *F. endociliophora*, являются эндосимбионтами морских инфузорий [11].

F. tularensis также считается микроорганизмом, тесно связанным с водными экосистемами. К основным природным резервуарам этого микроорганизма, помимо мелких животных (грызунов и зайцеобразных), иксодовых клещей, комаров и оленых мух, относятся также вода и водные животные. За последние десятилетия в целом ряде стран зафиксированы вспышки туляремии, вызванные употреблением питьевой воды, контаминированной *F. tularensis*. Описаны случаи легочной формы туляремии, развившейся у тонувших и спасенных затем людей, а также ряд случаев заболеваний, связанных с плаванием [11]. К развитию туляремии может привести также и контакт с водными животными. Например, зарегистрированы случаи туляремии, при которой входными воротами инфекции служили повреждения кожи, полученные при ловле и чистке раков и рыбы [29]. В какой-то мере к «водному» способу распространения туляремии можно отнести и передачу этого заболевания комарами, периодически

встречающуюся в бореальных лесах, так как заражение комаров, видимо, происходит в воде на личиночной стадии развития [11]. Упомянутые выше случаи заболеваний людей в тех случаях, когда проводилась подвидовая идентификация, вызывались, как правило, штаммами подвида *holarctica* [11], за исключением случаев, описанных в [30, 31].

Кроме упомянутых выше публикаций, указывающих на возможность сохранения в воде штаммов подвида *tularensis*, можно упомянуть еще одну публикацию, в которой, несмотря на то, что точное таксономическое положение штамма *Francisella* sp., выделенного из воды, не было определено, показано, что он обладал генетическими маркерами, характерными для *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* [15]. Однако наш опыт разработки способов дифференцирования подвидов туляремийного микроба свидетельствует об определенной сложности различения подвидов *mediasiatica* и *tularensis* генетическими методами вследствие перекреста генетических маркеров, особенно заметного на больших выборках штаммов, поэтому у нас есть основания полагать, что с учетом места выделения штамма (Скандинавия) в работе [15] речь шла все же не о subsp. *mediasiatica*, а о subsp. *tularensis* или любом другом штамме *Francisella* sp.

Выделение нами штамма A281 *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* из ила и сообщение о том, что наша находка не уникальна [9], привели нас к вопросу, являются ли эти находки следствием кратковременного случайного нахождения культуры в воде или же subsp. *mediasiatica* способен достаточно долго сохраняться в воде и распространяться водным путем. Проведенные в данной работе исследования дают основание утверждать, что штаммы среднеазиатского подвида сравнительно быстро теряют жизнеспособность в воде, как минимум достоверно значительно быстрее, чем штаммы *F. tularensis* подвида *holarctica*.

Но все же стоит отметить, что, несмотря на крайне небольшое количество клеток, сохранивших в воде жизнеспособность, предположительно оно может быть достаточным для сохранения эпидемической опасности контаминированной воды и ила

и представлять собой потенциальную возможность распространения инфекции водным путем.

Поскольку жизнеспособность клеток штаммов подвида *mediasiatica* оказалась на три порядка меньше, чем штаммов подвида *holarctica*, на наш взгляд, это с высокой долей вероятности указывает на то, что среднеазиатский подвид не адаптирован к выживанию в воде. Низкая способность к выживанию в окружающей среде, характерная для подвидов *mediasiatica* и *tularensis* [21], вероятно, является причиной ограниченности ареалов их распространения, особенно по сравнению с подвидом *holarctica*, который способен эффективно выживать в окружающей среде. При этом снижение способности выживать в воде подвидов *mediasiatica* и *tularensis* сопровождалось их высокой вирулентностью и скоростью размножения в организме хозяина. В принципе, данное явление объяснимо и характерно не только для туляремии. Известно, что более высоковирулентные штаммы при многих инфекциях требуют для своего выживания более богатых питательных сред по сравнению со слабовирулентными штаммами. Эта особенность обусловлена тем, что они эволюционно адаптированы к существованию в макроорганизме, где среда гораздо более насыщена питательными веществами и микроэлементами по сравнению с окружающей средой, в которой существуют сапрофитные и условно-патогенные штаммы.

Парадоксально, что, несмотря на высокую вирулентность при экспериментальной инфекции, случаи туляремии у животных, вызванной штаммами подвида *mediasiatica*, крайне редки, а среди людей их вообще не зафиксировано. Почти все штаммы, особенно относящиеся к подгруппе М.П., выделяются из иксодовых клещей. Возможно, этот подвид, или как минимум его алтайская популяция, в ходе своей эволюции адаптировался к эндосимбиотическому образу жизни, циркулируя среди клещей путями трансвариальной передачи и гиперпаразитизма. При этом, несмотря на высокую эффективность размножения внутри организма теплокровного хозяина, возможно, что особенности взаимодействия с клещом снижают вероятность инфицирования при укусе, например в том случае, если клетки *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* не попадают в слюну клеща и не колонизируют его ротовой аппарат. Для того чтобы подтвердить или опровергнуть эту гипотезу, необходимо проведение широкого ряда дополнительных исследований по изучению особенностей взаимодействия разных подвидов туляремийного микроба с клещевыми переносчиками туляремии, которые позволят понять особенности экологии и эволюции как среднеазиатского подвида возбудителя туляремии, так и всего вида *F. tularensis* в целом.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Биоэтика. Эксперименты с использованием лабораторных животных проводились в соответствии с международным законодательством (Руководящими принципами и правилами Европейского союза по обращению, уходу и защите лабораторных животных) и одобрены Комитетом по биоэтике ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора (ветеринарный протокол от 20.08.2024 № ВП-2024/2А).

Список литературы

1. Keim P., Johansson A., Wagner D.M. Molecular epidemiology, evolution, and ecology of *Francisella*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1105:30–66. DOI: 10.1196/annals.1409.011.
2. Kingry L.C., Petersen J.M. Comparative review of *Francisella tularensis* and *Francisella novicida*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014; 4:35. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00035.
3. Siddaramappa S., Challacombe J.F., Petersen J.M., Pillai S., Hogg G., Kuske C.R. Common ancestry and novel genetic traits of *Francisella novicida*-like isolates from North America and Australia as revealed by comparative genomic analyses. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011; 77(15):5110–22. DOI: 10.1128/AEM.00337-11.
4. Jan H.E., Tsai C.S., Lee N.Y., Tsai P.F., Wang L.R., Chen P.L., Ko W.C. The first case of *Francisella novicida* infection in Taiwan: bacteraemic pneumonia in a haemodialysis adult. *Emerg. Microbes Infect.* 2022; 11(1):310–3. DOI: 10.1080/22221751.2022.2026199.
5. Chaudhuri R.R., Ren C.P., Desmond L., Vincent G.A., Silman N.J., Brehm J.K., Elmore M.J., Hudson M.J., Forsman M., Isherwood K.E., Gurycová D., Minton N.P., Titball R.W., Pallen M.J., Vipond R. Genome sequencing shows that European isolates of *Francisella tularensis* subspecies *tularensis* are almost identical to US laboratory strain Schu S4. *PLoS One.* 2007; 2(4):e352. DOI: 10.1371/journal.pone.0000352.
6. Eden J.S., Rose K., Ng J., Shi M., Wang Q., Sintchenko V., Holmes E.C. *Francisella tularensis* ssp. *holarctica* in Ringtail Possums, Australia. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(7):1198–201. DOI: 10.3201/eid2307.161863.
7. Timofeev V., Bakhteeva I., Mokrievich A., Vakhrameeva G., Gritskova E., Anisimov Y., Rozhdestvensky E., Bazarova G., Zhumakaev R., Dyatlov I., Vergnaud G. The first finding of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* in Krasnoyarsk Territory, Siberia, and an update of the subspecies genetic diversity. *Bacteria.* 2022; 1(4):242–9. DOI: 10.3390/bacteria1040018.
8. Timofeev V., Bakhteeva I., Titareva G., Kopylov P., Christy D., Mokrievich A., Dyatlov I., Vergnaud G. Russian isolates enlarge the known geographic diversity of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica*. *PLoS One.* 2017; 12(9):e0183714. DOI: 10.1371/journal.pone.0183714.
9. Зарва И.Д., Борзенко М.А., Холин А.В., Куликалова Е.С., Мазепа А.В., Сынгеева А.К., Наумова К.В., Рождественский Е.Н., Базарова Г.Х., Санаров П.П., Полковников Е.С., Иваницкая Ю.Н., Сбитнева С.В., Красильникова Н.Ю., Пашенко И.Г. Проблемы трансграничного распространения эпизоотий туляремии в Алтайском регионе. В кн.: Материалы Международного Симпозиума «Единое здоровье – взгляд в будущее». 27 октября 2022 г., г. Алматы. С. 19–22. [Электронный ресурс]. URL: <https://nscedi.kz/wp-content/uploads/2022/11/07.11.2022-Sbornik-simpozium.pdf>.
10. Куликалова Е.С., Мазепа А.В., Холин А.В., Сынгеева А.К., Полковников Е.С., Шестаков В.А., Шефер В.В., Фомина Л.А., Мищенко А.И., Балахонов С.В. Современные эпидемиолого-эпизоотологические особенности природных очагов туляремии на Алтае. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019; 18(4):25–33. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-25-33.
11. Hennebique A., Boisset S., Maurin M. Tularemia as a waterborne disease: a review. *Emerg. Microbes Infect.* 2019; 8(1):1027–42. DOI: 10.1080/22221751.2019.1638734.
12. Schaudinn C., Rydzewski K., Meister B., Grunow R., Heuner K. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* wild-type is able to colonize natural aquatic ex vivo biofilms. *Front. Microbiol.* 2023; 14:1113412. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1113412.
13. Brunet C.D., Hennebique A., Peyroux J., Pelloux I., Caspar Y., Maurin M. Presence of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* DNA in the aquatic environment in France. *Microorganisms.* 2021; 9(7):1398. DOI: 10.3390/microorganisms9071398.
14. Telford S.R. 3rd, Goethert H.K. Toward an understanding of the perpetuation of the agent of tularemia. *Front. Microbiol.* 2011; 1:150. DOI: 10.3389/fmicb.2010.00150.
15. Broman T., Thelau J., Andersson A.C., Bäckman S., Wikström P., Larsson E., Granberg M., Karlsson L., Bäck E., Eliasson H., Mattsson R., Sjöstedt A., Forsman M. Molecular detection of per-

sistent *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* in natural waters. *Int. J. Microbiol.* 2011; 2011:851946. DOI: 10.1155/2011/851946.

16. Buse H.Y., Schaefer F.W. III, Rice E.W. Enhanced survival but not amplification of *Francisella* spp. in the presence of free-living amoebae. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2017; 64(1):17–36. DOI: 10.1556/030.63.2016.015.

17. Zellner B., Huntley J.F. Ticks and tularemia: do we know what we don't know? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; 9:146. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00146.

18. van Hoek M.L. Biofilms: an advancement in our understanding of *Francisella* species. *Virulence.* 2013; 4(8):833–46. DOI: 10.4161/viru.27023.

19. Champion A.E., Catanzaro K.C.F., Bandara A.B., Inzana T.J. Formation of the *Francisella tularensis* biofilm is affected by cell surface glycosylation, growth medium, and a glucan exopolysaccharide. *Sci. Rep.* 2019; 9(1):12252. DOI: 10.1038/s41598-019-48697-x.

20. Siebert C., Villers C., Pavlou G., Touquet B., Yakandawala N., Tardieux I., Renesto P. *Francisella novicida* and *F. philomiragia* biofilm features conditioning fitness in spring water and in presence of antibiotics. *PLoS One.* 2020; 15(2):e0228591. DOI: 10.1371/journal.pone.0228591.

21. Golovliov I., Bäckman S., Granberg M., Salomonsson E., Lundmark E., Näslund J., Busch J.D., Birdsell D., Sahl J.W., Wagner D.M., Johansson A., Forsman M., Thelaus J. Long-term survival of virulent tularemia pathogens outside a host in conditions that mimic natural aquatic environments. *Appl. Environ. Microbiol.* 2021; 87(6):e02713-20. DOI: 10.1128/AEM.02713-20.

22. Berrada Z.L., Telford S.R. Survival of *Francisella tularensis* type A in brackish-water. *Arch. Microbiol.* 2011; 193(3):223–6. DOI: 10.1007/s00203-010-0655-8.

23. Johansson A., Farlow J., Larsson P., Dukerich M., Chambers E., Byström M., Fox J., Chu M., Forsman M., Sjöstedt A., Keim P. Worldwide genetic relationships among *Francisella tularensis* isolates determined by multiple-locus variable-number tandem repeat analysis. *J. Bacteriol.* 2004; 186(17):5808–18. DOI: 10.1128/JB.186.17.5808-5818.2004.

24. Timofeev V., Titareva G., Bahtejeva I., Kombarova T., Kravchenko T., Mokrievich A., Dyatlov I. The comparative virulence of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* for vaccinated laboratory animals. *Microorganisms.* 2020; 8(9):1403. DOI: 10.3390/microorganisms8091403.

25. Colquhoun D.J., Duodu S. *Francisella* infections in farmed and wild aquatic organisms. *Vet. Res.* 2011; 42(1):47. DOI: 10.1186/1297-9716-42-47.

26. Meyer G.R., Lowe G.J., Gilmore S.R., Bower S.M. Disease and mortality among Yesso scallops *Patinopecten yessoensis* putatively caused by infection with *Francisella haliotitida*. *Dis. Aquat. Organ.* 2017; 125(1):79–84. DOI: 10.3354/dao03130.

27. Soto E., Griffin M.J., Morales J.A., Calvo E.B., de Alexandre Sebastião F., Porras A.L., Viquez-Rodríguez X., Reichley S.R., Rosser T.G., Ware C., Byrne B.A., García J.C., LaFrentz B.R., Camus A.C. *Francisella marina* sp. nov., etiologic agent of systemic disease in cultured spotted rose snapper (*Lutjanus guttatus*) in Central America. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018; 84(16):e00144-18. DOI: 10.1128/AEM.00144-18.

28. Respicio-Kingry L.B., Byrd L., Allison A., Brett M., Scott-Waldron C., Galliher K., Hannah P., Mead P., Petersen J.M. Cutaneous infection caused by a novel *Francisella* sp. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51(10):3456–60. DOI: 10.1128/JCM.01105-13.

29. Whitten T., Bjork J., Neitzel D., Smith K., Sullivan M., Scheffel J. Notes from the field: *Francisella tularensis* type B infection from a fish hook injury – Minnesota, 2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2017; 66(7):194. DOI: 10.15585/mmwr.mm6607a3.

30. Feldman K.A., Enscoe R.E., Lathrop S.L., Matyas B.T., McGuill M., Schrieffer M.E., Stiles-Enos D., Dennis D.T., Petersen L.R., Hayes E.B. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(22):1601–6. DOI: 10.1056/NEJMoa011374.

31. Matyas B.T., Nieder H.S., Telford S.R. 3rd. Pneumonic tularemia on Martha's Vineyard: clinical, epidemiologic, and ecological characteristics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1105:351–77. DOI: 10.1196/annals.1409.013.

References

1. Keim P., Johansson A., Wagner D.M. Molecular epidemiology, evolution, and ecology of *Francisella*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1105:30–66. DOI: 10.1196/annals.1409.011.

2. Kingry L.C., Petersen J.M. Comparative review of *Francisella tularensis* and *Francisella novicida*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014; 4:35. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00035.

3. Siddaramappa S., Challacombe J.F., Petersen J.M., Pillai S., Hogg G., Kuske C.R. Common ancestry and novel genetic traits of *Francisella novicida*-like isolates from North America and Australia as revealed by comparative genomic analyses. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011; 77(15):5110–22. DOI: 10.1128/AEM.00337-11.

4. Jan H.E., Tsai C.S., Lee N.Y., Tsai P.F., Wang L.R., Chen P.L., Ko W.C. The first case of *Francisella novicida* infection in Taiwan: bacteraemic pneumonia in a haemodialysis adult. *Emerg. Microbes Infect.* 2022; 11(1):310–3. DOI: 10.1080/22221751.2022.2026199.

5. Chaudhuri R.R., Ren C.P., Desmond L., Vincent G.A., Silman N.J., Brehm J.K., Elmore M.J., Hudson M.J., Forsman M., Isherwood K.E., Gurycová D., Minton N.P., Titball R.W., Pallen M.J., Vipond R. Genome sequencing shows that European isolates of *Francisella tularensis* subspecies *tularensis* are almost identical to US laboratory strain Schu S4. *PLoS One.* 2007; 2(4):e352. DOI: 10.1371/journal.pone.0000352.

6. Eden J.S., Rose K., Ng J., Shi M., Wang Q., Sintchenko V., Holmes E.C. *Francisella tularensis* ssp. *holarctica* in Ringtail Possums, Australia. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23(7):1198–201. DOI: 10.3201/eid2307.161863.

7. Timofeev V., Bakhteeva I., Mokrievich A., Vakhrameeva G., Gritskova E., Anisimov Y., Rozhdestvensky E., Bazarova G., Zhumakaeve R., Dyatlov I., Vergnaud G. The first finding of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* in Krasnoyarsk Territory, Siberia, and an update of the subspecies genetic diversity. *Bacteria.* 2022; 1(4):242–9. DOI: 10.3390/bacteria1040018.

8. Timofeev V., Bakhteeva I., Titareva G., Kopylov P., Christy D., Mokrievich A., Dyatlov I., Vergnaud G. Russian isolates enlarge the known geographic diversity of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica*. *PLoS One.* 2017; 12(9):e0183714. DOI: 10.1371/journal.pone.0183714.

9. Zarva I.D., Borzenko M.A., Kholin A.V., Kulikalova E.S., Mazepa A.V., Syngееva A.K., Naumova K.V., Rozhdestvensky E.N., Bazarova G.Kh., Sanarov P.P., Polkovnikov E.S., Ivanitskaya Yu.N., Sbitneva S.V., Krasilnikova N.Yu., Pashchenko I.G. [Problems of transboundary spread of tularemia epizootics in the Altai region]. In: [Proceedings of the International Symposium “One Health – a Look into the Future”. October 27, 2022, Almaty]. P. 19–22. [Internet]. Available from: <https://nscedi.kz/wp-content/uploads/2022/11/07.11.2022-Sbornik-simpozium.pdf>.

10. Kulikalova E.S., Mazepa A.V., Kholin A.V., Syngееva A.K., Polkovnikov E.S., Shestakov V.A., Shefer V.V., Fomina L.A., Mishchenko A.I., Balakhanov S.V. [Modern epidemiological and epizootological features of natural foci of tularemia in Altai]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2019; 18(4):25–33. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-25-33.

11. Hennebique A., Boisset S., Maurin M. Tularemia as a waterborne disease: a review. *Emerg. Microbes Infect.* 2019; 8(1):1027–42. DOI: 10.1080/22221751.2019.1638734.

12. Schaudinn C., Rydzewski K., Meister B., Grunow R., Heuner K. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* wild-type is able to colonize natural aquatic *ex vivo* biofilms. *Front. Microbiol.* 2023; 14:1113412. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1113412.

13. Brunet C.D., Hennebique A., Peyroux J., Pelloux I., Caspar Y., Maurin M. Presence of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* DNA in the aquatic environment in France. *Microorganisms.* 2021; 9(7):1398. DOI: 10.3390/microorganisms9071398.

14. Telford S.R. 3rd, Goethert H.K. Toward an understanding of the perpetuation of the agent of tularemia. *Front. Microbiol.* 2011; 1:150. DOI: 10.3389/fmicb.2010.00150.

15. Broman T., Thelaus J., Andersson A.C., Bäckman S., Wikström P., Larsson E., Granberg M., Karlsson L., Bäck E., Eliasson H., Mattsson R., Sjöstedt A., Forsman M. Molecular detection of persistent *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* in natural waters. *Int. J. Microbiol.* 2011; 2011:851946. DOI: 10.1155/2011/851946.

16. Buse H.Y., Schaefer F.W. III, Rice E.W. Enhanced survival but not amplification of *Francisella* spp. in the presence of free-living amoebae. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* 2017; 64(1):17–36. DOI: 10.1556/030.63.2016.015.

17. Zellner B., Huntley J.F. Ticks and tularemia: do we know what we don't know? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2019; 9:146. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00146.

18. van Hoek M.L. Biofilms: an advancement in our understanding of *Francisella* species. *Virulence.* 2013; 4(8):833–46. DOI: 10.4161/viru.27023.

19. Champion A.E., Catanzaro K.C.F., Bandara A.B., Inzana T.J. Formation of the *Francisella tularensis* biofilm is affected by cell surface glycosylation, growth medium, and a glucan exopolysaccharide. *Sci. Rep.* 2019; 9(1):12252. DOI: 10.1038/s41598-019-48697-x.

20. Siebert C., Villers C., Pavlou G., Touquet B., Yakandawala N., Tardieux I., Renesto P. *Francisella novicida* and *F. philomiragia* biofilm features conditioning fitness in spring water and in presence of antibiotics. *PLoS One.* 2020; 15(2):e0228591. DOI: 10.1371/journal.pone.0228591.

21. Golovliov I., Bäckman S., Granberg M., Salomonsson E., Lundmark E., Näslund J., Busch J.D., Birdsell D., Sahl J.W., Wagner D.M., Johansson A., Forsman M., Thelaus J. Long-term survival of virulent tularemia pathogens outside a host in conditions that mimic natural aquatic environments. *Appl. Environ. Microbiol.* 2021; 87(6):e02713-20. DOI: 10.1128/AEM.02713-20.

22. Berrada Z.L., Telford S.R. Survival of *Francisella tularensis* type A in brackish-water. *Arch. Microbiol.* 2011; 193(3):223–6. DOI: 10.1007/s00203-010-0655-8.
23. Johansson A., Farlow J., Larsson P., Dukerich M., Chambers E., Byström M., Fox J., Chu M., Forsman M., Sjöstedt A., Keim P. Worldwide genetic relationships among *Francisella tularensis* isolates determined by multiple-locus variable-number tandem repeat analysis. *J. Bacteriol.* 2004; 186(17):5808–18. DOI: 10.1128/JB.186.17.5808-5818.2004.
24. Timofeev V., Titareva G., Bahtejeva I., Kombarova T., Kravchenko T., Mokrievich A., Dyatlov I. The comparative virulence of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* for vaccinated laboratory animals. *Microorganisms.* 2020; 8(9):1403. DOI: 10.3390/microorganisms8091403.
25. Colquhoun D.J., Duodu S. *Francisella* infections in farmed and wild aquatic organisms. *Vet. Res.* 2011; 42(1):47. DOI: 10.1186/1297-9716-42-47.
26. Meyer G.R., Lowe G.J., Gilmore S.R., Bower S.M. Disease and mortality among Yesso scallops *Patinopecten yessoensis* putatively caused by infection with *Francisella halioticida*. *Dis. Aquat. Organ.* 2017; 125(1):79–84. DOI: 10.3354/dao03130.
27. Soto E., Griffin M.J., Morales J.A., Calvo E.B., de Alexandre Sebastião F., Porras A.L., Viquez-Rodríguez X., Reichley S.R., Rosser T.G., Ware C., Byrne B.A., García J.C., LaFrentz B.R., Camus A.C. *Francisella marina* sp. nov., etiologic agent of systemic disease in cultured spotted rose snapper (*Lutjanus guttatus*) in Central America. *Appl. Environ. Microbiol.* 2018; 84(16):e00144–18. DOI: 10.1128/AEM.00144-18.
28. Respicio-Kingry L.B., Byrd L., Allison A., Brett M., Scott-Waldron C., Galliher K., Hannah P., Mead P., Petersen J.M. Cutaneous infection caused by a novel *Francisella* sp. *J. Clin. Microbiol.* 2013; 51(10):3456–60. DOI: 10.1128/JCM.01105-13.
29. Whitten T., Bjork J., Neitzel D., Smith K., Sullivan M., Scheffel J. Notes from the field: *Francisella tularensis* type B infection from a fish hook injury – Minnesota, 2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2017; 66(7):194. DOI: 10.15585/mmwr.mm6607a3.
30. Feldman K.A., Ensore R.E., Lathrop S.L., Matyas B.T., McGuill M., Schrieffer M.E., Stiles-Enos D., Dennis D.T., Petersen L.R., Hayes E.B. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345(22):1601–6. DOI: 10.1056/NEJMoa011374.
31. Matyas B.T., Nieder H.S., Telford S.R. 3rd. Pneumonic tularemia on Martha's Vineyard: clinical, epidemiologic, and ecological characteristics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1105:351–77. DOI: 10.1196/annals.1409.013.

Authors:

Evseeva V.V., Titareva G.M., Bakhteeva I.V., Kravchenko T.B., Borzilov A.I., Kombarova T.I., Mironova R.I., Timofeev V.S. State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology. 24, "Block A" Territory, Obolensk, Serpukhov, Moscow Region, 142279, Russian Federation. E-mail: info@obolensk.org.

Krasavina N.Yu., Bazarova G.Kh., Rozhdestvensky E.N. Altai Plague Control Station. 2 Zavodskaya St., Gorno-Altai, Altai Republic, 649002, Russian Federation. E-mail: chumagorny@mail.ru.

Об авторах:

Евсеева В.В., Титарева Г.М., Бахтеева И.В., Кравченко Т.Б., Борзилов А.И., Комбарова Т.И., Миронова Р.И., Тимофеев В.С. Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии. Российская Федерация, 142279, Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, Территория «Квартал А», 24. E-mail: info@obolensk.org.

Красавина Н.Ю., Базарова Г.Х., Рождественский Е.Н. Алтайская противочумная станция. Российская Федерация, 649002, Республика Алтай, Горно-Алтайск, ул. Заводская, 2. E-mail: chumagorny@mail.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-95-101

УДК 579.841.11(571.54/.55)

И.Б. Захарова, П.Р. Чирсков, Н.Н. Тетерятникова, А.В. Топорков

**Филогенетические связи штамма *B. mallei*,
вызвавшего в 2023 г. вспышку сапа лошадей в Забайкальском крае**

ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт», Волгоград, Российская Федерация

Цель – определение филогеографических и фенотипических характеристик штамма *Burkholderia mallei*, вызвавшего в 2023 г. вспышку сапа лошадей на территории Забайкальского края. **Материалы и методы.** Культуру *B. mallei* из секционного материала выделяли согласно МУ 4.2.3744-22. Фенотипические характеристики исследовали бактериологически и с использованием системы VITEK®2 GN. Молекулярно-генетический анализ генома *B. mallei* 16050 в сравнении с 103 геномами из публичных баз данных проводили с использованием ресурсов PubMLST, NGphylogeny и iTOL v6. **Результаты и обсуждение.** Выделенные от сапной лошади из Читы штаммы *B. mallei* 16050 и 15747, идентифицированные методом ПЦР, отличались по морфологическим характеристикам, но имели идентичные атипичные биохимические профили, определившие их ошибочную идентификацию системой Vitek 2 (GN) как *Sphingomonas paucimobillis*. Анализ шотган полногеномных последовательностей подтвердил идентичность этих штаммов, последующее исследование проводили с использованием сиквенса штамма *B. mallei* 16050, имеющего более высокое качество сборки. Филогенетический анализ на основании результатов cgMLST методом максимального правдоподобия показал вхождение штамма *B. mallei* 16050 в отдельный кластер (бутстреп 91 %). В ближайший кластер (бутстреп 100 %) вошли пять штаммов, три из которых (B-120, Ц-5 и Ц-4) имеют достоверно монгольское происхождение, для еще двух (Z-12 и 10230) высокое сходство с монгольскими штаммами показано в настоящей работе. Выявлено, что 87 локусов штамма 16050 имели новые аллели, что может послужить в качестве маркера при проведении геномного надзора и расследования заносных случаев сапа. Полученные данные позволяют с высокой долей вероятности предположить, что штамм *B. mallei*, вызвавший в 2023 г. вспышку сапа лошадей в г. Чите, имеет монгольское происхождение.

Ключевые слова: *B. mallei*, сап, cgMLST, геномный надзор.

Корреспондирующий автор: Захарова Ирина Борисовна, e-mail: zib279@gmail.com.

Для цитирования: Захарова И.Б., Чирсков П.Р., Тетерятникова Н.Н., Топорков А.В. Филогенетические связи штамма *B. mallei*, вызвавшего в 2023 г. вспышку сапа лошадей в Забайкальском крае. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 2:95–101. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-95-101

Поступила 06.08.2024. Отправлена на доработку 09.12.2024. Принята к публикации 18.03.2025.

I.B. Zakharova, P.R. Chirskov, N.N. Teteryatnikova, A.V. Toporkov

Phylogenetic Relationships of the *B. mallei* Strain that Caused the 2023 Equine Glanders Outbreak in the Trans-Baikal Territory

Volgograd Plague Control Research Institute, Volgograd, Russian Federation

Abstract. The aim of the study was to determine the phylogeographic and phenotypic characteristics of the *Burkholderia mallei* that caused an outbreak of equine glanders in the Trans-Baikal Territory in 2023. **Materials and methods.** The *B. mallei* culture was isolated from section material according to Methodological Regulations 4.2.3744-22. Phenotypic characteristics were investigated bacteriologically and using the VITEK®2 GN. Analysis of the *B. mallei* genomes from public databases was performed using the PubMLST, NGphylogeny, and iTOL v6 resources. **Results and discussion.** Strains of *B. mallei* 16050 and 15747, isolated from the horse affected by glanders, identified using PCR, differed in morphological features, but had identical atypical biochemical profiles which lead to misidentification by VITEK®2 GN system as *Sphingomonas paucimobillis*. Shotgun analysis of the whole genome sequences confirmed the identity of those strains; a subsequent study was performed using a higher quality sequence of *B. mallei* strain 16050. Phylogenetic analysis based on the results of cgMLST showed the inclusion of the strain *B. mallei* 16050 in a separate cluster, grouped near the cluster of 5 strains, three of which (B-120, Ц-5, Ц-4) are reliably of Mongolian origin, the other two strains (Z-12 and 10230) have high similarity to Mongolian strains which is demonstrated in the current work. It has been revealed that 87 loci of the strain 16050 have new alleles, which can serve as a marker in genomic surveillance and investigation of imported cases of glanders. The data obtained allow us to assume with a high degree of probability that the outbreak of equine glanders in Chita in 2023 was caused by a strain of Mongolian origin.

Key words: *B. mallei*, glanders, cgMLST, genomic surveillance.

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

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

Acknowledgements: The authors express their sincere gratitude to Mikhail Vladimirovich Khramov, Deputy Director for Quality and Development of the Federal Budgetary Scientific Institution State Scientific Center of Applied Microbiology and Biotechnology of the Rospotrebnadzor, for his assistance in comparing the numbers of the State collection of pathogenic microorganisms and cell cultures-Obolensk and passport data of the glanders pathogen strains deposited in public databases.

Corresponding author: Irina B. Zakharova, e-mail: zib279@gmail.com.

Citation: Zakharova I.B., Chirskov P.R., Teteryatnikova N.N., Toporkov A.V. Phylogenetic Relationships of the *B. mallei* Strain that Caused the 2023 Equine Glanders Outbreak in the Trans-Baikal Territory. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:95–101. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-95-101

Received 06.08.2024. Revised 09.12.2024. Accepted 18.03.2025.

Zakharova I.B., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7808-7658>
Chirskov P.R., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2847-5177>

Teteryatnikova N.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8928-2152>
Toporkov A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3449-4657>

Сап – одно из старейших известных заболеваний, описанное еще Гиппократом примерно в 425 г. до н. э. Это зооантропонозная инфекция, вызываемая *Burkholderia mallei*, поражает непарнокопытных, а также ряд других семейств млекопитающих, в том числе людей. Летальность при сапе достигает 50 % при адекватном лечении и превышает 95 % при его отсутствии. Лицензированных вакцин против сапа нет. Возбудитель сапа является факультативным внутриклеточным патогеном и обладает естественной резистентностью к большинству антибиотиков. В связи с этим возбудитель сапа отнесен ко второй группе патогенных биологических агентов (ПБА) и входит в список потенциальных средств биотерроризма. Сап включен в перечень инфекционных болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории Российской Федерации, и обязателен к уведомлению Всемирной организации по охране здоровья животных (ВОАН, ВОЗЖ).

Основным резервуаром и источником инфекции для животных, как правило, являются непарнокопытные с субклинической формой инфекции; для человека – больные животные с острыми формами болезни. Заражение человека чаще происходит контактно, реже алиментарным путем или аэрогенно. Не исключена передача инфекции от человека к человеку [1].

Люди к сапу восприимчивы, но считаются случайными хозяевами. Локальная инфекция без правильного лечения приводит к септицемии и колонизации внутренних органов, таких как селезенка, печень и легкие, с развитием абсцессов, септического шока и смерти. Анализ литературных данных за период значительного распространения сапа в Европе (1831–1923 гг.) показал, что медики того времени считали, что факт контакта пациента с больными лошадьми в случае наличия воспалительного поражения слизистой оболочки полости рта или носа, абсцессов в подкожных или мышечных тканях дает основание для подозрения на сап. В настоящее время считается, что зоонозная передача *B. mallei* человеку происходит редко, даже в случаях частых и тесных контактов с инфицированными животными. Однако тщательного изучения этого вопроса не проводилось в связи с редкостью этой инфекции среди людей. За последние 20 лет описано 4 случая сапа у людей: один произошел вследствие внутрилабораторного заражения в США, остальные – после контакта с больными лошадьми в Иране, Бразилии и Китае [2–5].

Сап был ликвидирован в СССР, Северной Америке, Австралии и Европе к середине прошлого века. В настоящее время болезнь встречается в

ряде стран Ближнего и Среднего Востока, Азии, Центральной и Южной Америки [6, 7], среди которых имеются сопредельные с Россией: Монголия, Турция и Китай. Важным фактором риска распространения сапа в свободные от этой инфекции регионы является импорт животных из эндемичных по сапу регионов, а также международные перемещения скаковых лошадей [8]. Наблюдается тенденция к расширению территорий эндемичности сапа, что представляет значительный риск для здоровья населения и существенную угрозу для популяций лошадей.

Целью работы являлось определение филогеографических и фенотипических характеристик штамма *Burkholderia mallei*, вызвавшего в 2023 г. вспышку сапа лошадей на территории Забайкальского края.

Материалы и методы

Поиск случаев и анализ глобальной ситуации по сапу проводили с использованием данных ВОЗЖ (<https://wahis.woah.org/#/dashboards/country-or-disease-dash-board>) и публикаций в рецензируемых научных журналах. Исследован секционный материал от четырех лошадей с подозрением на сап, направленный из ФКУЗ «Читинская противочумная станция» Роспотребнадзора в Референс-центр по мониторингу за возбудителями мелиоидоза и сапа (ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора), исследование проводили в соответствии с МУ 4.2.3744-22. Выделенные штаммы идентифицировали методом ПЦР, описанным ранее [9]; ДНК выделяли с использованием набора для выделения геномной ДНК из клеток, тканей и крови (Biolabmix, Россия); биохимическое профилирование проводили на анализаторе VITEK® 2 с картами для идентификации клинически значимых грамотрицательных палочек GN (bioMerieux, Франция). Расширенный молекулярно-генетический анализ шотган полногеномной последовательности (WGS) вновь выделенного штамма *B. mallei* 16050 (VGARus id: Vnip002404) проводили в сравнении со всеми геномами *B. mallei*, представленными на момент исследования в базе данных PubMLST (n=101, id: 1–101), и двумя из базы данных GenBank NCBI (GCF_028621665.1 и GCF_028621495.1). Внутривидовое типирование по схеме *B. mallei* cgMLST [10] проводили с использованием инструментария базы данных PubMLST (https://pubmlst.org/bigsdbs?db=pubmlst_bmallei_isolates). Выравнивание конкатенированных последовательностей и анализ полученных данных осуществляли при помощи геномного компаратора [11]. Филогенетический анализ проводили по алгорит-

му PhyML методом максимального правдоподобия (параметры по умолчанию, количество бутстреп-реплик – 100) на основании 3328 кодирующих последовательностей, входящих в состав основного генома, с использованием веб-сервиса <https://ngphylogeny.fr/>. Филогенетическое дерево визуализировали с использованием онлайн-инструментария Интерактивное древо жизни (iTOL v6) (<https://itol.embl.de/tree/>).

Результаты и обсуждение

Глобальная ситуация по сапу лошадей. Во многих странах за последнее столетие сепс был искоренен благодаря развитию средств диагностики и, в немалой степени, потере ведущей роли лошадей и других непарнокопытных в хозяйственной деятельности. Анализ данных, доступных на сайте ВОЗЖ, показал, что за последние 20 лет наблюдается увеличение частоты вспышек, затронувших несколько тысяч домашних и диких животных не менее чем

в 20 странах, прежде всего в Индии, Бразилии и Иране, и наблюдается тенденция к расширению территорий эндемичности сапа, имеют место случаи заноса инфекции, в том числе и на территорию России (Забайкальский край, 1985, 2007, 2013 и 2023 гг.), что позволяет отнести сепс к возвращающимся инфекциям. Динамика вспышек носит волнообразный характер с периодом в 4 года (рис. 1).

Наблюдаемое с 2022 г. снижение количества вспышек, скорее всего, не отражает реальное состояние, поскольку ряд эндемичных по сапу стран не предоставили в ВОЗЖ данные за 2022–2023 гг. и первую половину 2024 г. По-видимому, также имеют место факты неинформирования – по официальной информации ВОЗЖ, Монголия с 2012 г. не сообщала о случаях сапа. В то же время анализ литературных данных показал, что в районе Улан-Батора и граничащей с Забайкальским краем провинции Хэнтий в 2019 и 2022 гг. были вспышки сапа, подтвержденные выделением культур сапного микроба [12].

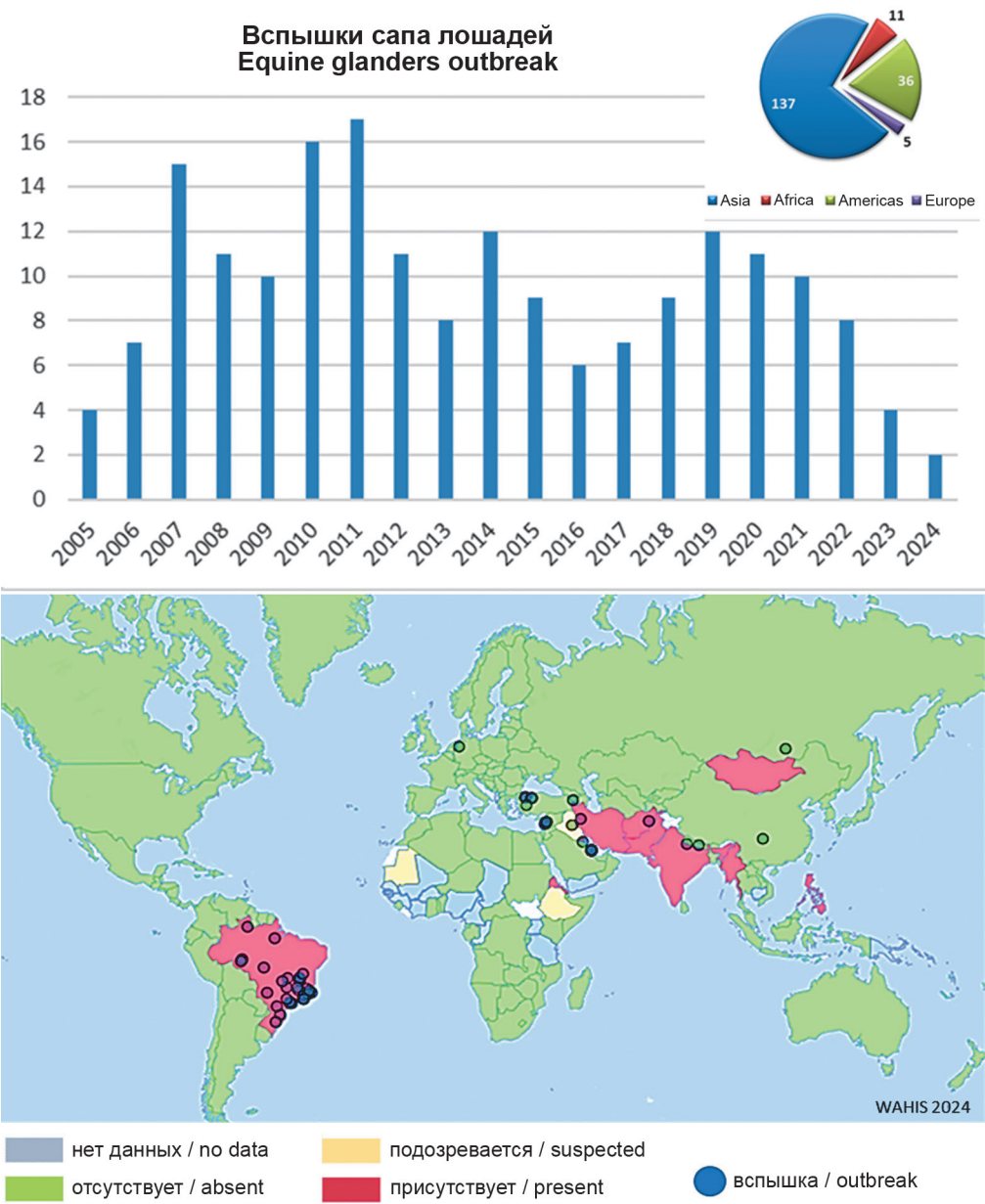


Рис. 1. Глобальная ситуация по сапу лошадей
Fig. 1. Global situation on equine glanders

Фенотипическая характеристика штаммов *B. mallei*, выделенных при вспышке сапа лошадей в Забайкальском крае в 2023 г. В феврале 2023 г. в Референс-центр по мониторингу за возбудителями мелиоидоза и сапа (ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора) поступил секционный материал от четырех лошадей с подозрением на сап, направленный из ФКУЗ «Читинская противочумная станция» Роспотребнадзора (идентификатор вспышки в базе WAHIS WOAH – IN_159397, report id FUR_163071, <https://wahis.woah.org/#/in-review/4915?reportId=163071&fromPage=event-dashboard-url>).

Из секционного материала от павшей лошади № 643110000010443 выделены две бактериальные культуры, идентифицированные методом ПЦР как *B. mallei*. Оба штамма резистентны к полимиксину, слабоположительны в тесте на оксидазу и представлены двумя морфологическими вариантами: колонии в S-форме диаметром 1,5–3 мм и микроколонии диаметром менее 0,5 мм. Поскольку для возбудителя сапа морфологическая диссоциация возможна, но не характерна, каждому из вариантов присвоен собственный номер – *B. mallei* 15747 и 15747мк, *B. mallei* 16050 и 16050мк. Анализ изолированных колоний каждого из вариантов бактериологическим методом показал стабильную морфологическую диссоциацию штаммов серии 15747, то есть получено подтверждение, что штамм 15747 выделен в виде чистой культуры, тогда как у штаммов серии 16050 выраженной диссоциации не наблюдали и варианты росли в виде исходных колоний. В связи с этим далее анализировали штаммы *B. mallei* 15747, 16050 и 16050мк. Анализ спектра биохимической активности выделенных штаммов с использованием автоматического анализатора Vitek 2 (GN) показал идентичность их биохимических профилей с нетипичными для *B. mallei* результатами отдельных тестов (способность к утилизации сахарозы, отсутствие L-пролинариламидазы и тирозинариламидазы), вследствие чего все три штамма идентифицированы ошибочно как *Sphingomonas paucimobilis*. Необходимо отметить, что ошибочная идентификация возбудителя сапа с использованием автоматических биохимических анализаторов – нередкое явление. Так, штаммы Ц-5 (Монголия), Z-12 и Zagreb (Югославия) идентифицированы системой Vitek 2 (GN) с низкой дискриминацией между видами *S. paucimobilis* и *B. mallei*, а штамм В-120, выделенный в г. Улан-Удэ от импортированных из Монголии лошадей, – как *S. paucimobilis* [13]. Учитывая общий источник выделения и идентичность биохимических профилей штаммов *B. mallei* 15747, 16050 и 16050мк, был сделан вывод, что перечисленные изоляты являются изогенными (по сути, одним и тем же штаммом), а различия в морфологии, по-видимому, обусловлены разным количеством пассажей исходного материала через биопробы (15747 выделен после второго пассажа, 16050 – после третьего).

***B. mallei* cgMLST.** Сравнительный анализ WGS *B. mallei* 16050, 16050мк и 15747 подтвердил идентичность этих штаммов, и, поскольку качество сборки нуклеотидной последовательности штамма 16050 оказалось выше, для внутривидового типирования использовали WGS *B. mallei* 16050 (VGARus id: Vnir002404).

Возбудитель сапа является монофилетическим видом и классическое мультилокусное сиквенс-типирование (MLST) по схеме D. Godoy et al. [14] не обеспечивает внутривидовую дифференциацию, поскольку все штаммы относятся к ST 40, за исключением NCTC 10260 и NCTC 10247 (выделены в Турции в 1949 и 1960 гг.), которые относятся к ST 100 (однолокусный вариант ST 40).

Для выяснения филогенетических связей выделенного штамма в контексте глобальной популяции возбудителя сапа проведено типирование с высокой степенью разрешения, основанное на анализе 3328 кодирующих последовательностей, входящих в состав основного генома – *B. mallei* cgMLST. Поскольку в алгоритме анализа предусмотрено исключение паралогичных локусов, всего проанализировано 3311 локусов, из которых у штамма *B. mallei* 16050 неполных было два, отсутствующих – три. Необходимо отметить, что у вновь выделенного штамма 87 локусов имели новые, ранее не обнаруженные аллели, что может послужить в качестве маркера при проведении геномного надзора и расследовании заносных случаев сапа на территории Российской Федерации.

Филогенетический анализ на основании результатов cgMLST методом максимального правдоподобия показал вхождение штамма *B. mallei* 16050 в индивидуальный кластер, сформированный с высоким уровнем бутстреп-поддержки (91 %). В ближайший кластер с уровнем бутстреп-поддержки 100 % вошли пять штаммов из государственной коллекции патогенных микроорганизмов и клеточных культур (ГКПМ-Оболensk), номера SCPM-O-B-4682, SCPM-O-B-4683, SCPM-O-B-4684, SCPM-O-B-4686, SCPM-O-B-7146 присвоены штаммам возбудителя сапа Ц-4 и Ц-5 (Монголия), 10230 (нет данных), Z-12 (Югославия) и В-120 (выделен в г. Улан-Удэ от лошадей, импортированных из Монголии). Штаммы SCPM-O-B-7146 (В-120) и SCPM-O-B-4682 (Ц-4) расположены на отдельных ветвях (бутстреп-поддержка – 71 и 99 % соответственно). Штамм SCPM-O-B-4683 (Ц-5) также имеет отдельную ветвь, а югославский штамм SCPM-O-B-4686 (Z-12) разделяет общую ветвь со штаммом неизвестного происхождения SCPM-O-B-4684 (10230), однако узлы ветвей этих штаммов не имеют значимой бутстреп-поддержки (25 %) (рис. 2).

Расположение штамма SCPM-O-B-4686 (Z-12) в одном кластере вместе с монгольскими вызывало сомнения в достоверности его паспортных данных. Необходимо отметить, что «пересортица» данных о происхождении штаммов для возбудителя сапа ха-

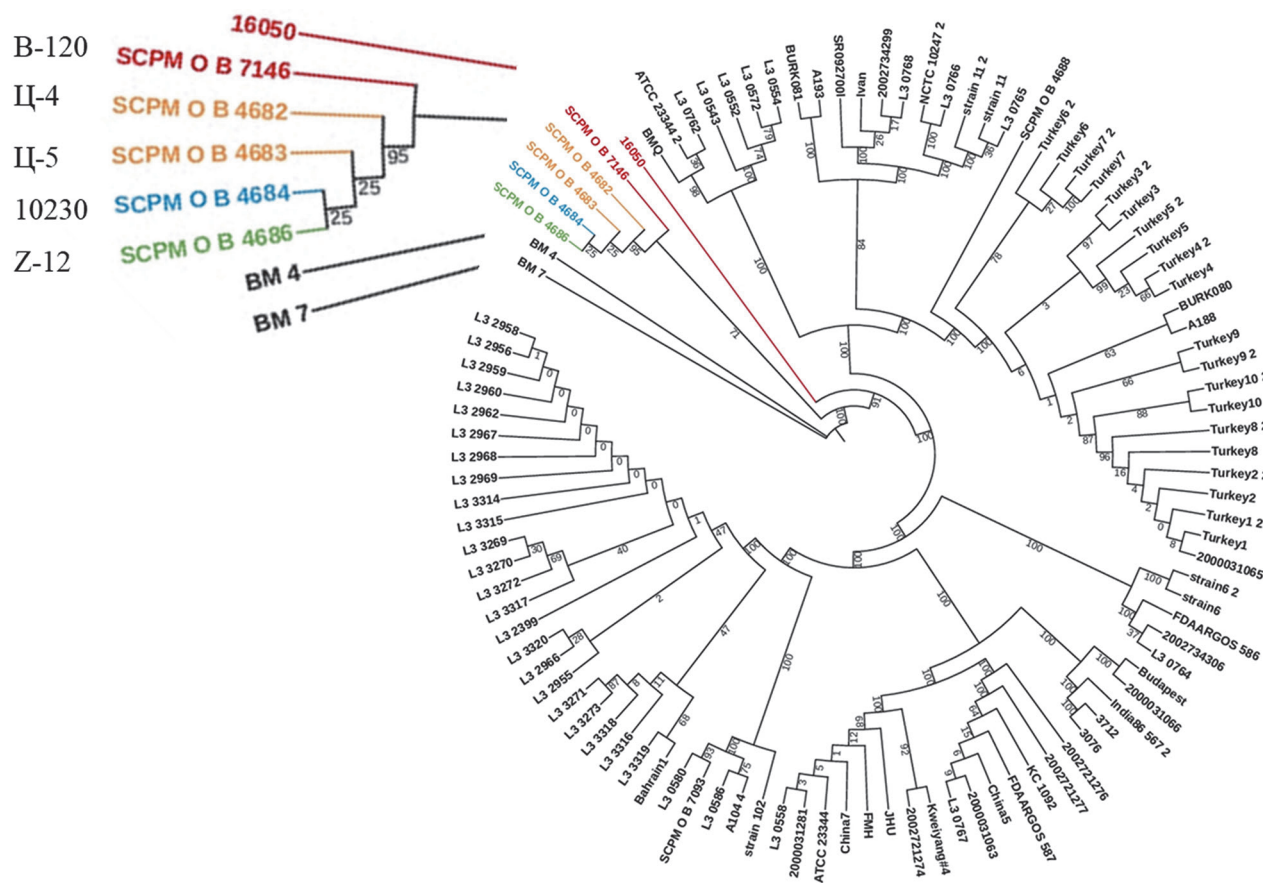


Рис. 2. Кластеризация штаммов *B. mallei* на основании сравнительного анализа конкатенированных локусов основного генома методом максимального правдоподобия (бутстреп 100). Штаммы, выделенные в России, обозначены красным, Монголии – желтым, Югославии – зеленым, нет данных – синим (по паспортным данным)

Fig. 2. Clustering of *B. mallei* strains based on comparative analysis of concatenated loci of the main genome using the maximum likelihood method (bootstrap 100). Strains isolated in Russia are indicated in red, Mongolia – in yellow, Yugoslavia – in green, no data – in blue (according to passport data)

актерна для подавляющего большинства коллекций и баз данных. Достаточно часто при заполнении раздела «Метаданные» не делается различий между местом выделения и местом хранения штаммов. Эта проблема обозначена публично. Так, в исследовании S. Appelt et al. показано, что депонированные в базы данных штаммы под одним и тем же собственным названием не являются одним и тем же штаммом, например, Budapest SAMN04260157 имеет индийское происхождение и не группируется с Budapest NCTC_10229 и другими венгерскими штаммами; все штаммы возбудителя сапа с указанием США в качестве их географического происхождения имеют китайское происхождение, за исключением одного турецкого [10].

Анализ показал, что разница по количеству отличающихся аллелей между SCPM-O-B-4686 (Z-12) и монгольскими штаммами SCPM-O-B-4682 (Ц-4) и SCPM-O-B-4683 (Ц-5), составившая 227 и 184 аллеля, меньше, чем количество аллелей, дифференцирующих Ц-4 и Ц-5 (n=280), при этом с югославским штаммом SCPM-O-B-4688 (P-1) разница составляет 495 аллелей. У штамма 10230 также прослеживается связь с монгольскими штаммами (таблица). Исходя из полученных данных, наиболее вероятным гео-

графическим происхождением штаммов SCPM-O-B-4686 (Z-12) и SCPM-O-B-4684 (10230) является Монголия.

Подобные же результаты сравнительного анализа матриц расстояний штамма B-120 и монгольских штаммов (таблица) на геномном уровне подтверждают факт заноса сапа в г. Улан-Удэ в 1985 г. из Монголии.

Таким образом, показаны тесные филогенетические связи штамма *B. mallei* 16050 с кластером штаммов монгольского происхождения, а также сходство биохимических особенностей штаммов *B. mallei* 16050, Ц-5, Z-12 и B-120, определяющих автоматизированную идентификацию штаммов *B. mallei* как *S. paucimobilis*. Полученные данные позволяют с высокой долей вероятности предположить, что штамм *B. mallei* 16050, вызвавший в 2023 г. вспышку сапа лошадей в г. Чите, имеет монгольское происхождение. Определить непосредственный источник инфекции не представлялось возможным в силу отсутствия в Референс-центре данных эпизоотологического анамнеза инфицированных лошадей.

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

Матрица расстояний между *B. mallei* 16050 и штаммами ближайшего кластера

Distance matrix between *B. mallei* 16050 and strains of the nearest cluster

Номер штамма Strain number	Паспортные данные Passport details	16050	SCPM-O-B-4682	SCPM-O-B-4683	SCPM-O-B-4684	SCPM-O-B-4686	SCPM-O-B-4688	SCPM-O-B-7093	SCPM-O-B-7146
16050	16050, Чита / Chita, 2023	0							
SCPM-O-B-4682	Ц-4, Монголия / Mongolia, 1967	298	0						
SCPM-O-B-4683	Ц-5, Монголия / Mongolia, 1967	255	280	0					
SCPM-O-B-4684	10230, н/д (n/d)	283	296	260	0				
SCPM-O-B-4686	Z-12, Югославия / Yugoslavia, 1959	197	227	184	208	0			
SCPM-O-B-4688	P-1, Югославия / Yugoslavia, н/д (n/d)	478	574	537	551	495	0		
SCPM-O-B-7093	Muksuwar-11, Индия / India, 1979	494	591	559	569	513	543	0	
SCPM-O-B-7146	B-120, Улан-Удэ / Ulan Ude, 1985	215	292	259	279	208	512	530	0

Примечание: н/д – нет данных; серым цветом выделены наименьшие показатели матрицы расстояний между штаммами.

Note: n/d – no data; the lowest values of the distance matrix between strains are highlighted in gray.

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

Благодарность. Авторы выражают искреннюю признательность заместителю директора по качеству и развитию ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора М.В. Храмову за помощь в сопоставлении номеров ГКПМ Оболенск и паспортных данных штаммов возбудителя сапа, депонированных в публичные базы данных.

Список литературы

1. Dvorak G.D., Spickler A.R. Glanders. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008; 233(4):570–7. DOI: 10.2460/javma.233.4.570.

2. Georgiades C., Fishman E.K. Clinical image. Glanders disease of the liver and spleen: CT evaluation. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2001; 25(1):91–3. DOI: 10.1097/00004728-200101000-00016.

3. Santos Júnior E.L.D., Moura J.C.R., Protásio B.K.P.F., Parente V.A.S., Veiga M.H.N.D. Clinical repercussions of Glanders (*Burkholderia mallei* infection) in a Brazilian child: a case report. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2020; 53:e20200054. DOI: 10.1590/0037-8682-0054-2020.

4. Nasiri M., Zarrin A., RoshankarRudsari S., Khodadadi J. Glanders (*Burkholderia mallei* infection) in an Iranian man: A case report. *IDCases.* 2023; 32:e01779. DOI: 10.1016/j.idcr.2023.e01779.

5. He G., Zeng Y., He Q., Liu T., Li N., Lin H., Zeng M., Li Y., Peng M., Cheng J., Liu W., Yao W. A case report of *Burkholderia mallei* infection leading to pneumonia. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2023; 26(1):241–5. DOI: 10.2174/1386207325666220509152221.

6. Singha H., Tuanyok A., Elschner M., Laroucau K., Mukhopadhyay C. Editorial: Glanders and melioidosis: one health model. *Front. Vet. Sci.* 2023; 10:1303556. DOI: 10.3389/fvets.2023.1303556.

7. Nguyen H.N., Smith M.E., Hayoun M.A. Glanders and melioidosis. 2023 Aug 14. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 28846298. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448110/>.

8. Kettle A.N., Wernery U. Glanders and the risk for its introduction through the international movement of horses. *Equine Vet. J.* 2016; 48(5):654–8. DOI: 10.1111/evj.12599.

9. Zakharova I., Teteryatnikova N., Toporkov A., Viktorov D. Development of a multiplex PCR assay for the detection and differentiation of *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia thailandensis*, and *Burkholderia cepacia* complex. *Acta Trop.* 2017; 174:1–8. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.06.016.

10. Appelt S., Rohleder A.M., Jacob D., von Buttlar H., Georgi E., Mueller K., Wernery U., Kinne J., Joseph M., Jose S.V., Scholz H.C. Genetic diversity and spatial distribution of *Burkholderia mallei* by core genome-based multilocus sequence typing analysis. *PLoS One.* 2022; 17(7):e0270499. DOI: 10.1371/journal.pone.0270499.

11. Jolley K.A., Bray J.E., Maiden M.C.J. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res.* 2018; 3:124. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.14826.1.

12. Ichikawa Y., Borjigin L., Enkhtuul B., Khurtsbaatar O., Aoshima K., Kobayashi A., Batbaatar V., Kimura T. First molecular characterization of *Burkholderia mallei* strains isolated from horses in Mongolia. *Infect. Genet. Evol.* 2024; 123:105616. DOI: 10.1016/j.meegid.2024.105616.

13. Молчанова Е.В., Лопастейская Я.А., Незнамова А.В., Кузютина Ю.А., Агеева Н.П., Захарова И.Б., Викторов Д.В., Топорков А.В. Особенности идентификации *Burkholderia mallei* и *Burkholderia pseudomallei* с помощью микробиологического анализатора Vitek 2 Compact 30. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2016; (3):57–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-3-57-61.

14. Godoy D., Randle G., Simpson A.J., Aanensen D.M., Pitt T.L., Kinoshita R., Spratt B.G. Multilocus sequence typing and evolutionary relationships among the causative agents of melioidosis and glanders, *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei*. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41(5):2068–79. DOI: 10.1128/JCM.41.5.2068-2079.2003.

References

1. Dvorak G.D., Spickler A.R. Glanders. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008; 233(4):570–7. DOI: 10.2460/javma.233.4.570.

2. Georgiades C., Fishman E.K. Clinical image. Glanders disease of the liver and spleen: CT evaluation. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2001; 25(1):91–3. DOI: 10.1097/00004728-200101000-00016.

3. Santos Júnior E.L.D., Moura J.C.R., Protásio B.K.P.F., Parente V.A.S., Veiga M.H.N.D. Clinical repercussions of Glanders (*Burkholderia mallei* infection) in a Brazilian child: a case report. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2020; 53:e20200054. DOI: 10.1590/0037-8682-0054-2020.

4. Nasiri M., Zarrin A., RoshankarRudsari S., Khodadadi J. Glanders (*Burkholderia mallei* infection) in an Iranian man: A case report. *IDCases.* 2023; 32:e01779. DOI: 10.1016/j.idcr.2023.e01779.

5. He G., Zeng Y., He Q., Liu T., Li N., Lin H., Zeng M., Li Y., Peng M., Cheng J., Liu W., Yao W. A case report of *Burkholderia mallei* infection leading to pneumonia. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2023; 26(1):241–5. DOI: 10.2174/1386207325666220509152221.

6. Singha H., Tuanyok A., Elschner M., Laroucau K., Mukhopadhyay C. Editorial: Glanders and melioidosis: one health model. *Front. Vet. Sci.* 2023; 10:1303556. DOI: 10.3389/fvets.2023.1303556.

7. Nguyen H.N., Smith M.E., Hayoun M.A. Glanders and melioidosis. 2023 Aug 14. In: StatPearls. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 28846298. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448110/>.

8. Kettle A.N., Wernery U. Glanders and the risk for its introduction through the international movement of horses. *Equine Vet. J.* 2016; 48(5):654–8. DOI: 10.1111/evj.12599.

9. Zakharova I., Teteryatnikova N., Toporkov A., Viktorov D. Development of a multiplex PCR assay for the detection and differentiation of *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia mallei*,

Burkholderia thailandensis, and *Burkholderia cepacia* complex. *Acta Trop.* 2017; 174:1–8. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.06.016.

10. Appelt S., Rohleder A.M., Jacob D., von Buttlar H., Georgi E., Mueller K., Wernery U., Kinne J., Joseph M., Jose S.V., Scholz H.C. Genetic diversity and spatial distribution of *Burkholderia mallei* by core genome-based multilocus sequence typing analysis. *PLoS One.* 2022; 17(7):e0270499. DOI: 10.1371/journal.pone.0270499.

11. Jolley K.A., Bray J.E., Maiden M.C.J. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res.* 2018; 3:124. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.14826.1.

12. Ichikawa Y., Borjigin L., Enkhtuul B., Khurtsbaatar O., Aoshima K., Kobayashi A., Batbaatar V., Kimura T. First molecular characterization of *Burkholderia mallei* strains isolated from horses in Mongolia. *Infect. Genet. Evol.* 2024; 123:105616. DOI: 10.1016/j.meegid.2024.105616.

13. Molchanova E.V., Lopasteiskaya Ya.A., Neznamova A.V., Kuzyutina Yu.A., Ageeva N.P., Zakharova I.B., Viktorov D.V., Toporkov A.V. [Peculiarities of *Burkholderia mallei* and *Burkholderia pseudomallei* identification using microbiological analyzer Vitek 2 Compact 30]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems*

of Particularly Dangerous Infections]. 2016; (3):57–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-3-57-61.

14. Godoy D., Randle G., Simpson A.J., Aanensen D.M., Pitt T.L., Kinoshita R., Spratt B.G. Multilocus sequence typing and evolutionary relationships among the causative agents of melioidosis and glanders, *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei*. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41(5):2068–79. DOI: 10.1128/JCM.41.5.2068-2079.2003.

Authors:

Zakharova I.B., Chirskov P.R., Teteryatnikova N.N., Toporkov A.V. Volgograd Plague Control Research Institute, 7, Golubinskaya St., Volgograd, 400131, Russian Federation. E-mail: info@vniipchi.rosпотреbnadzor.ru.

Об авторах:

Захарова И.Б., Чирсков П.Р., Тетерятникова Н.Н., Топорков А.В. Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 400131, Волгоград, ул. Голубинская, 7. E-mail: info@vniipchi.rosпотреbnadzor.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-102-108

УДК 614.4:579.834.115(597)

Ж.А. Касьян¹, Le Thi Lan Anh², И.Н. Шарова¹, А.М. Поршаков¹, А.Г. Зырянова¹,
Е.А. Чумачкова¹, Е.А. Михеева¹, Vo Viet Cuong², Luong Thi Mo³, А.Д. Катышев¹, С.Д. Катышев¹,
Я.М. Краснов¹, А.М. Сеничкина¹

Изучение циркуляции возбудителей лептоспироза в различных регионах Вьетнама

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

²Совместный Российско-Вьетнамский Тропический научно-исследовательский и технологический центр, Ханой, Социалистическая Республика Вьетнам; ³Южное отделение Совместного Российско-Вьетнамского Тропического научно-исследовательского и технологического центра, Хошимин, Социалистическая Республика Вьетнам

Территория Юго-Восточной Азии, включая Вьетнам, относится к числу неблагоприятных в отношении лептоспирозов. Согласно исследованиям 10 % населения Вьетнама инфицировано лептоспирами, но в то же время информация о циркулирующих видах лептоспир и основных носителях инфекции в различных регионах Вьетнама ограничена. Цель работы состояла в изучении циркуляции возбудителей лептоспироза в различных провинциях Вьетнама, для чего проведено исследование суспензий органов мелких млекопитающих, а также определен уровень иммунной прослойки населения, проживающего на обследуемых территориях. **Материалы и методы.** Работу выполняли на базе мобильной лаборатории мониторинга и диагностики, а также лаборатории токсикологии и тропических болезней Института тропической медицины. Молекулярно-генетическими методами (ПЦР и секвенирование) проведено исследование 2790 проб суспензий органов мелких млекопитающих, собранных с 2019 по 2024 г. в 14 провинциях, расположенных в северной, центральной и южной части страны. Дополнительно для оценки напряженности иммунитета к лептоспирам методом ИФА исследовано 576 сывороток крови, полученных от практически здоровых людей в пяти северных провинциях Вьетнама. **Результаты и обсуждение.** В 282 образцах, полученных от 20 различных видов мелких млекопитающих, методом ПЦР обнаружены маркеры патогенных лептоспир, при этом положительные результаты выявлены в пробах из всех обследуемых провинций. Проведено секвенирование 76 положительных образцов, в результате чего установлена их принадлежность к видам *Leptospira interrogans*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira mayottensis*. Специфические антитела класса IgG к лептоспирам обнаружены в 8,0 % случаев. Выявлена группа риска – лица, занятые в сельском хозяйстве. Полученные результаты показывают повсеместное распространение возбудителей лептоспироза во Вьетнаме. Перспективным направлением является районирование территорий страны по интенсивности эпидемических проявлений лептоспироза, определение видового состава циркулирующих лептоспир и основных носителей среди млекопитающих с учетом ландшафтно-географических и социально-экономических условий.

Ключевые слова: лептоспироз, патогенные виды лептоспир, эпизоотологический мониторинг, мелкие млекопитающие, иммунная прослойка.

Корреспондирующий автор: Касьян Жанетта Андреевна, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Касьян Ж.А., Le Thi Lan Anh, Шарова И.Н., Поршаков А.М., Зырянова А.Г., Чумачкова Е.А., Михеева Е.А., Vo Viet Cuong, Luong Thi Mo, Катышев А.Д., Катышев С.Д., Краснов Я.М., Сеничкина А.М. Изучение циркуляции возбудителей лептоспироза в различных регионах Вьетнама. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 2:102–108. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-102-108

Поступила 12.03.2025. Принята к публикации 02.06.2025.

Zh.A. Kas'yan¹, Le Thi Lan Anh², I.N. Sharova¹, A.M. Porshakov¹, A.G. Zyryanova¹,
E.A. Chumachkova¹, E.A. Mikheeva¹, Vo Viet Cuong², Luong Thi Mo³, A.D. Katyshev¹,
S.D. Katyshev¹, Ya.M. Krasnov¹, A.M. Senichkina¹

Study of Circulation of Leptospirosis Pathogens in Different Regions of Vietnam

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

²Joint Vietnam-Russia Tropical Research and Technology Center, Hanoi, Socialist Republic of Vietnam;

³Southern Branch of the Joint Vietnam-Russia Tropical Research and Technology Center, Ho Chi Minh, Socialist Republic of Vietnam

Abstract. The territory of South-East Asia, including Vietnam, is one of the disadvantaged in relation to leptospirosis areas. According to studies, 10 % of the Vietnamese population is infected with *Leptospira*, but at the same time, information about circulating *Leptospira* species, the main carriers of infection in various regions of Vietnam, is very limited. **The aim** of the work was to investigate the circulation of leptospirosis pathogens in various provinces of Vietnam, for which a study of suspensions of small mammalian organs was conducted, and the level of the immune stratum of the population living in the surveyed territories was determined. **Materials and methods.** The work was carried out on the base of the mobile laboratory for monitoring and diagnostics, as well as the Laboratory of Toxicology and Tropical Diseases of the Institute of Tropical Medicine. Molecular-genetic methods (PCR and sequencing) were used to study 2,790 samples of suspensions of small mammalian organs collected in 14 provinces located in the northern, central and southern parts of the country between 2019 and 2024. Additionally, 576 sera from conditionally healthy people, obtained in 5 northern provinces of Vietnam, were studied by ELISA to assess the intensity of immunity to *Leptospira*. Markers of pathogenic *Leptospira* were detected in 282 samples from 20 different species of small mammals using PCR, while positive results were obtained in samples from all the provinces studied. 76 positive samples were sequenced, as a re-

sult of which appurtenance to the species *Leptospira interrogans*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira mayottensis* was established. Specific IgG class antibodies to *Leptospira* were detected in 8.0 % of the cases. A risk group has been identified – people employed in agriculture. The results obtained show the ubiquitous spread of leptospirosis pathogens in Vietnam. A promising field of research is the zoning of the country's territories according to the intensity of epidemic manifestations of leptospirosis, the determination of the species composition of circulating *Leptospira* and the main carriers among mammals, taking into account the landscape, geographical and socio-economic factors.

Key words: leptospirosis, pathogenic species of *Leptospira*, epizootiological monitoring, small mammals, immune stratum.

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

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

Bioethics: Permission to carry out the research was obtained from the Ethics Committee for Biomedical Research of the Joint Vietnam-Russia Tropical Research and Technology Center (certificates dated 04 May 2019 No. 1046/CN-HDDD, 05 May 2022 No. 1261/CN-HDDD, and 19 March 2024 No. 854/CN-HDDD).

Corresponding author: Zhanetta A. Kas'yan, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Kas'yan Zh.A., Le Thi Lan Anh, Sharova I.N., Porshakov A.M., Zyryanova A.G., Chumachkova E.A., Mikheeva E.A., Vo Viet Cuong, Luong Thi Mo, Katyshev A.D., Katyshev S.D., Krasnov Ya.M., Senichkina A.M. Study of Circulation of Leptospirosis Pathogens in Different Regions of Vietnam. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:102–108. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-102-108

Received 12.03.2025. Accepted 02.06.2025.

Kas'yan Zh.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9828-3277>
Le Thi Lan Anh, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5927-9857>
Sharova I.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0037-3048>
Porshakov A.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3363-765X>
Zyryanova A.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1596-964X>
Chumachkova E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9877-5258>
Mikheeva E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7218-2446>

Vo Viet Cuong, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5147-7085>
Luong Thi Mo, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6035-5933>
Katyshev A.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-4670>
Katyshev S.D., ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7575-653X>
Krasnov Ya.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4909-2394>
Senichkina A.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1026-2680>

Лептоспироз относится к числу наиболее распространенных зоонозных инфекционных болезней в мире. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) оценивает ежегодную заболеваемость в 0,1–1,0 случая на 100 тыс. человек в регионах с умеренным климатом и 10 и более случаев на 100 тыс. человек – в тропических странах. Широкое распространение природных и антропоургических очагов инфекции связано с обширным спектром хозяев патогенных лептоспир и восприимчивых к ним видов млекопитающих [1]. В связи с трудностями диагностики лептоспироза из-за схожести клинических симптомов с другими заболеваниями, такими как лихорадка денге, малярия, вирусные гепатиты и др., и отсутствием в ряде стран возможностей для проведения лабораторных исследований, фактическое число случаев может быть значительно выше [2].

Страны Юго-Восточной Азии, включая Социалистическую Республику Вьетнам (СРВ, Вьетнам), относятся к числу неблагополучных регионов в отношении данной инфекции. Несмотря на отмечаемую в последние годы тенденцию к снижению заболеваемости во Вьетнаме, лептоспироз продолжает представлять значительную проблему для общественного здравоохранения. Согласно данным ряда научных исследований, около 10 % жителей Вьетнама инфицировано лептоспирами [3]. Основными источниками инфекции являются синантропные грызуны, крупный рогатый скот, свиньи и другие домашние животные. Синантропные грызуны, в первую очередь крысы, представляют наибольшую опасность в отношении лептоспироза во Вьетнаме, так как обитают в непосредственной близости от человека и в некоторых регионах страны традиционно употребляются в пищу [4]. Около 7 млн жителей Вьетнама

работают в отрасли свиноводства, а иммунная прослойка среди свиней в некоторых регионах (дельта Меконга) достигает 73 %, в связи с чем свиньи считаются главным источником инфекции среди сельскохозяйственных животных [5]. Наиболее часто инфицирование людей происходит при контакте с мочой больных животных или с загрязненной почвой и водой, где *Leptospira* spp. может сохраняться в течение длительного периода [6]. Информация о циркулирующих видах лептоспир в различных районах Вьетнама ограничена. Известно, что наиболее распространенными видами, вызывающими заболевания у людей, являются *Leptospira interrogans* и *Leptospira borgpetersenii*.

Для уточнения особенностей циркуляции возбудителей лептоспирозов на территории СРВ и прогнозирования эпидемиологической ситуации необходимо определить энзоотичные территории и видовой состав животных-носителей. Также известно, что одним из показателей циркуляции возбудителей лептоспирозов на определенной территории является выявление специфических антител класса IgG к возбудителю в сыворотках крови лиц, проживающих в данной местности [7].

С целью изучения циркуляции возбудителей лептоспироза в различных провинциях Вьетнама проведено исследование суспензий органов мелких млекопитающих, а также определение уровня иммунной прослойки населения, проживающего на обследуемых территориях.

Материалы и методы

В ходе эпизоотологического обследования 14 провинций Вьетнама, расположенных в северном,

центральной и южной части страны (рис. 1), отловлено 2790 экземпляров мелких млекопитающих 66 видов. Отлов мелких млекопитающих проводили в период с марта 2019 по апрель 2024 г. с использованием стандартных методик количественного учета и отлова мелких млекопитающих ловушками Геро (давилками), капканами и живоловками, отлов рукокрылых – с применением орнитологических сетей, а также осуществляли ручной сбор в местах дневных убежищ (пещеры, заброшенные здания, растительность) [8, 9].

Дополнительно для оценки напряженности иммунитета местного населения в отношении лептоспироза проведено исследование 576 сывороток крови, полученных от практически здоровых людей в пяти северных провинциях Вьетнама: Дьенбьен (92), Хазянг (100), Каобанг (100), Лангшон (192) и Сонла (92).

На осуществление исследований получено разрешение Этического комитета биомедицинских исследований Совместного Российско-Вьетнамского

Тропического научно-исследовательского и технологического центра (далее – Тропический центр) (сертификаты от 04.05.2019 № 1046/CN-HDDD, от 05.05.2022 № 1261/CN-HDDD и от 19.03.2024 № 854/CN-HDDD).

Работу выполняли на базе мобильной лаборатории мониторинга и диагностики, а также лаборатории токсикологии и тропических болезней Института тропической медицины с соблюдением требований СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» и нормативных документов, действующих на территории СРВ.

Для лабораторных исследований готовили 10 % суспензии внутренних органов (легкие + почки) в соответствии с МУ 1.3.2569-09. Выделение РНК проводили с использованием набора реагентов «АмплиПрайм РИБО-Преп» (ЦНИИЭ, Россия) согласно инструкции. Полученные пробы исследовали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением тест-системы для выявления 16S РНК патогенных лептоспир «ЛПС» (ЦНИИЭ, Россия) согласно инструкции по применению.

Для проведения иммуносерологических исследований сформирована группа практически здоровых людей в возрасте от 18 лет, не имеющих психических расстройств и расстройств поведения в стадии обострения и добровольно участвующих в исследовании, независимо от пола, этнической принадлежности, религии, не беременных, проживающих в настоящее время во Вьетнаме. Сыворотки крови от обследуемых лиц забирали по общепринятой методике в количестве 3–5 мл в пробирки с активатором свертывания. Полученный материал от людей изучали методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием «Тест-системы иммуноферментной для выявления антител класса IgG к возбудителям лептоспироза «Лептоспироз-ИФА-IgG» (ООО «Омникс», Россия) согласно инструкциям производителя.

Молекулярно-генетические исследования для изучения образцов генетического материала *Leptospira* spp., полученных в результате работы, проводили как на базе ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, так и Тропического центра. Для исследований в Российском противочумном институте «Микроб» использовали специфическую амплификацию ДНК с двумя парами праймеров на участок гена *lipL32* (*lipL32_45F* 5'-AAGCATATACCGCTTGTGGTG-3'; *lipL32_286R* 5'-GAACCTCCCATTTTCAGCGATT-3') и участок гена *secY* (*SecYII* 5'-GAATTTCTCTTTTGATCTTCG-3'; *SecYIV* 5'-GAGTTAGAGCTCAAATCTAAG-3') [10, 11]. Полученные ПЦР-продукты секвенировали на генетическом анализаторе MinIon (Oxford Nanopore) с помощью набора Native Barcoding Kit 24 V14 и проточной ячейки R10.4.1.

На базе Тропического центра для исследования взяты праймеры на участок гена *lipL32*

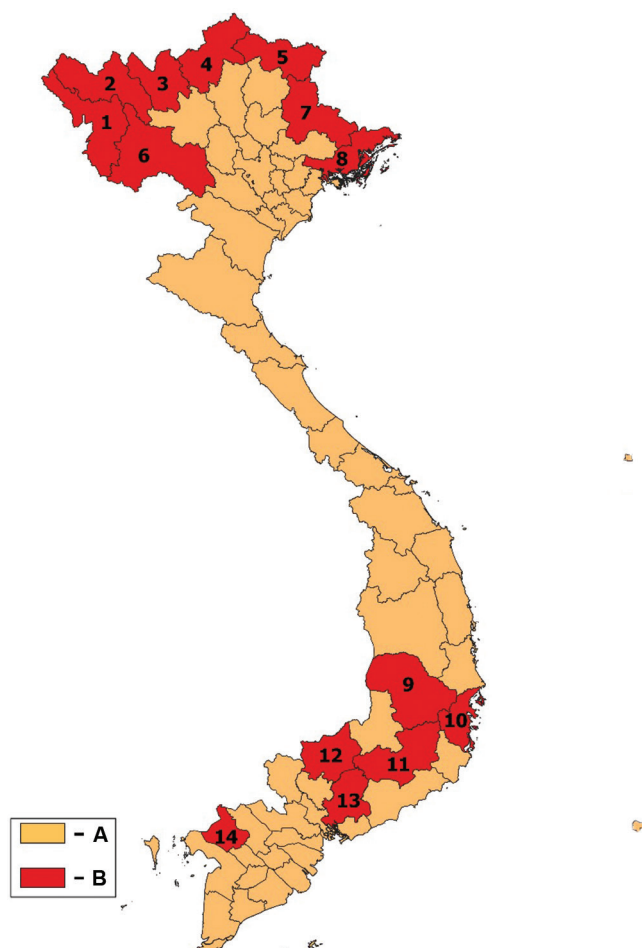


Рис. 1. Картограмма обследования территории Вьетнама [9]:

A – необследованные провинции; *B* – обследованные провинции:

1 – Дьенбьен; 2 – Лайтяу; 3 – Лаокай; 4 – Хазянг; 5 – Каобанг; 6 – Сонла; 7 – Лангшон; 8 – Куангнинь; 9 – Даклак; 10 – Кханьхоа; 11 – Ламдонг; 12 – Бинфьюк; 13 – Донгнай; 14 – Анзянг

Fig. 1. Map of the survey of the territory of Vietnam:

A – not surveyed provinces; *B* – surveyed provinces:

1 – Dien Bien; 2 – Lai Chau; 3 – Lao Cai; 4 – Ha Giang; 5 – Cao Bang; 6 – Son La; 7 – Lang Son; 8 – Quang Ninh; 9 – Dak Lak; 10 – Khanh Hoa; 11 – Lam Dong; 12 – Binh Phuoc; 13 – Dong Nai; 14 – An Giang

(ligBf: 5'-GCACTTCTTACTTCTATCGA-3' и ligBr: 5'-CAAGTTACAAGCTGAGTCAA-3'). Секвенирование получившихся фрагментов, размером 128 п.н., проводили с использованием генетического анализатора Applied Biosystems 3500xL Genetic Analyzer.

Наличие фрагмента нуклеотидной последовательности гена *lipL32* подтверждало принадлежность образцов к патогенным видам лептоспир, по полученному фрагменту гена *secY* определяли видовую принадлежность *Leptospira* spp., сравнивая их с базой банных NCBI GenBank с помощью алгоритма BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).

При статистической обработке материала рассчитывали долю выявленных маркеров возбудителей в каждой выборке, 95 % доверительные интервалы (ДИ) для долей по методу Уилсона.

Результаты и обсуждение

При проведении эпизоотологического мониторинга в 14 провинциях Вьетнама отловлено 2790 экземпляров мелких млекопитающих, относящихся к 66 видам. При исследовании суспензий органов методом ПЦР маркеры патогенных лептоспир обнаружены в 282 пробах, полученных от мелких млекопитающих 20 различных видов: индийская бандикота (*Bandicota indica*), бирманская бандикота (*Bandicota savilei*), крыса Боверса (*Berylmys bowersi*), малая гимнура (*Hylomys suillus*), длиннохвостая гигантская крыса Эдвардса (*Leopoldemys edwardsi*), красная

колючая крыса (*Maxomys surifer*), белка Бердмора (*Menetes berdmorei*), сиккимская мышь (*Mus pahari*), конфуцианская крыса (*Niviventer confucianus*), каштановая белобрюхая крыса (*Niviventer fulvescens*), сиккимская крыса (*Rattus andamanensis*), серебристообрюхая крыса (*Rattus argentiventer*), малая крыса (*Rattus exulans*), малая рисовая крыса (*Rattus losea*), гималайская крыса (*Rattus nitidus*), серая крыса (*Rattus norvegicus*), азиатская крыса (*Rattus tanezumii*), летучая собака Жоффруа (*Rousettus amplexicaudatus*), домовая землеройка (*Suncus murinus*), мешкокрыл Теобальда (*Taphozus teobaldi*) (таблица).

Положительные результаты выявлены в образцах, полученных во всех 14 провинциях в различных биотопах: природных, агроценозах, селитебной зоне, – при этом большинство положительных проб выявлено в провинциях Донгнай, Хазянг, Анзянг, Лангшон (рис. 2). При анализе полученных данных установлено, что наибольшее количество положительных проб обнаружено у грызунов, обитающих в агроценозе (52,7 %), что значительно увеличивает риск заражения лептоспирозом населения обследованных провинций в связи с высокой занятостью его в сельскохозяйственной отрасли [10, 11].

На базе ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора проведено секвенирование 15 положительных проб от *R. norvegicus*, собранных в провинциях Хазянг (10) и Лангшон (5). Идентификация проводилась путем сравнения полученных нуклеотидных последова-

Распределение положительных образцов по видам мелких млекопитающих
Distribution of positive samples by small mammal species

Вид мелкого млекопитающего Species of small mammal	Количество исследованных проб Number of tested samples	Количество положительных проб Number of positive samples	% положительных результатов (95 % ДИ) % of positive results (95 % CI)
<i>Bandicota indica</i>	140	17	12,1 (7,7–18,6)
<i>Bandicota savilei</i>	21	6	28,5 (9,2–47,8)
<i>Berylmys bowersi</i>	46	2	4,3 (1,2–14,5)
<i>Hylomys suillus</i>	6	1	16,6 (3,1–56,3)
<i>Leopoldemys edwardsi</i>	38	6	15,7 (4,2–27,3)
<i>Maxomys surifer</i>	44	3	6,8 (2,3–18,2)
<i>Menetes berdmorei</i>	1	1	100 (20,6–100,0)
<i>Mus pahari</i>	4	1	25 (4,5–69,9)
<i>Niviventer confucianus</i>	3	2	66,6 (20,7–93,8)
<i>Niviventer fulvescens</i>	3	3	100 (43,8–100,0)
<i>Rattus andamanensis</i>	240	24	10 (6,2–13,8)
<i>Rattus argentiventer</i>	121	23	19 (13,0–26,9)
<i>Rattus exulans</i>	159	6	3,7 (1,3–7,2)
<i>Rattus losea</i>	10	1	10 (1,8–40,4)
<i>Rattus nitidus</i>	557	51	9,1 (6,9–11,6)
<i>Rattus norvegicus</i>	654	81	12,4 (9,5–14,5)
<i>Rattus tanezumii</i>	511	37	7,2 (5,1–9,6)
<i>Rousettus amplexicaudatus</i>	59	7	11,8 (5,9–22,5)
<i>Suncus murinus</i>	47	6	12,7 (5,9–25,2)
<i>Taphozus teobaldi</i>	6	4	66,6 (30,0–90,3)

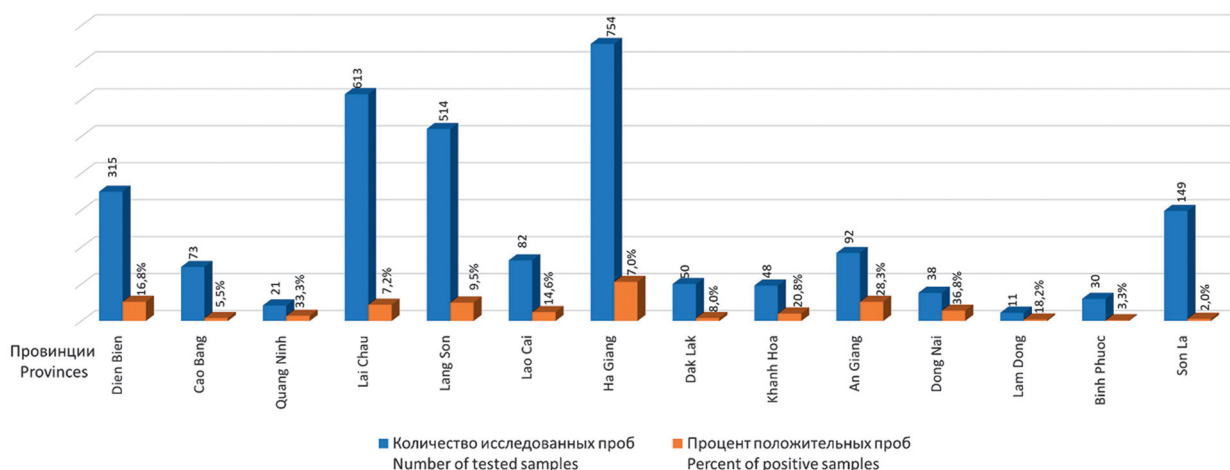


Рис. 2. Распределение положительных образцов по обследуемым провинциям

Fig. 2. Distribution of positive samples by provinces surveyed

тельностью гена *secY* с данными международной базы NCBI. Установлено, что все образцы относятся к виду *L. interrogans*, патогенному для человека.

На базе Тропического центра проведено секвенирование 61 образца, собранного за время экспедиционной работы в провинциях Ламдонг (1), Донгнай (11), Анзянг (18), Биньфуок (1), Дьенбьен (11), Лангшон (12), Хазянг (2), Лайтяу (2), Сонла (2) от грызунов, относящихся к видам *N. fulvescens*, *B. indica*, *B. savilei*, *R. norvegicus*, *R. argentiventer*, *R. nitidus*, *R. tanezumi*, *R. andamanensis*, *M. surifer*, *R. exulans*, а также от рукокрылых, относящихся к видам *R. amplexicaudatus*, *T. teobaldi*. Из 61 пробы 34 идентифицированы как *L. interrogans*, 25 – как *L. borgpetersenii* и 2 – как *L. mayottensis*.

При этом наибольшее количество образцов, относящихся к виду *L. borgpetersenii*, выявлено в южных провинциях СРВ, *L. mayottensis* – в провинциях Лангшон и Сонла (Северный Вьетнам), тогда как циркуляция *L. interrogans* зарегистрирована на всех обследуемых территориях. Патогенные лептоспирры, обнаруженные при исследовании рукокрылых *R. amplexicaudatus*, *T. teobaldi*, относились к видам *L. interrogans* и *L. mayottensis* соответственно.

С целью изучения иммунной прослойки жителей северных провинций Вьетнама к возбудителям лептоспироза на базе Тропического центра методом ИФА проведено исследование 770 сывороток, полученных в провинциях Дьенбьен (150), Хазянг (100), Каобанг (100), Лангшон (270) и Сонла (150). В результате у 8,0 % (ДИ 6,1–9,9 %) обследуемых лиц выявлены специфические антитела класса IgG к *Leptospira* spp. Положительные пробы получены во всех возрастных группах, при этом четкой зависимости уровня иммунной прослойки от гендерной принадлежности и возраста не наблюдалось. Антитела выявлены у 7,6 % (ДИ 4,4–10,8 %) обследованных лиц мужского пола и 7,4 % (ДИ 5,1–9,7 %) – женского. Полученные результаты в целом согласуются с данными зарубежных авторов об уровне иммунной

прослойки местного населения к возбудителям лептоспироза, когда при исследовании сывороток крови практически здоровых людей из трех провинций Вьетнама, расположенных в северном, центральном и южном районах, специфические антитела были выявлены в 9,5 % образцов [12].

Во время взятия материала для исследования проводилось анкетирование местных жителей в отношении настороженности к природно-очаговым инфекциям с целью определения контингентов риска заражения различных ландшафтных и социально-экономических зон Вьетнама болезнями, источниками которых являются грызуны и их эктопаразиты [13]. В результате опроса установлено, что практически все местные жители имеют контакт с грызунами либо по месту жительства, либо по месту работы. Также среди респондентов выделено 15 профессиональных и социальных групп людей. Наличие антител класса IgG выявлено в сыворотках крови местных жителей, которых можно отнести к 5 профессиональным группам. При этом подавляющее большинство положительных проб выявлено среди лиц, занятых в сельском хозяйстве (72,5 %; ДИ 61,4–83,6 %). Антитела класса IgG к возбудителям лептоспироза также обнаружены среди разнорабочих, медицинского персонала, учителей, государственных служащих и безработных. Выявление значительного количества положительных результатов в пробах, полученных от сельскохозяйственных работников, является закономерным в связи с высокой заселенностью обрабатываемых полей мелкими млекопитающими и обилием кормов, привлекающих грызунов, в том числе крыс, в сельскохозяйственные постройки. Результаты исследования подтверждают, что население Вьетнама, занятое в сельскохозяйственной отрасли, является основной профессиональной группой риска по лептоспирозу, что согласуется с данными из Таиланда, Индонезии и других стран Азиатско-Тихоокеанского региона [14, 15]. Контакт с инфицированной водой, почвой и

животными, особенно в условиях тропического климата, создает благоприятные условия для заражения лептоспирозом [16, 17]. Исследование, проведенное в Шри-Ланке, показало, что почти половина пациентов с лептоспирозом (43,5 %) были работниками рисовых полей [18].

Полученные результаты исследования свидетельствуют о повсеместном распространении возбудителей лептоспироза во Вьетнаме. Высокий уровень инфицированности мелких млекопитающих (10,1 % – 282 из 2790; ДИ 8,89–11,2 %) указывает на активную циркуляцию лептоспир в природных и антропогенных биотопах. Высокий уровень иммунной прослойки к возбудителям лептоспироза среди сельскохозяйственных работников подчеркивает профессиональный риск заражения данной инфекцией.

Дальнейший интерес представляет определение видов циркулирующих лептоспир и основных носителей среди мелких млекопитающих в других провинциях Вьетнама, выявление эпидемиологических особенностей лептоспироза во Вьетнаме в зависимости от климатических, географических и социальных условий.

В связи с высокой инфицированностью мелких млекопитающих различными видами лептоспир, отсутствием эпидемиологического надзора за данной инфекцией целесообразным также является районирование территорий страны в зависимости от интенсивности эпидемических проявлений лептоспироза и разработка рекомендаций, направленных на снижение риска заражения, для населения, особенно для лиц, занятых в сельском хозяйстве.

Работа выполнена в рамках реализации договора о научно-техническом сотрудничестве в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия по чуме и другим опасным инфекционным болезням между ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора и Совместным Российско-Вьетнамским Тропическим научно-исследовательским и технологическим центром.

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. На осуществление исследований получено разрешение Этического комитета биомедицинских исследований Совместного Российско-Вьетнамского Тропического научно-исследовательского и технологического центра (сертификаты от 04.05.2019 № 1046/CN-HDDD, от 05.05.2022 № 1261/CN-HDDD и от 19.03.2024 № 854/CN-HDDD).

Список литературы

1. Соболева Г.Л., Ананьина Ю.В., Непоклонова И.В. Актуальные вопросы лептоспироза людей и животных. *Российский ветеринарный журнал*. 2017; (8):14–8.

2. Dunay S., Bass J., Stremick J. Leptospirosis: a global health burden in review. *EmergMed (Los Angeles)*. 2016; 6(5):336. DOI: 10.4172/2165-7548.1000336.

3. Токарев Н.К., Блинова О.В. Лептоспироз во Вьетнаме. *Инфекция и иммунитет*. 2022; 12(6):1019–28. DOI: 10.15789/2220-7619-LIV-1988.

4. Koizumi N., Morita M., Pheng V., Wann C., Masuoka H., Higa Y., Wada T., Hirayama K., Ohnishi M., Miura K. Rat trade and leptospirosis: Molecular epidemiology of *Leptospira* species in rats exported from Cambodia to Vietnam. *Transbound Emerg. Dis.* 2022; 69(3):1641–8. DOI: 10.1111/tbed.14077.

5. Boqvist S., Chau B.L., Gunnarsson A., Olsson Engvall E., Vågsholm I., Magnusson U. Animal- and herd-level risk factors for leptospiral seropositivity among sows in the Mekong delta, Vietnam. *Prev. Vet. Med.* 2002; 53(3):233–45. DOI: 10.1016/s0167-5877-(01)00263-x.

6. Bierque E., Thibeaux R., Girault D., Soupé-Gilbert M.E., Goarant C. A systematic review of *Leptospira* in water and soil environments. *PLoS One*. 2020; 15(1):e0227055. DOI: 10.1371/journal.pone.0227055.

7. Найденова Е.В., Карташов М.Ю., Бойко А.В., Сафронов В.А., Лопатин А.А., Кутырев И.В., Васар Л., Voumbaly S., Коломоец Е.В., Kalivogui S., Boiro M.Y., Щербак С.А. Определение уровня иммунной прослойки населения Гвинейской Республики к возбудителям лептоспироза. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2019; (2):39–43. DOI: 10.18565/epidem.2019.9.2.39-43.

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. Крускоп С.В. Рукокрылые Вьетнама. Аннотированный список и руководство к определению. 2-е изд., перераб. и доп. Серия Биоразнообразие Вьетнама. М.; 2013. 300 с.: 70 илл., 52 фото, цветная вклейка. (На англ. яз.)

10. Поршаков А.М., Чумачкова Е.А., Касьян Ж.А., Оглодин Е.Г., Мо Л., Кыонг В., Тоан Ч., Нга Б. Результаты эпизоотологического обследования на чуму и другие зоонозы в северных провинциях Социалистической Республики Вьетнам весной 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (1):133–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-133-138.

11. Maitah K., Smutka L., Sahatqija J., Maitah M., Phuong Anh N. Rice as a determinant of vietnamese economic sustainability. *Sustainability*. 2020; 12(12):5123. DOI: 10.3390/su12125123.

12. Tran V.D., Mai L.T.P., Thu N.T., Linh B.K., Than P.D., Quyet N.T., Dung L.P., Mai T.N.P., Hanh N.T.M., Hai H., Duong T.N., Anh D.D. Seroprevalence and serovar distribution of Leptospirosis among healthy people in Vietnam: Results from a multi-center study. *Clin. Epidemiol. Glob. Health*. 2021; 10:100700. DOI: 10.1016/j.cegh.2021.100700.

13. Чумачкова Е.А., Поршаков А.М., Лыонг Т.М., Буй Т.Т., Данг Т.В., Щербак С.А. Определение контингента риска заражения природно-очаговыми болезнями на территории Вьетнама методом анкетирования. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2023; 31(9):64–71. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-9-64-71.

14. Della Rossa P., Tantrakarnapa K., Sutdan D., Kasetsinsombat K., Cosson J.F., Supputamongkol Y., Chaisiri K., Tran A., Supputamongkol S., Binot A., Lajaunie C., Morand S. Environmental factors and public health policy associated with human and rodent infection by leptospirosis: a land cover-based study in Nan province, Thailand. *Epidemiol. Infect.* 2016; 144(7):1550–62. DOI: 10.1017/S0950268815002903.

15. Sakundarno M., Bertolatti D., Maycock B., Spickett J., Dhaliwal S. Risk factors for leptospirosis infection in humans and implications for public health intervention in Indonesia and the Asia-Pacific region. *Asia Pac. J. Public Health*. 2014; 26(1):15–32. DOI: 10.1177/1010539513498768.

16. Faisal S.M., McDonough S.P., Chang Y.-F. *Leptospira*: invasion, pathogenesis and persistence. In: Embers M.E., editor. The Pathogenic Spirochetes: Strategies for Evasion of Host Immunity and Persistence. Boston: Springer US; 2012. P. 143–72. DOI: 10.1007/978-1-4614-5404-5_8.

17. Haake D.A., Leveff P.N. Leptospirosis in humans. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015; 387:65–97. DOI: 10.1007/978-3-662-45059-8_5.

18. Managing Leptospirosis outbreaks. A publication of Epidemiological Unit, Ministry of Healthcare & Nutrition Sri Lanka. Weekly Epidemiological Report. 2007; 34(47):1–2. [Электронный ресурс]. URL: https://www.epid.gov.lk/storage/post/pdfs/vol_34_no_47_english.pdf (дата обращения 15.05.2023).

References

1. Soboleva G.L., Ananyina Y.V., Nepoklonova I.V. [Actual problems of human and animal leptospirosis]. *Rossiiskij Veterinarny Zhurnal [Russian Veterinary Journal]*. 2017; (8):14–8.

2. Dunay S., Bass J., Stremick J. Leptospirosis: a global health burden in review. *EmergMed (Los Angeles)*. 2016; 6(5):336. DOI: 10.4172/2165-7548.1000336.
3. Tokarevich N.K., Blinova O.V. [Leptospirosis in Vietnam]. *Infektsiya i Immunitet [Russian Journal of Infection and Immunity]*. 2022; 12(6):1019–28. DOI: 10.15789/2220-7619-LIV-1988.
4. Koizumi N., Morita M., Pheng V., Wann C., Masuoka H., Higa Y., Wada T., Hirayama K., Ohnishi M., Miura K. Rat trade and leptospirosis: Molecular epidemiology of *Leptospira* species in rats exported from Cambodia to Vietnam. *Transbound Emerg. Dis.* 2022; 69(3):1641–8. DOI: 10.1111/tbed.14077.
5. Boqvist S., Chau B.L., Gunnarsson A., Olsson Engvall E., Vågsholm I., Magnusson U. Animal- and herd-level risk factors for leptospiral seropositivity among sows in the Mekong delta, Vietnam. *Prev. Vet. Med.* 2002; 53(3):233–45. DOI: 10.1016/s0167-5877-(01)00263-x.
6. Bierque E., Thibeaux R., Girault D., Soupé-Gilbert M.E., Goarant C. A systematic review of *Leptospira* in water and soil environments. *PLoS One*. 2020; 15(1):e0227055. DOI: 10.1371/journal.pone.0227055.
7. Naidenova E.V., Kartashov M.Yu., Boyko A.V., Safronov V.A., Lopatin A.A., Kutryev I.V., Bacar I., Boumbaly S., Kolomoets E.V., Kalivogui S., Boiro M.Y., Shcherbakova S.A. [Determination of the level of the immune stratum of the population of the Republic of Guinea to the causative agents of leptospirosis]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy [Epidemiology and Infectious Diseases. Current Issues]*. 2019; (2):39–43. DOI: 10.18565/epidem.2019.9.2.39-43.
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. Kruskop S.V. Bats of Vietnam. Checklist and an Identification Manual. 2nd edition, revised and updated. Biodiversity of Vietnam Series. Moscow; 2013. 300 p., 70 fig., 52 photos, color paste.
10. Porshakov A.M., Chumachkova E.A., Kas'yan Zh.A., Oglodin E.G., Mo L., Cuong V., Toan Ch., Nga B. [Results of epizootiological survey on plague and other zoonotic infections in the northern provinces of the Socialist Republic of Vietnam during spring months of 2019]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (1):133–8. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-133-138.
11. Maitah K., Smutka L., Sahatqija J., Maitah M., Phuong Anh N. Rice as a determinant of vietnamese economic sustainability. *Sustainability*. 2020; 12(12):5123. DOI: 10.3390/su12125123.
12. Tran V.D., Mai L.T.P., Thu N.T., Linh B.K., Than P.D., Quyet N.T., Dung L.P., Mai T.N.P., Hanh N.T.M., Hai H., Duong T.N., Anh D.D. Seroprevalence and serovar distribution of *Leptospirosis* among healthy people in Vietnam: Results from a multi-center study. *Clin. Epidemiol. Glob. Health*. 2021; 10:100700. DOI: 10.1016/j.cegh.2021.100700.
13. Chumachkova E.A., Porshakov A.M., Luong T.M., Bui T.T., Dang T.V., Shcherbakova S.A. [Identification of contingents at risk of natural focal diseases in Vietnam using a questionnaire-based survey]. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya [Public Health and Life Environment]*. 2023; 31(9):64–71. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-9-64-71.
14. Della Rossa P., Tantrakarnapa K., Sutdan D., Kasetsinsombat K., Cosson J.F., Supputamongkol Y., Chaisiri K., Tran A., Supputamongkol S., Binot A., Lajaunie C., Morand S. Environmental factors and public health policy associated with human and rodent infection by leptospirosis: a land cover-based study in Nan province, Thailand. *Epidemiol. Infect.* 2016; 144(7):1550–62. DOI: 10.1017/S0950268815002903.
15. Sakundarno M., Bertolatti D., Maycock B., Spickett J., Dhaliwal S. Risk factors for leptospirosis infection in humans and implications for public health intervention in Indonesia and the Asia-Pacific region. *Asia Pac. J. Public Health*. 2014; 26(1):15–32. DOI: 10.1177/1010539513498768.
16. Faisal S.M., McDonough S.P., Chang Y.-F. *Leptospira*: invasion, pathogenesis and persistence. In: Embers M.E., editor. *The Pathogenic Spirochetes: Strategies for Evasion of Host Immunity and Persistence*. Boston: Springer US; 2012. P. 143–72. DOI: 10.1007/978-1-4614-5404-5_8.
17. Haake D.A., Levett P.N. Leptospirosis in humans. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2015; 387:65–97. DOI: 10.1007/978-3-662-45059-8_5.
18. Managing Leptospirosis outbreaks. A publication of Epidemiological Unit, Ministry of Healthcare & Nutrition Sri Lanka. Weekly Epidemiological Report. 2007; 34(47):1–2. (Cited 15 May 2025). [Internet]. Available from: https://www.epid.gov.lk/storage/post/pdfs/vol_34_no_47_english.pdf.

Authors:

Kas'yan Zh.A., Sharova I.N., Porshakov A.M., Zyryanova A.G., Chumachkova E.A., Mikheeva E.A., Katyshev A.D., Katyshev S.D., Krasnov Ya.M., Senichkina A.M. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Le Thi Lan Anh, Vo Viet Cuong. Joint Vietnam-Russia Tropical Research and Technology Center. Hanoi, Socialist Republic of Vietnam.

Luong Thi Mo. Southern Branch of the Joint Vietnam-Russia Tropical Research and Technology Center. Ho Chi Minh City, Socialist Republic of Vietnam.

Об авторах:

Касьян Ж.А., Шарова И.Н., Поршаков А.М., Зырянова А.Г., Чумачкова Е.А., Михеева Е.А., Катыев А.Д., Катыев С.Д., Краснов Я.М., Сеничкина А.М. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Le Thi Lan Anh, Vo Viet Cuong. Совместный Российско-Вьетнамский Тропический научно-исследовательский и технологический центр. Социалистическая Республика Вьетнам, Ханой.

Luong Thi Mo. Южное отделение Совместного Российско-Вьетнамского Тропического научно-исследовательского и технологического центра. Социалистическая Республика Вьетнам, Хошимин.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-109-115

УДК 616.98:579.842.23

А.А. Кузнецов¹, И.Г. Козулина², В.Н. Чекашов¹, Л.Б. Нурмагамбетова², А.К. Гражданов¹, Ф.А. Сараев²,
Д.М. Бамматов³, М.П. Григорьев³, Т.А. Трусова³, А.Н. Матросов¹, Ш.В. Магеррамов¹, Н.В. Попов¹,
И.Г. Карнаухов¹, В.П. Топорков¹, С.А. Щербакова¹

Дифференциация южной части трансграничного Волго-Уральского песчаного природного очага чумы по кратности эпизоотических проявлений методом круговой экстраполяции

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

²РГУ «Атырауская противочумная станция» Комитета санитарно-эпидемиологического контроля

Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Атырау, Республика Казахстан;

³ФКУЗ «Астраханская противочумная станция», Астрахань, Российская Федерация

Волго-Уральский песчаный природный очаг чумы является трансграничным. Большая его часть (66 036 км²) расположена на территории двух областей Республики Казахстан, меньшая (8625 км²) – на территории Российской Федерации. **Цель работы** – провести эпизоотологическую дифференциацию южной части Волго-Уральского песчаного очага чумы. **Материалы и методы.** Использованы ретроспективные данные эпизоотологического обследования очага Астраханской (Российская Федерация) и Атырауской (Республика Казахстан) противочумными станциями. Определены координаты (широта и долгота) 865 мест обнаружения возбудителя чумы за период 1936–2005 гг. Методом круговой экстраполяции каждого пункта с проявлениями чумы получены ежегодные карты эпизоотических участков. Последовательным совмещением созданных электронных карт выявлена дислокация ядер активности природного очага и зон кратковременной регистрации эпизоотического процесса, определены их количественные характеристики. **Результаты и обсуждение.** Выявление детальной конфигурации наиболее активных зон проявления эпизоотического процесса имеет существенное прогностическое значение при поиске зараженных чумой животных, особенно в межэпизоотические периоды. Картографическая модель дифференциации очаговой территории по активности и продолжительности эпизоотий предназначена для обоснованного планирования мероприятий эпидемиологического надзора, профилактики и дальнейшего изучения проблем энзоотии чумы. Полученные данные могут быть использованы для эпидемиологического районирования территории по чуме.

Ключевые слова: природный очаг чумы, эпизоотический участок, эпизоотологический мониторинг, пространственная структура очага.

Корреспондирующий автор: Кузнецов Александр Александрович, e-mail: rusrap1@microbe.ru.

Для цитирования: Кузнецов А.А., Козулина И.Г., Чекашов В.Н., Нурмагамбетова Л.Б., Гражданов А.К., Сараев Ф.А., Бамматов Д.М., Григорьев М.П., Трусова Т.А., Матросов А.Н., Магеррамов Ш.В., Попов Н.В., Карнаухов И.Г., Топорков В.П., Щербакова С.А. Дифференциация южной части трансграничного Волго-Уральского песчаного природного очага чумы по кратности эпизоотических проявлений методом круговой экстраполяции. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 2:109–115. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-109-115

Поступила 28.03.2025. Отправлена на доработку 22.04.2025. Принята к публикации 25.04.2025.

A.A. Kuznetsov¹, I.G. Kozulina², V.N. Chekashov¹, L.B. Nurmagambetova², A.K. Grazhdanov¹,
F.A. Saraev², D.M. Bammатов³, M.P. Grigor'ev³, T.A. Trusova³, A.N. Matrosov¹, Sh.V. Magerramov¹,
N.V. Popov¹, I.G. Karnaukhov¹, V.P. Toporkov¹, S.A. Shcherbakova¹

Differentiation of the Southern Part of the Transboundary Volga-Ural Sandy Natural Plague Focus by the Frequency of Epizootic Manifestations Using Circular Extrapolation

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

²Atyrau Plague Control Station of the Committee for Sanitary and Epidemiological Control of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan, Atyrau, Republic of Kazakhstan;

³Astrakhan Plague Control Station, Astrakhan, Russian Federation

Abstract. The Volga-Ural sandy natural plague focus is a transboundary one. Its greater part (66,036 km²) is located on the territory of two regions of the Republic of Kazakhstan, the smaller part (8,625 km²) is on the territory of the Russian Federation. **The aim** of the work was to conduct epizootiological differentiation of the southern part of the Volga-Ural sandy plague focus. **Materials and methods.** Retrospective data from epizootiological survey of the focus conducted by the Astrakhan (Russian Federation) and Atyrau (Republic of Kazakhstan) Plague Control Stations were used. The coordinates (latitude and longitude) of 865 sites where the plague agent was detected over the period of 1936–2005 were determined. Using the method of circular extrapolation of each point with plague manifestations, annual maps of epizootic areas were drawn. By successive overlay of the created electronic maps, the dislocation of the activity cores of the natural focus and the zones of short-term registration of the epizootic process were revealed, and their quantitative characteristics were determined. **Results and discussion.** Identification of a detailed configuration of the most active zones of manifestation of the epizootic process has significant prognostic value in the search for plague-infected animals, especially during inter-epizootic periods. The cartographic model of differentiation of the focal territory by activity and duration of epizootics is intended for substantiated planning of epidemiological surveillance measures, prevention and further study of the issues of plague enzootics. The obtained data can be used for epidemiological zoning of the territory as regards plague.

Key words: natural plague focus, epizootic area, epizootiological monitoring, spatial structure of the focus.

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

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

Corresponding author: Alexander A. Kuznetsov, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Kuznetsov A.A., Kozulina I.G., Chekashov V.N., Nurmagametova L.B., Grazhdanov A.K., Saraev F.A., Bammatov D.M., Grigor'ev M.P., Trusova T.A., Matrosov A.N., Magerramov Sh.V., Popov N.V., Karnaukhov I.G., Toporkov V.P., Shcherbakova S.A. Differentiation of the Southern Part of the Transboundary Volga-Ural Sandy Natural Plague Focus by the Frequency of Epizootic Manifestations Using Circular Extrapolation. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:109–115. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-109-115

Received 28.03.2025. Revised 22.04.2025. Accepted 25.04.2025.

Kuznetsov A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0677-4846>
Kozulina I.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5172-4012>
Chekashov V.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9593-4353>
Grazhdanov A.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0022-9521>
Saraev F.A., ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0311-2791>
Grigor'ev M.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9620-8516>

Matrosov A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4893-7188>
Magerramov Sh.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-1558>
Popov N.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4099-9261>
Karnaukhov I.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8181-6727>
Toporkov V.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9512-7415>
Shcherbakova S.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1143-4069>

Целью исследования являлся пространственный анализ многолетней эпизоотической активности южной части трансграничного Волго-Уральского песчаного природного очага чумы, в результате которого проведена детальная дифференциация его территории методом круговой экстраполяции [1]. Для достижения этой цели сформирована база данных положительных результатов эпизоотологического обследования очага противочумными формированиями Астраханской области России и Атырауской области Казахстана, необходимая для размещения в электронном паспорте очага. Показателем активности служила кратность выявления зараженных носителей и переносчиков возбудителя чумы в годовом исчислении на тех или иных фрагментах анализируемой территории. Пространственная дифференциация очага проведена по карте распределения включенных в базу данных имеющихся в нашем распоряжении эпизоотических точек за 70 лет. Технологические детали и опыт применения метода круговой экстраполяции отработаны на примере Прикаспийского песчаного очага чумы [2], а затем и российской части Волго-Уральского песчаного очага [3]. В данной работе существенно расширена территория пространственного эпизоотологического анализа.

Материалы и методы

Общая площадь Волго-Уральского песчаного очага чумы, по нашей предварительной оценке, составляет 74 661 км², в том числе в границах Российской Федерации (Астраханская область) – 8625 км², в границах Республики Казахстан – 66 036 км² (Атырауская область – 42 519 км², Западно-Казахстанская область – 23 517 км²). Площади определены с помощью геодезических вычислений, а также картометрическими измерениями энзоотичных по чуме ландшафтных выделов вдоль ограничивающих линейных элементов на топографических картах. В качестве южной части очага принята его территория, лежащая южнее 48° с. ш., включающая полностью российскую энзоотичную территорию и частично казахстанскую. Общая площадь анализируемой южной части составляет около

43 тыс. км². Динамика ее эпизоотической активности, как и всей территории очага, характеризовалась чередованием эпизоотий с периодами покоя различной длительности [4, 5].

Для анализа использованы ретроспективные данные ФКУЗ «Астраханская противочумная станция» Роспотребнадзора по результатам эпизоотологического обследования Волго-Уральских песков в период 1936–2005 гг. и данные РГУ «Атырауская противочумная станция» Комитета санитарно-эпидемиологического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан по результатам обследования подведомственной территории в период 1946–2002 гг. Последняя эпизоотическая точка в южной части очага зарегистрирована в 2005 г., в связи с чем решено ограничить анализ этим годом, поскольку каждый следующий год текущего межэпизоотического периода, длящегося уже 20 лет, не вносил никакой новой информации об эпизоотическом статусе очага и лишь снижал индекс эпизоотичности.

На основании картографического анализа ретроспективных данных сформировано обобщенное изображение участка с многолетними эпизоотическими проявлениями, полученное методом круговой экстраполяции как инструментом ГИС-анализа. Эпизоотические круги радиусом 5 км строились вокруг каждой точки, где обнаруживался возбудитель. Для картометрического анализа использованы координаты 865 достоверно различающихся по дислокации точек.

В качестве картографической основы использованы сканированные копии топографических карт масштаба 1:100 000 для территории Казахстана и растровые копии цифровых топографических карт масштаба 1:25 000 для территории Российской Федерации. Кроме топографических карт использовались также рабочие и демонстрационные карто-схемы отчетных документов, содержащие ценную топонимическую информацию и способствующие более правильному определению дислокации мест обнаружения возбудителя чумы. Наиболее трудозатратный этап работы заключался в возможно более точном установлении на карте местоположения пунктов обнаружения зараженных носителей и (или) переносчиков возбудителя по реестру эпизоотиче-

ских точек в создаваемой базе данных. В результате в соответствующие графы реестра внесены географические координаты (широта и долгота) всех имеющихся в нашем распоряжении эпизоотических точек за указанный период. Эти данные полностью адаптированы для внедрения в существующий электронный паспорт природного очага. Электронные карты ежегодных эпизоотических участков создавались с помощью компьютерного графического приложения, затем так же, как и в предыдущих наших работах [2, 3], последовательно совмещались, с определением нарастающей кратности в очередной раз повторяющихся фрагментов. Специального анализа зависимости плотности выявленных эпизоотических точек от плотности обследования не проводили, считая последнюю достаточно равномерной по методологическим установкам эпизоотологического мониторинга.

Результаты и обсуждение

Анализ пространственной структуры расширенного участка Волго-Уральского песчаного очага чумы с многолетними эпизоотическими проявлениями чумы ожидаемо показал значительную вариабельность различных его частей по их интенсивности и широте территориального охвата (рис. 1). Конфигурация большинства фрагментов участка, как российской, так и казахстанской его части, характеризуется более плотными по эпизоотической активности центральными частями с плавным ее снижением к их периферии. Как было отмечено нами ранее [3], изолированный фрагмент в западной части анализируемой территории (урочище Тугайхудук), где эпизоотия чумы регистрировалась лишь однажды – с осени 1974 до весны 1975 г., остался единственным оторванным на столь значительное расстояние (30 км) от основного массива. Другие, меньшие по площади, изолированные фрагменты располагались значительно ближе друг к другу и к основным эпизоотическим территориям.

На очаговой территории Казахстана, как отмечали многие исследователи [6, 7], эпизоотии чумы регистрировались относительно чаще и продолжительнее (урочища Караайгыр, Карабатыр, Сазды, Бурамбай, Кошалак, Бекетай, Лаубай и др.), что предполагает наличие там наиболее благоприятных и устойчивых стадий переживания носителей и переносчиков, а возможно, и самого возбудителя чумы. Результаты круговой экстраполяции и последовательное совмещение ежегодных эпизоотических участков убедительно свидетельствуют об этом. В процессе совмещения наиболее яркой особенностью перемещений эпизоотий по территории природного очага явилась их хаотичность. Это обстоятельство может свидетельствовать об участии в распространении возбудителя чумы высокоподвижного агента, например каменки-плюсуны – перелетной птицы, гнездящейся в норах грызунов [8, 9]. Несмотря на наличие четко

выраженного эпизоотического ядра, регистрировалось значительное число лет, когда возбудитель на его территории отсутствовал, но обнаруживался на других, удаленных от него участках, периодически туда возвращаясь.

За анализируемый в нашей работе период (70 лет) эпизоотическими были 39 лет, что соответствует индексу эпизоотичности (ИЭ) южной половины очага, равному 0,56. На отдельных участках всей этой территории возбудитель регистрировался от 1 года до 8 лет. Более частые (или более продолжительные) проявления отмечались в центральной части Волго-Уральских песков, ближе к западной границе Атырауской области. Еще западнее эпизоотические проявления регистрировались даже в Волго-Ахтубинской пойме, за пределами пустынных ландшафтов. Такие выносы инфекции регистрировались в 30–40-е гг. XX в., когда антропогенное влияние на естественные ландшафты Волго-Уральского междуречья было слабее современного, а природные факторы – более благоприятными для биоты природного очага.

Анализ ежегодной активности Волго-Уральского песчаного очага чумы подтверждает чередование там различных по длительности эпизоотических и межэпизоотических периодов. Наблюдавшиеся перерывы в регистрации эпизоотий существенно различались по продолжительности. Перерывы в 1 год, а возможно, даже и в 2–3 года, вполне могли объясняться пропусками при снижении интенсивности как эпизоотического процесса, так и обследования, поэтому одногодичные перерывы были включены в подсчет продолжительности активных периодов. Кроме того, отдельные крупные части многолетнего эпизоотического участка характеризовались собственными режимами активности [10, 11]. На всей изучаемой территории (рис. 2) отмечен один наиболее продолжительный эпизоотический период – с 1936 по 1952 г. (17 лет). Более ранние данные о наличии или отсутствии эпизоотий в очаге не являются вполне достоверными, предположительно ввиду недостаточной интенсивности и широты обследования.

В следующие годы эпизоотии чумы в анализируемой южной части песков регистрировались от 2 до 12 лет, между которыми наблюдались периоды покоя до 10 лет. И лишь сейчас межэпизоотический период там длится практически 20 лет, что может зависеть от продолжающегося снижения общей численности малых песчанок Волго-Уральских песков [12]. Учитывая другие части очага, эпизоотии в нем протекали относительно чаще [13–16]. Согласно приведенным в нашей статье данным, эпизоотическая активность южного участка (ИЭ – 0,56) оказывается ниже активности очага в целом, ИЭ которого может достигать 0,76 и выше. При этом следует учитывать, что ИЭ существенно зависит от выбранного для анализа отрезка времени.

Для анализа активности очага чумы в границах локальных фрагментов, образовавшихся в результа-

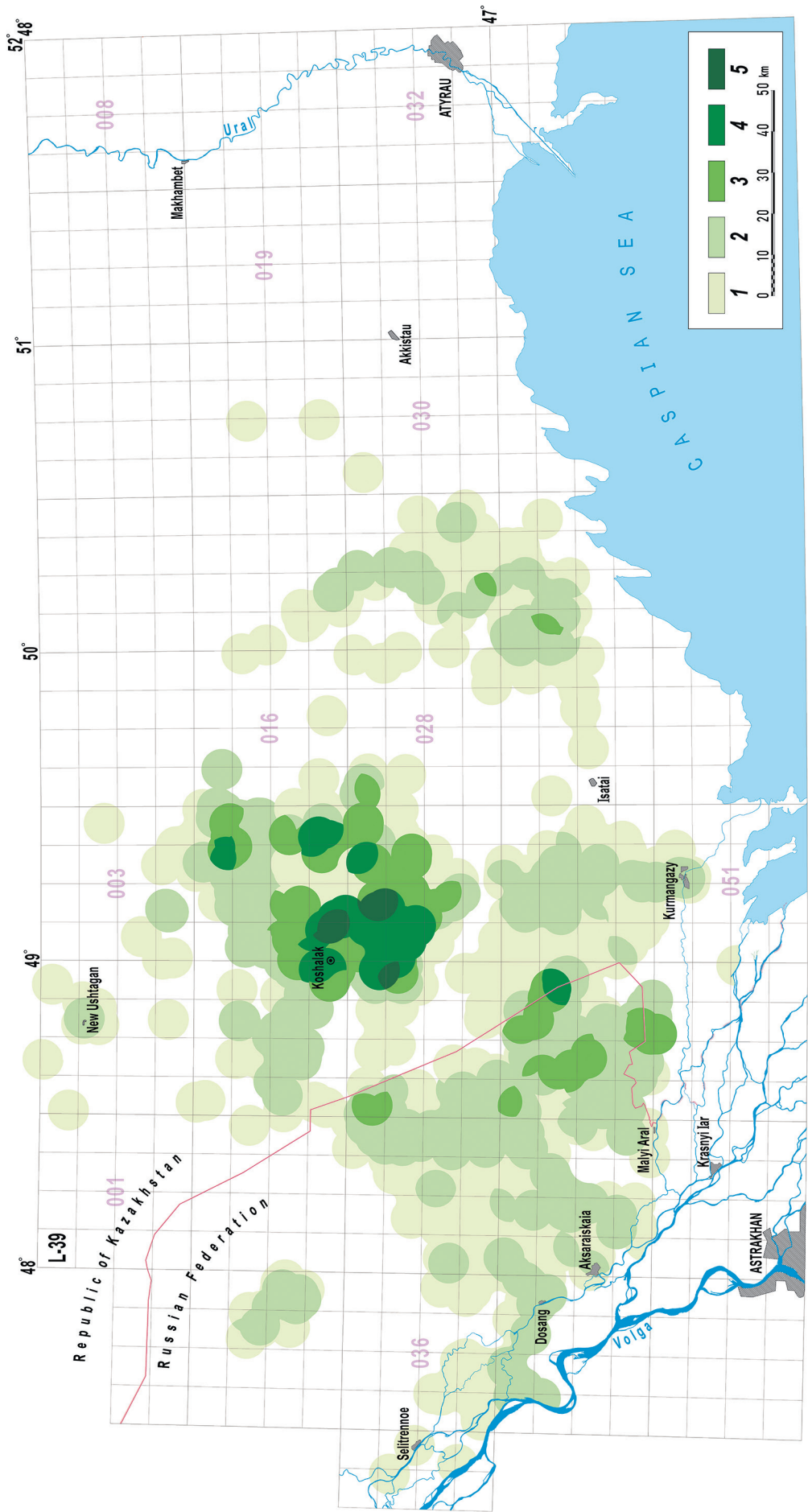


Рис. 1. Участок многолетних эпизоотических проявлений в южной части Волго-Уральского песчаного очага чумы за период 1936–2005 гг. и его дифференциация по суммарной продолжительности эпизоотий в поселениях носителей и переносчиков возбудителя.

1 – 1 год; 2 – 2–3 года; 3 – 4 года – 5 лет; 4 – 6–7 лет; 5 – 8 лет

Fig. 1. The area of long-term epizootic manifestations in the southern part of the Volga-Ural sandy plague focus during 1936–2005 and its differentiation by the total duration of epizootics in the settlements of carriers and vectors of the pathogen:

1 – 1 year; 2 – 2–3 years; 3 – 4–5 years; 4 – 6–7 years; 5 – 8 years

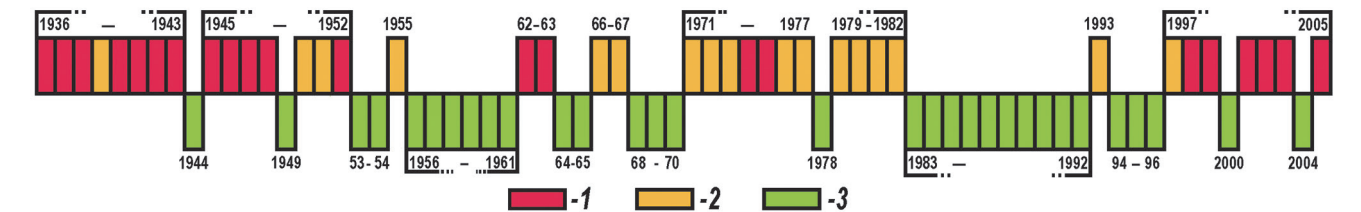


Рис. 2. Хронология выявления возбудителя чумы в южной части Волго-Уральского песчаного очага на территории Астраханской области (Российская Федерация, РФ) и Атырауской области (Республика Казахстан, РК):
1 – годы регистрации возбудителя чумы в РФ и РК; 2 – годы регистрации возбудителя чумы только в РК; 3 – межэпизоотические годы

Fig. 2. Chronology of detection of the plague pathogen in the southern part of the Volga-Ural sandy focus in the Astrakhan Region (Russian Federation, RF) and Atyrau Region (Republic of Kazakhstan, RK):
1 – years of registration of the plague pathogen in the RF and RK; 2 – years of registration of the plague pathogen only in RK; 3 – inter-epizootic years

те применения круговой экстраполяции и наложения ежегодных эпизоотических участков, как и в случае с Прикаспийским песчаным очагом, использовали плотность положительных проб с эффектом их накопления при многократной регистрации [2]. В этом случае плотность положительных проб на единицу площади служит количественной оценкой интенсивности и устойчивости эпизоотического процесса. При таком подходе не потребовалось использовать никакие другие параметры, достаточным оказался простой картометрический подсчет [3].

Для вычленения фрагментов установили пять градаций длительности проявлений (см. рис. 1), достаточных для подробного анализа. На заключительном этапе две наиболее плотные градации объединили для более полного выявления ядер активности. Как и в предыдущих наших работах [2, 3], фрагменты, входящие в одну градацию, образовывали условную зону независимо от их изолированности и количества. Все эпизоотические точки, обнаруженные на территории разных фрагментов каждой зоны, были подсчитаны и определена ее общая площадь (таблица).

Вся полученная методом круговой экстраполяции эпизоотическая площадь не превысила одной трети от анализируемого массива. То есть значительная часть территории природного очага не обеспечивала поддержание эпизоотического процесса, по меньшей мере в период регулярного эпизоотологического мониторинга. Вместе с тем парадоксальной может показаться ситуация, когда в различных фраг-

ментах какой-либо одной зоны эпизоотические точки регистрировались большее число лет, чем определено градацией. Однако значительный территориальный разрыв между ними, превышающий 5 км, не позволяет считать их повторными проявлениями на одной и той же территории. Например, в зоне однолетних эпизоотий расположено 127 точек, которые регистрировались в различные годы, но это не значит, что кратность проявлений в этой зоне следует увеличивать. Оценка аналогичной ситуации меняется при рассмотрении различных фрагментов наиболее активных зон. Так, при объединении компактно расположенных фрагментов зон с 6–7- и 8-летними проявлениями (урочища Кошалак, Бурамбай, Лаубай и др.) список календарных лет выявления там эпизоотических точек, по имеющимся у нас данным, составил 14 лет из разных эпизоотических циклов, а общее количество зарегистрированных в этом ядре эпизоотических точек равно 186. Это согласуется с тем, что кратность эпизоотических проявлений возрастает при увеличении площади анализируемого участка и становится максимальной при анализе очага в целом. Предположительно, что и на небольших участках повторяемость эпизоотий выше, чем выявляется за короткий период активного обследования очага. Также вероятно, что, учитывая многовековую историю существования эндемии чумы, в любых природных очагах чумы территории, где когда-либо распространялся возбудитель в поселениях носителей, значительно шире. Однако ясно, что выявление

Характеристика зон участка многолетних эпизоотических проявлений, дифференцированных по общей продолжительности проявлений чумы (1936–2005 гг.) в южной части Волго-Уральского песчаного очага

Characteristics of zones of long-term epizootic manifestations, differentiated by the total duration of plague manifestations (1936–2005) in the southern part of the Volga-Ural sandy focus

Кратность проявлений чумы Frequency of plague manifestations	Общая площадь зоны Total area of the zone		Плотность эпизоотических точек Density of epizootic points		
	км ² km ²	%	абс. abs.	%	на 100 км ² per 100 km ²
1 год / 1 year	7623	47,6	127	14,7	1,7
2–3 года / 2–3 years	6197	38,7	360	41,6	5,8
4 года – 5 лет / 4–5 years	1431	8,9	192	22,2	13,4
6–7 лет / 6–7 years	626	3,9	147	17,0	23,5
8 лет / 8 years	139	0,9	39	4,5	28,0
Весь участок The whole area	16016	100,0	865	100,0	5,4

функциональной структуры конкретного природного очага чумы возможно лишь при анализе достаточно мелких территориальных единиц.

Параметры многолетнего эпизоотического участка и визуальный анализ его картографического изображения показывают существенное преобладание зон с 1- и 2–3-летними проявлениями чумы. Их общая площадь (13 820 км²) и количество мест регистрации возбудителя (487) превышают соответствующие показатели остальных зон, взятых вместе. В то же время средняя накопленная плотность положительных проб, как интегрированный показатель интенсивности и устойчивости эпизоотического процесса в этих двух зонах, минимальна и составляет 3,5 точки на 100 км².

В границах эпизоотического ядра, где возбудителя номинально регистрировали 6–8 лет, средняя плотность точек с зараженными носителями и переносчиками (24,3) оказалась почти в 5 раз выше средней плотности таких точек по участку (5,4), но площадь этих зон составила всего 4,8 % от всей площади эпизоотического участка. Реальное прогностическое значение в качестве предполагаемых эпизоотических ядер, на наш взгляд, следует придавать трем наиболее активным зонам: с 4–5-, 6–7- и 8-летними проявлениями. Их общая площадь составляет около 14 % от всего эпизоотического участка, суммарное число точек с находками чумы на их территории – 40 %, средняя плотность положительных проб на 100 км² – 17,2. Достаточно высока вероятность того, что выход природного очага из межэпизоотического периода может произойти именно на территории этих обозначенных нами зон.

Границы выявленных ядер достаточно условны, но их общая дислокация может служить наводящим признаком при поиске зараженных чумой животных. Эффективность такого подхода при прогнозировании, на наш взгляд, наиболее высока в затяжной межэпизоотический период, особенно к моменту выхода природного очага из него. Эту прогностическую роль ядер, как и в предыдущих наших исследованиях, можно рекомендовать при планировании эпизоотологического мониторинга в межэпизоотический период, наряду с другими прогностическими признаками [17].

Заметим, что проведенный нами анализ территориально ограничен по объективным причинам. Представляется весьма ценным провести подобный анализ для территории всего Волго-Уральского песчаного очага чумы, так как история свидетельствует о серьезных эпидемических осложнениях в условиях интенсивных эпизоотий на территории Западно-Казахстанской области Республики Казахстан в прошлом. История нас также учит, что даже длительные межэпизоотические периоды в природных очагах чумы рано или поздно сменяются резкой активизацией процесса. Принципы прогнозирования таких ситуаций далеки от совершенства, поэтому не теряет актуальности проблема раскрытия сущности меж-

эпизоотического периода, а также причин и механизмов выхода из него.

Таким образом, анализ продолжительности (кратности) эпизоотий чумы на небольших участках местности позволил выявить территории, в различной степени поддерживающие эпизоотический процесс среди носителей и переносчиков возбудителя. Картографическая интерпретация результатов анализа, представленная в статье, является удобной основой для эпидемиологического районирования и при планировании эпизоотологического обследования Волго-Уральского песчаного очага чумы. Результаты выполненной нами эпизоотологической дифференциации будут включены в электронный паспорт очага, как в описательную часть, так и в виде специального картографического слоя.

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. Кузнецов А.А., Кутырев В.В., Матросов А.Н., Топорков В.П. Совершенствование мониторинга за природными очагами чумы на основе анализа эколого-эпизоотологических закономерностей их функционирования. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2004; (2):12–6.
2. Кузнецов А.А., Поршаков А.М., Матросов А.Н., Синцов В.К., Осипов В.П., Санджиев В.Б.-Х. Дифференциация Прикаспийского песчаного очага чумы по кратности эпизоотических проявлений. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012; (3):15–9.
3. Поршаков А.М., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Булычев В.П., Ларин В.В. Дифференциация Волго-Уральского песчаного очага чумы по кратности эпизоотических проявлений методом круговой экстраполяции. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2013; (4):33–6.
4. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири. М.: Медицина; 2004. 192 с.
5. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Обеспечение эпидемиологического благополучия в природных очагах чумы на территории стран СНГ и Монголии в современных условиях. Ижевск: Принт; 2018. 336 с.
6. Шевченко В.Л., Григорьев И.С., Таниловский В.А., Шевченко Г.В., Гражданов А.К., Невольников П.В., Кусаинов Б.Н., Терехова Л.И., Медзыховский Г.А. Эпизоотия чумы на северной оконечности Волго-Уральского песчаного очага в 1989–1991 годах. *Проблемы особо опасных инфекций*. 1994; (4):90–100.
7. Гражданов А.К. Общий анализ и современное эпизоотическое состояние Волго-Уральского песчаного очага чумы. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2002; (1):46–51.
8. Шевченко В.Л., Каймашиников В.М., Андреева Т.К. О механизме сохранения природной очаговости чумы в Волго-Уральских песках. *Зоологический журнал*. 1969; 48(2):270–83.
9. Бурделов А.С., Касенова А.К. Контакты каменки-плясуны и ее специфических блох с возбудителем чумы (обзор). *Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане*. 2001; (4):13–20.
10. Хамзин Т.Х., Хамзин С.Х., Радченко Г.А., Каусов С.Г. Об активизации Волго-Уральского песчаного очага чумы после 20-летнего межэпизоотического периода. *Карантинные и зоонозные инфекции в Казахстане*. 1999; (1):240–1.
11. Хамзин С.Х., Хамзин Т.Х., Радченко Г.А., Балашов А.А., Бимаганов Ж.Г. Особенности эпизоотии чумы в Волго-Уральском песчаном очаге на современном этапе. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2001; (2):140–43.
12. Таниловский В.А., Габбасов А.А., Айтимова А.Г., Канаткалиева Ж.А. Влияние потепления климата на фауну малых песчанок в Волго-Уральском песчаном очаге чумы. *Особые опасные инфекции и биологическая безопасность*. 2021; (1):40–3.
13. Медзыховский Г.А., Парфенов А.В., Паршин Б.М., Гражданов А.К., Андрющенко В.В., Таниловский В.А. К ха-

рактистике эпизоотии чумы 1989–1998 гг. на северо-востоке Волго-Уральских песков. *Karantinnye i zoonoznye infektsii v Kazakhstane*. 1999; (1):101–4.

14. Бидашко Ф.Г., Гражданов А.К., Сатыбаев С.М., Парфенов А.В., Берденов М.Ж., Куанышкалиева Н.Н., Паршин Б.М., Кабдешева К.К., Кабдеш Т.Г. О сезонности эпизоотий чумы на севере Волго-Уральского песчаного очага. *Karantinnye i zoonoznye infektsii v Kazakhstane*. 2003; (1):31–35.

15. Гражданов А.К., Аязбаев Т.З., Жолшоринов А.Ж., Карагойшиева С.К., Бидашко Ф.Г., Андрущенко А.В. Эпизоотические и эпидемические проявления опасных инфекций на Западе Казахстана в современных условиях. В кн.: Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Современные технологии в совершенствовании мер предупреждения и ответных действий на чрезвычайные ситуации в области общественного здравоохранения санитарно-эпидемиологического характера: материалы XI Межгосударственной научно-практической конференции (16–17 октября 2012 г., Саратов). Саратов: Приволжское изд-во; 2012. С. 72–4.

16. Хамзин Т.Х., Майканов Н.С., Сараев Ф.А., Козулина И.Г., Башмаков А.А., Молдагалиева Б.Н., Башмакова А.А. Обзор эпизоотий чумы в южной части Волго-Уральского песчаного очага. В кн.: Материалы юбилейной Международной научно-практической конференции Уральской противочумной станции 1914–2014 годы. Уральск; 2014. С. 260–2.

17. Парфёнов А.В., Парфёнова Е.А. О взаимосвязанности численности блох малых песчанок и эпизоотических проявлений на севере Волго-Уральских песков. *Karantinnye i zoonoznye infektsii v Kazakhstane*. 2001; (3):202–5.

References

1. Kuznetsov A.A., Kutyrev V.V., Matrosov A.N., Toporkov V.P. Improving monitoring of natural plague foci based on the analysis of ecological and epizootiological patterns of their functioning. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2004; (2):12–6.

2. Kuznetsov A.A., Porshakov A.M., Matrosov A.N., Sintsov V.K., Osipov V.P., Sandzhiev V.B.-Kh. [Differentiation of the Precaspian sandy plague focus by the frequency of epizootic manifestations]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2012; (3):15–9.

3. Porshakov A.M., Kuznetsov A.A., Matrosov A.N., Bulychev V.P., Larin V.V. Volga-Ural sandy plague focus differentiation against epizootic manifestations by means of circular extrapolation. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2013; (4):33–6.

4. 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. 192 p.

5. Popova A.Yu., Kutyrev V.V., editors. Ensuring Epidemiological Well-Being in Natural Plague Foci in the CIS Countries and Mongolia under Modern Conditions. Izhevsk: ‘Print’; 2018. 336 p.

6. Shevchenko V.L., Grigor’ev I.S., Tanitovsky V.A., Shevchenko G.V., Grazhdanov A.K., Nevolnikov P.V., Kusainov B.N., Terekhova L.I., Medzykhovskiy G.A. Epizooty of plague at the northern end of the Volga-Ural sandy natural plague focus in 1989–1991. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 1994; (4):90–100.

7. Grazhdanov A.K. General analysis and current epizootic state of the Volga-Ural sandy natural plague focus. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2002; (1):46–51.

8. Shevchenko V.L., Kaimashnikov V.M., Andreeva T.K. On the mechanism of persistence of natural plague foci in the Volga-Ural sands. *Zoologicheskyy Zhurnal [Zoological Journal]*. 1969; 48(2):270–83.

9. Burdellov A.S., Kasanova A.K. Contacts of the Isabelline wheatear and its specific fleas with the plague agent (review). *Karantinnye i Zoonoznye Infektsii v Kazakhstane [Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan]*. 2001; (4):18–20.

10. Khamzin T.Kh., Khamzin S.Kh., Radchenko G.A., Kausov S.G. On the activation of the Volga-Ural sandy plague focus after a 20-year inter-epizootic period. *Karantinnye i Zoonoznye Infektsii v Kazakhstane [Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan]*. 1999; (1):240–1.

11. Khamzin S.Kh., Khamzin T.Kh., Radchenko G.A., Balashov A.A., Bimaganov Zh.G. Peculiarities of plague epizooty in the Volga-Ural sandy focus at the present stage. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2001; (2):140–43.

12. Tanitovsky V.A., Gabbasov A.A., Aitimova A.G., Kanatkalieva Zh.A. The impact of climate warming on the fauna of small gerbils in the Volga-Ural sandy plague focus. *Osobo Opasnye Infektsii i Biologicheskaya Bezopasnost’ [Especially Dangerous Infections and Biological Safety]*. 2021; (1):40–3.

13. Medzykhovskiy G.A., Parfenov A.V., Parshin B.M., Grazhdanov A.K., Andryushchenko V.V., Tanitovsky V.A. To the characteristics of the plague epizootic of 1989–1998 in the north-east of the Volga-Ural sands. *Karantinnye i Zoonoznye Infektsii v Kazakhstane [Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan]*. 1999; (1):101–4.

14. Bidashko F.G., Grazhdanov A.K., Sadybaev S.M., Parfenov A.V., Berdenov M.Zh., Kuanyshkalieva N.N., Parshin B.M., Kabdesheva K.K., Kabdesh T.G. On the seasonality of plague epizooties in the north of the Volga-Ural sandy focus. *Karantinnye i Zoonoznye Infektsii v Kazakhstane [Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan]*. 2003; (1):31–35.

15. Grazhdanov A.K., Ayazbaev T.Z., Zholshorinov A.Zh., Karagoishieva S.K., Bidashko F.G., Andryushchenko A.V. Epizootic and epidemic manifestations of dangerous infections in the West of Kazakhstan under modern conditions. In: [Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. Advanced Technologies in Improving Measures to Prevent and Respond to Public Health Emergency Situations of Sanitary-Epidemiological Nature: Proceedings of the XI Interstate Scientific and Practical Conference (October 16–17, 2012, Saratov). Saratov: ‘Privolzhskoe’ Publishing House; 2012. P. 72–4.

16. Khamzin T.Kh., Maikanov N.S., Saraev F.A., Kozulina I.G., Bashmakov A.A., Moldagalieva B.N., Bashmakova A.A. Review of plague epizootics in the southern part of the Volga-Ural sandy focus. In: [Proceedings of the Jubilee International Scientific and Practical Conference of the Ural Plague Control Station, 1914–2014]. Ural'sk; 2014. P. 260–2.

17. Parfenov A.V., Parfenova E.A. On the relationship between the number of small gerbil fleas and epizootic manifestations in the north of the Volga-Ural sands. *Karantinnye i Zoonoznye Infektsii v Kazakhstane [Quarantine and Zoonotic Infections in Kazakhstan]*. 2001; (3):202–5.

Authors:

Kuznetsov A.A., Chekashov V.N., Grazhdanov A.K., Matrosov A.N., Magerramov Sh.V., Popov N.V., Karnaukhov I.G., Toporkov V.P., Shcherbakova S.A. Russian Research Anti-Plague Institute ‘Microbe’. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Kozulina I.G., Nurmagambetova L.B., Saraev F.A. Atyrau Plague Control Station. 1, Kerey Khana St., Atyrau, Republic of Kazakhstan. E-mail: atyrau_pchs@mail.ru.

Bammatov D.M., Grigor’ev M.P., Trusova T.A. Astrakhan Plague Control Station. 3, Kubanskaya St., Astrakhan, 414000, Russian Federation. E-mail: antichum@astranet.ru.

Об авторах:

Кузнецов А.А., Чекашов В.Н., Гражданов А.К., Матросов А.Н., Маггеррамов Ш.В., Попов Н.В., Карнаухов И.Г., Топорков В.П., Щербакова С.А. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrap@microbe.ru.

Козулина И.Г., Нурмагамбетова Л.Б., Сараев Ф.А. Атырауская противочумная станция. Республика Казахстан, Атырау, ул. Керей хана, 1. E-mail: atyrau_pchs@mail.ru.

Бамматов Д.М., Григорьев М.П., Трусова Т.А. Астраханская противочумная станция. Российская Федерация, 414000, Астрахань, ул. Кубанская, 3. E-mail: antichum@astranet.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-116-122

УДК 616-07:579.841.95

Е.М. Кузнецова, С.В. Борисова, О.А. Волох, В.Г. Германчук, А.К. Никифоров

Оценка диагностической значимости кроличьих поликлональных антител к комплексным антигенам внешних мембран и секретируемым стресс-белкам *Francisella tularensis*

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

Широкое распространение природных очагов туляремии на территории Российской Федерации обуславливает необходимость создания новых и совершенствования имеющихся методов иммунодиагностики возбудителя. На сегодняшний день актуальной задачей остается поиск антигенов *Francisella tularensis*, которые смогли бы обеспечить высокую чувствительность и специфичность разрабатываемых на их основе диагностических тест-систем. При этом большие надежды возлагаются на поверхностные структуры клеток тулярийного микроба (ЛПС и белки наружной мембраны) и секретируемые стресс-белки. **Цель работы** – оценка диагностической значимости кроличьих поликлональных антител к комплексным антигенам внешних мембран и секретируемым стресс-белкам тулярийного микроба. **Материалы и методы.** В работе использовали вакцинный штамм, его бескапсульный дериват, 6 вирулентных штаммов *F. tularensis* разных подвигов и биоваров, а также 10 штаммов гетерологичных микроорганизмов. Оценка диагностической значимости полученных кроличьих гипериммунных сывороток проводили с использованием иммуноферментного анализа, иммуноблоттинга, реакции микроагглютинации и непрямой гемагглютинации. В качестве образцов использовали чистые культуры микроорганизмов, суспензии органов лабораторных животных, вакцинированных *F. tularensis* 15 НИИЭГ (белые мыши) и зараженных *F. tularensis* 503/840 (морские свинки). **Результаты и обсуждение.** Получены кроличьи поликлональные антитела к антигенам внешних мембран и секретируемым стресс-белкам *F. tularensis*. С помощью иммуноблоттинга определена их эпитопная направленность. Показана способность полученных поликлональных антител вступать в реакции со специфическими антигенами *F. tularensis* разных подвигов в иммунологических тестах. Установлено, что полученные антитела могут использоваться для выявления возбудителя в суспензиях органов вакцинированных и зараженных лабораторных животных. При этом наибольшей диагностической значимостью обладают антитела к сложным антигенам *F. tularensis*, в состав которых кроме белкового входит углеводный компонент клеток тулярийного микроба. Поликлональные антитела к отдельным секретируемым стресс-белкам (Bfr и GroEL/GroES) специфичны, но не позволяют выявить возбудитель при его низкой концентрации в образце, что может быть связано с разной интенсивностью экспрессии этих антигенов в процессе жизнедеятельности микроорганизма.

Ключевые слова: туляремия, антигены, антитела, иммунодиагностика.

Корреспондирующий автор: Кузнецова Екатерина Михайловна, e-mail: rusrapr@microbe.ru.

Для цитирования: Кузнецова Е.М., Борисова С.В., Волох О.А., Германчук В.Г., Никифоров А.К. Оценка диагностической значимости кроличьих поликлональных антител к комплексным антигенам внешних мембран и секретируемым стресс-белкам *Francisella tularensis*. Проблемы особо опасных инфекций. 2025; 2:116–122. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-116-122

Поступила 01.04.2025. Отправлена на доработку 19.05.2025. Принята к публикации 27.05.2025.

E.M. Kuznetsova, S.V. Borisova, O.A. Volokh, V.G. Germanchuk, A.K. Nikiforov

Assessment of the Diagnostic Significance of Rabbit Polyclonal Antibodies to Complex Antigens of Outer Membranes and Secreted Stress Proteins of *Francisella tularensis*

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

Abstract. The widespread distribution of natural foci of tularemia on the territory of the Russian Federation necessitates the creation of new and improvement of existing methods of immunodiagnosics of the pathogen. To date, the search for *Francisella tularensis* antigens that could provide high sensitivity and specificity of diagnostic test systems developed on their basis remains an urgent task. At the same time, great hopes are placed on the surface structures of the cells of tularemia microbe (LPS and outer membrane proteins) and secreted stress proteins. **The aim** of the work was to evaluate the diagnostic value of rabbit polyclonal antibodies to complex antigens and secreted stress proteins of tularemia microbe. **Materials and methods.** The work used a vaccine strain, its acapsular derivative, 6 virulent strains of *F. tularensis* of different subspecies and biovars, as well as 10 strains of heterologous microorganisms. The diagnostic significance of the obtained sera was assessed using immunochemical and serological methods: enzyme immunoassay, immunoblotting, microagglutination reaction and indirect hemagglutination. Pure cultures of microorganisms and suspensions of organs from laboratory animals vaccinated with *F. tularensis* 15NIEG and infected with *F. tularensis* 503/840 were used as samples. **Results and discussion.** Polyclonal antibodies to outer membrane antigens and secreted stress proteins of *F. tularensis* have been obtained. Their epitope orientation was determined using immunoblotting. The ability of the obtained polyclonal antibodies to enter into serological reactions with specific antigens of *F. tularensis* of different subspecies in immunological tests has been demonstrated. It has been found that these antibodies can be used to detect the pathogen in organ suspensions of vaccinated and infected laboratory animals. We have established that antibodies to complex antigens of *F. tularensis*, which in addition to the protein component include the carbohydrate component of the tularemia microbe cells, have the greatest diagnostic significance. Polyclonal antibodies to individual secreted stress proteins (Bfr and GroEL/GroES) are specific, but do not allow identifying the pathogen at its low concentration in the sample, which may be due to different intensities of expression of these antigens during the life of the microorganism.

Key words: tularemia, antigens, antibodies, immunodiagnostics.

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

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

Bioethics: All work with animals was carried out in accordance with the research protocol approved by the bioethics commission of the Federal State Scientific Institution "Russian Anti-Plague Institute "Microbe" of the Rospotrebnadzor.

Corresponding author: Ekaterina M. Kuznetsova, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Kuznetsova E.M., Borisova S.V., Volokh O.A., Germanchuk V.G., Nikiforov A.K. Assessment of the Diagnostic Significance of Rabbit Polyclonal Antibodies to Complex Antigens of Outer Membranes and Secreted Stress Proteins of *Francisella tularensis*. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:116–122. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-116-122
Received 01.04.2025. Revised 19.05.2025. Accepted 27.05.2025.

Kuznetsova E.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0441-9269>
Borisova S.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3793-6526>
Volokh O.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3044-971X>

Germanchuk V.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8986-3640>
Nikiforov A.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1130-3504>

Francisella tularensis – возбудитель туляремии, способный вызывать вспышки заболевания среди людей и животных, включен в категорию А как потенциальный агент биотерроризма [1]. Легочная форма туляремии является наиболее опасной для человека, для нее характерны высокая заболеваемость и смертность до 2 % даже у пациентов, получающих антибиотикотерапию [2, 3]. Широкое распространение природных очагов этого заболевания на территории Российской Федерации указывает на актуальность создания новых и совершенствования имеющихся методов иммунодиагностики туляремии [4–6]. Для решения этой задачи важным критерием является подбор антигенов, которые смогли бы обеспечить высокую чувствительность и специфичность разрабатываемых тест-систем.

При получении высокоактивных специфичных антител для детекции возбудителя туляремии в качестве иммунизирующих агентов используют в основном поверхностные структуры бактериальных клеток *F. tularensis* (ЛПС, белки наружной мембраны, стресс-белки) или цельные клетки бактерий [6, 7]. Ранее авторами была разработана технология выделения иммунобиологически активных компонентов внешних мембран тулярийного микроба с учетом особенностей химической и антигенной структуры клеток и участия определенных антигенных комплексов в процессах иммуногенеза [8], а также способ выделения секретируемых стресс-белков при сохранении их нативной природы [9]. Из клеток вакцинного штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ были получены следующие антигены: протективный антигенный комплекс (ПАК) и гликозилированный белковый комплекс (Bfr-O); из культуральной жидкости получены секретируемые антигены: комплекс белков-шаперонов (HSP), стресс-белок Bfr и комплекс белков GroEL/GroES.

Цель работы – провести оценку диагностической значимости кроличьих поликлональных антител к комплексным антигенам и секретируемым стресс-белкам тулярийного микроба.

Материалы и методы

В работе использовали штаммы *F. tularensis* subsp. *holarctica* 15 НИИЭГ, *F. tularensis* subsp. *ho-*

larctica KM 9 (Cap⁻); *F. tularensis* subsp. *holarctica* биовар eryR 503/840, *F. tularensis* subsp. *holarctica* биовар eryS KM-3 (21-И); *F. tularensis* subsp. *holarctica* биовар japonica Kosho, *F. tularensis* subsp. *nearctica* B-399 A-cole; *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* A-61 (117); *F. tularensis* subsp. *novicida* Utah 112, *Yersinia pestis* EV, *Y. pseudotuberculosis* I–VI сероваров, *Salmonella typhi abdominalis* 97723, *Shigella sonnei* 714, *Escherichia coli* 25922 ATCC, полученные из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов I–IV групп патогенности ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора (Саратов, Россия). Штаммы *F. tularensis* выращивали на плотной питательной среде FT-агар (ГНЦ ПМБ, Оболенск, Россия) при 37 °C и инактивировали в соответствии с СанПиН 3.3686-21. Агаровые культуры гетерологичных микроорганизмов инактивировали кипячением в течение 30 мин.

Препараты ПАК, Bfr-O, Bfr, HSP и GroEL/GroES получали из вакцинного штамма *F. tularensis* 15 линии НИИЭГ по методикам, описанным ранее [8, 9].

Для получения сывороток в качестве животных-продуцентов использовали взрослых (2,5–3 кг) кроликов породы шиншилла. Иммунизацию животных проводили антигенами, конъюгированными с наночастицами золота (ЗНЧ), по предложенной ранее схеме [10]. В качестве адъюванта использовали неполный адъювант Фрейнда в объемном соотношении 1:1, иммунизацию проводили подкожно четырехкратно с интервалом 14 дней. Далее через 14 дней проводили двукратное бустирование, которое заключалось во введении животным-продуцентам не связанного с ЗНЧ антигена в концентрации 900 мкг по белку, комбинируя внутривенный и подкожный способы с интервалом 7–10 дней и контролируя продукцию антител с помощью непрямого дот-иммуноанализа.

Иммуноглобулиновую фракцию из сывороток крови выделяли сульфатным методом. Титр специфических антител оценивали в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА), используя отечественный коммерческий набор «РНГА-Тул-Аг-СтаВНИПЧИ». Концентрацию белка в препаратах антител определяли спектрофотометрически по формуле: $C = A_{280} \cdot 0,71$, где A_{280} – концентрация при длине волн 280 нм, а 0,71 – коэффициент, рассчитанный для IgG [11].

Постановку реакции микроагглютинации (РМА) осуществляли с использованием клеток штаммов *F. tularensis* разных подвигов, окрашенных сафранином [12]. При постановке РМА исследуемые иммуноглобулины в количестве 0,025 мл вносили в 96-луночные полимерные планшеты для иммунологических реакций («Медполимер», Санкт-Петербург, Россия) и титровали в 0,85 % растворе NaCl (pH 7,2), начиная с разведения 1/5 с шагом 2 в том же объеме. В качестве отрицательного контроля использовали 0,85 % раствор NaCl (pH 7,2). В каждую лунку добавляли по 0,025 мл окрашенных сафранином бактериальных клеток. Содержимое планшетов осторожно перемешивали и инкубировали при 37 °C в течение 18 ч. Учет результатов проводили визуально.

Иммуноблоттинг проводили по методу Н. Towbin et al. [13] после SDS-PAGE электрофореза в 12,5%-м разделительном геле. Для анализа использовали формализированную бактериальную взвесь в концентрации $1,0 \cdot 10^{10}$ м.к./мл, которую обрабатывали ультразвуком в установке Sony prer 150 plus (MSE, Великобритания) в течение 1 мин. Электроперенос на нитроцеллюлозную мембрану (Bio-Rad, США) осуществляли в трис-глициновом буфере (pH 8,3) при 350 мА в течение 1 ч на приборе Mini Trans-Blot (Bio-Rad, США). После блокировки в 3 % БСА на TBS-буфере (pH 7,4) мембрану инкубировали с исследуемыми иммуноглобулинами в течение 30 мин при 37 °C. Для проявления нитроцеллюлозных реплик использовали антикроличьи антитела, меченные пероксидазой (Sigma-Aldrich, США) и О-дианизидин (Fluka, Швейцария).

Иммуноферментный анализ (ИФА) проводили общепринятым способом. В качестве конъюгата использовали антивидовые антитела, меченные пероксидазой (Sigma-Aldrich, США). Субстратным раствором служил 2,2 % АБТС (Sigma-Aldrich, США) в 0,1М цитратном буфере (pH 4,0). Для анализа связывающей активности полученных антителых препаратов с клетками туляремийного микроба методом непрямого ИФА планшеты сенсibilizировали клетками различных штаммов микроорганизмов в концентрации 0,03 ОП₆₀₀/мл, после чего вносили серийные разведения исследуемых антител. Учет и оценку результатов ИФА проводили с использованием фотометра планшетного iMark II (Bio-Rad, США) при длине волны 405 нм. Проба считалась положительной, если ее оптическая плотность в 2 раза и более превосходила наивысшее значение оптической плотности отрицательных контролей.

Для выявления туляремийного антигена в макроорганизме при вакцинации использовали 30 белых мышей, а при экспериментальной туляремии – 12 морских свинок. Белым мышам вводили 100 м.к. вакцинного штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ (1LD₅₀ = 25059 м.к.). Для анализа использовали селезенку, забор проб осуществляли на 7, 14, 21, 30 и 45-е сутки по 5 животных на каждый срок. Заражение морских свинок проводили однократно подкожно

в дозе 100 м.к. вирулентного штамма *F. tularensis* subsp. *holarctica* 503/840 (1LD₅₀ = 3 м.к.) и исследовали после их гибели в разные сроки. Для анализа использовали печень и селезенку подопытных животных. В обоих случаях контролем служили интактные животные. Анализ обсемененности органов проводили бактериологическим методом. Для ИФА готовили 10 % суспензии органов в 0,85 % растворе NaCl (pH 7,2), инактивированные в соответствии с СанПиН 3.3686-21. Образцы суспензий органов животных для освобождения от клеточного дебриса центрифугировали при 1200 об/мин в течение 2 мин, супернатант исследовали в ИФА.

Все работы с животными проводили в соответствии с протоколом исследований, утвержденным биоэтической комиссией ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, в условиях вивария с уровнем биологической безопасности BSL 3.

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили с помощью программы Excel. При анализе и обобщении результатов вычисляли среднюю арифметическую, стандартную ошибку средней арифметической ($P < 0,05$) $M \pm m$.

Результаты и обсуждение

При определении в РНГА активности выделенных из гипериммунных кроличьих сывороток иммуноглобулиновых фракций (Ig) титр специфических антител к ПАК составил 1/2560, к Bfr-O – 1/2560, к Bfr – 1/160, к HSP – 1/640, к GroEL/GroES – 1/640.

На первом этапе исследований проведена работа по определению антигенной специфичности полученных поликлональных антител. Для этого использовали метод иммуноблоттинга, который позволил определить эпитопную направленность антител к антигенным фракциям клеток штаммов *F. tularensis* разных подвигов. В результате установлено, что Ig к ПАК содержат специфические антитела к семи мажорным антигенным фракциям с молекулярными массами от 81 до 10 кДа, Ig к Bfr-O – к двум антигенным фракциям с молекулярными массами 41–43 и 14–17 кДа, Ig к Bfr – к антигенной фракции с молекулярной массой 14–17 кДа, Ig к HSP – к пяти антигенным фракциям с молекулярными массами от 81 до 16 кДа, а Ig к GroEL/GroES – к двум антигенным фракциям с молекулярными массами 58–60 и 14–16 кДа (табл. 1).

Способность полученных поликлональных антител взаимодействовать с ЛПС *F. tularensis* оценивали с помощью коммерческой тест-системы для выявления антител против ЛПС туляремийного микроба методом иммуноблоттинга Serablot Anti-*Francisella tularensis* (Seramun, Германия). В качестве конъюгата использовали антикроличьи антитела, меченные пероксидазой (Sigma-Aldrich, США). Установлено, что Ig к ПАК взаимодействуют с ЛПС *F. tularensis* и окрашивают на тесте все полосы в виде лестни-

Таблица 1 / Table 1

Спектр антител к антигенным фракциям *F. tularensis* разных подвидов
Spectrum of antibodies to antigenic fractions of *F. tularensis* of different subspecies

Поликлональные антитела Polyclonal antibodies	Иммунизирующий антиген Immunizing antigen	Взаимодействие с антигенными фракциями (молекулярная масса, кДа) Interaction with antigen fractions (molecular weight, kDa)			
		subsp. <i>holarctica</i>	subsp. <i>mediasiatica</i>	subsp. <i>nearctica</i>	subsp. <i>novicida</i>
Ig 1	ПАК / PAC	81–85, 57–60, 41–43, 30–32, 19–21, 16–17, 10–12	81–85, 57–60, 41–43, 30–32, 19–21, 16–17, 10–12	81–85, 57–60, 41–43, 30–32, 19–21, 16–17, 10–12	81–85, 57–60, 41–43, 30–32, 19–21, 16–17, 10–12
Ig 2	Bfr-O	41–43, 14–17	41–43, 14–17	41–43, 14–17	41–43, 14–17
Ig 3	Bfr	14–17	14–17	14–17	14–17
Ig 4	HSP	72–81, 56–60, 35–36, 21–24, 16–17	72–81, 56–60, 35–36, 21–24, 16–17	72–81, 56–60, 35–36, 21–24, 16–17	72–81, 56–60, 35–36, 21–24, 16–17
Ig 5	GroEL/GroES	58-60, 14-16	58-60, 14-16	58–60, 14–16	58–60, 14–16

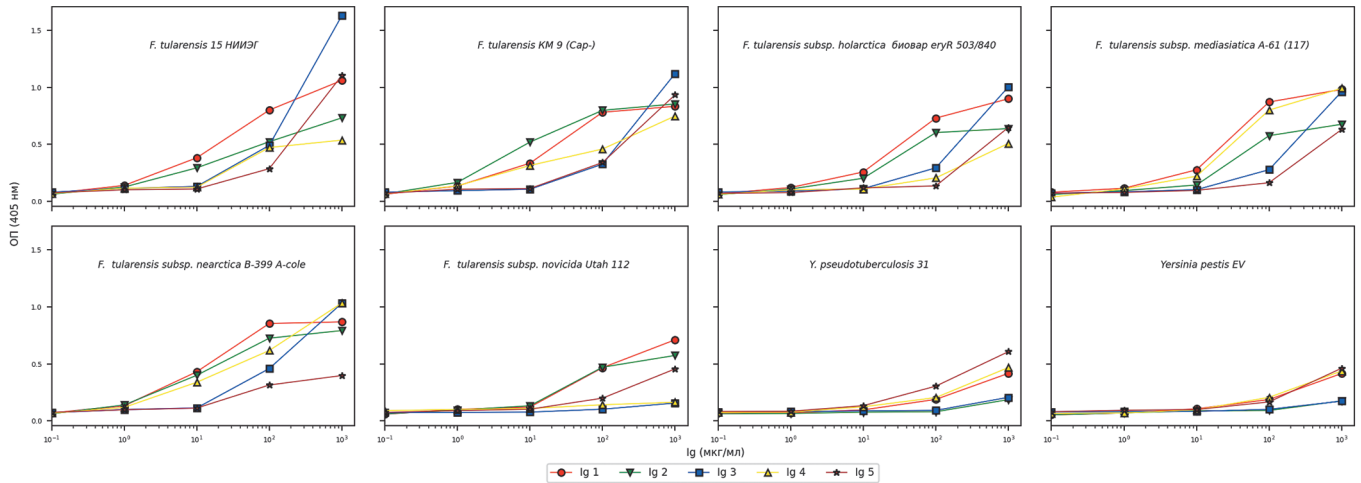
цы, что указывает на положительный результат. При использовании Ig к Bfr, Bfr-O, HSP и GroEL/GroES результат теста был отрицательным.

На следующем этапе проведен анализ способности полученных поликлональных антител вступать в реакцию агглютинации с клетками *F. tularensis* разных подвидов и биоваров. Оценку способности полученных иммуноглобулинов к агглютинации клетками *F. tularensis* проводили с помощью РМА. При этом установлено, что Ig к ПАК, Bfr-O, HSP и GroEL/GroES агглютинируются клетками *F. tularensis* разных подвидов и биоваров (титр 1/4 – 1/128) и клетками Cap⁻штамма *F. tularensis* subsp. *holarctica* KM 9 в титре 1/4 – 1/16. Тогда как Ig к Bfr агглютинируются клетками *F. tularensis* основных подвидов (титр 1/2 – 1/4) и не агглютинируются штаммом *F. tularensis* subsp. *novicida* Utah 112 и *F. tularensis* subsp. *holarctica* KM 9.

При проведении непрямого ИФА установлено, что все исследуемые антитела вступают в реакцию специфического взаимодействия с клетками *F. tularensis* всех подвидов и биоваров. При этом стоит отметить, что Ig к Bfr-O требовали в два раза более вы-

соких концентраций для эквивалентного связывания с клетками *F. tularensis* subsp. *holarctica* и subsp. *mediasiatica*, чем Ig к ПАК, HSP и GroEL/GroES. А Ig к Bfr обладали большей чувствительностью в ИФА по сравнению с другими антителами, но плохо связывались со штаммом subsp. *novicida* (рисунок). Все иммуноглобулины в ИФА были способны связываться с бескапсульным штаммом туляремии микроба. Специфичность связывания поликлональных антител контролировали с помощью взвесей *Yersinia pestis* EV и *Yersinia pseudotuberculosis* 31. В результате установлено, что при постановке непрямого ИФА оптимальная концентрация Ig к Bfr-O и Bfr составляет 100 мкг/мл и ниже, а концентрация Ig к ПАК, HSP и GroEL/GroES – 10 мкг/мл и ниже (рисунок).

Определение чувствительности и специфичности иммуноглобулинов в непрямом ИФА проводили на панели из 10 штаммов *F. tularensis* разных подвидов и биоваров и 9 штаммов гетерологичных микроорганизмов. В результате установлено, что чувствительность метода для чистых культур *F. tularensis* голарктического, неарктического и среднеазиатского подвидов при использовании Ig к ПАК в



Способность поликлональных антител к ПАК (Ig 1), Bfr-O (Ig 2), Bfr (Ig 3), HSP (Ig 4) и GroEL/GroES (Ig 5) связываться с клетками *F. tularensis* разных подвидов и биоваров и гетерологичными микроорганизмами в непрямом ИФА

The ability of polyclonal antibodies to PAC (Ig 1), Bfr-O (Ig 2), Bfr (Ig 3), HSP (Ig 4) and GroEL/GroES (Ig 5) to bind to *F. tularensis* cells of different subspecies and biovars and strains of heterologous microorganisms in indirect ELISA

Таблица 2 / Table 2

Результаты обнаружения антигенов туляремии микроба в суспензии селезенки иммунизированных вакцинным штаммом *F. tularensis* 15 НИИЭГ белых мышей

Results of detection of tularemia microbe antigens in the spleen suspension of white mice immunized with the *F. tularensis* 15 NIEG vaccine strain

Срок жизни, сут Lifespan, days	Количество исследованных проб Number of samples examined	Количество положительных результатов Number of positive results					
		Бактериологический метод Bacteriological method	ИФА Ig ПАК ELISA Ig PAC	ИФА Ig Bfr-O ELISA Ig Bfr-O	ИФА Ig Bfr ELISA Ig Bfr	ИФА Ig HSP ELISA Ig HSP	ИФА Ig GroEL/GroES ELISA Ig GroEL/GroES
7	5	5	3	3	0	5	3
14	5	4	3	4	2	4	4
21	5	2	4	4	2	4	4
30	5	0	4	4	4	5	4
45	5	0	5	5	4	5	4
Всего проб Total samples	25	11	19	20	12	23	19
Контроль Control	5	0	0	0	0	0	0

среднем составила $(3,8 \pm 0,2) \cdot 10^6$ м.к./мл, Ig к Bfr-O – $(4,0 \pm 0,8) \cdot 10^6$ м.к./мл, Ig к Bfr – $(4,7 \pm 0,6) \cdot 10^6$ м.к./мл, Ig к HSP – $(6,8 \pm 0,5) \cdot 10^6$ м.к./мл и Ig к GroEL/GroES – $(1,6 \pm 0,6) \cdot 10^7$ м.к./мл. Клетки штамма *F. tularensis* subsp. *novicida* выявлялись при использовании Ig к ПАК, Bfr-O, HSP и GroEL/GroES в концентрации $(9,5 \pm 0,5) \cdot 10^7$ м.к./мл, тогда как Ig к Bfr не взаимодействовал в непрямом ИФА с подвидом новицида. При этом Ig к Bfr и Ig к Bfr-O обладали 100 % специфичностью по отношению ко всем исследуемым культурам гетерологичных микроорганизмов в концентрации 10^9 м.к./мл, а Ig к ПАК, HSP и GroEL/GroES – в концентрации 10^8 м.к./мл.

При определении специфичности полученных поликлональных антител по отношению к антигенам установлено, что Ig к ПАК и HSP взаимодействуют со всеми исследуемыми антигенами, выявляя Bfr и Bfr-O до концентрации 10 нг/мл, GroEL/GroES – до 100 нг/мл, а ПАК и HSP – до 0,1 пг/мл. Наибольшей специфичностью обладают Ig к GroEL/GroES, которые не вступают во взаимодействие с Bfr и Bfr-O, не имеющими эпитопов связывания с данными антителами, но связываются с ПАК-15 и HSP до концентрации 0,01 нг/мл, а с GroEL/GroES – до 0,01 пг/мл.

Последний этап работы заключался в проведении эксперимента по определению возможности использования полученных поликлональных антител в непрямом ИФА для детекции возбудителя туляремии в органах вакцинированных и зараженных животных. Исследование суспензии селезенки от 25 вакцинированных белых мышей показало, что антигены возбудителя туляремии обнаруживаются в ИФА при использовании Ig ПАК в 19 пробах (76 %), Ig Bfr-O – в 20 пробах (80 %), Ig Bfr – в 12 пробах (48 %), Ig HSP – в 23 пробах (92 %), Ig GroEL/GroES – в 19 пробах (76 %), бактериологическим методом – в 11 пробах (44 %) (табл. 2). Во всех случаях при исследовании органов интактных животных получены отрицательные результаты.

При исследовании 27 проб от морских свинок, зараженных штаммом *F. tularensis* subsp. *holarctica* 503/840, антигены возбудителя туляремии обнаружены в непрямом ИФА с использованием Ig ПАК и Ig Bfr-O в 87 % проб, Ig Bfr – в 44 %, Ig HSP – в 67%, Ig GroEL/GroES – в 61 % (табл. 3). При этом чаще антиген обнаруживался в суспензиях селезенки (73 %), чем в суспензиях печени (62 %). Бактериологическим методом культура возбудителя туляремии выделена в 50 % проб от животных.

Таким образом, в результате проведенной работы установлено, что наибольшей диагностической значимостью обладают поликлональные антитела, полученные к сложным антигенам, таким как ПАК, Bfr-O и HSP, которые имеют в своем составе несколько белков или сочетание белков и углеводных компонентов клеток *F. tularensis*. Поликлональные антитела к данным антигенам позволяют идентифицировать штаммы *F. tularensis* независимо от их подвидовой принадлежности и наличия капсулы. Антигены к ПАК, Bfr-O и HSP туляремии микроба выявляются у вакцинированных и зараженных *F. tularensis* лабораторных животных как на ранних, так и на более поздних сроках развития вакцинного или инфекционного процессов. Поликлональные антитела к отдельным секретируемым стресс-белкам (Bfr и GroEL/GroES) более специфичны, но не позволяют выявить возбудитель при низкой его концентрации в образце, что, по-видимому, связано с разной интенсивностью экспрессии этих антигенов в процессе жизнедеятельности микроорганизма *in vitro* и *in vivo*. В дальнейшем будет разработан «сэндвич»-вариант ИФА на основе охарактеризованных иммуноглобулинов к комплексным антигенам и секретируемым стресс-белкам *F. tularensis* для детекции возбудителя.

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

Таблица 3 / Table 3

Результаты сравнительного исследования на наличие антигенов туляремийного микроба в суспензиях органов морских свинок после заражения вирулентным штаммом *F. tularensis* subsp. *holarctica* 503/840

Results of a comparative study on the presence of tularemia microbe antigens in organ suspensions of guinea pigs after infection with the virulent strain *F. tularensis* subsp. *holarctica* 503/840

Срок жизни, сут Lifespan, days	Характер материала Nature of the material	Количество исследованных проб Number of samples examined	Количество положительных результатов Number of positive results					
			ИФА Ig ПАК ELISA Ig PAC	ИФА Ig Bfr-O ELISA Ig Bfr-O	ИФА Ig Bfr ELISA Ig Bfr	ИФА Ig HSP ELISA Ig HSP	ИФА Ig GroEL/GroES ELISA Ig GroEL/GroES	Бактерио- логический метод Bacteriological method
6,5±1,0	Печень Liver	3	3	3	0	2	0	3
	Селезенка Spleen	3	3	3	3	3	2	3
12,3±0,5	Печень Liver	3	3	3	1	2	3	2
	Селезенка Spleen	3	2	2	2	2	3	2
18,7±2,8	Печень Liver	3	2	2	1	1	2	0
	Селезенка Spleen	3	2	2	1	2	1	0
Всего проб Total samples	Печень Liver	9	8	8	2	5	5	5
	Селезенка Spleen	9	7	7	6	7	6	5
Контроль Control	Печень Liver	3	0	0	0	0	0	0
	Селезенка Spleen	3	0	0	0	0	0	0

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

Биоэтика. Все работы с животными проводили в соответствии с протоколом исследований, утвержденным биоэтической комиссией ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора.

Список литературы

1. Maurin M. *Francisella tularensis* as a potential agent of bio-terrorism? *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2015; 13(2):141–4. DOI: 10.1586/14787210.2015.986463.

2. Nelson C.A., Sjöstedt A. Tularemia: a storied history, an ongoing threat. *Clin. Infect. Dis.* 2024; 78(Suppl 1):S1–S3. DOI: 10.1093/cid/ciad681.

3. Uriel Valladares P., Opota O., Beigelman-Aubry C., Bochud P.Y., Lamothe F. *Tularémie pulmonaire*: un diagnostic à ne pas manquer [Pulmonary tularemia: a diagnosis not to be missed]. *Rev. Med. Suisse.* 2022; 18(777):707–11. DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.777.707.

4. Жарникова И.В., Ефременко В.И., Жарникова Т.В., Курчева С.А., Кальной С.М., Ефременко Д.В., Исакова А.А., Инденбом А.В. Серологические методы выявления возбудителя туляремии и их оценка. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2019; (4):32–8. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-4-32-38.

5. Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н., Куликалова Е.С., Холин А.В., Мазепа А.В., Борзенко М.А., Пичурина Н.Л., Павлович Н.В., Носков А.К., Транквилевский Д.В., Храмов М.В., Дятлов И.А. Множественная лекарственная устойчивость клеток *F. tularensis* subsp. *holarctica*, анализ эпи-

зоотологической 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.

6. Hannah E.E., Pandit S.G., Hau D., DeMers H.L., Robichaux K., Nualnoi T., Dissanayaka A., Arias-Umana J., Green H.R., Thorkildson P., Pflughoeft K.J., Gates-Hollingsworth M.A., Ozsurekci Y., AuCoin D.P. Development of immunoassays for detection of *Francisella tularensis* lipopolysaccharide in tularemia patient samples. *Pathogens.* 2021; 10(8):924. DOI: 10.3390/pathogens10080924.

7. Тюменцева И.С., Афанасьев Е.Н., Алиева Е.В., Курчева С.А., Гаркуша Ю.Ю. Антигены и антисыворотки *Francisella tularensis*: к вопросу иммунодиагностики туляремии. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2012; (1):49–52.

8. Кузнецова Е.М., Борисова С.В., Волох О.А., Никифоров А.К. Комплексный методический подход для выделения иммунобиологически активных антигенных компонентов внешних мембран туляремийного микроба. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова.* 2019; 15(4):41–9.

9. Борисова С.В., Волох О.А., Киреев М.Н., Кузнецова Е.М. Способ получения секретируемых стресс-белков *Francisella tularensis*. Патент РФ № 2830065, опубл. 12.11.2024. Бюл. № 32.

10. Дыкман Л.А., Волох О.А., Кузнецова Е.М., Никифоров А.К. Иммуногенность конъюгатов протективных антигенных комплексов туляремийного микроба с наночастицами золота. *Российские нанотехнологии.* 2018; 13(7-8):36–43. DOI: 10.1134/S1995078018040055.

11. Pace C.N., Vajdos F., Fee L., Grimsley G., Gray T. How to measure and predict the molar absorption coefficient of a protein. *Protein Sci.* 1995; 4(11):2411–23. DOI: 10.1002/pro.5560041120.

12. Sato T., Fujita H., Ohara Y., Homma M. Microagglutination test for early and specific serodiagnosis of tularemia. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28(10):2372–4. DOI: 10.1128/jcm.28.10.2372-2374.1990.

13. Towbin H., Staehelin T., Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets:

procedure and some applications. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1979; 76(9):4350–4.

References

1. Maurin M. *Francisella tularensis* as a potential agent of bioterrorism? *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2015; 13(2):141–4. DOI: 10.1586/14787210.2015.986463.
2. Nelson C.A., Sjöstedt A. Tularemia: a storied history, an ongoing threat. *Clin. Infect. Dis.* 2024; 78(Suppl 1):S1–S3. DOI: 10.1093/cid/ciad681.
3. Uriel Valladares P., Opota O., Beigelman-Aubry C., Bochud P.Y., Lamothe F. *Tularémie pulmonaire: un diagnostic à ne pas manquer* [Pulmonary tularemia: a diagnosis not to be missed]. *Rev. Med. Suisse*. 2022; 18(777):707–11. DOI: 10.53738/REVMED.2022.18.777.707.
4. Zharnikova I.V., Efremenko V.I., Zharnikova T.V., Kurcheva S.A., Kalnoy S.M., Efremenko D.V., Isakova A.A., Indenbom A.V. [Serological methods for detection of the causative agent of tularemia and their evaluation]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2019; (4):32–8. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-4-32-38.
5. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kulikalova E.S., Kholin A.V., Mazepa A.V., Borzenko V.A., Pichurina N.L., Pavlovich N.V., Noskov A.K., Trankvilevsky D.V., Khramov M.V., Dyatlov I.A. [Multidrug resistance of *F. tularensis* subsp. *holarctica*, epizootiological and epidemiological analysis of the situation on tularemia 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.
6. Hannah E.E., Pandit S.G., Hau D., DeMers H.L., Robichaux K., Nualnoi T., Dissanayaka A., Arias-Umana J., Green H.R., Thorkildson P., Pflughoeft K.J., Gates-Hollingsworth M.A., Ozsurekci Y., AuCoin D.P. Development of immunoassays for detection of *Francisella tularensis* lipopolysaccharide in tularemia patient samples. *Pathogens*. 2021; 10(8):924. DOI: 10.3390/pathogens10080924.
7. Tyumentseva I.S., Afanasyev E.N., Alieva E.V., Kurcheva S.A., Garkusha Y.Y. [Antigens and antisera of *Francisella tularensis*: on the issue of tularemia immunodiagnosis]. *Meditinskii Vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical News of the North Caucasus]. 2012; (1):49–52.
8. Kuznetsova Ye.M., Borisova S.V., Volokh O.A., Nikiforov A.K. [An integrated methodological approach for the isolation of immunobiologically active antigenic components of the outer membranes of tularemia microbe]. *Vestnik Biotekhnologii i Fiziko-Khimicheskoi Biologii im. Yu.A. Ovchinnikova* [Bulletin of Biotechnology and Physical-Chemical Biology named after Yu.A. Ovchinnikov]. 2019; 15(4):41–9.
9. Borisova S.V., Volokh O.A., Kireev M.N., Kuznetsova E.M. Method of producing secreted stress proteins of *Francisella tularensis*. RF Patent No. 2830065, publ. 12.11.2024. Bull. No. 32.
10. Dykman L.A., Volokh O.A., Kuznetsova E.M., Nikiforov A.K. [Immunogenicity of conjugates of protective antigen complexes of tularemia microbe with gold nanoparticles]. *Rossiiskie Nanotekhnologii* [Nanotechnologies in Russia]. 2018; 3(7–8):384–92. DOI: 10.1134/S1995078018040055.
11. Pace C.N., Vajdos F., Fee L., Grimsley G., Gray T. How to measure and predict the molar absorption coefficient of a protein. *Protein Sci.* 1995; 4(11):2411–23. DOI: 10.1002/pro.5560041120.
12. Sato T., Fujita H., Ohara Y., Homma M. Microagglutination test for early and specific serodiagnosis of tularemia. *J. Clin. Microbiol.* 1990; 28(10):2372–4. DOI: 10.1128/jcm.28.10.2372-2374.1990.
13. Towbin H., Staehelin T., Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1979; 76(9):4350–4.

Authors:

Kuznetsova E.M., Borisova S.V., Volokh O.A., Germanchuk V.G., Nikiforov A.K. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Кузнецова Е.М., Борисова С.В., Волох О.А., Германчук В.Г., Никифоров А.К. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-123-133

УДК 378.046.4:614.8

Т.А. Малюкова, М.В. Гордеева, Е.В. Сазанова, Т.П. Шмелькова,
Е.В. Растунцева, Г.В. Чеховская, З.Л. Девдариани

Совершенствование профилактических (противоэпидемических) мероприятий для снижения биориска при обучении работам с ПБА I–II групп

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

Деятельность с использованием особо опасных патогенов сопряжена с профессиональными биорисками: вероятностью антропогенных аварий, лабораторного инфицирования работников – и требует приобретения и совершенствования знаний, умений и навыков безопасного выполнения манипуляций. Одним из базовых компонентов системы обеспечения биобезопасности при обучении специалистов является комплекс регламентированных профилактических (противоэпидемических) мероприятий для снижения биориска и оперативного выявления инфицирования: медицинские осмотры, вакцинация и обсервация (по показаниям), проверка знаний правил обеспечения биобезопасности, ежедневное медицинское наблюдение (опрос, осмотр, термометрия). Постепенное, начиная с 1990 г., сокращение практической части профессиональной переподготовки работников с шести до трех месяцев при сохранении цели обучения – надежной, безопасной профессиональной деятельности – обуславливает необходимость повышения интенсивности выработки умений и навыков безопасной работы и соответственно дополнительных мер для снижения биориска при работе с патогенами слушателей курсов, изначально не имеющих профессиональных умений и навыков. **Цель** работы – совершенствование комплекса профилактических (противоэпидемических) мероприятий для снижения риска антропогенных аварий и лабораторного инфицирования при обучении безопасной работе с патогенными биологическими агентами I–II групп (ПБА). Проведен анализ законодательных, нормативно-методических документов, подзаконных актов, информационно-патентный поиск в области обеспечения биобезопасности работ с ПБА и дополнительного профессионального образования. Предложен перечень дополнительных профилактических (противоэпидемических) мероприятий к регламентированному комплексу мер обеспечения биобезопасности, разработаны средства обучения для снижения биориска на практических занятиях: пять учебных наборов штаммов особо опасных бактерий и алгоритмы их безопасного применения; комплект стандартных операционных микробиологических процедур; методы персонифицированной оценки профессионально важных качеств и индивидуальной модели безопасного поведения, уровней профессионального здоровья, подготовленности, надежности профессиональной деятельности и риска их снижения у обучающегося.

Ключевые слова: биобезопасность, биориск, особо опасные инфекции, подготовка специалистов, учебные штаммы.

Корреспондирующий автор: Малюкова Татьяна Анатольевна, e-mail: rusrap1@microbe.ru.

Для цитирования: Малюкова Т.А., Гордеева М.В., Сазанова Е.В., Шмелькова Т.П., Растунцева Е.В., Чеховская Г.В., Девдариани З.Л. Совершенствование профилактических (противоэпидемических) мероприятий для снижения биориска при обучении работам с ПБА I–II групп. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 2: 123–133. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-123-133

Поступила 13.01.2025. Отправлена на доработку 03.02.2025. Принята к публикации 05.02.2025.

T.A. Malyukova, M.V. Gordeeva, E.V. Sazanova, T.P. Shmel'kova, E.V. Rastuntseva,
G.V. Chekhovskaya, Z.L. Devdariani

Improving Preventive (Anti-Epidemic) Measures to Reduce Biorisks while Training to Handle PBA of Pathogenicity Groups I–II

Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

Abstract. Work with particularly dangerous pathogens is associated with occupational risks (the likelihood of man-made accidents, laboratory infection of workers) and requires the acquisition and improvement of knowledge, skills, and abilities in the safe performance of manipulations. One of the basic components of the biosafety system in training specialists is a set of regulated preventive (anti-epidemic) measures to reduce biorisk and promptly detect infection: medical examinations, vaccination and observation (upon indications), testing knowledge of biosafety rules, daily medical examination (interviewing, examination, thermometry). Gradual reduction, since 1990, in the practice hours of professional retraining of workers, from six to three months, while attaining the training objective – reliable and safe professional activity – necessitates increasing the intensity of development of skills and abilities in safe work and, accordingly, additional measures to reduce biorisk when working with pathogens for course participants who initially do not have professional skills and abilities. **The aim** of this study is to improve the set of preventive (anti-epidemic) measures to reduce the risk of man-made accidents and laboratory infections when training in safe work with pathogenic biological agents of groups I–II (PBA). The analysis of legislative, regulatory and methodological documents, by-laws, information and patent search in the field of ensuring biosafety of work with PBA and additional professional education has been carried out. A list of additional preventive (anti-epidemic) measures to the regulated set of measures to ensure biosafety has been proposed, training tools to reduce biorisk in practical classes have been developed: five training sets of strains of particularly dangerous bacteria and algorithms for their safe use; a set of standard operational microbiological procedures;

methods of personalized assessment of professionally important qualities and individual model of safe behavior, levels of occupational health, preparedness, reliability of professional activity and risk of their decrement in a trainee.

Key words: biosafety, biorisk, particularly dangerous infections, training of specialists, dummy strains.

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

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

Corresponding author: Tatiana A. Malyukova, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Malyukova T.A., Gordeeva M.V., Sazanova E.V., Shmel'kova T.P., Rastuntseva E.V., Chekhovskaya G.V., Devdariani Z.L. Improving Preventive (Anti-Epidemic) Measures to Reduce Biorisks while Training to Handle PBA of Pathogenicity Groups I–II. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:123–133. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-123-133

Received 13.01.2025. Revised 03.02.2025. Accepted 05.02.2025.

Malyukova T.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5629-4111>
Gordeeva M.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-810X>
Sazanova E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9140-3910>
Shmel'kova T.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5891-6028>

Rastuntseva E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8663-0270>
Chekhovskaya G.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3896-7762>
Devdariani Z.L., ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8528-1933>

Деятельность с использованием патогенных биологических агентов I–II групп (далее – ПБА) сопряжена с вероятностью реализации биологического риска¹ и возникновения следующих основных видов ущерба [1]: лабораторное заражение работников; авария, сопровождающаяся выходом ПБА в окружающую среду и вероятностью заражения людей и/или животных; несанкционированный вынос ПБА за пределы организации. Биориск присутствует при выполнении любых манипуляций с ПБА [1–4]. В организациях, осуществляющих деятельность с использованием опасных производственных факторов, наиболее распространенной причиной аварий является человеческий фактор² [5–11], в том числе в связи с недостатком образования, профессиональной подготовки, квалификации, стажа, опыта; несоответствием состояния здоровья (физического, духовного, социального) условиям профессиональной деятельности, наличием вредных привычек (алкоголизм, наркомания), нарушением работниками нормативных требований биобезопасности [1], поведения [2, 10], психоэмоциональными перегрузками при работе с ПБА; недостаточным уровнем внимания, самодисциплины, адекватностью поведения. Вместе с тем известно, что около 70 % аварийных ситуаций при работе с опасными производственными факторами предотвращены в результате квалифицированных действий специалистов [9]. Следовательно, приоритетной задачей безопасности функционирования организаций, работающих с ПБА, является обучение персонала с целью формирования специалистов, выполняющих профессиональные обязанности безаварийно, надежно, безопасно для личного, общественного здоровья и окружающей среды. Традиционные, выработанные в течение более ста лет принципы и алгоритм подготовки специалистов на базе противо-

чумных учреждений позволяли достичь конечной цели в течение шести месяцев при ежедневных практических занятиях с использованием вакцинных и вирулентных штаммов бактерий I–II групп патогенности, биобезопасность которых обеспечивалась полным комплексом регламентированных, в том числе профилактических (противоэпидемических), мероприятий. Для снижения биориска на практических занятиях и оперативного выявления лабораторного инфицирования обязательными являлись медицинские осмотры для установления противопоказаний к работе в средствах индивидуальной защиты, вакцинации, экстренной профилактики; вакцинация слушателей курсов против сибирской язвы, туляремии, бруцеллеза, чумы до или в начале обучения; проверка знаний правил обеспечения биобезопасности для допуска к работе под наблюдением кураторов-преподавателей; ежедневное медицинское наблюдение (опрос, осмотр кожных покровов и слизистых, термометрия); обсервация при завершении обучения.

Начиная с 1990 г. корректировка учебного процесса на курсах профессиональной переподготовки в плане ориентирования теоретических и практических занятий на задачи и методы работы, регламентированные для диагностических лабораторий, а также расширения перечня тем, осваиваемых при самоподготовке, привела к постепенному сокращению продолжительности обучения с шести до трех месяцев при сохранении конечной цели обучения. В результате актуальным стало повышение интенсивности выработки умений и навыков безопасного проведения манипуляций с ПБА. При этом их отсутствие изначально у слушателей курсов повышает вероятность реализации биориска и тем самым обуславливает необходимость совершенствования обеспечения биобезопасности на практических занятиях, в том числе на основе персонифицированно-го подхода.

Цель работы – совершенствование комплекса профилактических (противоэпидемических) мероприятий для снижения риска антропогенных аварий и лабораторного инфицирования при обучении безопасной работе с патогенными биологическими агентами I–II групп.

¹ Биологический риск – вероятность причинения вреда (с учетом его тяжести) здоровью человека, животным, растениям и (или) окружающей среде в результате воздействия опасных биологических факторов [Федеральный закон от 30.12.2020 № 492-ФЗ]. Под вредным воздействием подразумевают заболевание, гибель человека, животных, растений, заражение окружающей среды.

² Человеческий фактор – многозначный термин, в XXI в. применяется как описывающий возможность принятия человеком ошибочных или алогичных решений, действий в конкретных ситуациях [12]. Именно они могут стать причиной пожара, распространения опасных патогенов и болезни, аварий транспортных средств, техногенных катастроф и пр.

Проведен анализ законодательных, нормативно-методических документов, подзаконных актов, а также образовательных стандартов и программы профессиональной переподготовки бактериологов, эпидемиологов, лаборантов для работ с возбудителями особо опасных инфекций; квалификационных требований к данным должностям; проведен информационно-патентный поиск в области обеспечения биобезопасности работ с ПБА. В статье использованы результаты, представленные в заключительных отчетах по плановым научно-исследовательским работам (НИР) института «Микроб»: «Совершенствование подготовки персонала в целях обеспечения биобезопасности функционирования учреждений медико-биологического профиля» (2008–2012 гг.), «Снижение рисков обучающих технологий на курсах дополнительного профессионального обучения при подготовке специалистов для работы с ПБА I–II групп» (2015–2017 гг.), «Расширение базы учебных штаммов для освоения учебных модулей по микробиологии и лабораторной диагностике сибирской язвы, бруцеллеза и туляремии» (2018–2020 гг.), а также промежуточного отчета НИР «Развитие системы обеспечения биологической безопасности при работе с патогенными биологическими агентами в соответствии с требованиями современной нормативно-методической базы» (2021–2025 гг.).

Образовательная деятельность с применением ПБА – один из видов работ, обеспечение биобезопасности которого регламентировано положениями СанПиН 3.3686-21, приказа Президента Российской Федерации от 01.11.2013 № Пр-2573; Указа Президента Российской Федерации от 11.01.2018 № 12; приказов Ростехнадзора от 16.10.2020 № 414, Минздрава России от 03.08.2012 № 66н и от 28.01.2021 № 29н, Минтруда России от 31.01.2022 № 36.

Процесс профессионального обучения работам с патогенами включает следующие составляющие для подготовки профессионала, работающего безаварийно, надежно, безопасно в отношении индивидуального здоровья, здоровья населения и окружающей среды (рис. 1).

В противочумных учреждениях за последние сто лет (первое специализированное подразделение

для подготовки кадров создано на базе института «Микроб» 27 декабря 1924 г.) разработана методология и постоянно актуализируется методическое обеспечение подготовки кадров. Накопленный опыт и полученные результаты свидетельствуют об эффективности традиционных принципов и алгоритмов подготовки специалистов для работы с ПБА. Однако в настоящее время реализация учебного процесса характеризуется рядом особенностей, отдельные из которых могут повышать уровень биориска, что обуславливает актуальность совершенствования регламентированного комплекса профилактических (противоэпидемических) мероприятий обеспечения биобезопасности (табл. 1).

Вместе с тем отдельные указанные особенности несомненно играют важную роль в образовательном процессе, но в сочетании с другими могут повысить биориск. В частности, ориентирование организации, оснащения и проведения учебного процесса на практическую деятельность обеспечивает адаптацию слушателей курсов к реальным условиям труда и профессиональным задачам. При этом использование для обучения штаммов микроорганизмов, включая вирулентные, отличающихся по диагностически значимым свойствам, позволяет наглядно и эффективно освоить все методы лабораторной диагностики, но вместе с тем повышает биориск из-за минимального для формирования стойких умений и навыков безопасной работы срока практических занятий, а также ощущения стресса от возможности реализации профессионального риска.

В настоящее время считается, что срок формирования навыка может составлять от 18 до 254 дней, в среднем – 66 дней [13]; продолжительность зависит от сложности осваиваемой процедуры, индивидуальных способностей к обучению, мотивации, опыта наставника и интенсивности занятий [14]. При повышении интенсивности учебной нагрузки необходимо учитывать экспериментальное подтверждение выделения микроорганизмов в воздух рабочей зоны при практически любой лабораторной операции с ПБА в штатном режиме и резком увеличении при авариях [4–6]. Все виды аварий в большей (аварии с разбрызгиванием патогена или нарушением целостности кожных покровов / слизистых) или меньшей степени связаны с риском лабораторного инфицирования ра-

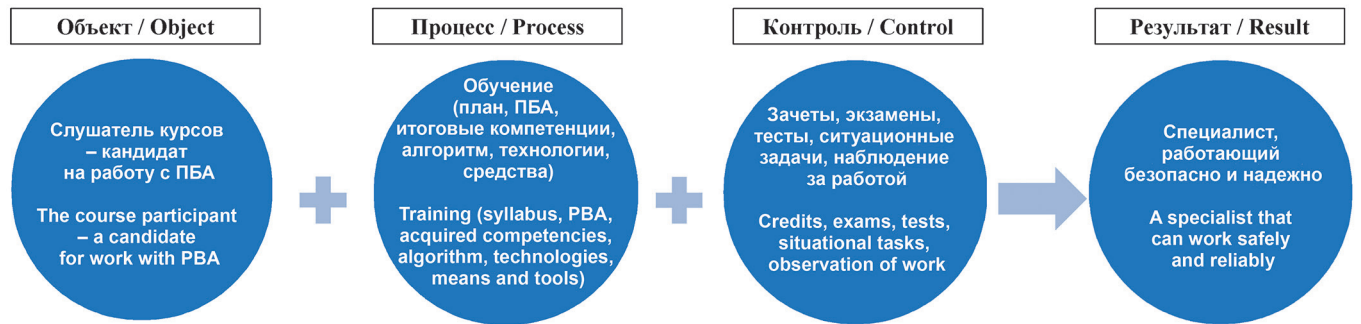


Рис. 1. Составляющие процесса профессионального обучения

Fig. 1. Components of the professional training process

Таблица 1 / Table 1

Особенности процесса обучения, повышающие биориск
Features of the learning process that increase biorisk

Объект Subject	Процесс Process	Контроль Control
– изначально отсутствие знаний, умений и навыков обеспечения биобезопасности при работе с ПБА I–II групп; – отсутствие перечня профессионально важных качеств для специалистов, осуществляющих работы с ПБА I–II групп, а также требования и регламентированных методов их оценки; – отсутствие требования и регламентированных методов оценки исходного уровня профессиональной подготовленности; – отсутствие требования и регламентированных методов оценки уровня профессионального здоровья, с учетом наличия профессионально значимых болезней, и риска его нарушения; – ощущение стресса (степень и продолжительность индивидуальны) при манипуляциях с ПБА из-за: - вероятности лабораторного инфицирования как при штатной работе, так и при аварии; - вероятности аварии; - адаптации к рабочему месту, коллективу обучающихся, кураторам-преподавателям; - адаптации к одному из базовых принципов обеспечения биобезопасности при работе с ПБА I–II групп – принципу парности	– сокращение продолжительности ежедневных практических занятий до 3 месяцев, следствием чего является: - необходимость повышения интенсивности выработки умений и навыков безопасной и надежной работы с ПБА I–II групп на практических занятиях; - нецелесообразность в начале 3-месячного обучения вакцинации слушателей курсов против чумы, сибирской язвы, туляремии, бруцеллеза в связи с недостатком времени для формирования напряженного иммунитета; - повышение биориска при использовании вирулентных штаммов живых культур патогенных микроорганизмов для освоения в полном объеме регламентированных методов лабораторной диагностики особо опасных инфекций	– отсутствие требования и регламентированных методов оценки плановых итоговых профессиональных компетенций у работника с позиции надежности профессиональной деятельности, уровня его социальной приемлемости и риска снижения этого показателя; – отсутствие требования и методов оценки социально-психологической компетентности
– initial lack of knowledge, skills and abilities to ensure biosafety when working with pathogenic biological agents of groups I–II; – the absence of a list of professionally important qualities for specialists working with PBA of groups I–II, as well as requirements and regulated methods for their assessment; – lack of requirements and regulated methods for assessing the initial level of professional training; – the absence of requirements and regulated methods for assessing the level of occupational health, taking into account professionally significant diseases and the risk of their violation; – experiencing of stress (the degree and duration are individual) when handling PBA due to: - the probability of laboratory infection both during routine work and in case of an accident; - the probability of an accident; - adaptation to the workplace, the group of students, and curators-tutors; - adaptation to one of the basic principles of ensuring biosafety when working with PBA of groups I–II – the principle of pairing	– duration of daily practical classes during 3-month term, which results in: - need to increase the intensity of developing skills and abilities for safe and reliable work with pathogenic biological agents of groups I–II in practical classes; - inexpedience of vaccinating course participants against plague, anthrax, tularemia, brucellosis at the onset of 3-month training due to lack of time for formation of intense immunity; - increased biorisk when using virulent strains of live cultures of pathogenic microorganisms for the mastering regulated methods of laboratory diagnostics of particularly dangerous infections on a full scale	– the absence of requirements and regulated methods for assessing the planned final professional competencies of an employee from the standpoint of the reliability of professional activity, the level of its social acceptability and the risk of a decrease in this indicator; – lack of requirements and methods for assessing social and psychological competence

ботников и развития инфекционной болезни, в том числе имеющей тяжелое течение, а в отдельных случаях приводящей к инвалидности или летальному исходу [15, СанПиН 3.3686-21, постановление Правительства РФ от 01.12.2004 № 715].

Таким образом, обозначенные условия процесса обучения обуславливают необходимость совершенствования профилактических (противоэпидемических) мероприятий, средств, технологий в отношении объекта, процесса, контроля и оценки результата. Необходимо учитывать, что для безопасной и надежной работы с ПБА обучающийся должен также обладать определенной совокупностью психосоматических характеристик здоровья, а также профессионально важных психофизиологических качеств (ПВК), обуславливающих надежность деятельности,

в частности, мотивацией профессионального выбора и настроен на безопасную работу, способствующими его адаптации к профессиональным условиям и задачам. Параллельно целесообразно оценивать наличие качеств, нежелательных для лиц, допускаемых к работе с ПБА. Отсутствие или недостаточное развитие определенных ПВК, а также низкий уровень профессиональной адаптации могут приводить к профессиональным ошибкам, в том числе нарушению правил биобезопасности работ, авариям, лабораторным заражениям и пр. [16, приказ Минтруда России от 31.01.2022 № 36]. Мониторинг ПВК актуален для получения портрета (мотивации, личностных характеристик) обучающегося, персонализации процессов обучения и контроля знаний, умений, навыков. Вместе с тем необходимо отметить, что, с одной

стороны, ПВК являются предпосылкой профессиональной деятельности, а с другой – многие из них формируются и (или) совершенствуются в процессе дополнительного профессионального образования и профессиональной адаптации.

Описанные выше характеристики здоровья и качества работника не входят в комплекс регламентированных профилактических (противоэпидемических) мероприятий, но имеют существенное значение для надежности профессиональной деятельности (НПД), характеризующей степень безопасности для общества выполнения работ с ПБА конкретным специалистом. НПД – интегральный показатель, уровень выраженности которого напрямую зависит от индивидуальных характеристик профессионального здоровья (ПЗ), профессиональной подготовленности (ПП), а также профессиональной успешности (ПУ) и профессиональной адаптации (ПА) работника [8].

Основным направлением научных исследований, проводимых сотрудниками отдела образовательных программ и подготовки специалистов в рамках четырех НИР, указанных выше, является поиск методов оценки вероятности и уровня биориска деятельности с ПБА и путей (способов) его минимизации (нивелирования) до социально приемлемого уровня. Полученные результаты нами использованы при разработке алгоритма совершенствования комплекса санитарно-профилактических (противоэпидемических) мероприятий для снижения биориска процесса обучения с использованием возбудителей особо опасных инфекций (табл. 2).

Предложенный алгоритм позволяет дифференцированно оценивать персонал, осуществляющий различные виды деятельности с ПБА I–II групп, реализовать системный подход к идентификации и профилактике причин, которые могут приводить к снижению уровня безопасной и надежной работы, – НПД, а именно уровни ПЗ, ПП, ПУ, ПА работника.

Оценка психофизиологической адаптации обучающегося с помощью приборного комплекса «АПК ПФС-КОНТРОЛЬ» способствует выявлению напряжения механизмов адаптации организма на донологическом и преморбидном уровнях, то есть до появления симптомов болезни. Установление причины данного процесса и своевременное проведение мероприятий для коррекции ПЗ направлены на обеспечение социально приемлемого уровня НПД обучающегося, а следовательно, снижение биориска при его работе. Использование части методик позволяет ежедневно перед началом практических занятий оперативно в течение 10–15 минут оценить психофизиологическое и физиологическое состояние обучающегося и дать заключение о возможности допуска к выполнению работ с ПБА.

Оценка НПД и психофизиологическое обследование работника актуальны не только в плане снижения риска непреднамеренных неблагоприятных событий при работе с ПБА (авария, лабораторное

инфицирование), но также с целью профилактики преднамеренных действий персонала по нарушению правил биобезопасности. В настоящее время признается, что наибольшую опасность для использования ПБА в преступных целях представляют люди, имеющие разрешенный доступ к ним, то есть сотрудники организации [16]. Следовательно, надежность персонала имеет главное значение для эффективной программы обеспечения биобезопасности и биозащиты в любом учреждении, использующем в своей деятельности ПБА, и в любой стране. При этом действенным инструментарием является оценка рисков, являющаяся основой системы управления биологическими рисками [2, 17].

Предложенные нами методология и методический подход (табл. 2) позволяют оптимизировать управление биорисками при обучении работам с ПБА (рис. 2).

Таким образом, определены основные методологические и методические подходы, позволяющие повысить эффективность обеспечения биологической безопасности процесса обучения работам с ПБА I–II групп путем совершенствования профилактических (противоэпидемических) мероприятий: 1) отбора кандидатов при приеме на работу с учетом базовых ПВК, показателей профессионального здоровья; 2) применения на практических занятиях учебных наборов штаммов бактерий I–II групп патогенности, содержащих преимущественно авирулентные культуры; использование дистанционных образовательных технологий и электронного обучения для повышения эффективности самоподготовки и оценки показателей профессиональной подготовленности обучающихся; 3) диагностики модели безопасного поведения личности; оценки профессиональной адаптации и надежности деятельности работников. Снижение биориска практических занятий создает условия для подготовки специалиста, владеющего знаниями, умениями и навыками безопасной работы с возбудителями особо опасных инфекций, выполняющего манипуляции на социально приемлемом уровне, безопасно для личного, общественного здоровья и окружающей среды, то есть безопасности функционирования учреждения.

Исследования по разработке критериев, методики и алгоритма оценки НПД специалиста, допускаемого к работам с ПБА I–II групп, и соответствующих базовых компонент; апробация применения «АПК ПФС-КОНТРОЛЬ» для оценки психофизиологической адаптации лиц, работающих с ПБА, выполнены совместно со специалистами ФГУП ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России – д.б.н. А.Ф. Бобровым и д.б.н., проф. В.Ю. Щеплановым. Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, проводились анонимно при наличии информированного согласия.

Исследования по идентификации профессионально важных качеств, диагностике модели безопасного поведения личности выпол-

Таблица 2

Алгоритм совершенствования профилактических (противоэпидемических) мероприятий при обучении

Наименование мероприятия	Методики	Сроки проведения
1	2	3
Профессиональный отбор		
Уровень профессионального образования	Изучение досье	При приеме на работу
История трудовой деятельности, профессиональная успешность	Изучение досье	-«-
Предварительный медицинский осмотр	Выявление общих противопоказаний к работе с опасными биологическими факторами [приказ Минздрава России от 28.01.2021 № 29н]	-«-
	Выявление противопоказаний к работе в средствах индивидуальной защиты [СанПиН 3.3686-21, приказ Минздрава России от 28.01.2021 № 29н]	
	Выявление противопоказаний к вакцинации [СанПиН 3.3686-21], приказ Главного государственного санитарного врача РФ от 09.01.2002 № 1	
	Выявление противопоказаний к проведению экстренной профилактики [СанПиН 3.3686-21]	
Выявление профессионально значимых болезней для работ с ПБА I–II групп ¹		
Профессиональная переподготовка с основами безопасности работ с ПБА I–II групп		
Оценка ПВК обучающегося	Характеристика ПВК по результатам экспертной оценки кураторов-преподавателей ² : – актуальных для безопасной и надежной работы с ПБА; – нежелательных для лиц, работающих с ПБА	В начале обучения В конце обучения
	Постатное освоение методик с использованием: 1) технологических сред (физиологический раствор, дистиллированная вода), незараженных лабораторных животных; 2) ПБА III–IV групп и содержащих их объектов	В начале обучения
Выработка умений и навыков безопасного выполнения рутинных микробиологических процедур	Ежедневная (в течение 3–4 часов) практическая работа под наблюдением кураторов-преподавателей с видеофиксацией для просмотра и выявления ошибочных действий.	В течение обучения
	Самоподготовка для закрепления навыков и умений с использованием: – комплекта из 28 стандартных операционных микробиологических процедур (СОП); – учебных материалов (в том числе фильмов и тестовых заданий) электронных учебно-методических пособий ³ по СОП, работе в боксах микробиологической безопасности, забору/отбору и упаковке ПБА для исследования; работе с лабораторными животными; ликвидации аварий с ПБА	
Выработка умений и навыков безопасного выполнения регламентированных методов лабораторной диагностики холеры, туляремии, бруцеллеза, сибирской язвы, чумы	Применение 5 наборов учебных штаммов бактерий II–IV групп патогенности для освоения лабораторной диагностики особо опасных бактериальных инфекций при условии индивидуальной работы слушателей курсов с вакцинными штаммами ^{4,5} . Самоподготовка с использованием учебных материалов (в том числе фильмов и тестовых заданий) электронных учебно-методических пособий по вопросам микробиологии, эпидемиологии, лабораторной диагностики холеры, туляремии, бруцеллеза, сибирской язвы, чумы ¹	В соответствии с учебным планом
Оценка профессиональной подготовленности (ПП) обучающегося	Контроль (зачет, тестирование, собеседование) группой кураторов-преподавателей знаний правил обеспечения биобезопасности работ с ПБА I–II групп	В начале обучения для допуска к практическим занятиям под наблюдением преподавателей
	Оценка куратором-преподавателем умений и навыков безопасной работы на практических занятиях: – исходного уровня; – итогового результата	В начале обучения В конце обучения
	Экспертная оценка куратором-преподавателем уровня профессиональной подготовленности и риска его снижения ⁶	В начале обучения В конце обучения
Склонность обучающегося к безопасному поведению	Оценка модели безопасного поведения личности ⁷	В начале обучения В конце обучения

Окончание табл. 2

1	2	3
Оценка профессиональной адаптации (ПА) обучающегося	Экспертная оценка куратором-преподавателем с формализованной обработкой данных Анкеты ⁴ уровня ПА и риска снижения	В конце обучения
Оценка психофизиологической адаптации обучающегося	Выявление противопоказаний по результатам психофизиологического обследования, в том числе с помощью аппаратно-программного комплекса «АПК ПФС-КОНТРОЛЬ» [18]: – на психическом уровне (методика многостороннего исследования личности, 16 личностных факторов Кеттелла, методика оценки уровня субъективного контроля, прогрессивные матрицы Равена, диагностика модели безопасного поведения); – психофизиологическом уровне (простая зрительно-моторная реакция, сложная зрительно-моторная реакция, реакции на движущийся объект); – физиологическом уровне (вариабельность сердечного ритма, теплинг-тест, тремор-тест) с учетом возраста, антропометрических данных (рост, вес) и показателей артериального давления	В конце обучения
Оценка надежности профессиональной деятельности обучающегося	Экспертная оценка куратором-преподавателем с учетом результатов оценки уровней ПЗ, ПП, ПУ ⁸	В конце обучения
Допуск к практическим занятиям с ПБА I–II групп		
Медицинский осмотр	Опрос; осмотр кожных покровов, слизистых, измерение артериального давления	1 раз в день
	Термометрия	2 раза в день
Оценка психофизиологического и физиологического состояния	Выявление противопоказаний по результатам психофизиологического обследования [18]: – на психофизиологическом уровне (простая зрительно-моторная реакция, сложная зрительно-моторная реакция, реакции на движущийся объект); – физиологическом уровне (вариабельность сердечного ритма, теплинг-тест, тремор-тест) с учетом возраста, антропометрических данных (рост, вес) и показателей артериального давления	1 раз в день

Примечания:

26 с.

¹ Методические рекомендации по оценке уровня профессионального здоровья работника, допускаемого к манипуляциям с ПБА I–II групп. Утв. директором ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» 26.03.2013.

29.06.2010. 113 с.

² Методические рекомендации по идентификации ПВК у лиц, принимаемых на работу с ПБА I–II групп и/или оформляющих допуск к проведению их. Утв. директором ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» 29.06.2010. 113 с.

³ Электронный учебно-методический комплекс «Актуальные особо опасные инфекционные болезни: микробиология, эпидемиология, лабораторная диагностика, обеспечение биобезопасности», включает 10 пособий (<https://school.microbe.ru/login/index.php>).

⁴ Алгоритмы применения учебных наборов штаммов бактерий I–II групп патогенности в рамках дополнительного профессионального образования: Методическое пособие. Саратов: 2023. 156 с.

от 18.02.2021. Набор штаммов бактерий для обучения вопросам микробиологии и методам лабораторной диагностики холеры. 2019. Бюл. № 5; Патент № 2822665 от 24.06.2024. Набор штаммов бактерий для обучения вопросам микробиологии и методам лабораторной диагностики туляремии. 2024. Бюл. № 18.

⁵ Патент № 2642322 от 24.01.2018. Набор штаммов бактерий, используемый для обучения вопросам микробиологии и методам лабораторной диагностики холеры. 2019. Бюл. № 5; Патент № 2822665 от 24.06.2024. Набор штаммов бактерий для обучения вопросам микробиологии и методам лабораторной диагностики туляремии. 2024. Бюл. № 18.

23 с.

⁶ Методические рекомендации по оценке профессиональной подготовленности работника, допускаемого к манипуляциям с ПБА I–II групп. Утв. директором ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» 23.09.2010.

⁷ Методические рекомендации по оценке профессиональной адаптации персонала, осуществляющего работы с ПБА I–II групп. Утв. директором ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» 22.12.2011. 113 с.

⁸ Методические рекомендации по оценке профессиональной надежности персонала, допускаемого к работам с ПБА I–II групп. Утв. директором ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» 26.12.2012. 27 с.

Table 2
Algorithm for improving preventive (anti-epidemic) measures during training

Name of action items	Methods	Terms
1	2	3
Occupational selection		
Level of professional education	Study of the profile	When applying for a job
Work history, professional success, effectiveness	Study of the profile	-«-
Preliminary medical examination	Identification of general contraindications to work with hazardous biological factors [Order of the Ministry of Health of Russia dated 01/28/2021 No. 29n]	-«-
	Identification of contraindications to work in personal protective equipment [SanPiN 3.3686-21, Order of the Ministry of Health of Russia dated 01/28/2021 No. 29n]	
	Identification of contraindications to vaccination [SanPiN 3.3686-21]	
	Identification of contraindications to emergency prevention [SanPiN 3.3686-21]	
	Identification of professionally significant for work with PBA of groups I–II diseases ¹	
Professional retraining with basic rules of safety work with PBA of I–II pathogenicity groups		
Assessment of the trainee's professionally important qualities (PIQ)	Characteristics of the PIQ based on the results of expert assessment by curators-tutors ² : – relevant for safe and reliable work with PBA; – undesirable for individuals working with PBA	At the beginning of training At the end of training
Developing skills and abilities for the safe performance of routine microbiological procedures	Step-by-step mastering of methods using: 1) technological media (saline solution, distilled water), uninfected laboratory animals; 2) PBA of groups III–IV and objects containing them	At the beginning of training
	Daily (3–4 hours) practical work under the supervision of instructors with video recording for viewing and identifying erroneous actions. Self-study to consolidate skills and abilities using: – a set of 28 standard operating microbiological procedures (SOPs); – training materials (including films and test assignments) from electronic tutorial guides ³ on SOP, work in microbiological safety cabinets, collection/triage and packaging of pathogenic biological agents for research; work with laboratory animals; elimination of accidents with pathogenic biological agents	In the course of training
Development of skills and abilities for the safe implementation of regulated methods of laboratory diagnostics of cholera, tularemia, brucellosis, anthrax, and plague	The use of 5 sets of dummy bacteria strains of pathogenicity groups II–IV for mastering laboratory diagnostics of particularly dangerous bacterial infections, on the provision that course participants work individually with vaccine strains ^{4,5} . Self-study using educational materials (including films and test assignments) of electronic tutorials on microbiology, epidemiology, laboratory diagnostics of cholera, tularemia, brucellosis, anthrax, plague ¹	In accordance with the curriculum
Assessment of professional readiness (PR) of a student	Control (testing, examination, interview) of knowledge of the rules for ensuring biosafety of work with PBA of groups I–II by a group of curators-teachers	At the beginning of training for admission to practical classes under the supervision of tutors
	Assessment of the skills and abilities to conduct safe work in practical classes by the tutor-curator: – initial level; – final result	At the beginning of training At the end of training
	Expert assessment of the level of professional readiness and the risk of its decline by a teacher-curator ⁶	At the beginning of training At the end of training
The trainee's propensity for safe behavior	Evaluation of the model of personal safety behavior ⁷	At the beginning of training At the end of training
Assessment of professional adaptation (PA) of a student	Expert assessment by a tutor-curator with formalized processing of the data contained in the Questionnaire ⁴ on the level of PA and the risk of its reduction	At the end of training

Ending of table 2

1	2	3
Assessment of psychophysiological adaptation of a student	Identification of contraindications based on the results of a psychophysiological examination, including using the hardware and software complex "APK PFS-CONTROL" [18]: – at the mental level (method of multilateral personality research, 16 personality factors of Cattell, method of assessing the level of subjective control, progressive matrices of Raven, diagnostics of the model of safe behavior); – psychophysiological level (simple visual-motor reaction, complex visual-motor reaction, reactions to a moving object); – physiological level (heart rate variability, tapping test, tremor test) taking into account age, anthropometric data (height, weight) and blood pressure indicators	At the end of training
Evaluation of the reliability of the professional activity of the student	Expert assessment by a teacher-curator taking into account the results of the assessment of occupational health (OH), professional readiness (PR), and professional effectiveness (PE) levels*	At the end of training
Medical examination	Admission to practical classes with PBA of groups I–II	
	Interviewing; examination of skin, mucous membranes, measurement of blood pressure	Once a day
	Thermometry	Twice a day
Assessment of psychophysiological and physiological status	Identification of contraindications based on the results of a psychophysiological examination [18]: – at the psychophysiological level (simple visual-motor reaction, complex visual-motor reaction, reactions to a moving object); – at the physiological level (heart rate variability, tapping test, tremor test) taking into account age, anthropometric data (height, weight) and blood pressure indicators	Once a day

Notes:

¹ Methodological recommendations for assessing the level of professional health of an employee admitted to manipulations with pathogenic biological agents of groups I–II. Approved by the Director of the FSSI RusRAPI “Microbe” on 03/26/2013. 26 p.

² Methodological recommendations for identifying PIQ in individuals to be hired to work with PBA of groups I–II and/or applying for permission to handle PBA. Approved by the Director of the FSSI RusRAPI “Microbe” on 06/29/2010. 113 p.

³ The electronic tutorial guide “Relevant particularly dangerous infectious diseases: microbiology, epidemiology, laboratory diagnostics, biosafety provision” includes 10 manuals (<https://school.microbe.ru/login/index.php>).

⁴ Algorithms for the use of sets of dummy bacterial strains of pathogenicity groups I–II within the framework of additional professional education: Methodological guide. Saratov; 2023. 156 p.

⁵ Patent No. 2642322 dated 01/24/2018. A set of bacterial strains used for teaching microbiology and methods of laboratory diagnostics of plague. 2018. Bulletin No. 3; Patent No. 2743454 dated 02/18/2021. A set of bacterial strains for teaching microbiology and methods of laboratory diagnostics of cholera. 2019. Bulletin No. 5; Patent No. 2822665 dated 06/24/2024. A set of bacterial strains for teaching microbiology and methods of laboratory diagnostics of tularemia. 2024. Bulletin No. 18.

⁶ Methodological recommendations for assessing the professional preparedness of an employee allowed to handle PBA of groups I–II. Approved by the Director of the FSSI RusRAPI “Microbe” on 09/23/2010. 23 p.

⁷ Methodological recommendations for assessing the professional adaptation of personnel working with PBA of groups I–II. Approved by the Director of the FSSI RusRAPI “Microbe” on 12/22/2011. 113 p.

⁸ Methodological recommendations for assessing the professional reliability of personnel admitted to work with PBA of groups I–II. Approved by the Director of the FSSI RusRAPI “Microbe” on 12/26/2012. 27 p.

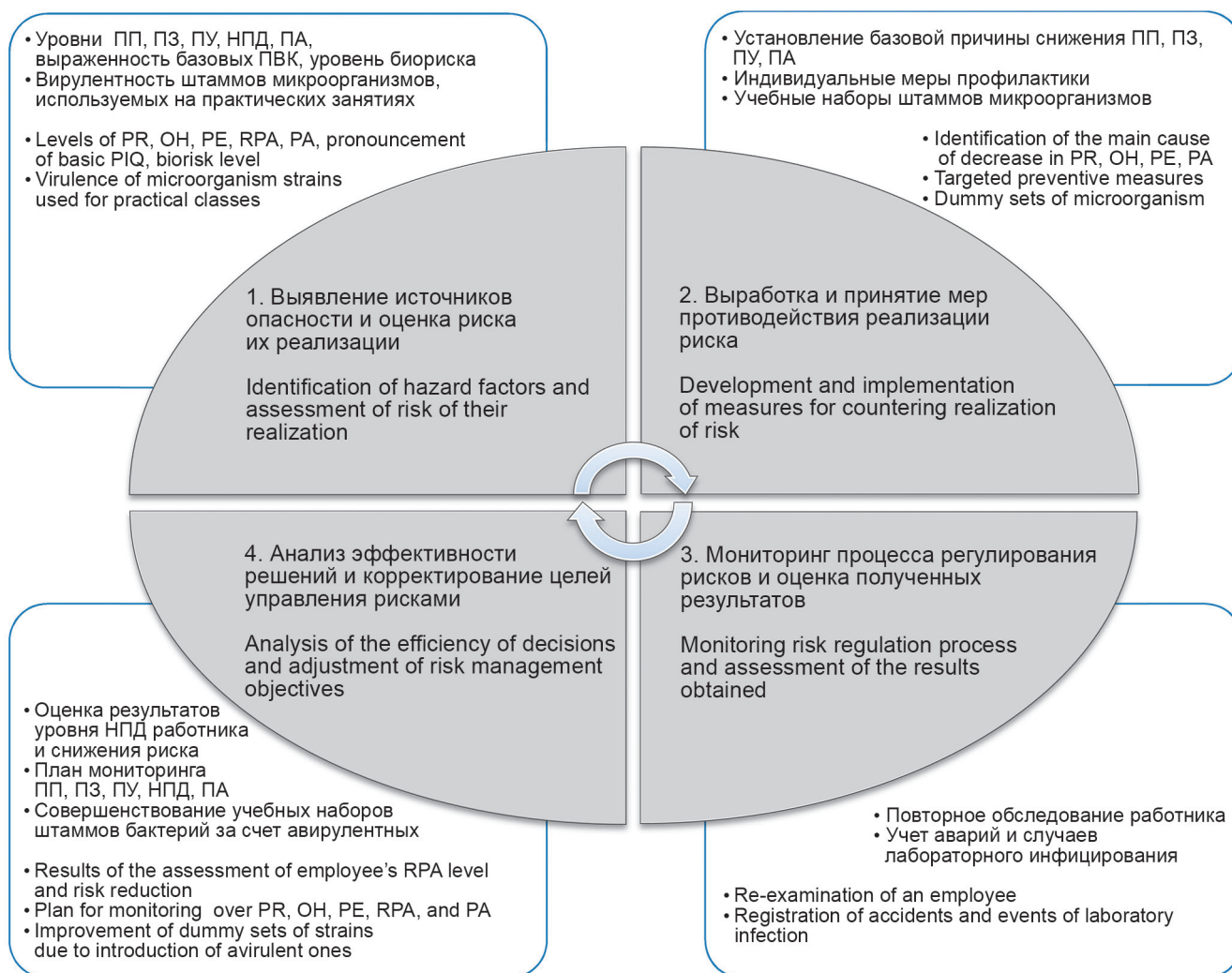


Рис. 2. Алгоритм совершенствования управления биориском с помощью дополнения комплекса профилактических (противоэпидемических) мероприятий

Fig. 2. Algorithm for improving biorisk management through enhancing a set of preventive (anti-epidemic) measures

нены совместно с доцентом кафедры психологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского» д.псх.н. А.Ф. Пантелеевым. Апробацию методики оценки НПД проводили на базе ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт», ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт», ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, проводились анонимно при наличии информированного согласия.

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

- Доброхотский О.Н., Дятлов И.А. Особенности анализа риска здоровью при работе с патогенными биологическими агентами. *Анализ риска здоровью*. 2013; (1):24–9. DOI: 10.21668/health.risk/2013.1.03.
- The International Biorisk Management Standard (CWA 15793:2008). Laboratory Biorisk Management Standard. Canada; 2008. 47 p.
- Буянов В.В., Супрун И.П. Средства индивидуальной защиты для работ в микробиологических и вирусологических лабораториях. Черноголовка; 2001. 322 с.
- Дроздов С.Г., Гарин Н.С., Джинджоян Л.С., Тарасенко В.М. Основы техники безопасности в микробиологических и вирусологических лабораториях. М.: Медицина; 1987. 256 с.
- Kojima K., Bennett A., Blacksell S., Heisz M., Makison Booth C., McKinney M., Summermatter K. Laboratory Biosafety Manual. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2020. 124 p. DOI: 10.48350/150305.
- Bang E., Oh S., Chang H.E., Shin I.S., Park K.U., Kim E.S. Zika Virus infection during research vaccine development: investigation of the laboratory-acquired infection via nanopore whole-genome sequencing. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12:819829. DOI: 10.3389/fcimb.2022.819829.
- Blacksell S.D., Dhawan S., Kusumoto M., Le K.K., Summermatter K., O'Keefe J., Kozlovac J.P., Almuhaire S.S., Sendow I., Scheel C.M., Ahumibe A., Masuku Z.M., Bennett A.M., Kojima K., Harper D.R., Hamilton K. Laboratory-acquired infections and pathogen escapes worldwide between 2000 and 2021: a scoping review. *Lancet. Microbe.* 2024; 5(2):e194–e202. DOI: 10.1016/S2666-5247(23)00319-1.

8. Бобров А.Ф., Мартенс В.К., Ипатов П.Л., Сорокин А.В., Басов В.И. Профессиональная надежность персонала АЭС: концепция и технология количественной оценки, практика управления. Саратов: Изд-во Сарат. ун-та; 2003. 232 с.

9. Duffey R.B., Saull J.W. The probability and management of human error. [Электронный ресурс]. URL: https://www.researchgate.net/publication/265153181_The_Probability_and_Management_of_Human_Error (дата обращения 26.12.2024). DOI: 10.1115/ICONE12-49287.

10. Martínez de Osés F.X., Ventikos N.P. A critical assessment of human element regarding maritime safety. [Электронный ресурс]. URL: https://www.researchgate.net/publication/33421049_A_Critical_Assessment_of_Human_Element_Regarding_Maritime_Safety (дата обращения 26.12.2024).

11. Сазанова Е.В., Бойко А.В., Малукова Т.А., Лотманова Е.Ю. Пути снижения вероятности возникновения аварийных ситуаций при подготовке специалистов для работы с возбудителями I-II групп патогенности. *Биозащита и биобезопасность*. 2012; 4(1):16–20.

12. Салвенди Г., редактор. Человеческий фактор: в 6 т. Т. 1. Эргономика – комплексная научно-техническая дисциплина. М.: Мир; 1991. С. 526–99.

13. Lally Ph., van Jaarsveld C.H.M., Potts H.W.W., Wardle J. How are habits formed: Modelling habit formation in the real world. *Eur. J. Soc. Psychol.* 2010; 40:998–1009. DOI: 10.1002/ejsp.674.

14. Брик Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И., редакторы. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней [в 2 т.]. Т. 1. М.: Медицинское информационное агентство; 2019. 880 с.

15. Тихомирова Л.А., Малукова Т.А., Пантелеев А.Ф., Лотманова Е.Ю., Бойко А.В. Профессиограммы сотрудников учреждений медико-биологического профиля, допускаемых к работе с патогенными биологическими агентами (ПБА) I-II групп. *Биозащита и биобезопасность*. 2011; 3(4):44–50.

16. Laboratory Biosecurity Guidance. WHO; 2024. 110 p.

17. Доброхотский О.Н., Коломбет Л.В. Обеспечение биологической безопасности при работе с патогенными биологическими агентами на основе оценки и управления биорисками. *Гигиена и санитария*. 2010; (5):79–81.

18. Малукова Т.А. Мониторинг психофизиологической адаптации специалистов, работающих с патогенными биологическими агентами I-II групп. *Бактериология*. 2019; 4(2):37–41. DOI: 10.20953/2500-1027-2019-2-37-41.

References

1. Dobrokhotskiy O.N., Dyatlov I.A. [The characteristics of health risk analysis when working with pathogenic biological agents]. *Analiz Riska Zdorov'yu [Health Risk Analysis]*. 2013; (1):24–9. DOI: 10.21668/health.risk/2013.1.03.

2. The International Biorisk Management Standard (CWA 15793:2008). Laboratory Biorisk Management Standard. Canada; 2008. 47 p.

3. Buyanov V.V., Suprun I.P. [Personal Protective Equipment for Work in Microbiological and Virological Laboratories]. Chernogolovka; 2001. 322 p.

4. Drozdov S.G., Garin N.S., Dzhindoyan L.S., Tarasenko V.M. [Fundamentals of Safety Ensuring in Microbiological and Virological Laboratories]. Moscow: 'Medicine'; 1987. 256 p.

5. Kojima K., Bennett A., Blacksell S., Heisz M., Makison Booth C., McKinney M., Summermatter K. Laboratory Biosafety Manual. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 2020. 124 p. DOI: 10.48350/150305.

6. Bang E., Oh S., Chang H.E., Shin I.S., Park K.U., Kim E.S. Zika Virus infection during research vaccine development: investiga-

tion of the laboratory-acquired infection via nanopore whole-genome sequencing. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022; 12:819829. DOI: 10.3389/fcimb.2022.819829.

7. Blacksell S.D., Dhawan S., Kusumoto M., Le K.K., Summermatter K., O'Keefe J., Kozlovac J.P., Almuhairei S.S., Sendow I., Scheel C.M., Ahumibe A., Masuku Z.M., Bennett A.M., Kojima K., Harper D.R., Hamilton K. Laboratory-acquired infections and pathogen escapes worldwide between 2000 and 2021: a scoping review. *Lancet. Microbe.* 2024; 5(2):e194–e202. DOI: 10.1016/S2666-5247(23)00319-1.

8. Bobrov A.F., Martens V.K., Ipatov P.L., Sorokin A.V., Basov V.I. [Professional Reliability of NPP Personnel: Concept and Technology of Quantitative Assessment, Management Practice]. Saratov: Publishing house of the Saratov University; 2003. 232 p.

9. Duffey R.B., Saull J.W. The probability and management of human error. [Электронный ресурс]. URL: https://www.researchgate.net/publication/265153181_The_Probability_and_Management_of_Human_Error (дата обращения 26.12.2024). DOI: 10.1115/ICONE12-49287.

10. Martínez de Osés F.X., Ventikos N.P. A critical assessment of human element regarding maritime safety. (Cited 26 Dec 2024). [Internet]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/33421049_A_Critical_Assessment_of_Human_Element_Regarding_Maritime_Safety.

11. Sazanova E.V., Boiko A.V., Malyukova T.A., Lotsmanova E.Yu. [Ways to reduce the likelihood of accidents during training of specialists to work with pathogens of I-II pathogenicity groups]. *Biozashchita i Biobezopasnost' [Biosecurity and Biosafety]*. 2012; 4(1):16–20.

12. Salvendi G., editor. [Human Factors: in 6 volumes. Vol. 1. Ergonomics – a Complex Scientific and Technical Discipline]. Moscow: "Mir"; 1991. P. 526–99.

13. Lally Ph., van Jaarsveld C.H.M., Potts H.W.W., Wardle J. How are habits formed: Modelling habit formation in the real world. *Eur. J. Soc. Psychol.* 2010; 40:998–1009. DOI: 10.1002/ejsp.674.

14. Briko N.I., Onishchenko G.G., Pokrovsky V.I., editors. [Guidelines on the Epidemiology of Infectious Diseases]: [in 2 volumes]. Vol. 1. Moscow: Medical Information Agency; 2019. 880 p.

15. Tikhomirova L.A., Malyukova T.A., Panteleev A.F., Lotsmanova E.Yu., Boiko A.V. [Job descriptions of employees of medical and biological institutions admitted to work with pathogenic biological agents (PBA) of groups I–II]. *Biozashchita i Biobezopasnost' [Biosecurity and Biosafety]*. 2011; 3(4):44–50.

16. Laboratory Biosecurity Guidance. WHO; 2024. 110 p.

17. Dobrokhotskiy O.N., Kolombet L.V. [Ensuring biological safety when working with pathogenic biological agents based on biorisk assessment and management]. *Gigiena i Sanitariya [Hygiene and Sanitation]*. 2010; (5):79–81.

18. Malyukova T.A. [Monitoring psychophysiological adaptation of specialists working with pathogenic biological agents of groups I–II]. *Bakteriologiya [Bacteriology]*. 2019; 4(2):37–41. DOI: 10.20953/2500-1027-2019-2-37-41.

Authors:

Malyukova T.A., Gordeeva M.V., Sazanova E.V., Shmel'kova T.P., Rastuntseva E.V., Chekhovskaya G.V., Devdariani Z.L. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Малукова Т.А., Гордеева М.В., Сазанова Е.В., Шмелькова Т.П., Растунцева Е.В., Чеховская Г.В., Девдариани З.Л. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-134-144

УДК 579.841.95:579.25

Е.А. Нарышкина, Н.А. Осина, С.Д. Катышев, Я.М. Краснов, Н.А. Шарапова, А.В. Федоров,
А.Д. Катышев, О.Ю. Ляшова, А.В. Осин, З.Л. Девдариани, С.А. Щербакова

Встречаемость у природных штаммов туляремии микроба генетических детерминант, ассоциированных с аттенуацией

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

Цель работы – определение генетических маркеров, ассоциированных с аттенуацией (делеции в RD-18, RD-19, единичные мутации), у природных штаммов возбудителя туляремии. **Материалы и методы.** В работе использованы 107 штаммов *Francisella tularensis* из Государственной коллекции патогенных бактерий ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, а также 1077 геномов *F. tularensis* из базы данных NCBI GenBank. Культивирование осуществляли на чашках Петри с FT-агаром (ФБУН ГНЦ ПМБ), pH 7,2, посевы инкубировали в течение 36–48 ч при температуре (37±1) °C. Сборку чернового генома осуществляли с помощью пакета программ Unicycler v.0.4.7. С использованием программы snippy v.4.6.0 получена матрица из коровых SNPs. Дендрограмму получали в программе PhyML методом Likelihood с моделью замен GTR. **Результаты и обсуждение.** Среди изученных штаммов туляремии микроба выявлено 11 эритромицин-резистентных штаммов *F. tularensis* филогенетических групп B.12 B.24 и B.12 B.20, содержащих делеции в областях RD-18 и RD-19. Также определены эритромицин-резистентные и эритромицин-чувствительные культуры патогена групп B.12 B.24, B.12 B.20, B.12 B.39 и B.4, B.6 B.10, B.6 B.7 соответственно, имеющие делецию только в области RD-18 – 11 штаммов, и только в RD-19 – 8. Из 11 культур, имеющих делеции в обеих областях, 9 относились к филогенетической группе B.12 B.24 и формировали отдельный кластер, оставшиеся две – к B.12 B.20. Для кластера таких штаммов характерно наличие семи уникальных мутаций, ассоциированных с формированием липополисахарида, метаболизмом ароматических соединений и размножением в макрофагах. У штаммов группы B.12 B.24 выявлены три дополнительные специфические мутации. Нами определены 29 штаммов возбудителя туляремии (вакцинные, их производные и природные), несущие в разном количестве генетические маркеры, ассоциированные с аттенуацией.

Ключевые слова: *Francisella tularensis*, генетические маркеры, ассоциированные с аттенуацией полиморфные нуклеотиды, области дифференциации RD-18 и RD-19, вакцинные штаммы, филогенетическая линия.

Корреспондирующий автор: Нарышкина Екатерина Александровна, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Нарышкина Е.А., Осина Н.А., Катышев С.Д., Краснов Я.М., Шарапова Н.А., Федоров А.В., Катышев А.Д., Ляшова О.Ю., Осин А.В., Девдариани З.Л., Щербакова С.А. Встречаемость у природных штаммов туляремии микроба генетических детерминант, ассоциированных с аттенуацией. Проблемы особо опасных инфекций. 2025; 2:134–144. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-134-144
Поступила 19.05.2025. Принята к публикации 28.05.2025.

E.A. Naryshkina, N.A. Osina, S.D. Katyshev, Ya.M. Krasnov, N.A. Sharapova, A.V. Fedorov,
A.D. Katyshev, O.Yu. Lyashova, A.V. Osin, Z.L. Devdariani, S.A. Shcherbakova

Occurrence of Genetic Determinants Associated with Attenuation in Wild-Type Strains of the Tularemia Microbe

Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

Abstract. The aim of our work was to determine genetic markers associated with attenuation (deletions in RD-18, RD-19 positions, single mutations) in natural strains of the causative agent of tularemia. **Materials and methods.** The work used 107 *Francisella tularensis* strains from the State Collection of Pathogenic Bacteria of the Russian Anti-Plague Institute “Microbe”, as well as 1077 *F. tularensis* genomes provided by the NCBI GenBank database. Cultivation was carried out on Petri dishes with FT-agar (State Research Center of Applied Microbiology and Biotechnology), pH 7.2; the cultures were incubated for 36–48 h at a temperature of (37±1) °C. The draft genome was assembled using the Unicycler v.0.4.7 software package. The snippy v.4.6.0 program was used to obtain a matrix of core SNPs. The dendrogram was drawn in the PhyML program using the Likelihood method with the GTR substitution model. **Results and discussion.** Among the studied strains of tularemia microbe, eleven erythromycin-resistant strains of *F. tularensis* of the phylogenetic groups B.12 B.24 and B.12 B.20 were identified, containing deletions in the RD-18 and RD-19 regions. Erythromycin-resistant and erythromycin-sensitive cultures of the pathogen of the groups B.12 B.24, B.12 B.20, B.12 B.39 and B.4, B.6 B.10, B.6 B.7, respectively, were also identified, having a deletion only in the RD-18 region – 11 strains, and only in RD-19 – 8. Of the 11 cultures with deletions in both regions, in 9 cases the strains belonged to the phylogenetic group B.12 B.24 and formed a separate cluster, the remaining two – to B.12 B.20. The cluster of such strains is characterized by the presence of seven unique mutations associated with the formation of lipopolysaccharide, metabolism of aromatic compounds and reproduction in macrophages. Three additional specific mutations have been identified for the B.12 B.24 group strains. We have identified 29 strains of the tularemia pathogen (vaccine ones, their derivatives and natural ones), carrying genetic markers associated with attenuation to varying degrees.

Key words: *Francisella tularensis*, genetic markers, attenuation-associated polymorphic nucleotides, RD-18 and RD-19 differentiation regions, vaccine strains, phylogenetic lineage.

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

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

Corresponding author: Ekaterina A. Naryshkin, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Naryshkina E.A., Osina N.A., Katyshev S.D., Krasnov Ya.M., Sharapova N.A., Fedorov A.V., Katyshev A.D., Lyashova O.Yu., Osin A.V., Devdariani Z.L., Shcherbakova S.A. Occurrence of Genetic Determinants Associated with Attenuation in Wild-Type Strains of the Tularemia Microbe. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2025; 2:134–144. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-134-144
Received 19.05.2025. Accepted 28.05.2025.

Naryshkina E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9190-099X>
Osina N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0954-5683>
Katyshev S.D., ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7575-653X>
Krasnov Ya.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4909-2394>
Sharapova N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5289-7783>
Fedorov A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7190-4427>

Katyshev A.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8260-4670>
Lyashova O.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1332-9580>
Osin A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5308-0022>
Devdariani Z.L., ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8528-1933>
Shcherbakova S.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1143-4069>

Возбудитель туляремии – факультативная внутриклеточная бактерия *Francisella tularensis*, которая вызывает сезонные вспышки или спорадические случаи среди людей и других млекопитающих [1]. Вид *F. tularensis* включает четыре подвида: *tularensis*, *holarctica*, *mediasiatica*, *novicida*, – каждый из которых имеет различные биохимические характеристики, географическое распространение и вирулентность [2]. При распространении возбудителя практически на всей территории страны эпидемическая ситуация по туляремии в Российской Федерации остается напряженной: ежегодно регистрируются случаи заболевания человека и эпизоотической активности на территории от 51 до 67 субъектов страны [3]. В связи с этим остро стоит вопрос профилактики туляремии, которую в России осуществляют при помощи лицензированной живой туляреминой вакцины из штамма *Francisella tularensis* 15 (линия НИИЭГ), которая является одним из наиболее эффективных профилактических препаратов, создающих стойкий специфический иммунитет [4–6].

Проведенные ранее исследования показали, что вакцинный штамм *F. tularensis* 15 НИИЭГ и его производный LVS имеют в геноме ряд отличий. По данным отечественных и зарубежных авторов, аттенуированные штаммы несут делецию размером 1480 п.н. в области дифференциации RD-18, включающей гены *FTT0918-0919*, отвечающие за синтез липопroteина, а также 539 п.н. – RD-19, содержащие гены *pilA* и *pilE*, кодирующие пили IV типа, и относятся к филогенетической группе B.12 B.24 [7–14].

Ранее нами установлены специфичные мутации для вакцинных штаммов *F. tularensis* 15 НИИЭГ и LVS: C3113T – в гене *AAX59_01085*, G697A – *AAX59_02630*, C226T – *AAX59_03990*, G246T – *AAX59_05100*, T491G – *AAX59_09600* (нумерация генов по последовательности *F. tularensis* OR96-0246, GenBank NCBI № GCA_001044315.2) [7].

В то же время у ряда природных штаммов возбудителя туляремии отмечено отсутствие одной из указанных областей: RD-18 – SVA T7 (FSC 074, выделен от зайца, Швеция, 1974 г.), SVA T7K (FSC 069, получен путем пассажа SVA T7), RD-19 – FAM SR (FSC 014, неизвестное происхождение, 1960 г.), CCUG 33391 (FSC 158, выделен от человека, Норвегия) [15]. В наших исследованиях также был обнаружен природный штамм *F. tularensis* MAX

(LVKZ01000001), несущий делецию только в области RD-19 [7]. Указанные штаммы туляреминого микроба, отличающиеся по наличию делеций в областях дифференциации RD-18 и RD-19, выделены в 1960–1970-е гг. Данных о циркуляции подобных культур возбудителя туляремии в более поздние сроки нет. Представляется актуальным также оценить специфичность указанных выше мутаций на более широкой выборке штаммов возбудителя туляремии.

Цель работы – определение генетических маркеров, ассоциированных с аттенуацией (делеции в RD18, RD19, единичные мутации), у природных штаммов возбудителя туляремии.

Материалы и методы

В работе использовали 107 штаммов *F. tularensis* из Государственной коллекции патогенных бактерий ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, а также нуклеотидные последовательности полных геномов 1077 штаммов *F. tularensis*, представленные в базе данных GenBank NCBI.

Культивирование осуществляли на чашках Петри с FT-агаром (ФБУН ГНЦ ПМБ), pH 7,2, посе- вы инкубировали в течение 36–48 ч при температуре (37±1) °C. Бактериальную взвесь клеток готовили в 2 мл 0,9 % раствора хлорида натрия по отраслевому стандартному образцу мутности 10 единиц ФГБУ «НЦЭСМП» (ОСО 42-28-85-П (10МЕ)), что соответствует 5·10⁹ м.к./мл для *F. tularensis*. Выделение геномной ДНК проводили набором EasyPure® Bacteria Genomic DNA Kit в соответствии с рекомендациями производителя. Полногеномное секвенирование осуществляли на платформе MGI (DNBSEQ-G50, Китай) с использованием наборов, рекомендованных производителем оборудования для пробоподготовки и парноконцевого секвенирования (PE150) фрагментов ДНК. Сборка чернового генома осуществлялась с помощью пакета программ Unicycler v.0.4.7 [16].

Путем попарного выравнивания нуклеотидной последовательности каждого из 1184 геномов штаммов *F. tularensis* на референсный геном штамма *F. tularensis* OR96-0246 (CP011488) с помощью программы snippy v.4.6.0 [<https://github.com/tseemann/snippy>] получена матрица из 12 336 коровых SNPs. Дендрограмму получали в программе PhyML мето-

дом Likelihood с моделью замен GTR. Поиск уникальных SNPs осуществляли при помощи программы (скрипта), написанной на языке программирования Python 3.10.8, суть которой заключается в работе с отчетами, полученными ранее программой snippy v.4.6.0.

Геномный анализ осуществляли с помощью программ MEGA 10 (<https://www.megasoftware.net/>), Ugene 44.0 (<http://ugene.net/ru/>), алгоритма BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast>).

Результаты и обсуждение

Наличие делеций в областях дифференциации RD-18 и RD-19 у исследованных штаммов возбудителя туляремии. На первом этапе нами проведен детальный анализ представленных в базе данных GenBank NCBI геномов штаммов *F. tularensis*. В результате проделанной работы определены 15 штаммов, у которых делетированы либо обе указанные области, либо только одна из них (табл. 1).

Наличие делеций, аналогично, как у вакцинного штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ, выявлено у четырех культур возбудителя туляремии: LVS, 08-1281, NR-28537, Tul-161_KZ, – которые в большинстве случаев являются потомками вакцинного штамма, за

исключением культуры 08-1281, происхождение которой до конца неизвестно.

Помимо этого, у шести штаммов *F. tularensis*: B-8367, B-8366, B-8365, CHUGA-Ft70, FDC186, FSC937 – определено наличие делеции только в области RD-18. Источниками выделения этих штаммов являлись человек, полевая мышь, ондатра, вода открытых водоемов. У четырех культур патогена: MAX, 242, FDC179, FDC184, – выделенных от человека и зайца-русака, обнаружена делеция только в области RD-19.

На следующем этапе исследований мы провели полногеномное секвенирование 107 природных штаммов *F. tularensis* из Государственной коллекции патогенных бактерий ФКУН Российский противочумный институт «Микроб». Из 107 изученных штаммов в 93 случаях ни одной из указанных делеций не обнаружено.

У четырех штаммов *F. tularensis*: M-2, M-45, M-49, M-58 – выявлена делеция только в области RD-18, при этом источниками выделения этих культур служили водяная крыса и серый хомячок на территории Южного и Северо-Кавказского федеральных округов, восточная полевка и серая крыса – на территории Дальневосточного федерального округа (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Природные штаммы *F. tularensis holarctica*, у которых выявлено наличие делеций в областях дифференциации RD-18 и/или RD-19
Wild-type strains of *F. tularensis holarctica* that have been found to contain deletions in the differentiation regions RD-18 and/or RD-19

Обозначение штамма Designation of the strain	Характеристика Characteristic	Делеция в Deletion in		Номер в NCBI GenBank (VGARus) NCBI GenBank Number (VGARus)
		<i>lpp</i> (RD-18)	<i>pilAE</i> (RD-19)	
1	2	3	4	5
15 НИИЭГ 15 NPIEG	Вакцинный штамм (производный штамма 15) Vaccine strain (strain 15 derivative)	+	+	GCA_001611815.4
LVS	Вакцинный штамм (производный штамма 15) Vaccine strain (strain 15 derivative)	+	+	GCA_000833335.1
LVS	Вакцинный штамм (производный штамма 15) Vaccine strain (strain 15 derivative)	+	+	GCA_000009245.1
08-1281	РФ, 2008 г., неизвестное происхождение Russia, 2008, unknown origin	+	+	GCA_009815765.1
NR-28537	США, 2020 г., производный штамма LVS USA, 2020, strain LVS derivative [17]	+	+	GCA_014931515.1
Tul-161_KZ	Казахстан, 2021 г., производный штамма 15 НИИЭГ Kazakhstan, 2021, strain 15 NPIEG derivative [18]	+	+	GCA_017090005.1
M-1	Саратовская обл., 1939 г., человек Saratov Region, 1939, human	+	+	(micr028360)
M-18	США, 1920 г., человек / USA, 1920, human	+	+	(micr028373)
M-26	о. Кара-Куль, 1958 г., ондатра Lake Kara-Kul, 1958, muskrat	+	+	(micr028362)
M-29	Актюбинская обл., 1966 г., водяная крыса Aktobe Region, 1966, water rat	+	+	(micr028363)
M-96	Астраханская обл., 1993 г., полевая мышь Astrakhan Region, 1993, field mouse	+	+	(micr028370)

Окончание табл. 1 / Ending of table 1

1	2	3	4	5
M-97	Астраханская обл., 1987 г., полевая мышь Astrakhan Region, 1987, field mouse	+	+	(micr028371)
B-8367	г. Хабаровск, 1975 г., человек Khabarovsk, 1975, human	+	–	GCA_010232785.1
B-8366	Приморский край, 1971 г., полевая мышь Primorsk Territory, 1971, field mouse	+	–	GCA_010232985.1
B-8365	г. Хабаровск, 1966 г., человек Khabarovsk, 1966, human	+	–	GCA_010233165.1
CHUGA-Ft70	Франция, 2016 г., человек France, 2016, human	+	–	GCA_009812665.1
FDC186	Болгария, 1962 г., ондатра / Bulgaria, 1962, muskrat	+	–	GCA_015666755.2
FSC937	Болгария, 1962 г., вода / Bulgaria, 1962, water	+	–	GCA_015666675.2
M-2	Астраханская обл., 1944 г., водяная крыса Astrakhan Region, 1944, water rat	+	–	(micr028361)
M-45	Ставропольский край, 1977 г., серый хомячок Stavropol Territory, 1977, gray hamster	+	–	(micr028366)
M-49	Бурятская АССР, 1973 г., труп восточной полевки Buryat ASSR, 1973, corpse of the eastern vole	+	–	(micr028367)
M-58	Корсаково (о. Сахалин), 1972 г., серые крысы Korsakovo (Sakhalin), 1972, gray rats	+	–	(micr028368)
242	Франция, 1947 г., заяц-русак / France, 1947, hare	–	+	GCA_009815675.1
FDC179	Болгария, 1998 г., заяц-русак / Bulgaria, 1998, hare	–	+	GCA_015666855.2
FDC184	Болгария, 2003 г., человек / Bulgaria, 2003, human	–	+	GCA_015666765.2
MAX	Россия, 1928 г., человек / Russia, 1928, human	–	+	GCA_001696955.1
M-41	Ставропольский край, 1961 г., блохи с трупа обыкновенной полевки Stavropol Territory, 1961, fleas from the corpse of the common vole	–	+	(micr028364)
M-44	Ставропольский край, 1977 г., лесная мышь Stavropol Territory, 1977, wood mouse	–	+	(micr028365)
M-62	Тургайская обл., 1972, водяная крыса Turgay Region, 1972, water rat	–	+	(micr028369)
M-128	Ставропольский край, 2012 г., иксодовые клещи Stavropol Territory, 2012, ixodid ticks	–	+	(micr028372)

Для еще четырех штаммов туляремийного микроба: M-41, M-44, M-62, M-128 – характерна делеция в области RD-19, эти штаммы выделены от лесной мыши, обыкновенной полевки, водяной крысы, иксодовых клещей на территориях Северо-Кавказского федерального округа Российской Федерации и Казахстана.

Особый интерес представляют шесть штаммов *F. tularensis*: M-1, M-18, M-26, M-29, M-96, M-97, – которые содержат делеции в обеих областях – RD-18 и RD-19. Эти штаммы выделены от человека, ондатры, водяной крысы, полевой мыши на территории США и России (Приволжский и Южный федеральные округа).

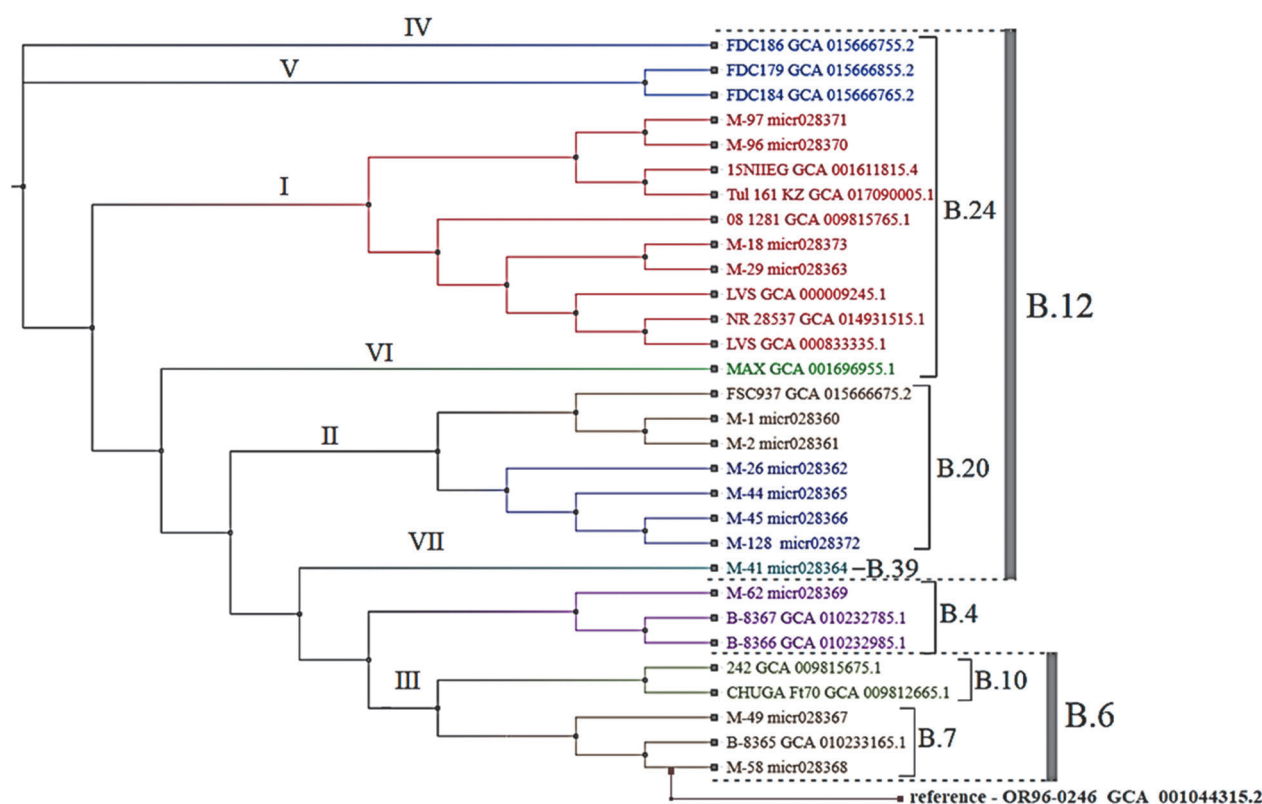
Нуклеотидные последовательности полных геномов всех штаммов, содержащих делеции в областях RD-18 и/или RD-19, мы депонировали в российскую генетическую базу данных VGARus (<http://genomenvpn.crie.ru/>) (табл. 1).

Таким образом, среди изученных 1184 штаммов туляремийного микроба выявлено одиннадцать, ко-

торые содержат делеции в областях RD-18 и RD-19, из них четыре – вакцинные и их производные, а семь – природные, выделенные от различных источников с 1920 по 1993 г. на территории Российской Федерации и США. Также определено десять культур патогена, имеющих делецию только в области RD-18, и восемь – только в области RD-19. Штаммы возбудителя туляремии, несущие делецию только в одной из указанных областей, получены на территории Российской Федерации, Болгарии и Франции от различных носителей с 1928 по 2016 г.

Филогенетическая принадлежность штаммов туляремийного микроба, у которых выявлены делеции в областях RD-18 и RD-19. В данной работе, основываясь на выявленных ранее единичных мутациях, мы определили филогенетическое положение штаммов возбудителя туляремии, в которых ранее обнаружили делеции в одной или нескольких областях дифференциации (рисунок).

Большинство изученных штаммов *F. tularensis* (14 из 29 культур), несущих делецию в RD-18 и/или



Фрагмент дендрограммы, построенной с использованием алгоритма Maximum Likelihood по данным матрицы коровых SNPs от 1184 штаммов *F. tularensis*, содержащий группу из 28 штаммов *F. tularensis*, имеющих делецию в областях RD-18 и/или RD-19

A fragment of a dendrogram constructed using the Maximum Likelihood algorithm based on the core SNP matrix data from 1184 *F. tularensis* strains, containing a group of 28 *F. tularensis* strains with a deletion in the RD18 and/or RD19 regions

RD-19, принадлежали к филогенетической линии B.12 B.24, к которой относятся культуры голарктического подвида эритромицин-устойчивого биовара. Штаммы этой линии включали четыре кластера: I, IV, V, VI.

Наиболее многочисленным являлся кластер I, который представлен штаммами патогена, имеющими делеции в RD-18 и RD-19: вакцинные 15 НИИЭГ, LVS и их производные; природные 08-1281, M-18, M-29, M-96, M-97. Оставшиеся кластеры включают единичные штаммы: V и VI – *F. tularensis* FDC179, FDC184 и MAX соответственно, содержащие делецию только в RD-19; IV – *F. tularensis* FDC186, имеющий делецию только в RD-18.

Из оставшихся 15 культур патогена, несущих делеции в областях дифференциации RD-18 и RD-19, семь принадлежат к филогенетической линии B.12 B.20: *F. tularensis* FSC937, M-1, M-2, M-26, M-44, M-45, M-128 (кластер II). Все эти штаммы – природные и преимущественно имели делецию только в одной из областей. Исключения составили культуры M-1 и M-26, несущие делеции в обеих областях.

Только один штамм – *F. tularensis* M-41 RD-18⁻ – относился к филогенетической линии B.12 B.39 (кластер VII).

Заслуживает внимания факт принадлежности ряда природных штаммов возбудителя туляремии, содержащих делеции в RD-18 или RD-19, к филогенетическим линиям B.4, B.6 B.7, B.6 B.10 (кла-

стер III), к которым принадлежат эритромицин-чувствительные штаммы голарктического подвида туляремиального микроба.

Большинство исследованных, дефектных по областям дифференциации RD-18, RD-19, штаммов возбудителя туляремии этих филогенетических групп имели делецию только в области RD-18: B.4 – B-8367, B-8366; B.6 B.10 – CHUGA Ft70; B.6 B.7 – M-49, M-58, B-8365. Оставшиеся две культуры *F. tularensis*: M-62 (B.4) и 242 (B.6 B.10) – имели делецию в RD-19.

Таким образом, все исследованные штаммы туляремиального микроба, несущие делеции в областях RD-18 и/или RD-19, принадлежали к шести филогенетическим линиям: B.12 B.24, B.12 B.20, B.12 B.39, B.4, B.6 B.7, B.6 B.10. При этом из 11 культур, имеющих делеции в обеих областях, девять относились к филогенетической группе B.12 B.24, где формировали отдельный кластер I, две – к B.12 B.20. Штаммы, дефектные по одной из указанных областей, принадлежали ко всем обозначенным выше филогенетическим линиям.

Наличие у штаммов туляремиального микроба, имеющих делеции в RD-18 и RD-19 областях, полиморфных нуклеотидов, специфичных для вакцинных штаммов. Ранее нами описаны пять единичных полиморфных нуклеотидов (SNPs), уникальных для вакцинных штаммов. Увеличение количества штаммов, использованных в работе, потребовало про-

ведения повторного анализа и поиска уникальных мутаций, специфичных для вакцинных штаммов *F. tularensis* 15 НИИЭГ и LVS. В результате обнаружено дополнительно шесть новых SNPs (табл. 2).

Из одиннадцати полиморфных нуклеотидов шесть приводят к замене аминокислоты, один – к сдвигу рамки считывания, остальные – синонимичные мутации.

Мутация в гене *AAX59_01085*, кодирующем фосфорибозил-формилглицинамидин синтазу PurL, функционирует на ранней стадии биосинтеза пуринов [19]. Есть данные, что при мутациях генов, принадлежащих к пуринового пути, происходит снижение роста/вирулентности человеческих бактериальных патогенов. Например, у мутанта *Brucella melitensis* по гену *purE* ослабевает рост в клетках человека [20]. Мутанты пуринового пути у *Francisella tularensis* [21], а также у *Bacillus anthracis* [22] и *Salmonella enterica* серовар *typhimurium* [23] демонстрировали перспективность для индукции иммунологической защиты против заражения диким типом.

Гликозилтрансферазы (ген *AAX59_02355*) способствуют вирулентности многочисленных патогенов либо путем содействия синтезу полисахаридной капсулы [24], либо путем изменения углеводного компонента липополисахарида (ЛПС) [25]. Поэтому вероятно, что локус может способствовать ослаблению вирулентности за счет потери внеклеточного углевода. Отмечено, что в ЛПС вакцинного штамма LVS отсутствует галактозамин-1-фосфат, в отличие от ЛПС другого штамма типа В [26]. Наблюдаемое различие вполне может быть связано с инактивацией гена [19].

Предполагается, что ген *AAX59_04735*, кодирующий 3-оксоацил-[ацил-переносящий-белок] синтазу, может быть важен для некоторых этапов естественного жизненного цикла бактерии, включая вирулентность. Он является частью пути удлинения насыщенных жирных кислот на основе сильных гомологий с 3-оксоацил-(ацил-переносящий белок) синтазами III, кодируемыми *fabH*, многочисленных видов бактерий [19].

Таблица 2 / Table 2

Выявленные SNPs, характерные для вакцинных штаммов *F. tularensis* 15 НИИЭГ и LVS
Identified SNPs characteristic of *F. tularensis* vaccine strains 15 NIEG and LVS

Позиция SNP от старт-кодона SNP position from start codon	Замены в аминокислотной последовательности Substitutions in amino acid sequence	Наименование гена по <i>F. tularensis holarctica</i> OR96-0246 (CP011488) Gene name by <i>F. tularensis holarctica</i> OR96-0246 (CP011488)	Продукт Product
Выявленные ранее специфичные SNPs [5] Specific SNPs identified earlier			
C3115T	T1038I	<i>AAX59_01085, purL</i>	Фосфорибозил-формилглицинамидин синтаза Phosphoribosyl-formylglycinamide synthase
G697A	A233T	<i>AAX59_02630</i>	Неохарактеризованный консервативный мембранный белок Uncharacterized conserved secreted membrane protein
G245T	R82I	<i>AAX59_05100</i>	2-кето-4-пентеноат гидратаза 2-keto-4-pentenoate hydratase
T491G	I164S	<i>AAX59_09600</i>	Ацилтрансфераза биосинтеза липида А Acyltransferase for lipid A biosynthesis
C225T	–	<i>AAX59_03990, fmt</i>	Метионил-тРНК формилтрансфераза Methionyl-tRNA formyltransferase
Выявленные в данной работе специфичные SNPs Specific SNPs identified within the frames of the current work			
GT269T	Сдвиг рамки считывания, другая последовательность после 90 АМК Frame shift, another sequence after 90 amino acid	<i>AAX59_00075</i>	Потенциал-управляемый H(+)/2Cl(–) транспортер ClcA Voltage-gated H(+)/2Cl(–) exchange transporter ClcA
A236T	Q80L	<i>AAX59_02355</i>	Гликозилтрансфераза Glycosyltransferase
C210T	–	<i>AAX59_03910</i>	Гипотетический белок Hypothetical protein
C537A	–	<i>AAX59_07355</i>	Формил-трансфераза Formyltransferase
G240A	–	<i>AAX59_08060</i>	Гипотетический белок Hypothetical protein
A889C Определяет B.24 Determines B.24 [14]	N297H	<i>AAX59_04735</i>	3-оксоацил-[ацил-переносящий-белок] синтаза 3-oxoacyl-[acyl-carrier-protein] synthase, KASIII

2-кето-4-пентеноат гидратаза (*AAX59_05100*) предположительно участвует в катаболизме ароматических соединений. В условиях голода ароматические соединения могут служить альтернативным источником углерода, а потеря способности катаболизма этих соединений может ограничивать рост бактерий в организме хозяина [19].

Мутация в гене *AAX59_09600*, кодирующем ацилтрансферазу биосинтеза липида А в структуре липополисахарида, может сказываться на нарушении процесса синтеза и, как следствие, на структуре ЛПС. Лабораторные штаммы *F. tularensis* с измененной структурой ЛПС отличаются от природных изолятов *F. tularensis* по способности размножаться в макрофагах и в органах экспериментальных животных [27].

Сдвиг рамки считывания в гене *AAX59_00075*, кодирующем антипортер $Cl^{-}:H^{+}$, может способствовать нарушению выживаемости при низком pH

либо другом стрессе, встречающемся в фагосомах макрофагов. Было показано, что гомолог этого гена в *Escherichia coli* важен для выживания бактерий в среде с низким pH (желудочной). Он работает совместно с одной из систем экстремальной кислотоустойчивости [19].

На следующем этапе мы оценили наличие обнаруженных специфичных для вакцинных штаммов *F. tularensis* 15 НИИЭГ и LVS единичных полиморфизмов (табл. 3) у выявленных штаммов возбудителя туляремии, дефектных по RD-18 и/или RD-19. Установлено, что все 11 мутаций выявлены у штаммов кластера I, куда входят *F. tularensis* 15 НИИЭГ, LVS и их производные, а также природные штаммы патогена 08-1281, М-18, М-29, М-96, М-97. Все эти штаммы принадлежат к филогенетической линии В.12 В.24.

Четыре мутации в генах *AAX59_01085* (С3113Т), *AAX59_02630* (G697А), *AAX59_03990* (С225Т),

Таблица 3 / Table 3

Наличие единичных мутаций, специфичных для вакцинных штаммов *F. tularensis* 15 НИИЭГ и LVS у штаммов туляремийного микроба, дефектных по областям RD-18 и RD-19

The presence of single mutations specific to vaccine strains of *F. tularensis* 15 НИИЭГ and LVS in strains of the tularemia microbe defective in the RD-18 and RD-19 regions

Штаммы Strains	Кластер Cluster	Филогенетическая группа Phylogenetic group	Наличие делеций в RD-18/RD-19 Presence of deletions in RD-18/RD-19	C3113T_ <i>AAX59_01085</i>	G697A_ <i>AAX59_02630</i>	C225T_ <i>AAX59_03990</i>	G245T_ <i>AAX59_05100</i>	A890C_ <i>AAX59_04735</i>	T491G_ <i>AAX59_09600</i>	GT269T_ <i>AAX59_00075</i>	G240A_ <i>AAX59_08060</i>	C537A_ <i>AAX59_07355</i>	A236T_ <i>AAX59_02355</i>	C210T_ <i>AAX59_03910</i>
LVS, NR-28537, 15 НИИЭГ, Tul-161, 08-1281, М-18, М-29, М-96, М-97	I	B.12 B.24	RD-18 ⁺ /RD-19 ⁺	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
M-1, М-26	II	B.12 B.20	RD-18 ⁺ /RD-19 ⁺	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
M-2, М-45, FSC937		B.12 B.20	RD-18 ⁺ /RD-19 [–]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
M-44, М-128		B.12 B.20	RD-18 [–] /RD-19 ⁺	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
B-8367, B-8366	III	B.4	RD-18 ⁺ /RD-19 [–]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
M-62		B.4	RD-18 [–] /RD-19 ⁺	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
242		B.6 B.10	RD-18 [–] /RD-19 ⁺	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
CHUGA-Fi70		B.6 B.10	RD-18 ⁺ /RD-19 [–]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
B-8365, М-58, М-49		B.6 B.7	RD-18 ⁺ /RD-19 [–]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
FDC186	IV	B.12 B.24	RD-18 ⁺ /RD-19 [–]	+	+	+	–	+	–	–	–	–	–	–
FDC179, FDC184	V	B.12 B.24	RD-18 [–] /RD-19 ⁺	+	+	+	–	+	–	–	–	–	–	–
MAX	VI	B.12 B.24	RD-18 [–] /RD-19 ⁺	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–
M-41	VII	B.12 B39	RD-18 [–] /RD-19 ⁺	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание: серым цветом выделены положительные результаты, сиреневым отмечены штаммы, несущие делеции в обеих областях (RD-18⁺/RD-19⁺), розовым – только в одной области RD-18 (RD-18⁺/RD-19[–]), зеленым – RD-19 (RD-18[–]/RD-19⁺), ярко-розовым отмечена мутация A890C в гене *AAX59_04735*, характерная для штаммов туляремийного микроба филогенетической линии B.12 В.24 [15].

Note: positive results are highlighted in gray color, strains carrying deletions in both regions (RD-18⁺/RD-19⁺) are marked in purple, only in one region RD-18 (RD-18⁺/RD-19[–]) are marked in pink, RD-19 (RD-18[–]/RD-19⁺) – in green, and the A890C mutation in the gene *AAX59_04735*, characteristic of strains of the tularemia microbe of the phylogenetic line B.12 В.24 [15], is marked in bright pink.

AAX59_04735 (A890C) обнаружены у трех штаммов возбудителя туляремии, принадлежащих к филогенетической линии B.12 B.24: кластер IV – FDC186 (RD-18⁺/RD-19⁻), кластер V – FDC179, FDC184 (RD-18⁺/RD-19⁺). Только одна мутация, специфичная для филогенетической линии B.12 B.24 – в гене *AAX59_04735* (A890C), детектировалась у штамма MAX этой филогенетической линии (кластер VI), дефектного по области RD-18 (RD-18⁺/RD-19⁻).

У всех остальных исследованных штаммов, несущих делеции как в обеих областях RD-18 и RD-19, так и в одной из них, и принадлежащих к филогенетическим группам B.12 B.20, B.12 B.39, B.4, B.6 B.7, B.6 B.10, ни одного из указанных SNPs, специфичных для вакцинных штаммов, не обнаружено. Полученные результаты позволяют предположить возможность использования единичных полиморфизмов в генах *AAX59_01085* (C3113T), *AAX59_02630* (G697A), *AAX59_03990* (C225T) как дополнительных маркеров принадлежности к филогенетической группе B.12 B.24.

Особый интерес вызывают мутации в генах *AAX59_05100* (G245T), *AAX59_09600* (T491G), *AAX59_03910* (C210T), *AAX59_00075* (GT269T), *AAX59_08060* (G240A), *AAX59_07355* (C537A), *AAX59_02355* (A236T), которые выявлены только у штаммов кластера I, несущего делеции в обеих областях дифференциации. Возможно, появление этих мутаций сопровождается процессом аттенуирования культур туляремиального микроба, как это происходит у вакцинных штаммов *F. tularensis* 15 НИИЭГ, LVS.

Остается актуальным поиск специфичных мутаций у культур туляремиального микроба, дефектных по областям дифференциации RD-18 и/или RD-19, которые принадлежат к другим филогенетическим группам.

Таким образом, выявлено 11 мутаций, специфичных для вакцинных штаммов туляремиального микроба, которые в полной мере встречаются у штаммов *F. tularensis* 15 НИИЭГ, LVS и их производных, а также природных – 08-1281, M-18, M-29, M-96, M-97. Три из этих мутаций: *AAX59_01085* (C3113T), *AAX59_02630* (G697A), *AAX59_03990* (C225T) – в дополнение к *AAX59_04735* (A890C) характерны практически для всех дефектных по областям RD-18 и RD-19 штаммов возбудителя туляремии, относящихся к филогенетической линии B.12 B.24 (12 из 13 штаммов). Семь мутаций: *AAX59_05100* (G245T), *AAX59_09600* (T491G), *AAX59_03910* (C210T), *AAX59_00075* (GT269T), *AAX59_08060* (G240A), *AAX59_07355* (C537A), *AAX59_02355* (A236T) – характерны только для штаммов возбудителя туляремии, имеющих делеции в областях RD-18 и RD-19. Эти мутации могут приводить к изменению синтеза липополисахарида возбудителя, перестройке метаболических путей ароматических соединений и защитных систем патогена, что, вероятно, играет определенную роль в аттенуировании штаммов туляремиального микроба голарктического подвида.

Подводя итоги, отметим, что для профилактики туляремии в СССР была получена живая туляремиальная вакцина на основе аттенуированного штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ голарктического подвида [28]. В США на основе этой культуры создан вакцинный штамм *F. tularensis* LVS [29].

Исследования, проведенные зарубежными исследователями и нами, показали, что вакцинные штаммы туляремиального микроба относятся к филогенетической группе B.12 B.24 и несут в геноме делеции в областях дифференциации RD-18, RD-19 и несколько однонуклеотидных мутаций [7–10, 19]. В то же время у ряда природных штаммов возбудителя туляремии отмечена возможность наличия делеций только в одной из указанных областей дифференциации [7, 8]. Однако таксономическое положение этих штаммов не определено. Данные о встречаемости генетических маркеров, ассоциированных с аттенуированием, у штаммов туляремиального микроба всех подвидов получены при изучении незначительного количества культур патогена.

В связи с этим нами проведена оценка наличия указанных мутаций на широкой выборке штаммов возбудителя, нуклеотидные последовательности которых представлены в настоящее время в базе данных GenBank NCBI и получены нами при изучении штаммов патогена из Государственной коллекции патогенных бактерий ФКУН Российский противочумный институт «Микроб», а также определение филогенетического положения найденных культур, дефектных по областям дифференциации RD-18, RD-19.

Среди исследованных 1184 штаммов туляремиального микроба всех подвидов делеции в областях дифференциации RD-18 и/или RD-19 отмечены только у 29 культур патогена, принадлежащих к голарктическому подвиду. Среди них вакцинные и их производные (4), а также семь природных штаммов были дефектны по обеим областям дифференциации (RD-18⁺, RD-19⁺), десять – по RD-18 (RD-18⁺, RD-19⁻), восемь – по RD-19 (RD-18⁻, RD-19⁺). Причины возникновения этих мутаций не ясны. Они могут быть связаны либо с негативными воздействиями на культуру возбудителя при его персистенции в носителе или переносчике, либо при ее лиофилизации, поскольку эти штаммы не пассировались на плотных питательных средах, как это было с вакцинным штаммом *F. tularensis* 15 НИИЭГ. Все это указывает на то, что ряд штаммов возбудителя туляремии имеют более высокий потенциал к возникновению делеций в областях дифференциации RD-18, RD-19, который может быть связан с наличием единичных мутаций, в том числе ассоциированных с филогенетическим положением патогена.

Из одиннадцати культур возбудителя, имеющих делеции в обеих областях, девять относились к филогенетической группе B.12 B.24 и формировали отдельный кластер I (вакцинные штаммы и их производные – 4, природные – 5), две – к B.12 B.20 (все

природные). Из 10 штаммов, дефектных по RD-18, в одном случае культуры относились к группе В.12 В.24, в трех – В.12 В.20, в двух – В.4, в трех – В.6 В.7, в одном – В.6 В.10. Штаммы, имеющие делецию в области RD-19, принадлежали к группе В.12 В.24 – 3 культуры, В.12 В.20 – 2, В.12 В.39 – 1, В.4 – 1, В.6 В.10 – 1.

Хотелось бы отметить, что возникновение делеций в обеих областях дифференциации RD-18, RD-19 характерно только для эритромицин-резистентных штаммов возбудителя туляремии двух филогенетических групп: преимущественно В.12 В.24 и реже В.12 В.20, – тогда как мутации только в одной из областей встречаются как у эритромицин-резистентных культур групп В.12 В.24, В.12 В.20, В.12 В.39, так и эритромицин-чувствительных штаммов групп В.4, В.6 В.10, В.6 В.7. Полученные результаты указывают на то, что возникновение мутаций в указанных областях по отдельности – признак, характерный для более широкого ряда филогенетических групп туляремийного микроба, тогда как формирование делеций в обеих областях присуще только двум филогенетическим группам.

Для всех штаммов патогена, относящихся к филогенетической линии В.12 В.24, характерно наличие единичной замены А889С в гене *AAX59_04735*, что определяет принадлежность к данной филогенетической линии [14]. У культур патогена этой же филогенетической группы в большинстве случаев присутствуют единичные полиморфизмы *AAX59_01085* (С3113Т), *AAX59_02630* (G697А), *AAX59_03990* (С225Т), которые можно рассматривать как дополнительные маркеры этой линии.

Наибольший интерес представляют семь мутаций, характерных исключительно для штаммов филогенетической линии В.12 В.24, несущих делеции в обеих областях дифференциации RD-18, RD-19. Эти мутации затрагивают процесс формирования липополисахарида, метаболизма ароматических соединений и размножения в макрофагах и, скорее всего, наряду с делециями участвуют в процессе аттенуирования штаммов туляремийного микроба. Тот факт, что такие же мутации выявлены у природных, дефектных по обеим областям, штаммов патогена, позволяет предположить существование определенного пути аттенуации культур возбудителя туляремии по аналогии с *F. tularensis* 15 НИИЭГ/LVS, который связан с двумя типами мутаций – единичные полиморфизмы и делеции в RD-18, RD-19. В то же время выявление двух штаммов возбудителя туляремии, имеющих делеции в обеих областях дифференциации, принадлежащих к филогенетической группе В.12 В.20 и не содержащих специфичные единичные мутации для вакцинных штаммов, указывает на возможность другого пути аттенуации возбудителя, который предстоит определить.

Таким образом, нами определены 29 штаммов возбудителя туляремии, несущих в разном количестве генетические маркеры аттенуирования, среди которых эритромицин-резистентные культуры

филогенетических групп В.12 В.24 и В.12 В.20, дефектные по RD-18 и RD-19, а также эритромицин-резистентные и эритромицин-чувствительные культуры групп В.12 В.24, В.12 В.20, В.12 В.39 и В.4, В.6 В.10, В.6 В.7 соответственно, имеющие делецию только в одной из этих областей. Вакцинные штаммы, их производные и ряд природных штаммов группируются в отдельный кластер, для которого характерно наличие делеций в RD-18 и RD-19, а также семи уникальных мутаций. Для штаммов филогенетической группы В.12 В.24 определены три дополнительные специфичные мутации.

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. Karlsson E., Golovliov I., Lärkeryd A., Granberg M., Larsson E., Öhrman C., Niemcewicz M., Birdsell D., Wagner D.M., Forsman M., Johansson A. Clonality of erythromycin resistance in *Francisella tularensis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; 71(10):2815–23. DOI: 10.1093/jac/dkw235.
2. Colquhoun D.J., Larsson P., Duodu S., Forsman M. The family *Francisellaceae*. In: Rosenberg E., DeLong E.F., Lory S., Stackebrandt E., Thompson F., editors. *The Prokaryotes. Gammaproteobacteria*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. P. 287–314. DOI: 10.1007/978-3-642-38922-1_236.
3. 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., Транквиловский 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.
4. Кутырев В.В., Девдариани З.Л., Саяпина Л.В. Современное состояние научных исследований в области вакцинопрофилактики особо опасных бактериальных инфекций. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2006; (2):18–24.
5. Саяпина Л.В., Бондарев В.П., Олефир Ю.В. Современное состояние вакцинопрофилактики особо опасных инфекций. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; (2):107–110. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-2-107-110.
6. Саяпина Л.В., Хорева И.И., Байдалова Н.П., Горяев А.А., Давыдов Д.С., Поступайло В.Б., Мержулов В.А. Оценка остаточной вирулентности вакцинного штамма *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ по данным многолетних наблюдений. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2018; (1):98–102. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-1-98-102.
7. Нарышкина Е.А., Краснов Я.М., Альхова Ж.В., Баданин Д.В., Осин А.В., Ляшова О.Ю., Саяпина Л.В., Бондарев В.П., Меркулов В.А., Олефир Ю.В., Кутырев В.В. Полногеномное секвенирование и филогенетический анализ вакцинного штамма *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (2):91–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-91-97.
8. Svensson K., Larsson P., Johansson D., Byström M., Forsman M., Johansson A. Evolution of subspecies of *Francisella tularensis*. *J. Bacteriol.* 2005; 187(11):3903–8. DOI: 10.1128/JB.187.11.3903-3908.2005.
9. Jaing C.J., McLoughlin K.S., Thissen J.B., Zemla A., Gardner S.N., Vergez L.M., Bourguet F., Mabery S., Fofanov V.Y., Koshinsky H., Jackson P.J. Identification of genome-wide mutations in ciprofloxacin-resistant *F. tularensis* LVS using whole genome tiling arrays and next generation sequencing. *PLoS One*. 2016; 11(9):e0163458. DOI: 10.1371/journal.pone.0163458.
10. Samrakandi M.M., Zhang C., Zhang M., Niefeldt J., Kim J., Iwen P.C., Olson M.E., Fey P.D., Duhamel G.E., Hinrichs S.H., Cirillo J.D., Benson A.K. Genome diversity among regional populations of *Francisella tularensis* subspecies *tularensis* and *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* isolated from the US. *FEMS Microbiol Lett.* 2004; 237(1):9–17. DOI: 10.1016/j.femsle.2004.06.008.
11. Larsson P., Svensson K., Karlsson L., Guala D., Granberg M., Forsman M., Johansson A. Canonical insertion-deletion markers for rapid DNA typing of *Francisella tularensis*. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(11):1725–32. DOI: 10.3201/eid1311.070603.

12. Vogler A.J., Birdsell D., Price L.B., Bowers J.R., Beckstrom-Sternberg S.M., Auerbach R.K., Beckstrom-Sternberg J.S., Johansson A., Clare A., Buchhagen J.L., Petersen J.M., Pearson T., Vaissaire J., Dempsey M.P., Foxall P., Engelthaler D.M., Wagner D.M., Keim P. Phylogeography of *Francisella tularensis*: global expansion of a highly fit clone. *J. Bacteriol.* 2009; 191(8): 2474–84. DOI: 10.1128/JB.01786-08.
13. Karlsson E., Svensson K., Lindgren P., Byström M., Sjödin A., Forsman M., Johansson A. The phylogeographic pattern of *Francisella tularensis* in Sweden indicates a Scandinavian origin of Euro Siberian tularaemia. *Environ. Microbiol.* 2013; 15(2):634–45. DOI: 10.1111/1462-2920.12052.
14. Svensson K., Larsson P., Johansson D., Byström M., Forsman M., Johansson A. Evolution of subspecies of *Francisella tularensis*. *J. Bacteriol.* 2005; 187(11):3903–8. DOI: 10.1128/JB.187.11.3903-3908.2005.
15. 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.
16. Player R.A., Verratti K.J., Grady S.L., Beck L.C., Goodwin B.G., Earnhart C.G., Sozhamannan S. Complete genome sequence of *Francisella tularensis* live vaccine strain NR-28537 (BEI Master Cell Bank). *Microbiol. Resour. Announc.* 2020; 9(50):e01248-20. DOI: 10.1128/MRA.01248-20.
17. Shevtsov V., Kairzhanova A., Shevtsov A., Shustov A., Kalendar R., Abdrakhmanov S., Lukhnova L., Izbanova U., Ramankulov Y., Vergnaud G. Genetic diversity of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* in Kazakhstan. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021; 15(5):e0009419. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009419.
18. Rohmer L., Brittnacher M., Svensson K., Buckley D., Haugen E., Zhou Y., Chang J., Levy R., Hayden H., Forsman M., Olson M., Johansson A., Kaul R., Miller S.I. Potential source of *Francisella tularensis* live vaccine strain attenuation determined by genome comparison. *Infect. Immun.* 2006; 74(12):6895–906. DOI: 10.1128/IAI.01006-06.
19. Crawford R.M., Van De Verg L., Yuan L., Hadfield T.L., Warren R.L., Drazek E.S., Hough H.H., Hammack C., Sasala K., Polsinelli T., Thompson J., Hoover D.L. Deletion of *purE* attenuates *Brucella melitensis* infection in mice. *Infect. Immun.* 1996; 64(6):2188–92. DOI: 10.1128/iai.64.6.2188-2192.1996.
20. Karlsson J., Prior R.G., Williams K., Lindler L., Brown K.A., Chatwell N., Hjalmarsson K., Loman N., Mack K.A., Pallen M., Popek M., Sandström G., Sjöstedt A., Svensson T., Tamas I., Andersson S.G., Wren B.W., Oyston P.C., Titball R.W. Sequencing of the *Francisella tularensis* strain Schu 4 genome reveals the shikimate and purine metabolic pathways, targets for the construction of a rationally attenuated auxotrophic vaccine. *Microb. Comp. Genomics.* 2000; 5(1):25–39. DOI: 10.1089/10906590050145249.
21. Ivánovics G., Marjai E., Dobozy A. The growth of purine mutants of *Bacillus anthracis* in the body of the mouse. *J. Gen. Microbiol.* 1968; 53(2):147–62. DOI: 10.1099/00221287-53-2-147.
22. O'Callaghan D., Maskell D., Tite J., Dougan G. Immune responses in BALB/c mice following immunization with aromatic compound or purine-dependent *Salmonella typhimurium* strains. *Immunology.* 1990; 69(2):184–9.
23. DeAngelis P.L. Evolution of glycosaminoglycans and their glycosyltransferases: Implications for the extracellular matrices of animals and the capsules of pathogenic bacteria. *Anat. Rec.* 2002; 268(3):317–26. DOI: 10.1002/ar.10163.
24. Kahler C.M., Carlson R.W., Rahman M.M., Martin L.E., Stephens D.S. Two glycosyltransferase genes, *lgtF* and *rfaK*, constitute the lipooligosaccharide ice (inner core extension) biosynthesis operon of *Neisseria meningitidis*. *J. Bacteriol.* 1996; 178(23):6677–84. DOI: 10.1128/jb.178.23.6677-6684.1996.
25. Phillips N.J., Schilling B., McLendon M.K., Apicella M.A., Gibson B.W. Novel modification of lipid A of *Francisella tularensis*. *Infect. Immun.* 2004; 72(9):5340–8. DOI: 10.1128/IAI.72.9.5340-5348.2004.
26. Павлов В.М., Дятлов И.А. Молекулярно-генетические исследования бактерий рода *Francisella* и их прикладное значение. М.; 2012. 267 с.
27. Iyer R., Williams C., Miller C. Arginine-agmatine antiporter in extreme acid resistance in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 2003; 185(22):6556–61. DOI: 10.1128/jb.185.22.6556-6561.2003.
28. Гайский Н.А. Туляремияльная вирус-вакцина. 2-е изд. Иркутск: Иркутское обл. изд-во; 1948. 111 с.
29. Sandström G. The Tularaemia vaccine. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* 1994; 59(4):315–20. DOI: 10.1002/jctb.2805.
2. Colquhoun D.J., Larsson P., Duodu S., Forsman M. The family *Francisellaceae*. In: Rosenberg E., DeLong E.F., Lory S., Stackebrandt E., Thompson F., editors. *The Prokaryotes. Gammaproteobacteria*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. P. 287–314. DOI: 10.1007/978-3-642-38922-1_236.
3. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kulikova E.S., Kholin A.V., Mazepa A.V., Borzenko M.A., Cherepanova E.A., Matveeva V.A., Trankvilevsky D.V., Khranov M.V., Dyatlov I.A. [Analysis of the epizootiological and epidemiological situation on tularaemia in the Russian Federation in 2023 and forecast for 2024]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; (1):17–29. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-17-29.
4. Kutyrev V.V., Devdariani Z.L., Sayapina L.V. [Current state of scientific research in the field of vaccine prevention of particularly dangerous bacterial infections]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2006; (2):18–24.
5. Sayapina L.V., Bondarev V.P., Olefir Yu.V. [Current state of the vaccine prophylaxis of particularly dangerous infections]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; (2):107–10. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-2-107-110.
6. Sayapina L.V., Khoreva I.I., Baidalova N.P., Goryaev A.A., Davydov D.S., Postupailo V.B., Merkulov V.A. [Assessment of residual virulence of the *Francisella tularensis* 15 NIEG vaccine strain based on long-term observations]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; (1):98–102. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-1-98-102.
7. Naryshkina E.A., Krasnov Ya.M., Al'khova Zh.V., Badanin D.V., Osin A.V., Lyashova O.Yu., Sayapina L.V., Bondarev V.P., Merkulov V.A., Olefir Yu.V., Kutyrev V.V. [Whole-genome sequencing and phylogenetic analysis of the *Francisella tularensis* 15 NIEG vaccine strain]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (2):91–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-91-97.
8. Svensson K., Larsson P., Johansson D., Byström M., Forsman M., Johansson A. Evolution of subspecies of *Francisella tularensis*. *J. Bacteriol.* 2005; 187(11):3903–8. DOI: 10.1128/JB.187.11.3903-3908.2005.
9. Jaing C.J., McLoughlin K.S., Thissen J.B., Zemla A., Gardner S.N., Vergez L.M., Bourguet F., Mabery S., Fofanov V.Y., Koshinsky H., Jackson P.J. Identification of genome-wide mutations in ciprofloxacin-resistant *F. tularensis* LVS using whole genome tiling arrays and next generation sequencing. *PLoS One.* 2016; 11(9):e0163458. DOI: 10.1371/journal.pone.0163458.
10. Samrakandi M.M., Zhang C., Zhang M., Nijfeldt J., Kim J., Iwen P.C., Olson M.E., Fey P.D., Duhamel G.E., Hinrichs S.H., Cirillo J.D., Benson A.K. Genome diversity among regional populations of *Francisella tularensis* subspecies *tularensis* and *Francisella tularensis* subspecies *holarctica* isolated from the US. *FEMS Microbiol. Lett.* 2004; 237(1):9–17. DOI: 10.1016/j.femsle.2004.06.008.
11. Larsson P., Svensson K., Karlsson L., Guala D., Granberg M., Forsman M., Johansson A. Canonical insertion-deletion markers for rapid DNA typing of *Francisella tularensis*. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13(11):1725–32. DOI: 10.3201/eid1311.070603.
12. Vogler A.J., Birdsell D., Price L.B., Bowers J.R., Beckstrom-Sternberg S.M., Auerbach R.K., Beckstrom-Sternberg J.S., Johansson A., Clare A., Buchhagen J.L., Petersen J.M., Pearson T., Vaissaire J., Dempsey M.P., Foxall P., Engelthaler D.M., Wagner D.M., Keim P. Phylogeography of *Francisella tularensis*: global expansion of a highly fit clone. *J. Bacteriol.* 2009; 191(8): 2474–84. DOI: 10.1128/JB.01786-08.
13. Karlsson E., Svensson K., Lindgren P., Byström M., Sjödin A., Forsman M., Johansson A. The phylogeographic pattern of *Francisella tularensis* in Sweden indicates a Scandinavian origin of Euro Siberian tularaemia. *Environ. Microbiol.* 2013; 15(2):634–45. DOI: 10.1111/1462-2920.12052.
14. Svensson K., Larsson P., Johansson D., Byström M., Forsman M., Johansson A. Evolution of subspecies of *Francisella tularensis*. *J. Bacteriol.* 2005; 187(11):3903–8. DOI: 10.1128/JB.187.11.3903-3908.2005.
15. 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.
16. Player R.A., Verratti K.J., Grady S.L., Beck L.C., Goodwin B.G., Earnhart C.G., Sozhamannan S. Complete genome sequence of *Francisella tularensis* live vaccine strain NR-28537 (BEI Master Cell Bank). *Microbiol. Resour. Announc.* 2020; 9(50):e01248-20. DOI: 10.1128/MRA.01248-20.
17. Shevtsov V., Kairzhanova A., Shevtsov A., Shustov A., Kalendar R., Abdrakhmanov S., Lukhnova L., Izbanova U., Ramankulov Y., Vergnaud G. Genetic diversity of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* in Kazakhstan. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021; 15(5):e0009419. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009419.
18. Rohmer L., Brittnacher M., Svensson K., Buckley D., Haugen E., Zhou Y., Chang J., Levy R., Hayden H., Forsman M.,

References

1. Karlsson E., Golovliov I., Lärkeryd A., Granberg M., Larsson E., Öhrman C., Niemcewicz M., Birdsell D., Wagner D.M., Forsman M., Johansson A. Clonality of erythromycin resistance in *Francisella tularensis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; 71(10):2815–23. DOI: 10.1093/jac/dkw235.

- Olson M., Johansson A., Kaul R., Miller S.I. Potential source of *Francisella tularensis* live vaccine strain attenuation determined by genome comparison. *Infect. Immun.* 2006; 74(12):6895–906. DOI: 10.1128/IAI.01006-06.
19. Crawford R.M., Van De Verg L., Yuan L., Hadfield T.L., Warren R.L., Drazek E.S., Houng H.H., Hammack C., Sasala K., Polsinelli T., Thompson J., Hoover D.L. Deletion of *purE* attenuates *Brucella melitensis* infection in mice. *Infect. Immun.* 1996; 64(6):2188–92. DOI: 10.1128/iai.64.6.2188-2192.1996.
20. Karlsson J., Prior R.G., Williams K., Lindler L., Brown K.A., Chatwell N., Hjalmarsson K., Loman N., Mack K.A., Pallen M., Popek M., Sandström G., Sjöstedt A., Svensson T., Tamas I., Andersson S.G., Wren B.W., Oyston P.C., Titball R.W. Sequencing of the *Francisella tularensis* strain Schu 4 genome reveals the shikimate and purine metabolic pathways, targets for the construction of a rationally attenuated auxotrophic vaccine. *Microb. Comp. Genomics.* 2000; 5(1):25–39. DOI: 10.1089/10906590050145249.
21. Ivánovics G., Marjai E., Dobozy A. The growth of purine mutants of *Bacillus anthracis* in the body of the mouse. *J. Gen. Microbiol.* 1968; 53(2):147–62. DOI: 10.1099/00221287-53-2-147.
22. O'Callaghan D., Maskell D., Tite J., Dougan G. Immune responses in BALB/c mice following immunization with aromatic compound or purine-dependent *Salmonella typhimurium* strains. *Immunology.* 1990; 69(2):184–9.
23. DeAngelis P.L. Evolution of glycosaminoglycans and their glycosyltransferases: Implications for the extracellular matrices of animals and the capsules of pathogenic bacteria. *Anat. Rec.* 2002; 268(3):317–26. DOI: 10.1002/ar.10163.
24. Kahler C.M., Carlson R.W., Rahman M.M., Martin L.E., Stephens D.S. Two glycosyltransferase genes, *lgtF* and *rfaK*, constitute the lipooligosaccharide ice (inner core extension) biosynthesis operon of *Neisseria meningitidis*. *J. Bacteriol.* 1996; 178(23):6677–84. DOI: 10.1128/jb.178.23.6677-6684.1996.
25. Phillips N.J., Schilling B., McLendon M.K., Apicella M.A., Gibson B.W. Novel modification of lipid A of *Francisella tularensis*. *Infect. Immun.* 2004; 72(9):5340–8. DOI: 10.1128/IAI.72.9.5340-5348.2004.
26. Pavlov V.M., Dyatlov I.A. [Molecular Genetic Studies of Bacteria of the Genus *Francisella* and Their Applied Significance]. Moscow; 2012. 267 p.
27. Iyer R., Williams C., Miller C. Arginine-arginine antiporter in extreme acid resistance in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 2003; 185(22):6556–61. DOI: 10.1128/jb.185.22.6556-6561.2003.
28. Gaisky N.A. [Tularemia Virus Vaccine. 2nd ed]. Irkutsk: Irkutsk regional publishing house; 1948. 111 p.
29. Sandström G. The Tularaemia vaccine. *J. Chem. Tech. Biotechnol.* 1994; 59(4):315–20. DOI: 10.1002/jctb.2805.

Authors:

Naryshkina E.A., Osina N.A., Katyshev S.D., Krasnov Ya.M., Sharapova N.A., Fedorov A.V., Katyshev A.D., Lyashova O.Yu., Osin A.V., Devdariani Z.L., Shcherbakova S.A. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Нарышкина Е.А., Осина Н.А., Катышев С.Д., Краснов Я.М., Шаропова Н.А., Федоров А.В., Катышев А.Д., Ляшова О.Ю., Осин А.В., Девдариани З.Л., Щербакowa С.А. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-145-151

УДК УДК: 639.1.091

Я.А. Нейштадт, Ш.В. Магеррамов, К.С. Марцоха, Н.В. Попов, Е.В. Куклев

Опыт применения имитационной модели при анализе и прогнозировании эпизоотических проявлений в компьютерной симуляции очага чумы*ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация*

Цель исследования – разработка агентной модели эпизоотического процесса, основанной на анализе взаимодействия возбудителя и хозяев на популяционном уровне, для совершенствования методов прогнозирования распространения чумы. **Материалы и методы.** Проведен анализ течения эпизоотий чумы, сформулированы основные допущения и упрощения модели. Сформирована структура многоуровневой древовидной системы целей, согласованной с функциями, обеспечивающими достижение целей. Определены типы агентов, их количество и характеристики, механизм взаимодействия друг с другом и с внешней средой. **Результаты и обсуждение.** Опыт применения имитационной модели для анализа и прогнозирования эпизоотических проявлений в природных очагах чумы свидетельствует о ее практической ценности для решения задач, связанных с управлением рисками, возникающими при данной инфекции. Имитационные модели позволяют учитывать сложные взаимодействия между различными факторами и оценить влияние различных стратегий вмешательства на развитие ситуации. Важным преимуществом агентного моделирования является возможность воспроизведения гетерогенности популяции хозяев и учета индивидуальных особенностей их поведения и восприимчивости к инфекции. Имитационное моделирование является перспективным инструментом для совершенствования системы эпидемиологического надзора и контроля чумы. Разработанная модель может быть использована для принятия обоснованных управленческих решений, направленных на снижение риска заболевания населения. Дальнейшие исследования будут направлены на расширение модели за счет включения дополнительных факторов (например, климатических и социальных) и ее адаптацию для использования в конкретных природных очагах чумы. Модель можно масштабировать и применять не только для локальных вспышек чумы, но и для моделирования распространения инфекции на более широких территориях.

Ключевые слова: агентная модель, математическое моделирование, эпизоотия чумы.

Корреспондирующий автор: Нейштадт Яков Андреевич, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Нейштадт Я.А., Магеррамов Ш.В., Марцоха К.С., Попов Н.В., Куклев Е.В. Опыт применения имитационной модели при анализе и прогнозировании эпизоотических проявлений в компьютерной симуляции очага чумы. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2025; 2:145–151. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-145-151

Поступила 06.03.2025. Отправлена на доработку 16.04.2025. Принята к публикации 10.06.2025.

Ya.A. Neishtadt, Sh.V. Magerramov, K.S. Martsokha, N.V. Popov, E.V. Kuklev

Applying Agent Model for Analysis and Forecasting of Epizootic Manifestations in Computer-Generated Simulation of a Natural Plague Focus*Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation*

Abstract. The aim of the study was to develop an agent-based model of the epizootic process based on the analysis of the interaction between the pathogen and its hosts at the population level in order to improve methods for predicting the spread of plague. **Materials and methods.** An analysis of the course of plague epizootics has been carried out, the main assumptions and simplifications of the model are formulated. The structure of a multi-level tree-like system of goals has been built and their coordination with the functions that ensure the achievement of goals provided. The types of agents, their number and characteristics, the mechanism of interaction with each other and with the external environment have been determined. **Results and discussion.** The experience of using the simulation model to analyze and predict epizootic manifestations in natural plague foci indicates its practical value for solving problems related to risk management arising from this infection. Simulation models allow us to take into account complex interactions between various factors and assess the impact of various intervention strategies on the development of the situation. An important advantage of agent-based modeling is the ability to reproduce the heterogeneity of the host population and take into account the individual characteristics of their behavior and susceptibility to infection. Simulation is a promising tool for improving the system of epidemiological surveillance and plague control. The developed model can be used to make informed managerial decisions aimed at reducing the risk of disease in the population. Further research will be aimed at expanding the model by including additional factors (for example, climatic and social ones) and adapting it for use in specific natural plague foci. The model can be scaled and applied not only to local outbreaks of plague, but also to simulate the spread of infection in wider areas.

Key words: agent model, mathematical modeling, plague epizootics.

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

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

Corresponding author: Yakov A. Neishtadt, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Neishtadt Ya.A., Magerramov Sh.V., Martsokha K.S., Popov N.V., Kuklev E.V. Applying Agent Model for Analysis and Forecasting of Epizootic Manifestations in Computer-Generated Simulation of a Natural Plague Focus. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:145–151. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-145-151

Received 06.03.2025. Revised 16.04.2025. Accepted 10.06.2025.

Neishtadt Ya.A., ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-7409-4685>
Magerramov Sh.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2578-1558>
Martsokha K.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2913-3766>

Popov N.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4099-9261>
Kuklev E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9686-9020>

Чума, природно-очаговая инфекция с высоким уровнем летальности, остается серьезной угрозой для здоровья населения в ряде регионов мира. Эффективное прогнозирование эпизоотических проявлений чумы имеет решающее значение для своевременного принятия профилактических и противоэпидемических мер. В связи с этим разработка и применение современных методов математического моделирования, позволяющих учитывать сложные взаимодействия между возбудителем, хозяевами и окружающей средой, являются актуальной научной задачей.

Движущей силой эпизоотического процесса является взаимодействие возбудителя-паразита и организма хозяев на популяционном уровне. Одно из простых определений эпизоотического процесса – непрерывная цепь последовательной смены паразитом (возбудителем) хозяев благодаря присущему ему механизму передачи возбудителя инфекции от больного животного к здоровому [1].

Одним из современных методов прогноза различных эпидемий является математическое моделирование, интерес к которому существенно возрос после пандемии COVID-19. Путем моделирования развития эпидемий можно не только сравнивать результативность различных мер вмешательства, но и более рационально распределять имеющиеся и, как правило, ограниченные ресурсы. Качественный прогноз распространения заболевания достижим только на основе адекватных математических моделей. Учитывая последние достижения в области математического и имитационного моделирования, формирование моделей, не обладающих такими ограничениями, является в настоящее время вполне реализуемой задачей [2].

В контексте биологических исследований математические модели играют ключевую роль, позволяя анализировать сложные процессы – от динамики популяций до распространения заболеваний. Для понимания биологических систем важно использование как системно-динамических, так и имитационных (агентных) моделей, с учетом их взаимодополняющего характера при изучении различных аспектов биологических процессов. При этом для более точного прогнозирования эпидемиологической обстановки исследователи все чаще обращаются к имитационному моделированию [3, 4].

Одним из видов имитационного моделирования, исследующим поведение децентрализованных агентов и влияние такого поведения на всю систему в целом, является агентное моделирование. Классическая агентная модель (далее – АМ) представляет собой искусственное общество, состоящее из индивидуу-

мов, созданных программным способом и взаимодействующих друг с другом в некоторой среде.

Цель исследования – разработка агентной модели эпизоотического процесса, основанной на анализе взаимодействия возбудителя и хозяев на популяционном уровне, для совершенствования методов прогнозирования распространения инфекционных заболеваний.

Материалы и методы

В работе V.M. Dubyansky et al. [5] эпизоотический процесс моделируется на уровне колоний грызунов, где единицей модели является группа особей. Обсуждаемая в этом материале модель уточняет этот подход, рассматривая индивидуальных агентов – носителей (например, сусликов), переносчиков (блох) – и их взаимодействие друг с другом и с норами. Это позволяет анализировать внутривидовую динамику, включая механизмы передачи инфекции между отдельными особями, что особенно важно для изучения ранних стадий эпизоотии.

Рассматриваемая модель реализована на языке Python версии 3.9 с использованием специализированных библиотек: Pyglet (для визуализации агентов и среды), Numba (для оптимизации вычислений с помощью JIT-компиляции) и NumPy (для работы с массивами данных). Такой выбор инструментов обеспечивает баланс между производительностью и гибкостью при работе с большим количеством агентов.

В основе рассматриваемой модели лежит гипотеза о том, что локальное поведение агентов, работающих по своим собственным правилам, формирует глобальное поведение системы в целом. При описании агента задаются лишь локальные правила поведения, методы взаимодействия с другими агентами. При этом даже два-три простейших правила уже могут привести к весьма разнообразным формам поведения в группе агентов.

Разработка моделей распространения инфекций с использованием агентного подхода является популярным направлением, позволяющим имитировать динамику заболеваний на уровне отдельных индивидов и их взаимодействий. Некоторые работы демонстрируют разнообразие подходов и успешное применение имитационного моделирования для изучения различных аспектов распространения инфекций, включая учет пространственной структуры и поведения индивидов. Кроме того, мультиагентный подход активно применяется для моделирования распространения вирусов, что позволяет более детально изучить механизмы передачи инфекции [4, 6–8].

Реализуемая АМ включает в себя три независимых агента: «нора», «носитель» (например, суслик) и «переносчик» (блоха). В программном коде описано, как агенты взаимодействуют между собой, например, при нахождении агента-носителя в норе происходит обмен эктопаразитами между агентами с определенной вероятностью, рассчитываемой в реальном времени из формулы, выведенной на основе статистических данных. Агенты-носители при контакте друг с другом также с определенной вероятностью могут обмениваться агентами-паразитами между собой. В данный момент модель осуществляет математические вычисления на центральном процессоре, за отрисовку модели на экране рабочей станции отвечает графический процессор, количество агентов в модели зависит от характеристик ЭВМ и доходит до десятков тысяч.

Агент-носитель имеет четыре возможных состояния: «здоров», «инфицирован», «погиб», «иммунный». Агент-переносчик имеет три возможных состояния: «здоров», «инфицирован», «блокированный». Переход между состояниями «инфицирован – погиб» у агента-носителя происходит с вероятностью:

$$A = B \cdot \sin(C \cdot 9) \cdot 100 (\%), \quad (1)$$

где B – случайное дробное число от 0 до 1; C – число тактов с момента перехода в состояние «инфицирован» (максимальное значение – случайное число в диапазоне 15 ± 5).

Также из формулы (1) происходит вычисление вероятности перехода из состояния «здоров» в «инфицирован» у агента-переносчика.

При контакте агента-носителя с агентом-переносчиком в состоянии «блокированный» происходит «инфицирование» агента-носителя с вероятностью:

$$D = 40 + 10 \cdot E, \quad (2)$$

где E – число тактов (ходов) с момента перехода агента-паразита в состояние «блокированный», максимальное значение – 6.

Расчет вышеперечисленных процессов происходит раз в день. Длина дня в тактах может быть настроена пользователем, по умолчанию длится 480 тактов.

Используемые в модели формулы основаны на экспертной оценке и эмпирических данных, описывающих динамику заражения и гибели носителей чумы. Вероятностные параметры подобраны таким образом, чтобы отразить ключевые биологические закономерности, характерные для эпизоотического процесса. В дальнейшем планируется уточнение коэффициентов и пересмотр некоторых формул на основе реальных эпидемиологических данных для повышения точности модели.

Разработка агентной модели опиралась на системный подход, предусматривающий формирова-

ние многоуровневой системы целей и задач, согласованных с функциями, реализуемыми в программном коде. Основная цель модели – имитация эпизоотического процесса чумы – была разбита на подцели, включающие моделирование поведения агентов, их взаимодействий и распространения инфекции. Для каждой подцели определены соответствующие функции, реализующие конкретные механизмы и алгоритмы.

Результаты и обсуждение

В зависимости от различных входных данных, настраиваемых пользователем, скорость и длительность одной итерации симуляции может отличаться. В симуляции с входными данными по умолчанию с момента зарождения эпизоотии и к моменту смерти всех агентов-носителей или смерти инфицированных агентов-паразитов проходит от 40 до 90 дней в зависимости от начальной популяции агентов-носителей и размера среды в клетках.

Входные данные состоят из скорости такта, длины дня в тактах, размера и шага сетки-среды, количества агентов-носителей, агентов-нор и агентов-переносчиков. В начале симуляции пользователь может задать начальное количество инфицированных агентов-переносчиков, после этого начинается симуляция, скорость зависит от мощности рабочей станции, на которой данную симуляцию запускают.

На рис. 1 представлен пример экстенсивной эпизоотии, изначальная популяция – 1000 агентов-носителей, заражение произошло у агента-переносчика на одном из агентов-носителей. Агент-нора отображен в виде квадрата, здоровый агент-носитель – круг, треугольник – «инфицированный», крестик – «мертвый», звезда – «иммунный» агент.

Модель работает на основе тактов, за каждый такт происходит расчет поведения агентов, их перемещение, обмен эктопаразитами и т.п. Скорость такта задается либо программно, либо вручную пользователем для простоты отладки модели и анализа происходящей эпизоотии. Агенты «нора» и «носитель» представлены графически в виде геометрических примитивов – синего квадрата и кругов разного цвета соответственно или в виде однотонных маркеров. От состояния агента-носителя зависит его цвет или вид графического примитива. Агент-переносчик визуально не отображается, но существует и учитывается как часть агента-норы или носителя.

На рис. 2 и 3 представлены некоторые результаты одной из симуляций. Изначальная популяция составила 1000 агентов-носителей, эктопаразитов – 25 220. Заражение произошло у агента-переносчика на агенте-носителе. Первое инфицирование агента-носителя произошло на 4-й день, пик пришелся на 21-й день и составил 128 инфицированных агентов-носителей одномоментно. На 49-й день все агенты-носители «приобрели иммунитет», всего 291 особь из 1000, 709 погибли. К этому момен-

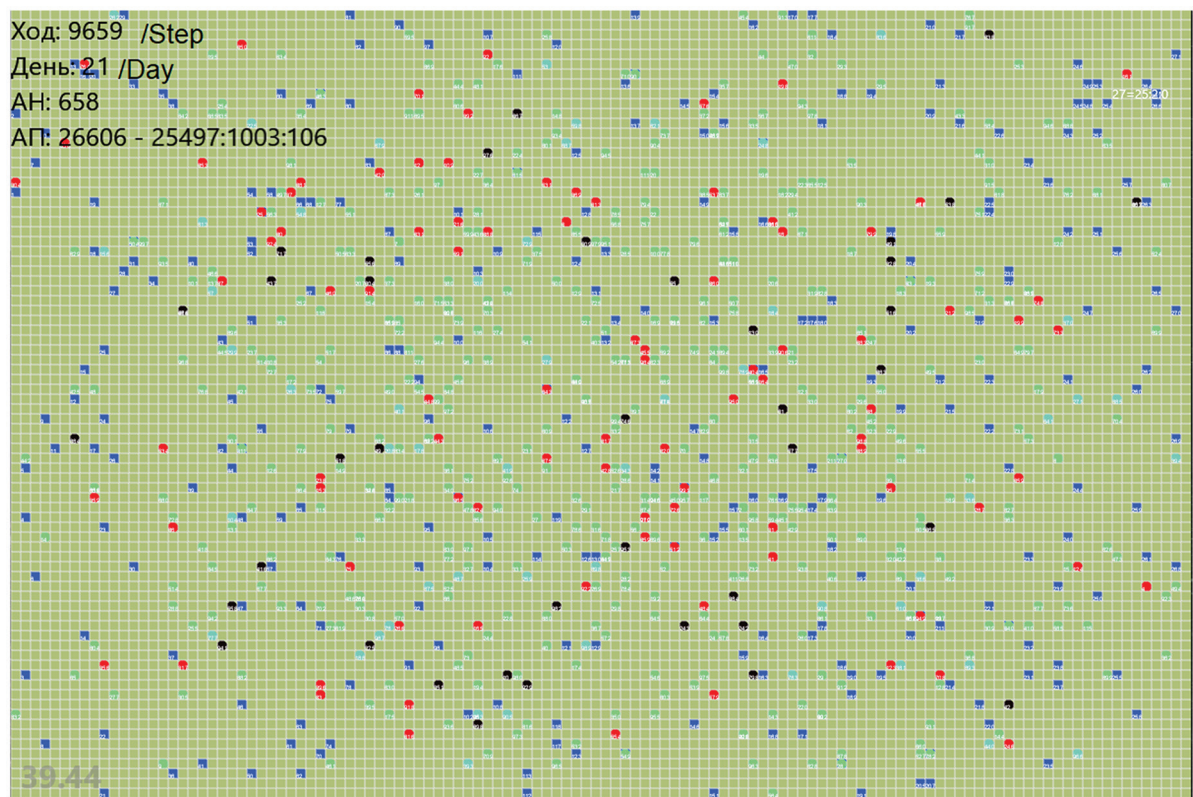


Рис. 1. Пример симуляции популяции в 1000 агентов-носителей на этапе экстенсивной эпизоотии

Fig. 1. An example of simulation of a population of 1000 carrier agents at the extensive epizootics stage

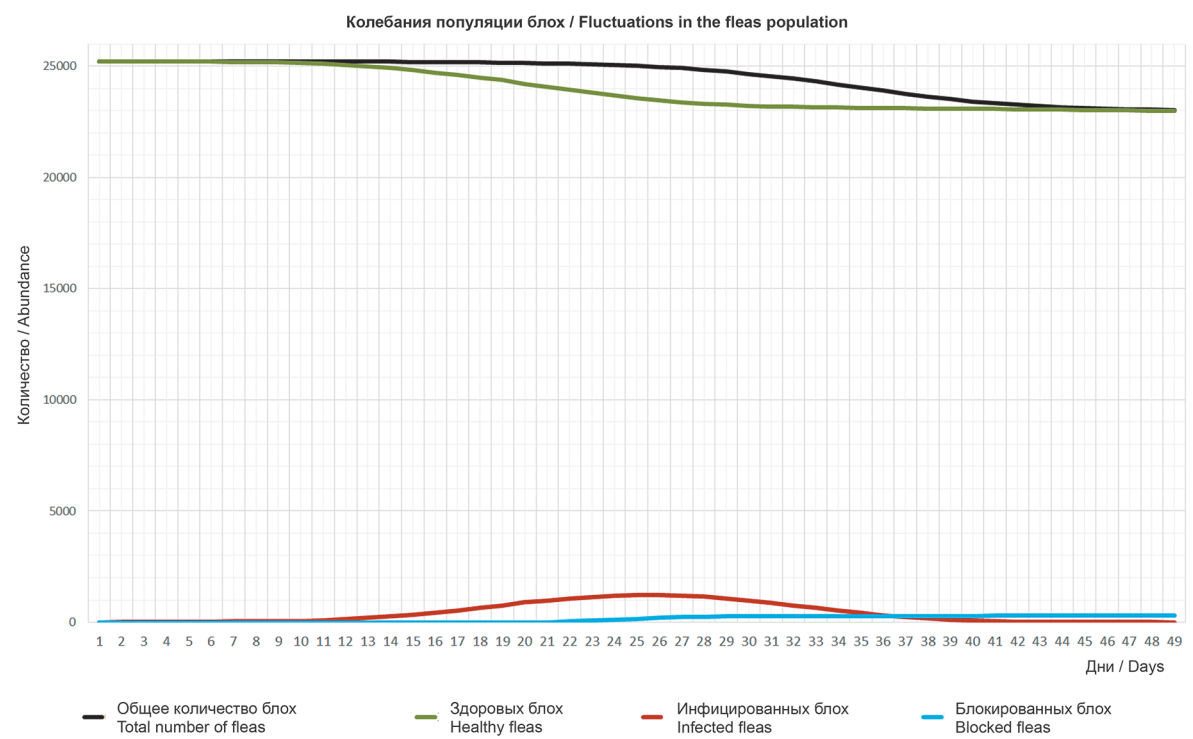


Рис. 2. Изменение популяции агента-переносчика в одной из симуляций

Fig. 2. The change in the population of the carrier agent in one of the simulations

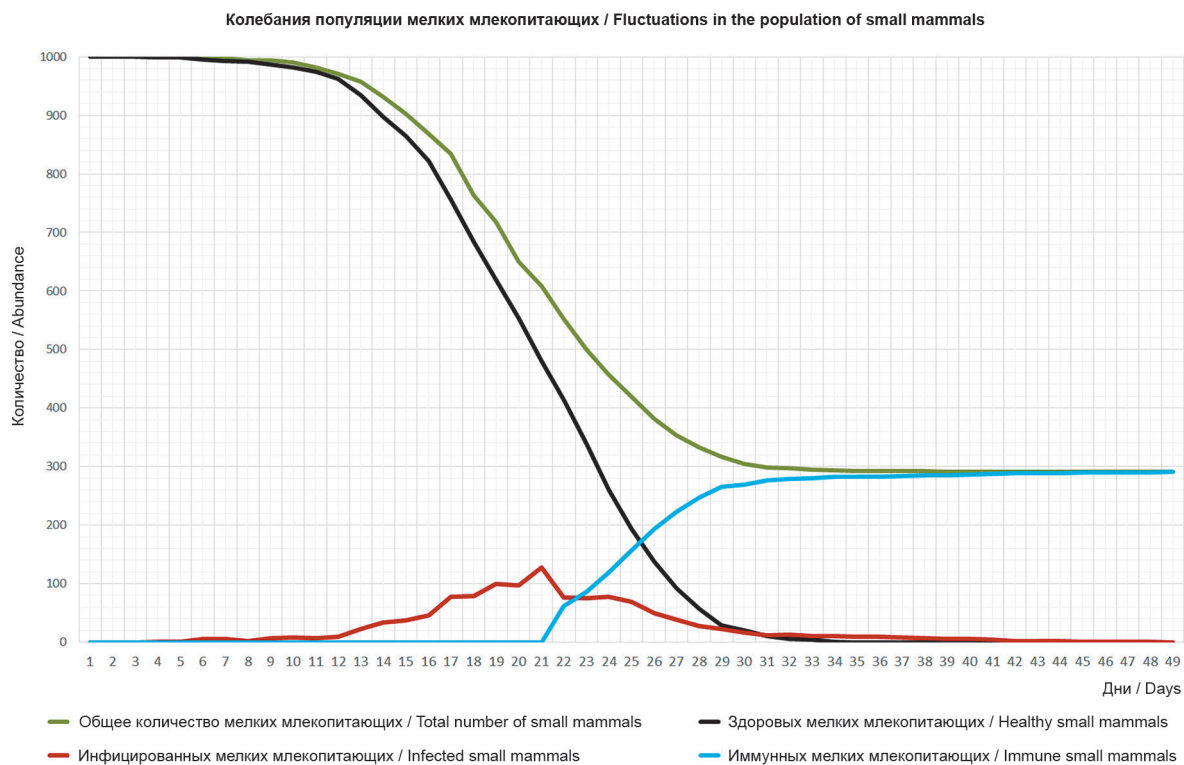


Рис. 3. Изменение популяции агента-носителя в одной из симуляций

Fig. 3. The change in the population of the carrier agent in one of the simulations

ту из 25 220 эктопаразитов выжило 22 990, и еще 39 заблокированных.

Увеличение начальной численности инфицированных блох приводит к более быстрому распространению инфекции и высокой смертности среди носителей, сокращая время достижения пика заболеваемости и увеличивая общую смертность. Например, при начальной инфицированности в 1 % пик смертности наблюдался на 65-й день симуляции с общей летальностью 40 %, а при 10 % – на 35-й день с общей летальностью 85 %. Более высокая плотность популяции носителей также ускоряет распространение инфекции и увеличивает показатель смертности. Изменение размеров территории показало, что на меньших территориях эпизоотия достигает своего пика быстрее, но общая летальность снижается за счет более быстрого «выгорания» очага. Модель демонстрирует чувствительность к изменениям параметров, что подчеркивает необходимость тщательной калибровки АМ на основе эмпирических данных. Анализ динамики изменения численности популяции носителей и блох, представленный графически (рис. 2 и 3), позволяет проследить весь процесс развития эпизоотии и выделить критические точки. Модель демонстрирует удовлетворительную вычислительную эффективность, позволяя проводить симуляции с большим количеством агентов за время, как правило, не превышающее нескольких минут на современных компьютерах.

Имитационное моделирование в контексте инфекционных заболеваний предоставляет возмож-

ность исследовать широкий спектр процессов – от популяционной динамики до взаимодействия иммунных систем. Некоторые исследования по теме рассматривают важность учета популяционных моделей и моделей иммунных процессов при агентном моделировании инфекционных заболеваний, что позволяет получить более полную картину распространения болезней. Также исследования в области имитационного моделирования динамики вирусных инфекций подчеркивают потенциал этого подхода для изучения сложных процессов взаимодействия вируса и организма [9, 10]. Важно отметить, что при моделировании распространения инфекций учитывается не только сам процесс заражения, но и такие аспекты, как лечение и его влияние на динамику эпидемии [11].

В отличие от существующих агентных моделей, оперирующих колониями грызунов как единым целым [5], разработанная нами трехагентная система позволяет углубить анализ до уровня отдельных особей – носителей и переносчиков. Такой подход обеспечивает более детальное моделирование механизмов передачи инфекции внутри колонии. Помимо этого, модель позволяет масштабировать имитируемую среду – от моделирования отдельных колоний до анализа взаимодействия между несколькими колониями. При этом модель сохраняет вычислительную эффективность, позволяя работать с популяциями в десятки тысяч агентов на стандартном оборудовании. Ключевое преимущество предлагаемого подхода – возможность изучать как внутреннюю ди-

намику отдельных колоний, так и межколониальные процессы распространения инфекции.

Первоначальные результаты демонстрируют правдоподобную динамику распространения инфекции, но для точного и достоверного прогнозирования необходимы дальнейшие усовершенствования и валидация на реальных данных. Модель, основанная на взаимодействии трех агентов – «нора», «носитель» (суслик) и «переносчик» (блоха), отличается простотой и понятностью, что позволяет сосредоточиться на основных механизмах передачи инфекции. Ее гибкость обеспечивается возможностью настройки различных параметров, таких как скорость такта, длительность дня, размер среды, начальное количество агентов и степень зараженности, что позволяет изучать влияние различных факторов на динамику эпизоотии. Визуализация результатов симуляции упрощает интерпретацию данных. Использование графического процессора для визуализации позволяет проводить симуляции с большим количеством агентов, повышая реалистичность. Однако модель основана на упрощающих предположениях и не учитывает пространственную неоднородность среды, поведенческие особенности животных, влияние климатических факторов, иммунитет, сезонные колебания численности грызунов, различные штаммы возбудителя и другие факторы, влияющие на распространение чумы. Некоторые параметры модели, определенные упрощенными формулами, требуют корректировки на основе реальных данных. Модель нуждается в тщательной валидации на реальных данных об эпизоотиях чумы для оценки точности прогнозов и выявления необходимых улучшений. Авторами планируется добавление симуляции поведенческих особенностей агентов-носителей, таких как точки интереса, точки опасности, реакция на погоду, размножение и расселение. Помимо этого, планируется учитывать сезонные и суточные колебания, в том числе колебания температуры окружающей среды, которая не в последнюю очередь влияет на размножение и шанс образования блока у эктопаразитов [10, 12].

В контексте моделирования медицинских систем исследования показывают, что построение детальных моделей агента «Пациент» является важным этапом в разработке агентно-ориентированных моделей функционирования медицинских центров в условиях пандемий, подчеркивая важность учета индивидуальных особенностей при моделировании систем здравоохранения [13]. При этом сравнение системно-динамического и агентного подходов в моделировании эпидемий, проведенное в некоторых работах, позволяет выявить их сильные и слабые стороны [14]. Таким образом, разработанная имитационная модель представляет ценный инструмент для изучения динамики распространения чумы, но требует дальнейшей разработки и валидации для повышения точности и практической значимости. Модель может быть использована для анализа цир-

куляции возбудителя в природных очагах чумы, прогнозирования эпизоотий на территориях, постоянный мониторинг которых невозможен или затруднен, но имеется достаточно входных данных для применения агентной модели. Рассматриваемую математическую модель можно масштабировать и применять не только для локальных вспышек, но и симуляции эпизоотических процессов на больших территориях, моделирующих целые очаги.

Анализ чувствительности и идентифицируемости математических моделей является крайне важным этапом для повышения точности прогнозирования эпидемических проявлений, особенно в контексте таких сложных заболеваний, как COVID-19. Эти исследования указывают на необходимость тщательной калибровки моделей и анализа их чувствительности к изменениям параметров для обеспечения надежных результатов [15]. Помимо этого, исследования в области имитационного моделирования и прогнозирования эпидемиологической обстановки и применения математического моделирования к исследованию распространения эпидемий также подчеркивают важность данных подходов [4, 16]. Стоит также отметить работы, посвященные оценке риска и прогнозированию эпидемиологической ситуации, такие как модель для прогнозирования Крымской-Конго геморрагической лихорадки, а также исследования, посвященные анализу влияния глобальных вызовов на показатели здоровья населения и систему здравоохранения, которые подчеркивают актуальность и практическую значимость моделирования эпидемий [17, 18]. Наконец, исследования в области методов имитационного моделирования процессов распространения эпидемии и мультиагентного моделирования предоставляют ценные инструменты для анализа и прогнозирования развития эпидемий [4, 19, 20].

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

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

Список литературы

1. Слудский А.А. Эпизоотология чумы (обзор исследований и гипотез). Ч. 1. Саратов; 2014. 313 с. (Деп. в ВИНТИ РАН 11.08.2014, № 231-B2014). [Электронный ресурс]. URL: www.microbe.ru/deponir/.
2. Аль-Азази А.А., Масленников Б.И. Системно-динамическая имитационная модель распространения эпидемии. *Интернет-журнал «Науковедение»*. 2014; (1). [Электронный ресурс]. URL: <https://znanium.com/catalog/product/476067>.
3. Grimm V., Berger U., Bastiansen F., Eliassen S., Ginot V., Giske J., Goss-custard J., Grand T., Heinz S.K., Huse G., Huth A., Jepsen J.U., Jørgensen C., Mooi, W.M., Muller B., Peer G., Piu C., Railsback S.F., Robbins A.M., Robbins M.M., Rossmannith E., Ruger N., Strand E., Souissi S., Stillman R.A., Vabø R., Visser U., Deangelis D.L. A standard protocol for describing individual-based and agent-based models. *Ecological Modelling*. 2006; 198(1-2):115–26. DOI: 10.1016/j.ecolmodel.2006.04.023.
4. Lorig F., Johansson E., Davidsson P. Agent-based social simulation of the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *J. Artif. Soc. Soc. Simul.* 2021; 24(3):5. DOI: 10.18564/jasss.4601.
5. Dubyansky V.M., Burdelov L.A., Barkley J.L. Introduction to the computer modeling of the plague epizootic process.

In: Kongoli F., editor. Automation. InTech; 2012. Chapter 8. P. 149–70. DOI: 10.5772/48011.

6. Chao D.L., Halloran M.E., Obenchain V.J., Longini I.M. Jr. FluTE, a publicly available stochastic influenza epidemic simulation model. *PLoS Comput. Biol.* 2010; 6(1):e1000656. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000656.

7. Ковалев С.В., Рюмин Н.Н., Ковалева О.А., Сидляр М.Ю., Хромова Т.А. Мультиагентное моделирование распространения эпидемий. *Вестник Технологического университета.* 2021; 24(1):91–7.

8. Ульбин А.В., Арзамасцев А.А. Имитационное моделирование развития инфекции с использованием агентного подхода. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки.* 2010; 15(2):614–9.

9. Nagarajan K., Ni C., Lu T. Agent-based modeling of microbial communities. *ACS Synth. Biol.* 2022; 11(11):3564–74. DOI: 10.1021/acssynbio.2c00411.

10. Литвинова Е.А., Литвинов М.Н. Экспериментальное изучение некоторых особенностей биологии одного из массовых видов блох (*Siphonaptera*) грызунов (*Rodentia*) Приморского края *Neopsylla bidentatiformis* Wagn., 1893. *Вестник ИРГСА.* 2016; 73:55–62.

11. Махмудов Р.Ш., Корчевская О.В. Моделирование распространения неизвестной инфекции. Модель с лечением. В кн.: Решетневские чтения: Материалы XXV Международной научно-практической конференции, посвященной памяти генерального конструктора ракетно-космических систем академика М.Ф. Решетнева. Красноярск; 2021. Ч. 2. С. 238–9.

12. Бибикова В.А., Алексеев А.Н. Заражённость и блокообразование в зависимости от количества попавших в блох микробов чумы. *Паразитология.* 1969; 3(3):196–202.

13. Балута В.И., Титов Ю.П. Построение модели агента «Пациент» для агентно-ориентированной модели функционирования медицинского центра в условиях пандемии. В кн.: Физико-техническая информатика (СРТ2021-2022): Материалы Международной конференции (Пушино, 16–20 мая 2022 г.). Нижний Новгород; Москва; Пушино; 2022. С. 200–209. DOI: 10.54837/9785604289174_200.

14. Денисова Е.А., Уразбахтина Ю.О. Сравнительный анализ системно-динамического и агентного подхода при моделировании эпидемии вируса Коксаки. *Современные научные исследования и разработки.* 2018; 2(5):206–9.

15. Криворотко О.И., Кабанихин С.И., Сосновская М.И., Андорная Д.В. Анализ чувствительности и идентифицируемости математических моделей распространения эпидемии COVID-19. *Вавиловский журнал генетики и селекции.* 2021; 25(1):82–91. DOI: 10.18699/VJ21.010.

16. Котова А.В., Ксенофонтowa О.Л. Применение математического моделирования к исследованию распространения эпидемий. *Сборник научных трудов вузов России «Проблемы экономики, финансов и управления производством».* 2022; 50:173–6.

17. Dubyanskiy V.M., Prislegina D.A., Kulichenko A.N. Risk-oriented model for predicting epidemiological situation with Crimean-Congo hemorrhagic fever (on the example of Stavropol region). *Health Risk Analysis.* 2018; (1):13–21. DOI: 10.21668/health.risk/2018.1.02.eng.

18. Орлов С.А., Александрова О.Ю., Горенков Р.В., Васильева Т.П., Зудин А.Б. Методологические и методические подходы к оценке влияния глобальных вызовов на показатели здоровья населения и систему здравоохранения. *Менеджер здравоохранения.* 2023; (8):4–16. DOI: 10.21045/1811-0185-2023-8-4-16.

19. Hunter E., Mac Namee B., Kelleher J. An open-data-driven agent-based model to simulate infectious disease outbreaks. *PLoS One.* 2018; 13(12):e0208775. DOI: 10.1371/journal.pone.0208775.

20. Eubank S., Guclu H., Kumar V.S., Marathe M.V., Srinivasan A., Toroczkai Z., Wang N. Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks. *Nature.* 2004; 429(6988):180–4. DOI: 10.1038/nature02541.

References

1. Sludsky A.A. [Epizootiology of Plague (Review of Studies and Hypotheses). Part 1]. Saratov; 2014. 313 p. (Deposited into RAS All-Russian Institute of Scientific and Technical Information on 11 Aug 2014, No. 231-B2014). [Internet]. Available from: www.microbe.ru/deponir/.

2. Al-Azazi A.A., Maslennikov B.I. [System-dynamic simulation model of the spread of an epidemic]. *Internet Journal “Science Studies”.* 2014; (1). [Internet]. Available from: https://znanium.com/catalog/product/476067.

3. Grimm V., Berger U., Bastiansen F., Eliassen S., Ginot V., Giske J., Goss-custard J., Grand T., Heinz S.K., Huse G., Huth A., Jepsen J.U., Jørgensen C., Mooi W.M., Muller B., Peer G., Piou C., Railsback S.F., Robbins A.M., Robbins M.M., Rossmanith E., Ruger N., Strand E., Souissi S., Stillman R.A., Vabø R., Visser U., Deangelis D.L. A standard protocol for describing individual-based and agent-

based models. *Ecological Modelling.* 2006; 198(1-2):115–26. DOI: 10.1016/j.ecolmodel.2006.04.023.

4. Lorig F., Johansson E., Davidsson P. Agent-based social simulation of the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *J. Artif. Soc. Soc. Simul.* 2021; 24(3):5. DOI: 10.18564/jasss.4601.

5. Dubyanskiy V.M., Burdelov L.A., Barkley J.L. Introduction to the computer modeling of the plague epizootic process. In: Kongoli F., editor. Automation. InTech; 2012. Chapter 8. P. 149–70. DOI: 10.5772/48011.

6. Chao D.L., Halloran M.E., Obenchain V.J., Longini I.M. Jr. FluTE, a publicly available stochastic influenza epidemic simulation model. *PLoS Comput. Biol.* 2010; 6(1):e1000656. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000656.

7. Kovalev S.V., Ryumin N.N., Kovaleva O.A., Sidlyar M.Yu., Khromova T.A. [Multi-agent modeling of the spread of epidemics]. *Vestnik Tekhnologicheskogo Universiteta [Bulletin of the Technological University].* 2021; 24(1):91–7.

8. Ulybin A.V., Arzamastsev A.A. [Simulation modeling of infection development using an agent-based approach]. *Vestnik Tambovskogo Universiteta. Seriya: Estestvennye i Tekhnicheskie Nauki [Bulletin of Tambov University. Series: Natural and Technical Sciences].* 2010; 15(2):614–9.

9. Nagarajan K., Ni C., Lu T. Agent-based modeling of microbial communities. *ACS Synth. Biol.* 2022; 11(11):3564–74. DOI: 10.1021/acssynbio.2c00411.

10. Litvinova E.A., Litvinov M.N. [Experimental study of some features of biology of one of the mass species of fleas (*Siphonaptera*) of rodents (*Rodentia*) of Primorsky Territory *Neopsylla bidentatiformis* Wagn., 1893]. *Vestnik IrGSHA.* 2016; 73:55–62.

11. Makhmudov R.Sh., Korchevskaya O.V. [Modeling the spread of an unknown infection. Model with treatment]. In: [Reshetnev Readings: Proceedings of the XXV International Scientific and Practical Conference Dedicated to the Memory of the General Designer of Rocket and Space Systems, Academician M.F. Reshetnev]. Krasnoyarsk; 2021. Part 2. P. 238–9.

12. Bibikova V.A., Alekseev A.N. [Infection and block formation depending on the number of plague microbes that entered fleas]. *Parazitologiya [Parasitology].* 1969; 3(3):196–202.

13. Baluta V.I., Titov Yu.P. [Construction of an agent model, the “Patient”, for an agent-oriented simulation of functioning of a medical center under a pandemic]. In: [Physical and Technical Informatics (CPT2021-2022): Proceedings of the International Conference (Pushchino, May 16–20, 2022)]. Nizhny Novgorod; Moscow; Pushchino; 2022. P. 200–209. DOI: 10.54837/9785604289174_200.

14. Denisova E.A., Urazbakhtina Yu.O. [Comparative analysis of system-dynamic and agent-based approaches in modeling the Coxsackie virus epidemic]. *Sovremennye Nauchnye Issledovaniya i Razrabotki [Modern Scientific Research and Developments].* 2018; 2(5):206–9.

15. Krivorotko O.I., Kabanikhin S.I., Sosnovskaya M.I., Andornaya D.V. [Analysis of sensitivity and identifiability of mathematical models of the spread of the COVID-19 epidemic]. *Vavilovskiy Zhurnal Genetiki i Selektii [Vavilov Journal of Genetics and Selection].* 2021; 25(1):82–91. DOI: 10.18699/VJ21.010.

16. Kotova A.V., Ksenofontova O.L. [Application of mathematical modeling to the study of the spread of epidemics]. *Collection of scientific papers of Russian universities “Problems of Economics, Finance and Production Management”.* 2022; 50:173–6.

17. Dubyanskiy V.M., Prislegina D.A., Kulichenko A.N. Risk-oriented model for predicting epidemiological situation with Crimean-Congo hemorrhagic fever (on the example of Stavropol region). *Health Risk Analysis.* 2018; (1):13–21. DOI: 10.21668/health.risk/2018.1.02.eng.

18. Orlov S.A., Aleksandrova O.Yu., Gorenkov R.V., Vasilyeva T.P., Zudin A.B. [Methodological and technical approaches to assessing the impact of global challenges on population health indicators and the healthcare system]. *Manager Zdravoochraneniya.* 2023; (8):4–16. DOI: 10.21045/1811-0185-2023-8-4-16.

19. Hunter E., Mac Namee B., Kelleher J. An open-data-driven agent-based model to simulate infectious disease outbreaks. *PLoS One.* 2018; 13(12):e0208775. DOI: 10.1371/journal.pone.0208775.

20. Eubank S., Guclu H., Kumar V.S., Marathe M.V., Srinivasan A., Toroczkai Z., Wang N. Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks. *Nature.* 2004; 429(6988):180–4. DOI: 10.1038/nature02541.

Authors:

Neishadta Ya.A., Magerramov Sh.V., Martsokha K.S., Popov N.V., Kuklev E.V. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Нейштадт Я.А., Маггеррамов Ш.В., Марцоха К.С., Попов Н.В., Куклев Е.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-152-159

УДК 579:579.852.11(470.3)

С.В. Писаренко, Д.А. Ковалев, О.В. Бобрышева, Н.С. Сафонова, А.М. Жиров, Н.А. Шапаков,
О.В. Семенова, А.Н. Куличенко**Филогеографический анализ штаммов сибиреязвенного микроба,
выделенных в Центральном федеральном округе в 2023 г.**

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

Цель работы – определить эволюционно-филогеографическое происхождение штаммов возбудителя сибирской язвы, вызвавших вспышки заболевания в Центральном федеральном округе Российской Федерации в 2023 г. **Материалы и методы.** Выполнено полногеномное секвенирование 13 штаммов возбудителя сибирской язвы, выделенных в Рязанской и Воронежской областях. Полногеномное секвенирование осуществляли с использованием платформ высокопроизводительного секвенирования Ion GeneStudio S5 Plus System (Life Technologies, США) и DNBSEQ-G50 (MGI, Китай). Выполнен полногеномный SNP-анализ 1245 штаммов *Bacillus anthracis* из 50 стран, включая 304 штамма из 44 субъектов Российской Федерации. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что штаммы возбудителя сибирской язвы, выделенные на территории субъектов Центрального федерального округа в 2023 г., относятся к филогенетической ветви A.Br.117, принадлежащей к монофилетической кладе TEA Tsiankovskii. Штаммы 1394, 1395 (Рязанская область) и 1402, 1404 (Воронежская область, Панинский район) относятся к генотипу A.Br.117-2, а штаммы 1405–1420 (Воронежская область, Богучарский район) – к генотипу A.Br.117-4. Штаммы, вызвавшие случаи заболевания в Панинском районе, имеют общее происхождение со штаммами 988/717 и 546/714, выделенными на территории области в 1980–1990-х гг., а штаммы из Богучарского района филогенетически близки со штаммом 991/178, выделенным в 1991 г. в Днепропетровской области Украины. Описана максимально детализированная на данный момент топология филогенетической ветви A.Br.117, включающая четыре генотипа, для которых определены вероятные временные интервалы дивергенции и описаны особенности филогеографического распространения 165 штаммов *B. anthracis*. Штаммы, относящиеся к генотипу A.Br.117-1, обнаружены в Молдавии и на Украине, штаммы генотипа A.Br.117-2 преобладают на территории Центрального и Южного федеральных округов, штаммы генотипа A.Br.117-3 – в Приволжском, Южном и Северо-Кавказском федеральных округах, а штаммы генотипа A.Br.117-4 – в Северо-Кавказском и Южном федеральных округах.

Ключевые слова: *Bacillus anthracis*, полногеномное секвенирование, геномный мониторинг, филогения, эволюция.

Корреспондирующий автор: Писаренко Сергей Владимирович, e-mail: pisarenko_sv@mail.ru.

Для цитирования: Писаренко С.В., Ковалев Д.А., Бобрышева О.В., Сафонова Н.С., Жиров А.М., Шапаков Н.А., Семенова О.В., Куличенко А.Н. Филогеографический анализ штаммов сибиреязвенного микроба, выделенных в Центральном федеральном округе в 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 2:152–159. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-152-159

Поступила 03.10.2024. Отправлена на доработку 08.11.2024. Принята к публикации 28.12.2024.

S.V. Pisarenko, D.A. Kovalev, O.V. Bobrysheva, N.S. Safonova, A.M. Zhiron, N.A. Shapakov,
O.V. Semenova, A.N. Kulichenko**Phylogeographical Analysis of Anthrax Microbe Strains Isolated
in the Central Federal District in 2023**

Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russian Federation

Abstract. The aim of the work is to determine an evolutionary and phylogeographic origin of *Bacillus anthracis* strains that caused large-scale outbreaks of anthrax in the Central Federal District in 2023. **Materials and methods.** Whole genome sequencing of 13 strains of the anthrax pathogen isolated in the Ryazan and Voronezh Regions was performed. It was conducted using the Ion GeneStudio S5 Plus System (Life Technologies, USA) and DNBSEQ-G50 (MGI, China) high-throughput sequencing platforms. A whole-genome SNP analysis of 1245 *Bacillus anthracis* strains from 50 countries, including 304 strains from 44 constituent entities of the Russian Federation, was carried out. **Results and discussion.** It has been established that the anthrax strains isolated in the Central Federal District in 2023 fall under the phylogenetic branch A.Br.117, which belongs to the monophyletic clade TEA Tsiankovskii. Strains 1394, 1395 (Ryazan Region), 1402, 1404 (Voronezh Region, Paninsky District) belong to the genotype A.Br.117-2, and strains 1405–1420 (Voronezh Region, Bogucharsky District) – to the genotype A.Br.117-4. The strains that caused the cases of the disease in Paninsky District have a common origin with strains 988/717 and 546/714 isolated in the region in the 1980–1990s, and the strains from Bogucharsky District are phylogenetically close to strain 991/178 isolated in 1991 in Dnepropetrovsk Region of Ukraine. The most detailed, to date, topology of the phylogenetic branch of A.Br.117 is described, including four genotypes for which probable time intervals of divergence are determined and the features of the phylogeographic distribution of 165 *B. anthracis* strains are provided. Strains belonging to the genotype A.Br.117-1 were isolated in Moldova and Ukraine, strains of the genotype A.Br.117-2 predominate in the Central and Southern Federal Districts; strains of genotype A.Br.117-3 – in the Volga, Southern and North Caucasian Federal Districts, and strains of genotype A.Br.117-4 – in the North Caucasian and Southern Federal Districts.

Key words: *Bacillus anthracis*, whole-genome sequencing, genomic monitoring, phylogeny, evolution.

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

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

Corresponding author: Sergey V. Pisarenko, e-mail: pisarenko_sv@mail.ru.

Citation: Pisarenko S.V., Kovalev D.A., Bobrysheva O.V., Safonova N.S., Zhiron A.M., Shapakov N.A., Semenova O.V., Kulichenko A.N. Phylogeographical Analysis of Anthrax Microbe Strains Isolated in the Central Federal District in 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2025; 2:152–159. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-152-159

Received 03.10.2024. Revised 08.11.2024. Accepted 28.12.2024.

Pisarenko S.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6458-6790>

Kovalev D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9366-5647>

Bobrysheva O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6338-4476>

Safonova N.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8974-1053>

Zhiron A.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7698-7361>

Shapakov N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9152-4026>

Semenova O.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0274-898X>

Kulichenko A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

Систематический мониторинг и анализ геномных профилей патогенных микроорганизмов, циркулирующих на территории Российской Федерации, является одной из первостепенных задач глобальной национальной стратегии геномного эпидемиологического надзора. Накопление данных об особенностях геномов штаммов патогенных микроорганизмов, характерных для территории отдельных регионов, сведений о филогеографическом распространении отдельных генотипов и определение эволюционных связей – важные этапы совершенствования системы геномного мониторинга за возбудителем сибирской язвы.

Сибирская язва – особо опасное зоонозное заболевание, вызываемое палочковидной, грамположительной, спорообразующей бактерией *Bacillus anthracis* [1]. В Российской Федерации в 2023 г. отмечено увеличение числа случаев заболевания сибирской язвой относительно среднего пятилетнего показателя. Крупные вспышки сибирской язвы регистрировались в пяти субъектах трех федеральных округов: Приволжского (ПФО), Сибирского (СФО) и Центрального (ЦФО). Причем подавляющее число случаев заболевания отмечено на территории ЦФО. Однако имеющиеся сведения о филогенетической принадлежности штаммов из этого региона, ввиду ограниченного количества изученных штаммов, имеют фрагментарный характер и не отображают целостной картины. Данные о том, какие штаммы являются эндемичными в настоящее время для территории ЦФО, позволят существенно повысить качественный уровень эпидемиологических исследований в будущем.

Цель работы – определить эволюционно-филогеографическое происхождение штаммов возбудителя сибирской язвы, вызвавших вспышки заболевания в ЦФО в 2023 г.

Материалы и методы

В исследовании использовались геномные последовательности 13 штаммов *B. anthracis*, изолированных в ЦФО в июле – сентябре 2023 г., о секвенировании которых сообщалось ранее [2]. Исследуемые штаммы изолированы в разных районах двух регионов Российской Федерации: 2 штамма – в Захаровском районе Рязанской области, 2 – в Панинском

районе Воронежской области, 9 – в Богучарском районе Воронежской области. Идентификацию выделенных культур осуществляли методами лабораторной диагностики в соответствии с МУ «Лабораторная диагностика и обнаружение возбудителя сибирской язвы» (МУК 4.2.2413-08), ПЦР в реальном времени выполняли с использованием набора реагентов «АмплиСенс® *Bacillus anthracis*-FRT» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия).

Бактерии культивировали на агаре ВНИ (HiMedia Laboratories Pvt Ltd, Индия) при 37 °С в течение 18–20 ч. Геномную ДНК выделяли из 0,5 мл микробной взвеси с использованием набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Германия) по протоколу для грамположительных бактерий. Все манипуляции с бактериальными культурами выполняли в соответствии с требованиями МУК 4.2.2413-08 и МУК 4.2.2941-11. Стерильность образцов ДНК подтверждали культивированием 5 % конечного объема ДНК в течение 5 суток на агаре Хоттингера при 37 °С. Концентрацию ДНК количественно определяли с помощью флуориметра Qubit 4.0 (Thermo Fisher Scientific, США). Образцы геномной ДНК хранили при минус 20° С.

Подготовку библиотек парных фрагментов ДНК осуществляли по стандартному протоколу с использованием набора реагентов FAST FS DNA Library Prep Set V2.1. Библиотеки парных фрагментов ДНК исследовали с использованием секвенатора DNBSEQ-G50 (MGI, Китай). Подготовку библиотек одиночных фрагментов ДНК выполняли, как было описано ранее [3]. Секвенирование одиночных фрагментов ДНК проводили с использованием секвенатора Ion GeneStudio S5 Plus System (Thermo Fisher Scientific, США). Сборку геномных последовательностей выполняли с использованием программного обеспечения SPAdes v3.15.3 [4]. Оценку качества сборки геномов осуществляли с помощью программы Quast 5.2.0 [5]. Для аннотации полученных геномов использовали программу Dfast [6].

Филогенетическую принадлежность исследуемых штаммов к ветви A.Br.117 определяли на основе результатов полногеномного SNP-анализа 1245 штаммов *B. anthracis* с использованием программного обеспечения ParSNP [7]. Выборка включала 866 геномов возбудителя сибирской язвы из базы NCBI (National Center for Biotechnology

Information) и 379 геномов из коллекции геномов ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. В анализе использовали завершённые геномы и полногеномные сборки, отвечающие следующим критериям: число контигов <100, глубина прочтения >30х, наличие сведений о географическом местоположении и времени выделения штамма.

Дальнейший эволюционный и филогеографический анализ проводили среди геномов 165 штаммов *B. anthracis*, относящихся к ветви A.Br.117, с использованием программного пакета BEAST v2.7.5 [8]. Множественное выравнивание геномов 165 штаммов *B. anthracis*, относящихся к ветви A.Br.117, и штамма Larissa (занимающего ближайшую соседнюю ветвь филогенетического дерева), представляющего внешнюю группу, выполняли с помощью программы REALPHY (Reference Sequence Alignment-based Phylogeny Builder) [9]. Полученная таким образом матрица множественного выравнивания геномов (коровый геном) включала как обнаруженные SNP, так и инвариантные сайты гомологичных последовательностей всех геномов выборки. Выбор оптимальной эволюционной модели осуществляли с использова-

нием программы ModelTest-NG [10]. Оптимальную модель нуклеотидных замен (GTR+I+G4) определяли на основе значений информационного критерия BIC (Bayesian Information Criterion) [11]. Оценку времени дивергенции ветвей филогенетического дерева выполняли на основе сведений о времени выделения штаммов с использованием некоррелированной модели расслабленных молекулярных часов, что предполагает независимую скорость эволюции каждой из ветвей, рассчитываемую из единого общего параметрического распределения скорости. Консенсусное филогенетическое дерево визуализировали с использованием программы FigTree [12].

Сравнительный SNP-анализ геномов выполняли с использованием программы ParSNP с параметрами по умолчанию [7].

Результаты и обсуждение

Получены геномные последовательности 13 штаммов *B. anthracis*, выделенных в июле – сентябре 2023 г. на территории ЦФО. Метаданные штаммов и основные характеристики геномов приведены в таблице.

Метаданные штаммов и основные характеристики геномных последовательностей
Strain metadata and basic characteristics of genomic sequences

№	Штамм Strain	Географическое местоположение Geographic location	Дата выделения Isolation date	Размер генома, п.о. Genome size, bp	Число фрагментов Number of fragments	Гены Genes	Технология секвенирования Sequencing technology
1	1394	Рязанская область, Захаровский район, с. Старое Зимино Ryazan Region, Zakharovsky District, v. Staroe Zimino	13.07.2023	5 469 317	37	5894	Ion Torrent
2	1395	Рязанская область, Захаровский район, с. Старое Зимино Ryazan Region, Zakharovsky District, v. Staroe Zimino	13.07.2023	5 468 306	40	5888	Ion Torrent
3	1402	Воронежская область, Панинский район, с. Красные Холмы Voronezh Region, Paninsky District, v. Krasnye Kholmy	21.08.2023	5 458 414	36	5912	Ion Torrent
4	1404	Воронежская область, Панинский район, с. Красные Холмы Voronezh Region, Paninsky District, v. Krasnye Kholmy	21.08.2023	5 455 176	32	5903	Ion Torrent
5	1405	Воронежская область, Богучарский район, х. Батовка Voronezh Region, Bogucharsky District, farmstead Batovka	08.09.2023	5 457 379	36	5871	Ion Torrent
6	1406	Воронежская область, Богучарский район, с. Лебединка Voronezh Region, Bogucharsky District, v. Lebedinka	08.09.2023	5 457 171	35	5895	Ion Torrent
7	1408	Воронежская область, Богучарский район, с. Лебединка Voronezh Region, Bogucharsky District, v. Lebedinka	08.09.2023	5 456 352	37	5943	Ion Torrent
8	1410	Воронежская область, Богучарский район, х. Батовка Voronezh Region, Bogucharsky District, farmstead Batovka	10.09.2023	5 457 134	34	5886	Ion Torrent
9	1411	Воронежская область, Богучарский район, с. Лебединка Voronezh Region, Bogucharsky District, v. Lebedinka	10.09.2023	5 459 442	38	5903	Ion Torrent
10	1412	Воронежская область, Богучарский район, с. Лебединка Voronezh Region, Bogucharsky District, v. Lebedinka	11.09.2023	5 455 041	32	5873	Ion Torrent
11	1416	Воронежская область, Богучарский район, с. Поповка Voronezh Region, Bogucharsky District, v. Popovka	11.09.2023	5 456 116	31	5884	Ion Torrent
12	1419	Воронежская область, Богучарский район, х. Дядин Voronezh Region, Bogucharsky District, farmstead Dyadin	13.09.2023	5 453 701	22	5818	MGI
13	1420	Воронежская область, Богучарский район, х. Дядин Voronezh Region, Bogucharsky District, farmstead Dyadin	13.09.2023	5 454 183	22	5808	MGI

Геномы всех исследуемых штаммов обладают идентичными наборами 13 генов вирулентности, характерными для вида *B. anthracis*: *capA*, *capB*, *capC*, *dep/capD*, *capE*, *lef*, *pagA*, *cyu*, *inhA*, *nheA*, *nheB*, *nheC*, *alo*; а также генов, ассоциированных с устойчивостью к антибактериальным препаратам: клиндамицину (*lsa(B)*), фосфомицину (*fosB1*, *fosB2*), ванкомицину (*vanR-M*, *vanZ-F*).

Определение филогенетического положения и эволюционных связей штаммов *B. anthracis*, изолированных в ЦФО в 2023 г., выполняли в два этапа. На первом этапе на основании результатов полногеномного SNP-анализа 1245 штаммов возбудителя, выделенных в 1935–2023 гг., проводили филогенетическую реконструкцию по методу максимального правдоподобия, что позволило определить принадлежность исследуемых штаммов к филогенетической ветви A.Br.117.

Ветвь A.Br.117 принадлежит к монофилетической кладе ТЕА Tsiankovskii (A.Br.105) [13], которая включает четыре генетических линии: L1 – L4 [14]. Штаммы генетических линий L1 – L3 в разное время выявлялись на территории трех европейских стран: Болгарии, Греции и Албании. Согласно результатам недавних исследований (V. Timofeev et al., 2021), ветвь A.Br.117 соответствует генотипу L4, который представляет собой полиномию с четырьмя ветвями, L4a – L4d [15].

На втором этапе анализировали 165 геномных последовательностей штаммов *B. anthracis*, принадлежащих к ветви A.Br.117, и геном штамма внешней группы с применением наиболее эффективного байесовского метода филогенетической реконструкции, позволяющего использовать сложные модели эволюции. Размер корового генома 165 штаммов, принадлежащих к ветви A.Br.117, составил 4 967 574 п.о., что соответствует ~91 % среднего размера генома (5,45 Мб) штаммов ветви A.Br.117 и свидетельствует о достаточно высокой степени однородности исследуемых геномов.

Полученные в результате анализа сведения о структуре филогенетической ветви A.Br.117 согласуются с недавними исследованиями. Структура ветви A.Br.117 представлена четырьмя кластерами A.Br.117-1 – A.Br.117-4, которые соответствуют ранее описанным генотипам L4a – L4d. Использование байесовского метода филогенетического анализа позволило разрешить полиномию и определить вероятный временной интервал событий дивергенции для генотипов A.Br.117-1 – A.Br.117-4 (рис. 1), медианное значение которого соответствует второй половине XVIII в. (1767–1779 гг., 95 % HPD интервал: 1675–1865 гг.).

Генотип A.Br.117-1 образуют 13 штаммов из Молдавии (n=9, 1981–1986 гг.) и Украины (n=4, 1980–2012 гг.). Здесь и далее географическое место выделения штаммов указано в соответствии с территориальными границами государств по состоянию на апрель 2024 г.

Географическое распространение штаммов генотипа A.Br.117-2 (n=31) охватывает территорию шести стран: Словакии (n=1), Молдавии (n=1), России (n=22), Украины (n=3), Узбекистана (n=2) и Китая (n=2). Значительная часть российских штаммов (n=19) выявлена в период с 1979 по 2023 г. на территории европейской части страны: в ЦФО (n=11), Южном (ЮФО, n=6) и Северо-Кавказском (СКФО, n=2) федеральных округах (рис. 2).

Генотип A.Br.117-3 включает изоляты из Казахстана (n=8) и Российской Федерации (n=43). Подавляющее большинство российских изолятов (n=41) выделены на территории европейской части страны: ЦФО – 6 штаммов (1981–2000 гг.), ПФО – 15 (1979–1999 гг.), ЮФО и СКФО – по 11 штаммов в 1983–2011 гг. и 1968–2019 гг. соответственно.

Почти все изоляты (n=67), отнесенные к генотипу A.Br.117-4, циркулируют на территории европейской части Российской Федерации. Исключение составляют штаммы I-9 (Республика Тыва, 1956 г.), 68/12 (Азербайджан, 1967 г.) и 997/178 (Украина, 1991 г.). Среди российских изолятов наблюдается следующее филогеографическое распределение: СКФО – 36 штаммов (1956–2007 гг.), ЮФО – 20 штаммов (1981–2014 гг.), ЦФО – 11 штаммов (1981–2023 гг.).

Полученные результаты геномного профилирования территории позволяют сделать вывод, что для штаммов возбудителя сибирской язвы, относящихся к ветви A.Br.117, с территории европейской части России, закономерно следующее филогеографическое распределение: генотип A.Br.117-2 – ЦФО и ЮФО; генотип A.Br.117-3 – ПФО, ЮФО и СКФО; генотип A.Br.117-4 – СКФО и ЮФО.

Штаммы 1394 и 1395 (Рязанская область) и штаммы 1402 и 1404 (Воронежская область) относятся к генотипу A.Br.117-2 (рис. 1). Сравнительный анализ геномов обнаруживает 27 SNP (24 хромосомных и 3 плазмидных), отличающих штаммы 1402 и 1404 от штаммов 1394 и 1395. Из 20 полиморфизмов, локализованных в кодирующих областях генома, 14 (~52 %), являются несинонимичными. Значимые мутации затрагивают гены большой рибосомальной субъединицы *rplC*, АТФазы транспорта катионов Р-типа *pacL*, иммунного ингибитора А-протеазы вирулентности *inA*, большой субъединицы ацетолактатсинтазы/пуллулазы *pulA*, стрессового белка *yflT*, АВС-транспортера гидроксамата железа *fecB*, FAD-зависимой монооксигеназы *ubiH*, эффектора экстрацитоплазматического сигма-фактора, белка клеточного деления *ftsZ*, метилтрансферазы *metH* и фагового белка.

Установлено, что штаммы 1402 и 1404 из Панинского района Воронежской области имеют общее происхождение со штаммами 988/717 и 546/714, выделенными на территории области в 1991 и 1982 гг. соответственно. Вероятное событие дивергенции датируется второй половиной XX в. (1950–1974 гг., 95 % HPD интервал: 1917–1989 гг.). Штаммы 1402 и 1404 отличаются от штаммов 988/717 и 546/714 на

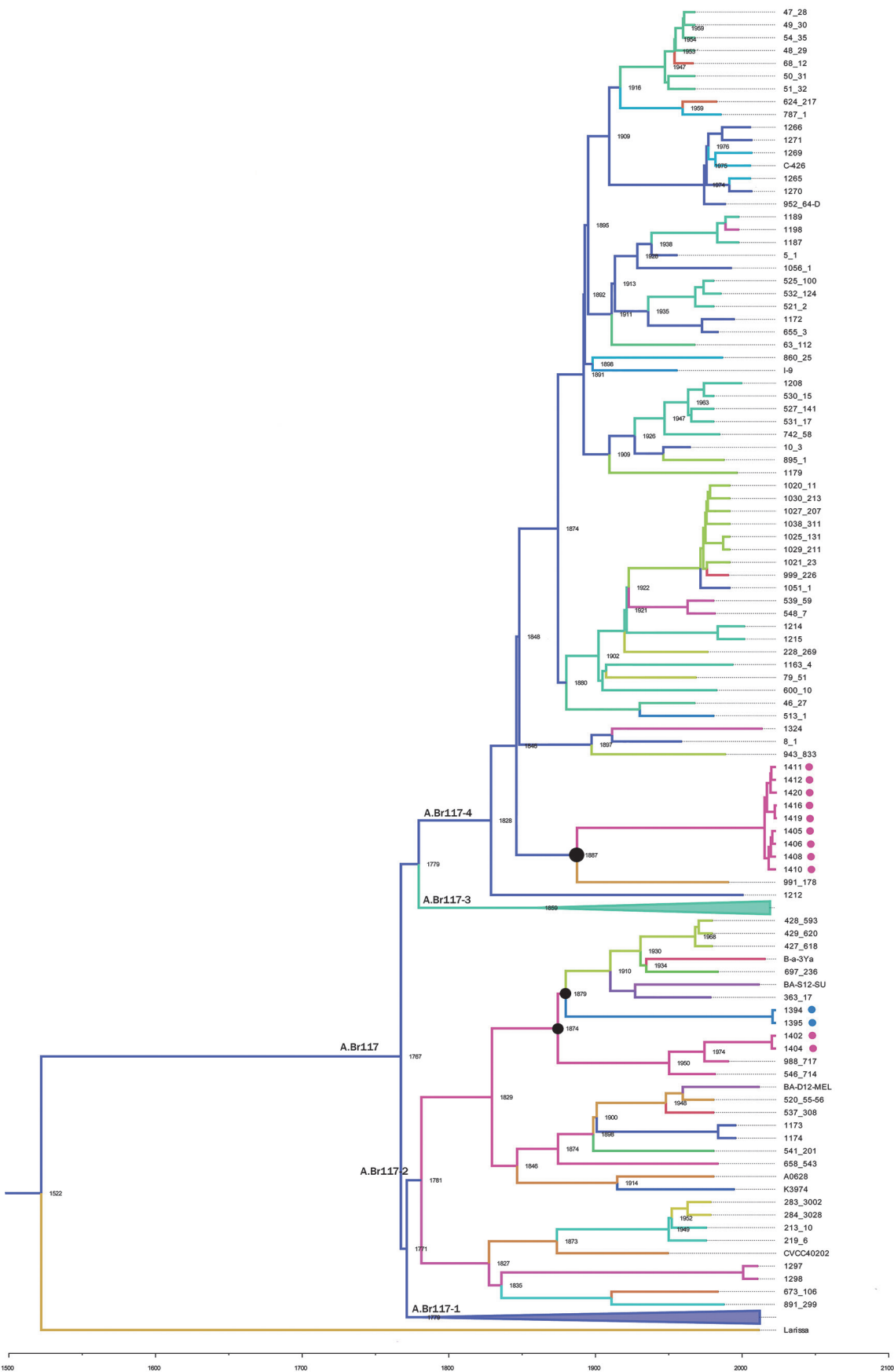


Рис. 1. Эволюционно-филогеографическая реконструкция ветви A.Br.117. Значения в узлах дерева соответствуют рассчитанному медианному времени вероятной дивергенции ветвей от общего предка

Fig. 1. Evolutionary-phylogeographic reconstruction of the branch A.Br.117. The values in the tree nodes correspond to the calculated median time of probable divergence of the branches from a common ancestor

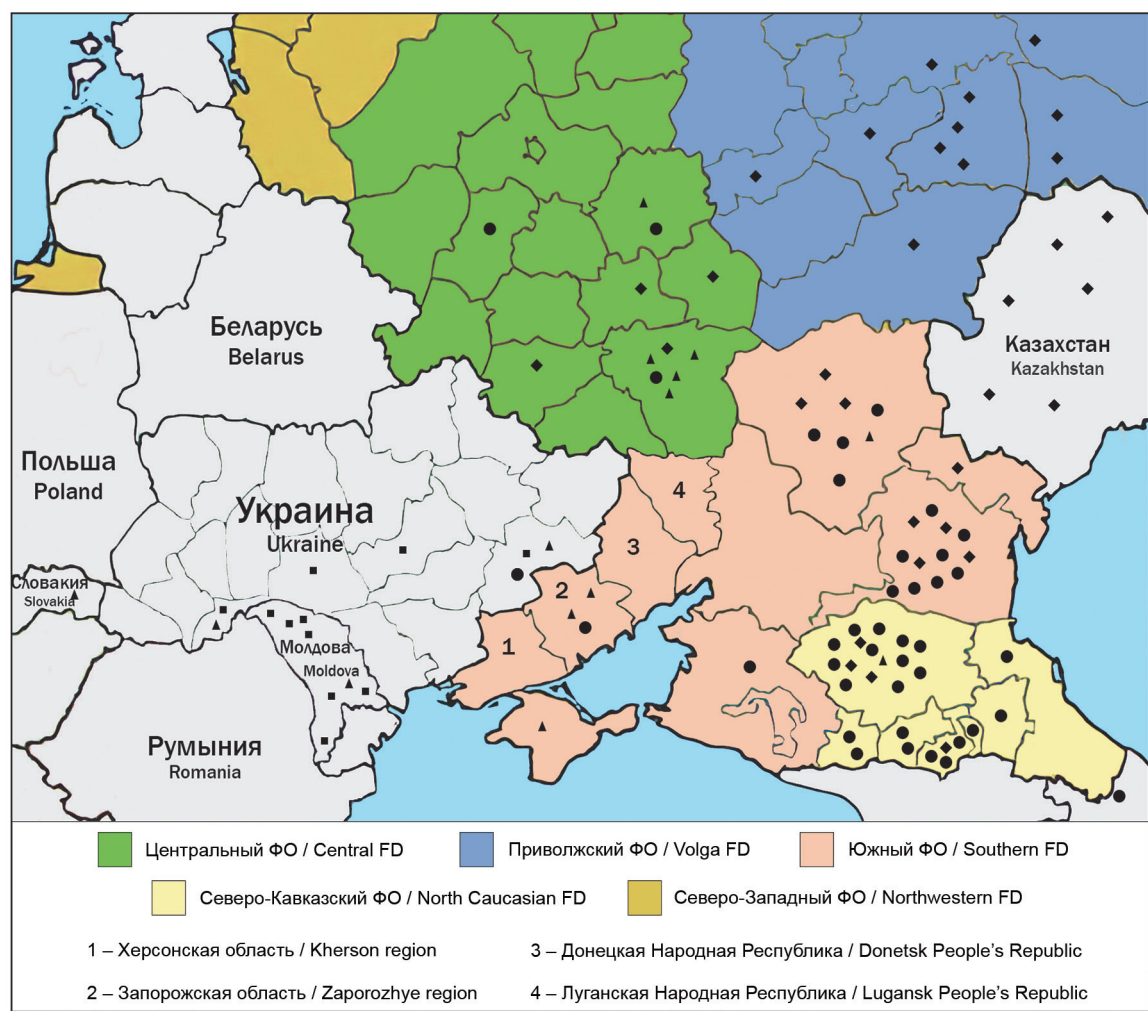


Рис. 2. Схема филогеографического распределения изолятов на территории европейской части России и стран Восточной Европы:
■ – количество вспышек сибирской язвы, вызванных штаммами генотипа A.Br.117-1; ▲ – A.Br.117-2; ◆ – A.Br.117-3; ● – A.Br.117-4

Fig. 2. Scheme of phylogeographic distribution of isolates in the European part of Russia and Eastern European countries:
■ – the number of anthrax outbreaks caused by strains of the genotype A.Br.117-1; ▲ – A.Br.117-2; ◆ – A.Br.117-3; ● – A.Br.117-4

10 SNP (7 хромосомных и 3 плазмидных), доля несинонимичных мутаций среди них составляет 70 %. Значимые изменения отмечены в структуре генов, кодирующих пермеазу ABC-транспортера железа, металлозависимую гидролазу *yfiT*, А-субъединицу дипиколинатсинтазы *dapA* и фаговый белок.

Штаммы 1405–1420 из Богучарского района Воронежской области относятся к генотипу A.Br.117-4 (рис. 1). Как было отмечено ранее, большинство штаммов этого генотипа встречается на территории СКФО и ЮФО. На территории ЦФО до 2023 г. штаммы этого генотипа выявлялись лишь дважды – в Рязанской (1981 г.) и Калужской (1989 г.) областях. Штаммы 1405–1420 филогенетически близки со штаммом 991/178, выделенным в 1991 г. на территории Днепропетровской области Украины. Вероятное событие дивергенции от общего предка датируется концом XIX в. (1887 гг., 95 % HPD интервал: 1818–1963 гг.).

В результате сравнительного анализа геномов обнаружено 15 SNP (13 хромосомных, 2 плазмидных), отличающих штаммы 1405–1420 из Воронежской области от штамма 991/178 (Украина), из них 10 полиморфизмов являются несинонимичными. Значимые нуклеотидные замены локализованы в генах спорового белка *sspF*, кардиолипсинтазы *clsA*, N-ацетилглюкозаминилдифосфоундекап

ренол N-ацетил-бета-D-маннозаминилтрансферазы, активатора продукции внеклеточных белков *aerA*, белка рекомбинации и репарации ДНК *recA*, белка инициации репликации ДНК *dnaD*, 1-дезоксид-ксилозу-5-фосфатсинтазы *dxs*, гомоцистеинметилтрансферазы *metE*, ацетаткиназы *ackA* и D-аланил-D-аланинкарбоксипептидазы *dacF*. Также отмечено, что три нуклеотидные замены в генах *clsA*, *metE*, *dacF* являются нонсенс-мутациями и приводят к преждевременной термации синтеза соответствующих белков.

Геномное профилирование территорий на основе филогенетических данных стало удобным инструментом при эпидемиологических расследованиях случаев особо опасных инфекций. Возбудитель си-

бирской язвы *B. anthracis* является источником постоянной угрозы возникновения эпизоотий и представляет собой один из приоритетных объектов научного исследования. В настоящее время в Российской Федерации динамично развивается проактивная система геномного эпидемиологического надзора за опасными инфекционными болезнями. При этом особое внимание уделяется геномному мониторингу популяций возбудителей особо опасных инфекций, изучению взаимосвязи структуры и функции генома с целью создания чувствительных, специфичных диагностических тест-систем и эффективных средств специфической профилактики инфекционных болезней. Проведенное исследование позволило впервые детально описать филогенетическую структуру ветви A.Br.117 и определить вероятные временные интервалы дивергенции генотипов. Результаты анализа свидетельствуют о том, что штаммы *B. anthracis*, принадлежащие к ветви A.Br.117, эндемичные в настоящее время для ЦФО, имеют широкое филогенетическое распространение на всей территории европейской части Российской Федерации. Штаммы, вызвавшие вспышки сибирской язвы в июле – сентябре 2023 г. на территории ЦФО, относятся к двум разным генотипам, характерным для данной местности, и не связаны друг с другом.

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. Carlson C.J., Kracalik I.T., Ross N., Alexander K.A., Hugh-Jones M.E., Fegan M., Elkin B.T., Epp T., Shury T.K., Zhang W., Bagirova M., Getz W.M., Blackburn J.K. The global distribution of *Bacillus anthracis* and associated anthrax risk to humans, livestock and wildlife. *Nat. Microbiol.* 2019; 4(8):1337–43. DOI: 10.1038/s41564-019-0435-4.
2. Бобрышева О.В., Писаренко С.В., Ковалев Д.А., Семенова О.В., Рязанова А.Г. Геномная характеристика штаммов *Bacillus anthracis*, выделенных в Центральном федеральном округе в 2023 году. В кн.: Куличенко А.Н., редактор. Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных: материалы V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Ставрополь; 2024. С. 172–3.
3. Braun P., Grass G., Aceti A., Serrecchia L., Affuso A., Marino L., Grimaldi S., Pagano S., Hanczaruk M., Georgi E., Northoff B., Schöler A., Schlöter M., Antwerpen M., Fasanella A. Microevolution of anthrax from a young ancestor (M.A.Y.A.) suggests a soil-borne life cycle of *Bacillus anthracis*. *PLoS One.* 2015; 10(8):e0135346. DOI: 10.1371/journal.pone.0135346.
4. Pribelski A., Antipov D., Meleshko D., Lapidus A., Korobeynikov A. Using SPAdes de novo assembler. *Curr. Protoc. Bioinformatics.* 2020; 70(1):e102. DOI: 10.1002/cpbi.102.
5. Mikheenko A., Pribelski A., Saveliev V., Antipov D., Gurevich A. Versatile genome assembly evaluation with QUAST-LG. *Bioinformatics.* 2018; 34(13):i142–i150. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty266.
6. Tanizawa Y., Fujisawa T., Nakamura Y. DFAST: a flexible prokaryotic genome annotation pipeline for faster genome publication. *Bioinformatics.* 2018; 34(6):1037–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx713.
7. Kille B., Nute M.G., Huang V., Kim E., Phillippy A.M., Treangen T.J. Parsnp 2.0: scalable core-genome alignment for massive microbial datasets. *Bioinformatics.* 2024; 40(5):btac311. DOI: 10.1093/bioinformatics/btac311.
8. Bouckaert R., Vaughan T.G., Barido-Sottani J., Duchêne S., Fourment M., Gavryushkina A., Heled J., Jones G., Kühnert D., De Maio N., Matschiner M., Mendes F.K., Müller N.F., Ogilvie H.A., du Plessis L., Poppinga A., Rambaut A., Rasmussen D., Siveroni I., Suchard M.A., Wu C.H., Xie D., Zhang C., Stadler T., Drummond A.J. BEAST 2.5: An advanced software platform for Bayesian evolutionary analysis. *PLoS Comput. Biol.* 2019; 15(4):e1006650. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006650.
9. Bertels F., Silander O.K., Pachkov M., Rainey P.B., van Nimwegen E. Automated reconstruction of whole-genome phylogenies from short-sequence reads. *Mol. Biol. Evol.* 2014; 31(5):1077–88. DOI: 10.1093/molbev/msu088.
10. Darriba D., Posada D., Kozlov A.M., Stamatakis A., Morel B., Flouri T. ModelTest-NG: a new and scalable tool for the selection of DNA and protein evolutionary models. *Mol. Biol. Evol.* 2020; 37(1):291–4. DOI: 10.1093/molbev/msz189.
11. Luo A., Qiao H., Zhang Y., Shi W., Ho S.Y., Xu W., Zhang A., Zhu C. Performance of criteria for selecting evolutionary models in phylogenetics: a comprehensive study based on simulated datasets. *BMC Evol. Biol.* 2010; 10:242. DOI: 10.1186/1471-2148-10-242.
12. Rambaut A. 2014. FigTree version 1.4.2. [Электронный ресурс]. URL: <http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree>.
13. Sahl J.W., Pearson T., Okinaka R., Schupp J.M., Gillette J.D., Heaton H., Birdsell D., Hepp C., Fofanov V., Nosedá R., Fasanella A., Hoffmaster A., Wagner D.M., Keim P. A *Bacillus anthracis* genome sequence from the Sverdlovsk 1979 autopsy specimens. *mBio.* 2016; 7(5):e01501-16. DOI: 10.1128/mBio.01501-16.
14. Shevtsov A., Lukhnova L., Izbanova U., Vernadet J.-P., Kuibagarov M., Amirgazin A., Ramankulov Y., Vergnaud G. *Bacillus anthracis* phylogeography: new clues from Kazakhstan, Central Asia. *Front. Microbiol.* 2021; 12:778225. DOI: 10.3389/fmicb.2021.778225.
15. Timofeev V., Bakhteeva I., Khlopova K., Mironova R., Titareva G., Goncharova Y., Solomentsev V., Kravchenko T., Dyatlov I., Vergnaud G. New research on the *Bacillus anthracis* genetic diversity in Siberia. *Pathogens.* 2023; 12(10):1257. DOI: 10.3390/pathogens12101257.

References

1. Carlson C.J., Kracalik I.T., Ross N., Alexander K.A., Hugh-Jones M.E., Fegan M., Elkin B.T., Epp T., Shury T.K., Zhang W., Bagirova M., Getz W.M., Blackburn J.K. The global distribution of *Bacillus anthracis* and associated anthrax risk to humans, livestock and wildlife. *Nat. Microbiol.* 2019; 4(8):1337–43. DOI: 10.1038/s41564-019-0435-4.
2. Bobrysheva O.V., Pisarenko S.V., Kovalev D.A., Semenova O.V., Ryzanova A.G. Genomic characteristics of *Bacillus anthracis* strains isolated in the Central Federal District in 2023. In: [Kulichenko A.N., editor. Topical Issues of Diseases Common to Humans and Animals: Proceedings of the V All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation]. Stavropol; 2024. P. 172–3.
3. Braun P., Grass G., Aceti A., Serrecchia L., Affuso A., Marino L., Grimaldi S., Pagano S., Hanczaruk M., Georgi E., Northoff B., Schöler A., Schlöter M., Antwerpen M., Fasanella A. Microevolution of anthrax from a young ancestor (M.A.Y.A.) suggests a soil-borne life cycle of *Bacillus anthracis*. *PLoS One.* 2015; 10(8):e0135346. DOI: 10.1371/journal.pone.0135346.
4. Pribelski A., Antipov D., Meleshko D., Lapidus A., Korobeynikov A. Using SPAdes de novo assembler. *Curr. Protoc. Bioinformatics.* 2020; 70(1):e102. DOI: 10.1002/cpbi.102.
5. Mikheenko A., Pribelski A., Saveliev V., Antipov D., Gurevich A. Versatile genome assembly evaluation with QUAST-LG. *Bioinformatics.* 2018; 34(13):i142–i150. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty266.
6. Tanizawa Y., Fujisawa T., Nakamura Y. DFAST: a flexible prokaryotic genome annotation pipeline for faster genome publication. *Bioinformatics.* 2018; 34(6):1037–9. DOI: 10.1093/bioinformatics/btx713.
7. Kille B., Nute M.G., Huang V., Kim E., Phillippy A.M., Treangen T.J. Parsnp 2.0: scalable core-genome alignment for massive microbial datasets. *Bioinformatics.* 2024; 40(5):btac311. DOI: 10.1093/bioinformatics/btac311.
8. Bouckaert R., Vaughan T.G., Barido-Sottani J., Duchêne S., Fourment M., Gavryushkina A., Heled J., Jones G., Kühnert D., De Maio N., Matschiner M., Mendes F.K., Müller N.F., Ogilvie H.A., du Plessis L., Poppinga A., Rambaut A., Rasmussen D., Siveroni I., Suchard M.A., Wu C.H., Xie D., Zhang C., Stadler T., Drummond A.J. BEAST 2.5: An advanced software platform for Bayesian evolutionary analysis. *PLoS Comput. Biol.* 2019; 15(4):e1006650. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1006650.
9. Bertels F., Silander O.K., Pachkov M., Rainey P.B., van Nimwegen E. Automated reconstruction of whole-genome phylogenies from short-sequence reads. *Mol. Biol. Evol.* 2014; 31(5):1077–88. DOI: 10.1093/molbev/msu088.
10. Darriba D., Posada D., Kozlov A.M., Stamatakis A., Morel B., Flouri T. ModelTest-NG: a new and scalable tool for the selection of DNA and protein evolutionary models. *Mol. Biol. Evol.* 2020; 37(1):291–4. DOI: 10.1093/molbev/msz189.

11. Luo A., Qiao H., Zhang Y., Shi W., Ho S.Y., Xu W., Zhang A., Zhu C. Performance of criteria for selecting evolutionary models in phylogenetics: a comprehensive study based on simulated datasets. *BMC Evol. Biol.* 2010; 10:242. DOI: 10.1186/1471-2148-10-242.
12. Rambaut A. 2014. FigTree version 1.4.2. [Internet]. Available from: <http://tree.bio.ed.ac.uk/software/figtree>.
13. Sahl J.W., Pearson T., Okinaka R., Schupp J.M., Gillece J.D., Heaton H., Birdsell D., Hepp C., Fofanov V., Noseda R., Fasanella A., Hoffmaster A., Wagner D.M., Keim P. A *Bacillus anthracis* genome sequence from the Sverdlovsk 1979 autopsy specimens. *mBio.* 2016; 7(5):e01501-16. DOI: 10.1128/mBio.01501-16.
14. Shevtsov A., Lukhnova L., Izbanova U., Vernadet J.-P., Kuibagarov M., Amirgazin A., Ramankulov Y., Vergnaud G. *Bacillus anthracis* phylogeography: new clues from Kazakhstan, Central Asia. *Front. Microbiol.* 2021; 12:778225. DOI: 10.3389/fmicb.2021.778225.
15. Timofeev V., Bakhteeva I., Khlopova K., Mironova R., Titareva G., Goncharova Y., Solomentsev V., Kravchenko T.,

Dyatlov I., Vergnaud G. New research on the *Bacillus anthracis* genetic diversity in Siberia. *Pathogens.* 2023; 12(10):1257. DOI: 10.3390/pathogens12101257.

Authors:

Pisarenko S.V., Kovalev D.A., Bobrysheva O.V., Safonova N.S., Zhirov A.M., Shapakov N.A., Semenova O.V., Kulichenko A.N. Stavropol Research Anti-Plague Institute. 13–15, Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russian Federation. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

Об авторах:

Писаренко С.В., Ковалев Д.А., Бобрышева О.В., Сафонова Н.С., Жиров А.М., Шапаков Н.А., Семенова О.В., Куличенко А.Н. Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13–15. E-mail: stavnipchi@mail.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-160-166

УДК 57.082.25:616.995.7

Д.А. Савельев^{1,2}, А.И. Блох^{1,2}, Н.В. Рудаков^{1,2}

Совершенствование методологических подходов к выбору стратегии и тактики профилактики клещевых трансмиссивных инфекций на основе риск-ориентированной дифференциации территорий на муниципальном уровне

¹ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций», Омск, Российская Федерация;²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

Цель работы – совершенствование эпидемиологического надзора за клещевыми трансмиссивными инфекциями посредством риск-ориентированной дифференциации территорий на муниципальном уровне с использованием новых информационных технологий и ГИС-технологий. **Материалы и методы.** В работе использованы данные формы № 2 федерального статистического наблюдения за 2000–2023 гг. в разрезе муниципальных образований, полученные из 14 субъектов Российской Федерации, эндемичных по трем основным клещевым трансмиссивным инфекциям (клещевому вирусному энцефалиту, иксодовому клещевому боррелиозу, сибирскому клещевому тифу). Для расчета уровней риска на основе среднесрочных показателей заболеваемости применялась программа для ЭВМ «Территория риска: расчет и отображение на карте территорий риска по инфекционной заболеваемости», разработанная и запатентованная авторами, и методика, утвержденная ГОСТ Р ИСО 16269-7-2004. **Результаты и обсуждение.** Проведена дифференциация 412 муниципальных образований в 14 субъектах Российской Федерации по уровням риска заболевания населения тремя клещевыми трансмиссивными инфекциями. Рассчитаны среднесрочные показатели заболеваемости населения клещевыми трансмиссивными инфекциями, на основе анализа которых определены пороговые показатели для пяти уровней риска. С помощью компьютерной программы QGIS v.2.18.12 построены классифицированные фоновые картограммы. В исследованных субъектах Российской Федерации установлены муниципальные образования с различными уровнями риска по клещевому вирусному энцефалиту, иксодовому клещевому боррелиозу, сибирскому клещевому тифу. Результаты проведенного исследования по дифференциации природно-очаговых территорий по уровням риска заболевания клещевыми трансмиссивными инфекциями на муниципальном уровне позволяют специалистам Роспотребнадзора и здравоохранения точнее определять стратегию и тактику противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: клещевой вирусный энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, сибирский клещевой тиф, эпидемиологическое районирование, ГИС-технологии, риск.

Корреспондирующий автор: Савельев Дмитрий Александрович, e-mail: saveliyev_da@oniipi.org.

Для цитирования: Савельев Д.А., Блох А.И., Рудаков Н.В. Совершенствование методологических подходов к выбору стратегии и тактики профилактики клещевых трансмиссивных инфекций на основе риск-ориентированной дифференциации территорий на муниципальном уровне. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2025; 2:160–166. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-160-166

Поступила 11.03.2025. Принята к публикации 31.03.2025.

D.A. Saveliev^{1,2}, A.I. Blokh^{1,2}, N.V. Rudakov^{1,2}

Improving Methodological Approaches to Choosing Strategies and Tactics for the Prevention of Tick-Borne Infections Based on Risk-Oriented Differentiation of Territories at the Municipal Level

¹Omsk Research Institute of Natural-Focal Infections, Omsk, Russian Federation;²Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russian Federation

Abstract. The aim of the work was to improve epidemiological surveillance of tick-borne infections through risk-oriented differentiation of territories at the municipal level using new information technologies and GIS technologies. **Materials and methods.** The work used the data of form No. 2 of the federal statistical surveillance for the period of 2000–2023 in the context of municipalities, obtained from 14 constituent entities of the Russian Federation endemic for three main tick-borne infections (tick-borne viral encephalitis, Ixodidae tick-borne borreliosis, Siberian tick-borne typhus). To calculate risk levels based on average long-term morbidity rates, the computer program “Risk territory: calculation and display of risk territories (as regards infectious morbidity) on the map” developed and patented by the authors and the methodology approved by GOST R ISO 16269-7-2004 were used. **Results and discussion.** Differentiation of 412 municipalities in 14 constituent entities of the Russian Federation by the levels of risk for the population to contract three tick-borne infections has been carried out. Average long-term indicators of morbidity rates as regards tick-borne infections were calculated, based on the analysis of which threshold values for five risk levels were determined. Classified choropleth cartograms were constructed using the QGIS v.2.18.12 software. Municipalities with different levels of risk for tick-borne viral encephalitis, Ixodidae tick-borne borreliosis and Siberian tick-borne typhus have been identified in the studied constituent entities of the Russian Federation. The results of the study on differentiation of natural-focal areas by the levels of risk of tick-borne infections at the municipal level will allow specialists from the Rospotrebnadzor and healthcare service to more accurately determine the strategy and tactics of anti-epidemic measures.

Key words: tick-borne viral encephalitis, Ixodidae tick-borne borreliosis, Siberian tick-borne typhus, epidemiological zoning, GIS-technologies, risk.

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. Savelyev, e-mail: savelyev_da@oniipi.org.

Citation: Savelyev D.A., Blokh A.I., Rudakov N.V. Improving Methodological Approaches to Choosing Strategies and Tactics for the Prevention of Tick-Borne Infections Based on Risk-Oriented Differentiation of Territories at the Municipal Level. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:160–166. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-160–166

Received 11.03.2025. *Accepted* 31.03.2025.

Savelyev D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0920-0100>
Blokh A.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0756-2271>

Rudakov N.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9566-9214>

На современном этапе клещевые трансмиссивные инфекции (КТИ) представляют серьезную угрозу здоровью населения Российской Федерации. Это связано прежде всего с тем, что территория страны является обширным ареалом распространения переносчиков данных инфекций – иксодовых клещей [1–3]. По данным официальной статистики Роспотребнадзора, ежегодно в медицинские организации обращается более 500 тыс. человек по поводу присасывания иксодовых клещей, а заболеваемость клещевыми трансмиссивными инфекциями регистрируется в 73 из 89 регионов РФ и составляет за последние 20 лет от 10,2 до 15,5 тыс. случаев в год. Существенный вклад в заболеваемость КТИ вносят регионы Сибирского федерального округа – около трети от общего количества случаев в 2023 г. Основными КТИ, распространенными на территории РФ, являются клещевой вирусный энцефалит (КВЭ), иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) и сибирский клещевой тиф (СКТ) [4].

Одной из основных проблем проведения противоэпидемических мероприятий в очагах КТИ является их затратность. Объем проводимых противоэпидемических мероприятий необходимо оптимизировать, основные дорогостоящие мероприятия должны проводиться на эндемичных территориях высокого риска заражения КТИ [5–8]. При этом данные территории высокого риска должны быть определены на самом максимально точно устанавливаемом уровне по данным официального статистического наблюдения – муниципальном.

Цель исследования – совершенствование эпидемиологического надзора за клещевыми трансмиссивными инфекциями на основе риск-ориентированной дифференциации территорий на муниципальном уровне с использованием новых информационных технологий и ГИС-технологий.

Материалы и методы

Материалом для проведения исследования послужили данные формы № 2 федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» о заболеваемости КВЭ, ИКБ и СКТ на территории 14 регионов Российской Федерации (Курганской, Тюменской областей Уральского федерального округа; Омской, Томской, Новосибирской, Кемеровской, Иркутской областей, Алтайского, Красноярского краев, республик Алтай, Тыва, Хакасия Сибирского федерального округа; Республики Бурятия и Забайкальского

края Дальневосточного федерального округа) за 2000–2023 гг. в разрезе муниципальных образований (МО). Данные регионы выбраны в связи с тем, что имеют высокие показатели заболеваемости КТИ и в большинстве из них встречаются все три изучаемые клещевые инфекции.

Для определения уровней риска сначала рассчитаны среднегодовые показатели заболеваемости КВЭ, ИКБ и СКТ по всем исследуемым территориям. Для их расчета на платформе Python разработана и запатентована программа для ЭВМ «Территория риска: расчет и отображение на карте территорий риска по инфекционной заболеваемости» [9]. Данная программа позволяет анализировать заболеваемость инфекционными болезнями на муниципальном уровне по уровням риска и отображать полученные данные на картах субъектов Российской Федерации. Для проведения анализа в программу вносятся данные по абсолютной заболеваемости инфекциями и численности населения по МО субъектов РФ за определенный промежуток времени. Затем автоматически рассчитываются среднегодовые показатели заболеваемости по всем МО, ранжируются по уровням риска и строятся фоновые картограммы.

На следующем этапе исследования определены показатели, соответствующие различным категориям уровней риска КТИ: низкий, средний, выше среднего, высокий и очень высокий [10]. Сначала на основании методики, утвержденной ГОСТ Р ИСО 16269-7-2004 «Статистическое представление данных. Медиана. Определение точечной оценки и доверительных интервалов», найдена медиана и ее доверительные интервалы. Средним уровнем риска считали интервал между нижней и верхней доверительными границами медианы; низким – уровень заболеваемости меньше нижней границы доверительного интервала. Значения заболеваемости больше верхней границы дополнительно разбиты на три группы: выше среднего, высокий и очень высокий уровни риска [6, 10].

Затем полученные по МО показатели заболеваемости нанесены на электронную карту с помощью программы QGIS v.2.18.12, являющейся открытой геоинформационной системой [11].

Результаты и обсуждение

Рассчитанные показатели уровней риска заболевания КТИ представлены в таблице.

Клещевой вирусный энцефалит. Уровни риска заболевания КВЭ для 14 субъектов РФ отраже-

Уровни риска заболевания клещевыми трансмиссивными инфекциями 14 субъектов Российской Федерации за период 2000–2023 гг. (среднегодовое показатели заболеваемости на 100 тыс. населения)

Risk of tick-borne vector-borne infections in 14 subject of the Russian Federation for the period of 2000–2023 (average incidence rates in 2002–2018, per 100,000 population)

Категория уровня риска Risk category	Клещевой вирусный энцефалит Tick-borne viral encephalitis	Иксодовый клещевой боррелиоз Ixodidae tick-borne borreliosis	Сибирский клещевой тиф Siberian tick-borne typhus
Очень высокий Very high	≥ 14,8	≥ 9,8	≥ 37,8
Высокий High	9,6 – 14,7	7,0 – 9,7	15,2 – 37,7
Выше среднего Above moderate	6,7 – 9,5	4,8 – 6,9	7,7 – 15,1
Средний Moderate	4,5 – 6,6	3,3 – 4,7	2,7 – 7,6
Низкий Low	≤ 4,4	≤ 3,2	≤ 2,6

ны в таблице. Эпидемиологическое районирование территорий 14 субъектов РФ в разрезе муниципальных образований по уровням риска КВЭ представлено на рис. 1.

Следует отметить неравномерное распределение территорий МО по уровням риска. В пределах одного субъекта РФ находятся МО со всеми уровнями риска заболевания КВЭ – от нулевого до очень высокого.

Исследованными субъектами РФ с наибольшим количеством МО с высоким и очень высоким уровнями риска заболевания КВЭ являются Республика

Алтай (9 из 11 МО – 90,9 %), Красноярский край (32 из 45 МО – 71,1 %), Томская область (12 из 17 МО – 70,6 %).

Наиболее благоприятная эпидемическая обстановка по КВЭ – в Омской области (29 из 33 МО низкого риска и отсутствия заболеваемости – 87,8 %), Алтайском крае (48 из 60 МО – 80,0 %), Забайкальском крае (22 из 32 МО – 68,7 %).

Анализируя полученную карту, необходимо также отметить мозаичность в распределении заболеваемости: на карте определяются МО со значи-

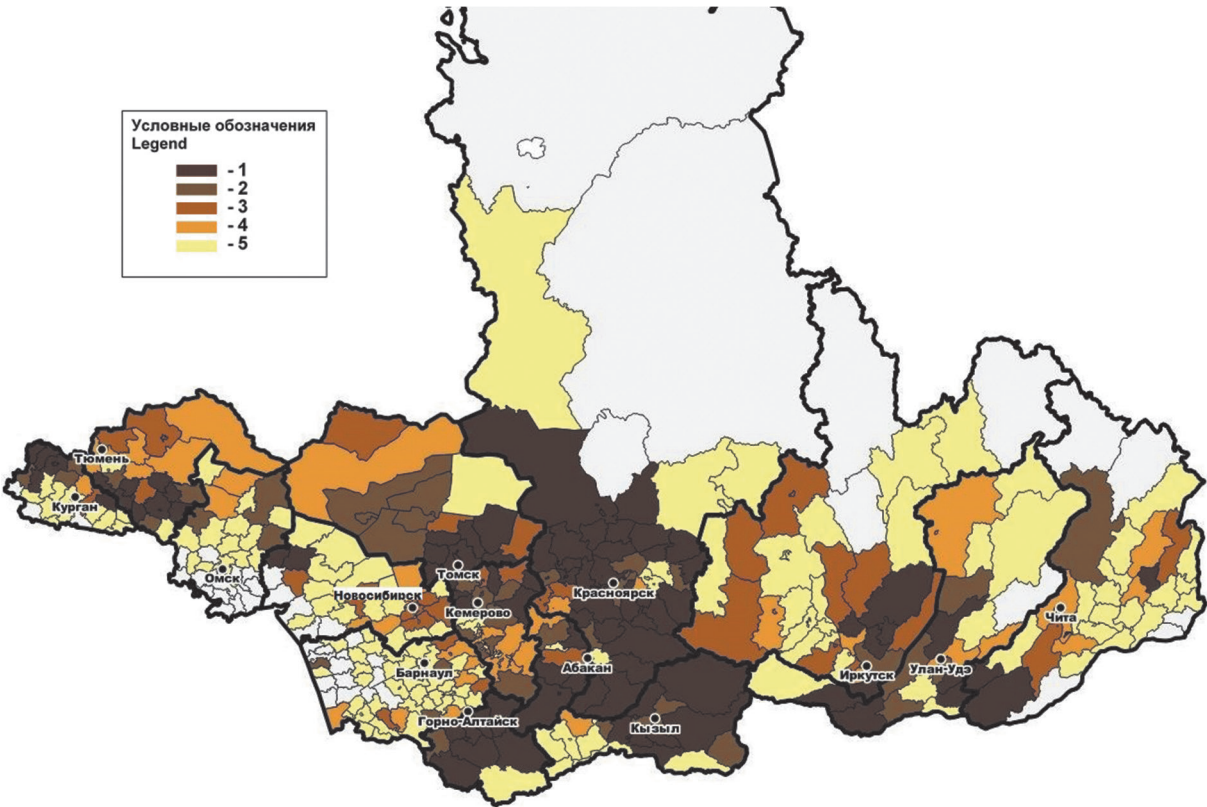


Рис. 1. Эпидемиологическое районирование территорий 14 субъектов Российской Федерации по уровням риска заболевания клещевым вирусным энцефалитом за 2000–2023 гг.

1 – очень высокий уровень риска; 2 – высокий; 3 – выше среднего; 4 – средний; 5 – низкий

Fig. 1. Epidemiological zoning of the territories of 14 constituent entities of the Russian Federation according to the risk levels of tick-borne viral encephalitis for 2000–2023:

1 – very high risk level; 2 – high; 3 – above moderate; 4 – moderate; 5 – low

тельно отличающимися от соседних районов уровнями риска. Например, в Алтайском крае Табунский муниципальный район имеет высокий уровень риска заболевания клещевым энцефалитом – 14,4 на 100 тыс. населения, в отличие от окружающих его районов с нулевыми показателями заболеваемости. А в Красноярском крае на фоне 70 % МО с очень высоким уровнем риска выделяются три муниципальных образования с очень низкими показателями – Рыбинский (2,08), Минусинский (3,43), Канский (4,03). Для определения причин данного феномена необходимы дополнительные исследования.

Иксодовый клещевой боррелиоз. Уровни риска заболевания ИКБ для 14 субъектов РФ отражены в таблице. Эпидемиологическое районирование территорий 14 субъектов РФ в разрезе муниципальных образований по уровням риска заболевания ИКБ представлено на рис. 2.

Исследованными субъектами РФ с наибольшим количеством МО с высоким и очень высоким уровнями риска заболевания ИКБ являются Томская область (14 из 17 МО – 82,4 %), Республика Алтай (7 из 11 МО – 63,6 %), Красноярский край (27 из 45 МО – 60,0 %). Наиболее благоприятная эпидемическая обстановка – в Омской области (30 из 33 МО низкого риска и отсутствия заболеваемости – 87,8 %), Забайкальском крае (22 из 32 МО – 68,8 %), Республике Бурятия (13 из 22 МО – 59,1 %).

Так же, как и в случае с КВЭ, необходимо отметить, что на карте определяются МО со значительно отличающимися от соседних уровнями риска. Например, в Алтайском крае Табунский район имеет высокий уровень риска заболевания ИКБ – 7,82 на 100 тыс. населения, в отличие от окружающих его районов с нулевыми показателями заболеваемости, что также требует дополнительного детального изучения.

Сибирский клещевой тиф. Уровни риска заболевания СКТ для 14 субъектов РФ отражены в таблице. Эпидемиологическое районирование территорий 14 субъектов РФ в разрезе муниципальных образований по уровням риска СКТ представлено на рис. 3.

Из исследованных субъектов РФ с наибольшим количеством МО с высоким и очень высоким уровнями риска заболевания СКТ безусловными лидерами не только по Сибирскому федеральному округу, но и по всей России, являются Республика Алтай (9 из 11 МО – 81,8 %) и Алтайский край (48 из 60 МО – 80,0 %).

Больше половины исследованных субъектов РФ имеют благополучную эпидемическую обстановку по СКТ с низким уровнем риска или отсутствием заболеваемости (Кемеровская, Тюменская, Курганская, Омская, Томская области, Забайкальский край, Республика Бурятия). Однако следует учитывать, что в настоящее время диагностика данной инфек-

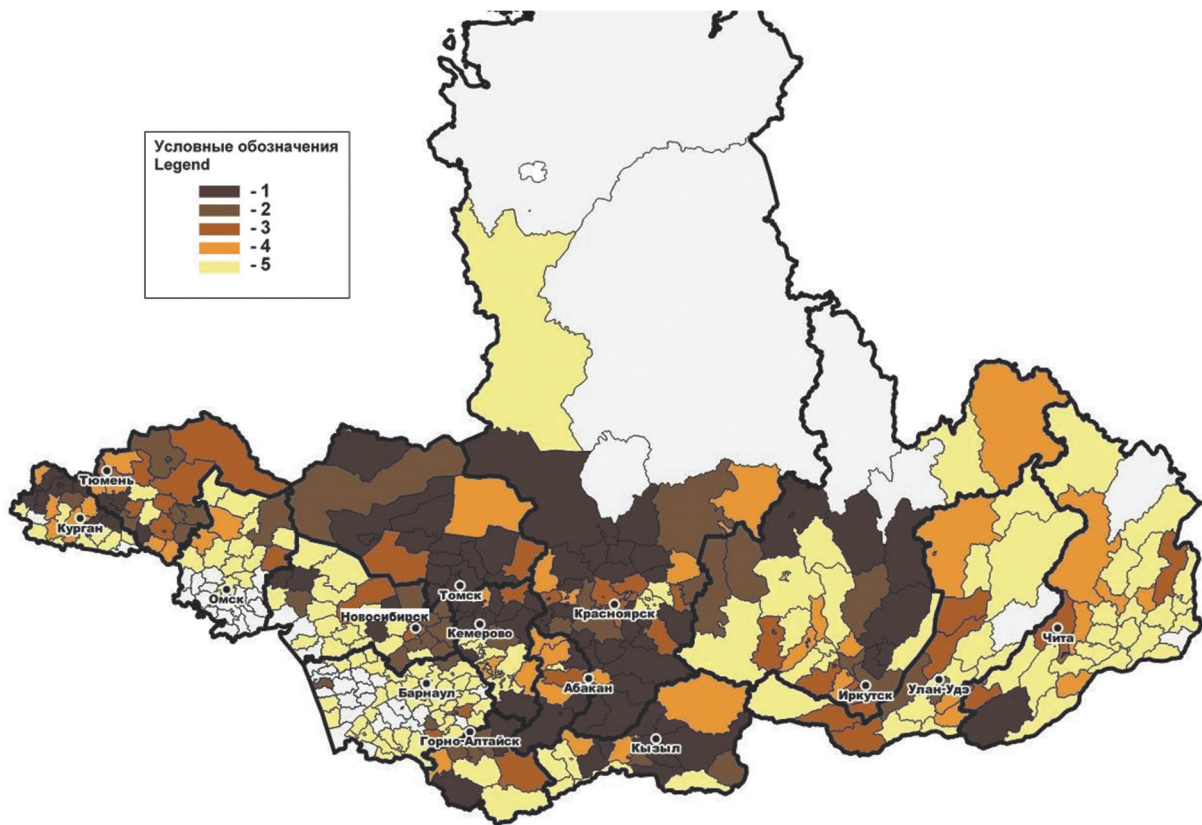


Рис. 2. Эпидемиологическое районирование территорий 14 субъектов Российской Федерации по уровням риска заболевания иксодовым клещевым боррелиозом за 2000–2023 гг.:

1 – очень высокий уровень риска; 2 – высокий; 3 – выше среднего; 4 – средний; 5 – низкий

Fig. 2. Epidemiological zoning of the territories of 14 constituent entities of the Russian Federation according to the risk levels of Ixodidae tick-borne borreliosis for 2000–2023:

1 – very high risk level; 2 – high; 3 – above moderate; 4 – moderate; 5 – low

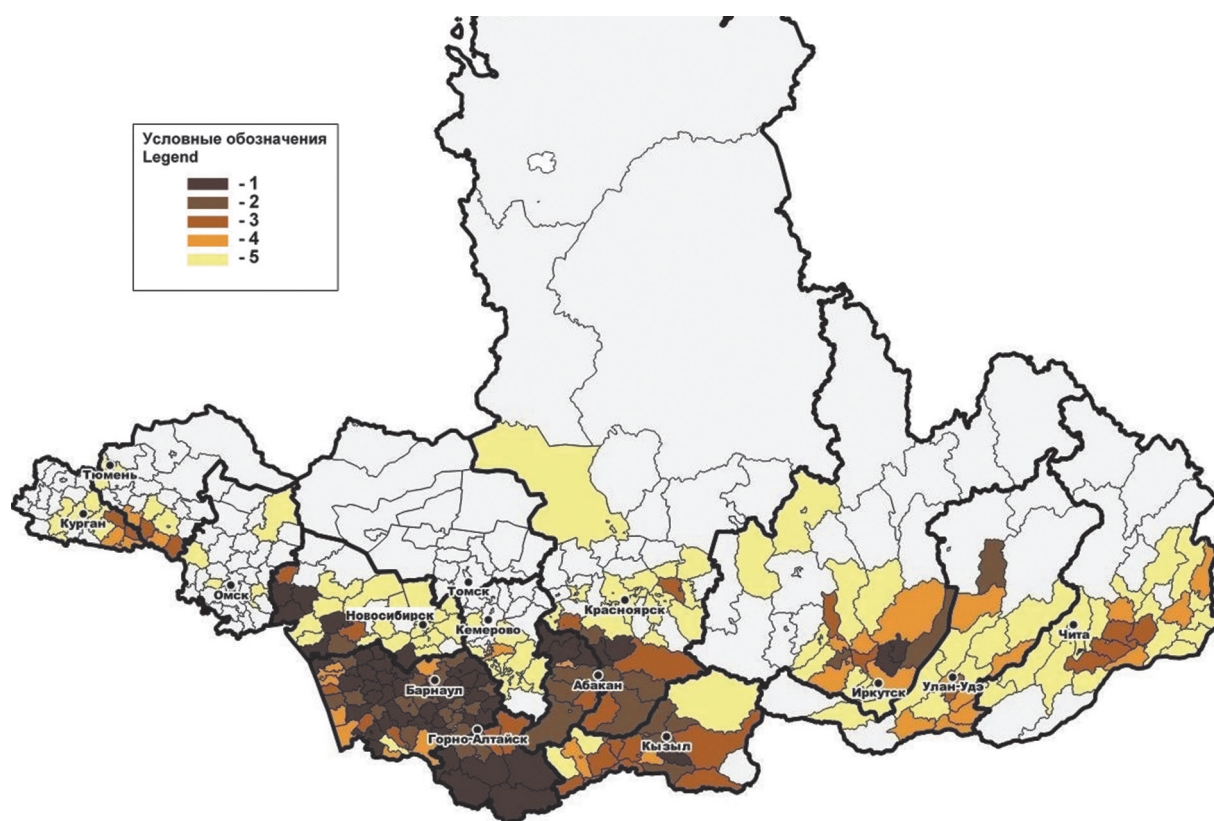


Рис. 3. Эпидемиологическое районирование территорий 14 субъектов Российской Федерации по уровням риска заболевания сибирским клещевым тифом за 2000–2023 гг.:

1 – очень высокий уровень риска; 2 – высокий; 3 – выше среднего; 4 – средний; 5 – низкий

Fig. 3. Epidemiological zoning of the territories of 14 entities of the Russian Federation according to the risk levels of Siberian tick-borne typhus for the period of 2000–2023:

1 – very high risk level; 2 – high; 3 – above average; 4 – average; 5 – low

ции основывается в основном на клинических проявлениях из-за дефицита сертифицированных тест-систем для проведения лабораторной диагностики [6, 12]. При организации лабораторной диагностики на всех эндемичных территориях показатели заболеваемости могут значительно возрасти.

Результаты проведенного исследования позволят специалистам Роспотребнадзора точнее определять стратегию и тактику дорогостоящих противоэпидемических мероприятий на территориях МО, особенно имеющих высокий и очень высокий риск заражения КТИ, а населению, проживающему или посещающему данные территории, – принять дополнительные меры по защите от нападения переносчиков.

Для МО высокого и очень высокого риска заражения КВЭ необходимы массовая вакцинация всего местного населения, в том числе детского, а также акарицидные обработки природных очагов [1, 13, 14]. Для МО высокого и очень высокого риска заражения ИКБ необходимо широкое применение антибиотикопрофилактики после присасывания клеща [2, 6]. На территориях данных МО должна быть организована работа лабораторий для экстренной индикации КТИ в снятых с населения клещах на базах учреждений здравоохранения и Роспотребнадзора [15–17].

Необходимо проводить санитарно-разъяснительную работу с людьми, прибывающими на эти территории из благополучных муниципальных образований, в том числе осуществлять меры по их защите (например, вакцинацию против КВЭ) [6, 13].

Для МО среднего и низкого риска заражения КТИ противоэпидемические мероприятия могут быть менее затратны и включать в себя: массовую вакцинацию против КВЭ детей и лиц, посещающих природные очаги, локальные противоклещевые обработки мест размещения оздоровительных учреждений, мест массового отдыха, а также проведение санитарно-разъяснительной работы с населением о мерах индивидуальной защиты от нападения переносчиков клещевого энцефалита [6, 14, 18].

Таким образом, дифференциация территорий муниципальных образований субъектов РФ по уровням риска заболевания КТИ с использованием новых информационных технологий позволяет конкретизировать стратегию, тактику и объемы противоэпидемических и профилактических мероприятий, а также оптимизировать расходы на их проведение.

Внедрение новых информационных технологий даст возможность специалистам Роспотребнадзора и здравоохранения значительно сократить время эпидемиологического анализа заболеваемости КТИ на

своих территориях, а также визуализировать распространённость и активность природных очагов КТИ. Процесс дифференциации должен быть динамическим и подвергаться регулярной корректировке.

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. 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. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; (1):48–58. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-48-58.
2. Рудакова С.А., Теслова О.Е., Муталинова Н.Е., Пенёвская Н.А., Блох А.И., Рудаков Н.В., Савельев Д.А., Кузьменко Ю.Ф., Транквилевский Д.В. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2013–2022 гг. и прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; (2):75–87. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-75-87.
3. Пенёвская Н.А., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н., Блох А.И., Транквилевский Д.В., Савельев Д.А., Штрек С.В., Санников А.В. Обзор эпидемиологической ситуации по клещевым риккетсиозам в 2022 г. в Российской Федерации в сравнении с 2013–2021 гг., прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; (2):35–48. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-35-48.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2024. 364 с.
5. Пенёвская Н.А. Методологические подходы к фармакоэкономическому обоснованию стратегии вакцинации групп высокого риска на территориях, эндемичных по клещевому энцефалиту. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013; (1):65–8.
6. Рудаков Н.В., Пенёвская Н.А., Савельев Д.А., Рудакова С.А., Штрек С.В., Андаев Е.И., Балахонов С.В. Дифференциация эндемичных территорий по уровням заболеваемости клещевыми трансмиссивными инфекциями как основа выбора стратегии и тактики профилактики. *Здоровье населения и среда обитания*. 2019; (12):56–61. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-321-12-56-61.
7. Коренберг Э.И. Пути совершенствования эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; (6):18–29.
8. Янович Е.Г., Москвитина Э.А. Эпидемиологические риски: значение при районировании административных территорий и в активизации эпидемического процесса при инфекционных болезнях. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019; 18(6):81–9. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-81-89.
9. Савельев Д.А., Блох А.И. Программа для ЭВМ «Территория риска: расчет и отображение на карте территорий риска по инфекционной заболеваемости». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024682068 от 17.09.2024.
10. Колпак С.Л., Яковлев А.А. О методологии оценки эпидемиологической ситуации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20(4):34–9.
11. Кравченко Е.И., Блох А.И., Пасечник О.А. Возможности применения геоинформационных технологий в эпидемиологическом надзоре за COVID-19 на региональном уровне. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2024; 23(1):33–40. DOI: 10.31631/2073-3046-2024-23-1-33-40.
12. Рудаков Н.В., Самойленко И.Е., Решетникова Т.А. Проблемы лабораторной диагностики риккетсиозов группы клещевой пятнистой лихорадки в России. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; (1):50–2.
13. Ястребов В.К., Хазова Т.Г. Оптимизация системы эпидемиологического надзора и профилактики клещевого вирусного энцефалита. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012; (1):19–24.
14. Коренберг Э.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013; (5):7–17.

15. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: этиология, эпидемиология и стратегия профилактики. *TERRA MEDICA*. 2010; (2):13–21.

16. Козлова И.В., Злобин В.И., Верховина М.М., Лисак О.В., Сунцова О.В., Бадуева Л.Б., Дорошенко Е.К., Демина Т.В., Горина М.О. Критерии риска инфицирования лиц, укушенных клещами, и обоснование подходов к экстренной профилактике клещевого энцефалита и боррелиоза, основанной на результатах определения возбудителей. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2007; (S3):106–11.

17. Рудакова С.А., Коломеец А.Н., Самойленко И.Е., Кузьминов А.М., Рудаков Н.В. Экспресс-индикация трансмиссивных патогенов как основа дифференцированного подхода к профилактике инфекций, передающихся иксодовыми клещами. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2007; (4):116–9.

18. Семериков В.В., Сумливая О.Н., Воробьева Н.Н., Николенко В.В., Окишев М.А., Неболсина А.П. Приоритетные направления неспецифической профилактики клещевых инфекций. *Пермский медицинский журнал*. 2021; 38(5):137–45. DOI: 10.17816/pmj385137-145.

References

1. Nikitin A.Ya., Andaev E.I., Tolmacheva M.I., Zarva I.D., Bondaryuk A.N., Yatsenko 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. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-48-58.
2. Rudakova S.A., Teslova O.E., Mutalino N.E., Pen'evskaya N.A., Blokh A.I., Rudakov N.V., Savel'ev D.A., Kuz'menko Yu.F., Trankvilevsky D.V. [Review of the epidemiological situation on ixodic tick-borne borrelioses in the Russian Federation in 2013–2022 and forecast for 2023]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; (2):75–87. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-75-87.
3. Pen'evskaya N.A., Rudakov N.V., Shpynov S.N., Blokh A.I., Trankvilevsky D.V., Savel'ev D.A., Shtrek S.V., Sannikov A.V. [Review of epidemiological situation on tick-borne rickettsioses in the Russian Federation in 2022 as compared to 2013–2021, forecast for 2023]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; (2):35–48. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-35-48.
4. [On the State of Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2023: State Report]. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumers' Rights Protection and Human Wellbeing; 2024. 364 p.
5. Pen'evskaya N.A. [Methodological approaches to pharmacoeconomic feasibility assessment of vaccination strategy for high-risk contingents in areas endemic for tick-borne encephalitis]. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2013; (1):65–8.
6. Rudakov N.V., Pen'evskaya N.A., Saveliev D.A., Rudakova S.A., Shtrek C.V., Andaev E.I., Balakhonov S.V. [Differentiation of endemic areas by incidence rates of tick-borne infectious diseases as the basis for choosing prevention strategy and tactics]. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya [Public Health and Life Environment]*. 2019; (12):56–61. DOI: 10.35627/2219-5238/2019-321-12-56-61.
7. Korenberg E.I. [Ways to improve epidemiological surveillance of natural-focal infections]. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2016; (6):18–29.
8. Yanovich E.G., Moskvitina E.A. [Epidemiological risks: importance when zoning administrative territories and activating the epidemic process during infectious diseases]. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2019; 18(6):81–9. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-6-81-89.
9. Saveliev D.A., Blokh A.I. [The computer program "Risk territory: calculation and mapping of risk territories by infectious morbidity"]. Certificate of State Registration of the computer program No. 2024682068 dated 17 Sept 2024.
10. Kolpakov S.L., Yakovlev A.A. [About the methodology of assessment of the epidemiological situation]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni [Epidemiology and Infectious Diseases]*. 2015; 20(4):34–9.
11. Kravchenko E.I., Blokh A.I., Pasechnik O.A. [Possibilities of using geo-information technologies in epidemiological surveillance of COVID-19 infection at the regional level]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni [Epidemiology and Infectious Diseases]*. 2024; 23(1):33–40. DOI: 10.31631/2073-3046-2024-23-1-33-40.
12. Rudakov N.V., Samoilenko I.E., Reshetnikova T.A. [The problems of laboratory diagnostics of rickettsiosis of tick-borne spotted fever group in Russia]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2015; (1):50–2.

13. Yastrebov V.K., Khazova T.G. [Optimization of the system of epidemiological surveillance and prevention of the tick-borne viral encephalitis]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2012; (1):19–24.
14. Korenberg E.I. [Infections transmitted by ticks in the forest area and the strategy of prevention: changing of priorities]. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2013; (5):7–17.
15. Zlobin V.I. [Tick-borne encephalitis in the Russian Federation: etiology, epidemiology and prevention strategy]. *TERRA MEDICA*. 2010; (2):13–21.
16. Kozlova I.V., Zlobin V.I., Verkhovina M.M., Lisak O.V., Suntsova O.V., Badueva L.B., Doroshchenko E.K., Demina T.V., Gorina M.O. [Criteria of risk of infection in tick-bitten people and substantiation of approaches to emergency prophylactics of tick-borne encephalitis and borreliosis based on the results of agent identification]. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo Nauchnogo Tsentra Sibirskogo Otdeleniya Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk [Russian Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2007; (S3):106–11.
17. Rudakova S.A., Kolomeets A.N., Samoilenko I.E., Kuz'minov A.M., Rudakov N.V. [Express-detection of vector-borne pathogens as the basis of differential approach to prophylaxis of Ixodidae tick-borne infections]. *Byulleten' Sibirskogo Otdeleniya Rossijskoj Akademii Meditsinskikh Nauk [Russian Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]*. 2007; (4):116–9.
18. Semerikov V.V., Sumlivaya O.N., Vorobyeva N.N., Nikolenko V.V., Okishev M.A., Nebolsina A.P. [Priority areas for non-specific prevention of tick-borne infections]. *Permskij Meditsinskij Zhurnal [Perm Medical Journal]*. 2021; 38(5):137–45. DOI: 10.17816/pmj385137-145.

Authors:

Saveliev D.A., Blokh A.I., Rudakov N.V. Omsk Research Institute of Natural-Focal Infections; 7, Mira Avenue, Omsk, 644080, Russian Federation; e-mail: mail@oniipi.org. Omsk State Medical University; 12, Lenina St., Omsk, 644099, Russian Federation; e-mail: rector@omsk-osma.ru

Об авторах:

Савельев Д.А., Блох А.И., Рудаков Н.В. Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций; Российская Федерация, 644080, Омск, пр-т Мира, 7; e-mail: mail@oniipi.org. Омский государственный медицинский университет; Российская Федерация, 644099, Омск, ул. Ленина, 12; e-mail: rector@omsk-osma.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-167-175

УДК 579:616.932

Д.А. Сергутин, Н.А. Плеханов, Н.Б. Челдышова, А.В. Осин, Е.Ю. Щелканова, А.В. Федоров,
Я.М. Краснов, С.П. Заднова

Изучение устойчивости нетоксигенных штаммов *Vibrio cholerae* O1 биовара Эль Тор, с разной структурой антифаговых систем, к литическому действию холерного диагностического бактериофага эльтор

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

Цель работы – изучить присутствие антифаговых систем в геноме нетоксигенных штаммов *Vibrio cholerae* O1 биовара Эль Тор и определить устойчивость штаммов с разной структурой данных систем к холерному диагностическому бактериофагу эльтор. **Материалы и методы.** В работе использовали 126 нетоксигенных (*ctxA-tcpA*⁺ и *ctxA-tcpA*⁻) штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор, выделенных на территории Российской Федерации и сопредельных стран из внешней среды и от больных острыми кишечными инфекциями с 1972 по 2018 г. Секвенирование проводили на платформе MGI DNBSEQ-G50. Для биоинформационного анализа использовали программы fastp v0.23, unicycler v0.4.7, Blast 2.16.0 и MEGA X. Взаимодействие холерного диагностического бактериофага эльтор с поверхностью бактерий исследовали методом атомно-силовой микроскопии. **Результаты и обсуждение.** В геноме изученных штаммов не выявлены фагоиндуцируемые острова PLE и BREX-системы. В то же время 75 % *ctxA-tcpA*⁺ штаммов содержат гены рестрикции-модификации I типа, у *ctxA-tcpA*⁻ штаммов данные гены не обнаружены. Гены CBASS-системы присутствуют у единичных штаммов обеих групп. Установлено наличие системы CRISPR-Cas I типа в геноме 36 (33 %) *ctxA-tcpA*⁻ штаммов, выделенных в разных регионах нашей страны. При этом 78 % штаммов, содержащих данную систему, резистентны к холерному диагностическому бактериофагу эльтор. Таким образом, установлена гетерогенность изученных нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор по наличию антифаговых систем, что расширяет сведения об их генетической организации. Нетоксигенные *ctxAB-tcpA*⁻ штаммы *V. cholerae* O1 Эль Тор более устойчивы к литическому действию холерного диагностического бактериофага эльтор, чем *ctxAB-tcpA*⁺. Одной из причин их резистентности может быть присутствие системы CRISPR-Cas I типа.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, нетоксигенные штаммы, гены антифаговых систем, система CRISPR-Cas I типа, устойчивость к бактериофагу эльтор.

Корреспондирующий автор: Сергутин Данил Александрович, e-mail: rusrap@microbe.ru.

Для цитирования: Сергутин Д.А., Плеханов Н.А., Челдышова Н.Б., Осин А.В., Щелканова Е.Ю., Федоров А.В., Краснов Я.М., Заднова С.П. Изучение устойчивости нетоксигенных штаммов *Vibrio cholerae* O1 биовара Эль Тор, с разной структурой антифаговых систем, к литическому действию холерного диагностического бактериофага эльтор. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 2:167–175. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-167-175
Поступила 26.03.2025. Принята к публикации 04.05.2025.

D.A. Sergutin, N.A. Plekhanov, N.B. Cheldyshova, A.V. Osin, E.Yu. Shchelkanova, A.V. Fedorov,
Ya.M. Krasnov, S.P. Zadnova

Assessment of Resistance to Lytic Effect of Diagnostic Cholera Bacteriophage El Tor in Non-Toxigenic *Vibrio cholerae* O1 Biovar El Tor Strains with Different Structure of Anti-Phage Systems

Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

Abstract. The aim of the work was to study the presence of anti-phage systems in the genome of non-toxigenic *Vibrio cholerae* O1 biovar El Tor strains and to determine the resistance of strains with different structures of these systems to the cholera diagnostic bacteriophage El Tor. **Materials and methods.** The work used 126 non-toxigenic (*ctxA-tcpA*⁺ and *ctxA-tcpA*⁻) strains of *V. cholerae* O1 El Tor, isolated from the external environment and from patients with acute intestinal infections in the territory of the Russian Federation and neighboring countries between 1972 and 2018. Sequencing was performed on the MGI DNBSEQ-G50 platform. The following programs were used for bioinformatics analysis: fastp v0.23, unicycler v0.4.7, Blast 2.16.0 and MEGA X. The interaction of the cholera diagnostic bacteriophage El Tor with the surface of bacteria was studied using atomic force microscopy. **Results and discussion.** Phage-induced PLE islands and BREX systems were not detected in the genome of the studied strains. At the same time, 75 % of *ctxA-tcpA*⁺ strains contain type I restriction-modification genes, while those genes were not detected in *ctxA-tcpA*⁻ strains. The CBASS-system genes are present in single strains of both groups. The presence of type I CRISPR-Cas system was established in the genome of 36 (33 %) *ctxA-tcpA*⁻ strains isolated in different regions of our country. Moreover, 78 % of strains containing this system are resistant to the cholera diagnostic bacteriophage El Tor. Thus, heterogeneity of the studied non-toxigenic strains of *V. cholerae* O1 El Tor in regard to the presence of anti-phage systems has been established, which expands the knowledge on their genetic organization. Non-toxigenic *ctxAB-tcpA*⁻ strains of *V. cholerae* O1 El Tor are more resistant to the lytic action of the diagnostic cholera bacteriophage El Tor than *ctxAB-tcpA*⁺ strains. One of the reasons for such resistance may be the presence of the type I CRISPR-Cas system.

Key words: *Vibrio cholerae*, non-toxigenic strains, genes of anti-phage systems, type I CRISPR-Cas system, resistance to bacteriophage El Tor.

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 P.S. Erokhin, the employee of the Laboratory of diagnostic technologies at the FSSI "Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe" of the Rosпотребнадзор, for conducting atomic force microscopy.

Corresponding author: Danil A. Sergutin, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Sergutin D.A., Plekhanov N.A., Cheldyshova N.B., Osin A.V., Shchelkanova E.Yu., Fedorov A.V., Krasnov Ya.M., Zadnova S.P. Assessment of Resistance to Lytic Effect of Diagnostic Cholera Bacteriophage El Tor in Non-Toxigenic *Vibrio cholerae* O1 Biovar El Tor Strains with Different Structure of Anti-Phage Systems. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:167–175. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-167-175

Received 26.03.2025. Accepted 04.05.2025.

Sergutin D.A., ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7525-9682>
Plekhanov N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2355-7018>
Cheldyshova N.B., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5759-3765>
Osin A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5308-0022>

Shchelkanova E.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0672-8820>
Fedorov A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7190-4427>
Krasnov Ya.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4909-2394>
Zadnova S.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4366-0562>

Холера – особо опасная инфекционная болезнь, вызываемая в настоящее время токсигенными геновариантами *Vibrio cholerae* O1 серогруппы биовара Эль Тор. Данные штаммы продуцируют основные факторы вирулентности – холерный токсин и токсин-корегулируемые пили адгезии, кодируемые соответственно генами *ctxAB* и *tcpA-F* [1]. Геноварианты из эндемичных по холере стран периодически завозятся на территорию Российской Федерации. В то же время ежегодно из водных объектов нашей страны изолируются нетоксигенные штаммы *V. cholerae* O1 Эль Тор, лишенные генов *ctxAB* (*ctxAB*⁻). Изредка регистрируются изоляты, содержащие ген *tcpA* (*ctxAB*⁻*tcpA*⁺). Нетоксигенные штаммы не способны вызывать холеру, но могут быть причиной единичных и групповых случаев острых кишечных инфекций (ОКИ). Показано, что нетоксигенные штаммы длительное время выживают в объектах окружающей среды на территории РФ, образуя клональные комплексы, а также завозятся из эндемичных по холере стран. Генетическая структура и механизмы их многолетнего сохранения в открытых водоемах активно изучаются [2–7]. При проведении анализа нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор установлена их высокая резистентность к литическому действию холерного диагностического бактериофага эльтор, используемого для определения биовара. Показано, что в отдельные годы число устойчивых изолятов достигало 83 % [3, 4]. Обнаружение большего количества нетоксигенных штаммов, устойчивых к холерному диагностическому бактериофагу эльтор, способствовало формированию направления по поиску новых рас бактериофагов для создания диагностических препаратов [8, 9]. При этом причины резистентности нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор к данному бактериофагу не установлены.

Необходимо отметить, что, обитая в воде открытых водоемов, нетоксигенные вибрионы подвергаются атаке различных бактериофагов (фагов), также присутствующих в данной среде. Показано, что холерные фаги являются важным фактором, способствующим генетическому разнообразию штаммов *V. cholerae* [10]. Совместное существование холерных вибрионов и фагов и необходимость обоих выживать способствуют эволюции как холерного вибриона, так и фагов [10, 11]. Бактерии используют разные

механизмы защиты от фагов, а фаги, в свою очередь, очень быстро развивают устойчивость ко многим бактериальным антифаговым системам. Показано, что гены, кодирующие устойчивость к фагам, могут составлять более 10 % бактериального генома [12]. Холерные вибрионы имеют в своем арсенале механизмы, направленные на все этапы фаговой инфекции: изменение рецепторов на поверхности клеток, синтез дополнительного экзополисахаридного слоя, приобретение антифаговых систем, уничтожающих генетический материал проникшего в клетку фага (рестрикция-модификация (PM), CRISPR-Cas) или блокирующих процесс формирования частиц фага (острова PLE, BREX-системы, абортинная инфекция – Abi) [13]. У *V. cholerae* O1 Эль Тор система PM I типа (*vcI764* – *vcI769*) расположена на острове патогенности VPI-2 и включает эндонуклеазу рестрикции (*vcI765*), которая фрагментирует ДНК, а также метилтрансферазу (*vcI769*), модифицирующую собственную ДНК бактерий для предотвращения неизбежного действия эндонуклеазы [14]. Системы CRISPR-Cas состоят из кластеризованных регулярно расположенных коротких палиндромных повторов (Clustered regularly interspaced short palindromic repeats – CRISPR), спейсеров и генов *cas*, кодирующих белки-нуклеазы. Системы CRISPR-Cas обеспечивают иммунитет к заражению фагами посредством приобретения генетического материала ранее проникавших фагов (спейсеры) [13, 15]. Самым распространенным на эндемичной территории холерным фагом является ICP1, для защиты от которого штаммы *V. cholerae* O1 Эль Тор используют приобретенные в результате генетического переноса фагоиндуцируемые острова PLE (Phage inducible chromosomal island-like elements) [16]. Ранее выявлено, что указанные мобильные генетические элементы присутствуют в токсигенных штаммах *V. cholerae* O1 Эль Тор, занесенных и выделенных на территории РФ [11, 17, 18]. При проникновении в клетки холерного вибриона фага ICP1 происходит вырезание PLE-элемента из хромосомы и формирование фаговых частиц, содержащих геном PLE. В итоге зараженные фагом ICP1 холерные вибрионы лизируются и погибают, но популяция сохраняется [19, 20]. Действие недавно обнаруженной системы BREX (Bacteriophage exclusion), придающей устой-

чивость к широкому кругу вирулентных и умеренных фагов, основано на блокировании репликации ДНК фага по не изученному до конца механизму. Данная система обнаружена в геноме токсигенных штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор в составе ICE SXT-элементов. ICE SXT-элементы имеют мозаичную структуру и состоят из основных генов, необходимых для его регуляции и передачи при конъюгативном переносе, а также дополнительных, которые сгруппированы в пяти вариабельных областях или «горячих точках» интеграции (hotspot). Гены, обеспечивающие устойчивость патогена одновременно к нескольким антибиотикам, расположены в третьей «горячей точке», а гены, необходимые для резистентности к фагам, выявлены в пятой (hotspot 5) [21, 22]. Abi-инфекция – одна из стратегий защиты, в которой инфицированные фагом бактерии самоуничтожаются, что способствует сохранению других клеток в популяции. У *V. cholerae* O1 Эль Тор Abi-инфекция происходит с использованием системы CBASS (Cyclic oligonucleotide based anti-phage signaling system), расположенной на острове пандемичности VSP-I. Данная система включает оперон из четырех генов (*dncV*, *capV*, *cap2*, *cap3*), среди которых *dncV* (*vc0179*) кодирует синтазу, которая при попадании фага в клетку запускает биосинтез сигнальных молекул – циклических олигонуклеотидов (сGAMP). Продуцируемые сGAMP активируют транскрипцию гена *capV* (*vc0178*), ответственного за биосинтез фосфолипазы, вызывающей лизис инфицированных фагом клеток. Гены *cap2* (*vc0180*) и *cap3* (*vc0181*) кодируют белки, соответственно активирующие и репрессирующие продукцию DncV и синтез сGAMP [13, 23]. Несмотря на обнаружение у холерного вибриона значительного количества антифаговых систем, их присутствие в геноме нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор, выделенных на территории РФ и сопредельных стран, не изучено, а также не установлена роль в защите от фагов.

Цель работы – изучить присутствие антифаговых систем в геноме нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1 биовара Эль Тор и определить устойчивость штаммов с разной структурой данных систем к холерному диагностическому бактериофагу эльтор.

Материалы и методы

В работе использовано 126 нетоксигенных (12 *ctxA-tcpA*⁺ и 114 *ctxA-tcpA*⁻) штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор, выделенных на территории РФ и сопредельных стран (Украина, Туркменистан) из внешней среды и от больных ОКИ с 1972 по 2018 г. Штаммы хранятся в Государственной коллекции патогенных бактерий ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора в лиофилизированном состоянии. Культивирование бактерий осуществляли на агаре Хоттингера (pH 7,6) и LB-бульоне (pH 7,6).

Секвенирование ДНК штаммов проводили на платформе MGI DNBSEQ-G50 (MGI Tech Co., Ltd, Китай). Библиотеки готовили с использованием наборов реагентов DNBSEQ-G50RS FCLPE150 и MGI EasyFastPCR-FREEFS Library PrepSet (MGI Tech Co., Ltd, Китай) по стандартному протоколу. Контроль качества полученных прочтений осуществляли с применением программы fastp v0.23, сборку контигов – с помощью unicycler v0.4.7. Для биоинформационного анализа использовали алгоритм Blast 2.16.0 (<http://blast.ncbi>) и программу MEGA X (или BioEdit v7.0.9.0). Сопоставление нуклеотидных последовательностей генов проводили относительно генома референсного штамма *V. cholerae* N16961 O1 биовара Эль Тор.

Для изучения чувствительности штаммов к холерному диагностическому бактериофагу эльтор (ХДБЭ) использовали коммерческий набор «Бактериофаги диагностические холерные классический и эльтор, лиофилизат для диагностических целей» (Российский противочумный институт «Микроб», Россия). Для работы лиофилизированный бактериофаг эльтор разводили согласно инструкции до концентрации 10⁻³, что соответствовало его диагностическому рабочему титру (ДРТ), который используется для определения биовара штаммов.

Изучение взаимодействия ХДБЭ со штаммами *V. cholerae* O1 Эль Тор методом атомно-силовой микроскопии (АСМ) выполняли по ранее описанной методике [24]. К 1 мл ночной бульонной культуры *V. cholerae* прибавляли 200 мкл бактериофага эльтор в разведении 10⁻³. Через равные промежутки времени (30, 60, 120 мин) отбирали 100 мкл образца и добавляли глутаровый альдегид (Appllichem, Германия) до конечной концентрации 2,5 %, выдерживали в течение 2 ч при температуре 4 °С. Затем пробы центрифугировали в течение 20 мин при 6000 об/мин с использованием центрифуги MR23i (Thermo Scientific, США). Надосадочную жидкость удаляли, осадок осторожно ресуспендировали в 100 мкл биодистиллированной воды. Суспензию объемом 4 мкл наносили на покровные стекла размером 18×18 мм и высушивали на воздухе. Исследования проводили на атомно-силовом микроскопе SolverP47-PRO (НТ-МДТ, Россия) прерывисто-контактным способом (метод рассогласования) с использованием кремниевых кантилеверов, напыленных золотом NSG01 (НТ-МДТ, Россия). Резонансная частота кантилевера составляла 120 кГц, константа жесткости – 5,5 Н/м. Обработка изображений выполнялась с использованием программы Image Analysis (НТ-МДТ, Россия).

Результаты и обсуждение

Анализ наличия и структуры генов антифаговых систем. При изучении нуклеотидных последовательностей полных геномов 12 *ctxAB-tcpA*⁺ и 18 *ctxAB-tcpA*⁻ штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор, представленных в базе данных NCBI GenBank, фагоинду-

цируемые острова PLE не обнаружены. В результате отсутствия в данных штаммах ICE SXT-элементов не выявлены также и гены BREX-систем. При изучении генов системы рестрикции-модификации I типа (*vc1765*, *vc1769*) среди *ctxAB-tcpA*⁺ штаммов выявлено 9 изолятов (75 %), структура указанных генов которых соответствовала референс-штамму *V. cholerae* N16961 O1 Эль Тор. У *ctxAB-tcpA*⁻ штаммов гены системы РМ I типа отсутствовали. В геноме большинства штаммов не установлено наличия CBASS-системы. Исключение составил штамм *V. cholerae* 56 (*ctxAB-tcpA*⁺), у которого присутствовали гены *dncV*, *capV*, соответствующие по структуре данным генам референс-штамма *V. cholerae* N16961 O1 Эль Тор. У трех *ctxAB-tcpA*⁻ штаммов (*V. cholerae* P-18748, 102, M-1457), выделенных в разные годы и на разных территориях (Россия, Украина), присутствовал интактный ген *capV*, а в гене *dncV* выявлена одинаковая несинонимичная SNP (A1003G), приводящая к смене (S335G) аминокислот (табл. 1). Сведения о влиянии указанной замены аминокислот на функциональные свойства белка DncV нами в литературе не обнаружены.

Исследование наличия гена *cas3*, кодирующего хеликазу/нуклеазу Cas3 и входящего в состав системы CRISPR-Cas I типа, показало, что в геноме *ctxAB-tcpA*⁺ штаммов данный ген отсутствует. В то же время среди *ctxAB-tcpA*⁻ выявлено 11 (61 %) штаммов, имеющих ген *cas3* (табл. 1). Таким образом, изученные нетоксигенные штаммы *V. cholerae* O1 Эль Тор лишены ряда мобильных генетических элементов с антифаговыми генами, присутствующими в геноме токсигенных штаммов.

Определение чувствительности штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор к холерному диагностическому бактериофагу эльтор и проведение атомно-силовой микроскопии. На данном этапе работы изучена чувствительность взятых в исследование штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор к ХДБЭ. В результате установлено, что все анализируемые *ctxA-tcpA*⁺ штаммы, несмотря на присутствие генов РМ I типа, лизировались бактериофагом ХДБЭ до ДРТ. Среди нетоксигенных *ctxA-tcpA*⁻ выявлено всего 5 (28 %) чувствительных к ХДБЭ изолятов (табл. 1). При этом из 13 штаммов, резистентных к данному бактериофагу, 9 (69 %) содержали систему CRISPR-Cas.

Таблица 1 / Table 1

Характеристика штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор, использованных в работе, структура антифаговых генов в их геноме и устойчивость к холерному диагностическому бактериофагу эльтор
Characteristics of *V. cholerae* O1 El Tor strains used in the work, the structure of anti-phage genes in their genome and resistance to the diagnostic cholera bacteriophage El Tor

Штамм Strains	Место, год, источник выделения The site, year, source of isolation	Чувствительность к ХДБЭ Sensitivity to diagnostic cholera bacteriophage El Tor	Структура генов (замена аминокислот) Gene structure (amino acid substitution)		
			<i>vc1765</i> / <i>vc1769</i>	<i>dncV</i> / <i>capV</i>	<i>cas3</i>
1	2	3	4	5	6
Нетоксигенные <i>ctxA-tcpA</i> ⁺ штаммы / Non-toxigenic <i>ctxA-tcpA</i> ⁺ strains					
M1395 ^{LQBY01}	РФ, Астрахань, 1981, в.с. RF, Astrakhan, 1981, env.	ДРТ DWT	–	–	–
56 ^{MWRD01}	Украина, Мариуполь, 1995, чел. Ukraine, Mariupol, 1995, pat.	ДРТ DWT	int	int	–
866 ^{MWRF01}	Украина, Ялта, 1996, в.с. Ukraine, Yalta, 1996, env.	ДРТ DWT	int	–	–
85 ^{NEDU01}	Украина, Бердянск, 1999, чел. Ukraine, Berdyansk, 1999, pat.	ДРТ DWT	int	–	–
P18778 ^{NIF101}	РФ, Ростов-на-Дону, 2005, чел. RF, Rostov-on-Don, 2005, pat.	ДРТ DWT	–	–	–
M1501 ^{LRAE01}	РФ, Элиста, 2011, чел. RF, Elista, 2011, pat.	ДРТ DWT	–	–	–
M1504 ^{VTLN01} , M1518 ^{LQZR01} , M1524 ^{LQZS01}	РФ, Элиста, 2011, 2012, 2013, в.с. RF, Elista, 2011, 2012, 2013, env.	ДРТ DWT	int	–	–
2613 ^{PYCA01} , 2687 ^{PYCB01}	РФ, Элиста, 2015, в.с. RF, Elista, 2015, env.	ДРТ DWT	int	–	–
124 ^{PYCD01}	РФ, Элиста, 2017, в.с. RF, Elista, 2017, env.	ДРТ DWT	int	–	–
Нетоксигенные <i>ctxA-tcpA</i> ⁻ штаммы / Non-toxigenic <i>ctxA-tcpA</i> ⁻ strains					
M988 ^{LQBX01}	Туркменистан, 1972, в.с. Turkmenistan, 1972, env.	ДРТ DWT	–	–	+
617 ^{NCTY01}	Украина, 1999, чел. Ukraine, 1999, pat.	не лиз. not lys.	–	–	+*

Окончание табл. 1 / Ending of table 1

1	2	3	4	5	6
M1332 ^{PYCE01}	РФ, Челябинск, 2000, чел. RF, Chelyabinsk, 2000, pat.	не лиз. not lys.	–	–	–
M1337 ^{NEEB01}	РФ, Астрахань, 2000, чел. RF, Astrakhan, 2000, pat.	не лиз. not lys.	–	–	+*
P-18748 ^{NIFH01}	РФ, Сочи, 2004, чел. RF, Sochi, 2004, pat.	не лиз. not lys.	–	A1003G (S335G)/int	–
102 ^{NDX001}	Украина, 2006, чел. Ukraine, 2006, pat.	не лиз. not lys.	–	A1003G (S335G)/int	+*
M1457 ^{VTLH01}	РФ, Элиста, 2009, в.с. RF, Elista, 2009, env.	не лиз. not lys.	–	A1003G (S335G)/int	+
2403 ^{NEDV01}	Украина, 2011, чел. Ukraine, 2011, pat.	не лиз. not lys.	–	–	+
M1506 ^{VTZX01}	РФ, Элиста, 2011, в.с. RF, Elista, 2011, env.	не лиз. not lys.	–	–	–
M1516 ^{VTZY01}	РФ, Элиста, 2012, в.с. RF, Elista, 2012, env.	не лиз. not lys.	–	–	+
M1517 ^{VTZZ01}	РФ, Элиста, 2012, в.с. RF, Elista, 2012, env.	ДРТ DWT	–	–	+
M1526 ^{VUAA01} , 29 ^{VUAB01}	РФ, Элиста, 2012, 2013, в.с. RF, Elista, 2012, 2013, env.	не лиз. not lys.	–	–	+
132 ^{VUAC01}	РФ, Элиста, 2013, в.с. RF, Elista, 2013, env.	ДРТ DWT	–	–	–
M1522 ^{LQCA01}	РФ, Казань, 2014, в.с. RF, Kazan, 2014, env.	ДРТ DWT	–	–	–
433 ^{NEDW01}	РФ, Сочи, 2015, в.с. RF, Sochi, 2015, env.	ДРТ DWT	–	–	–
3178 ^{PYCH01}	РФ, Элиста, 2017, в.с. RF, Elista, 2017, env.	не лиз. not lys.	–	–	–
136 ^{VTLK01}	РФ, Элиста, 2018, в.с. RF, Elista, 2018, env.	не лиз. not lys.	–	–	+

Примечания : в надстрочном индексе штаммов указан код доступа в NCBI GenBank; в.с. – внешняя среда; ХДБЭ – холерный диагностический бактериофаг эльтор, ДРТ (диагностический рабочий титр) составляет 10⁻³; «не лиз.» – не лизируется; «–» – ген(ы) не обнаружен(ы); int – структура гена соответствует референс-штамму *V. cholerae* N16961 O1 Эль Тор; * присутствие системы CRISPR-Cas установлено ранее [15].

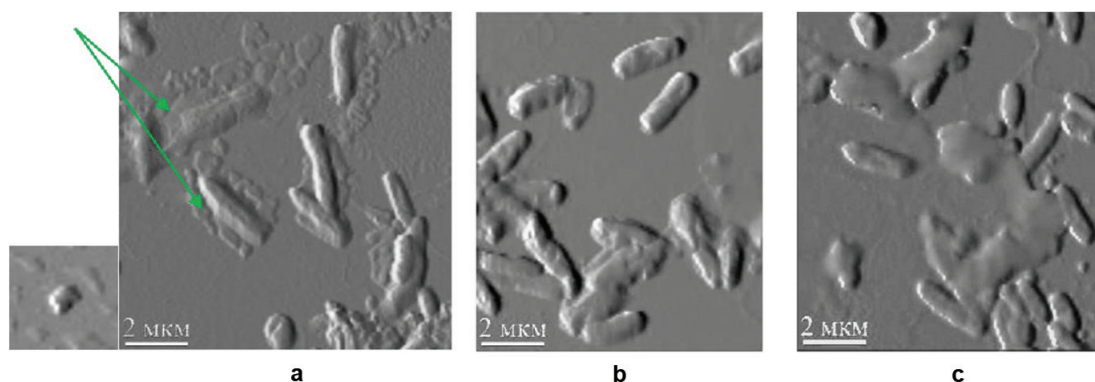
Notes: The superscript index of the strains indicates the access code in NCBI GenBank; env. – environment; pat. – patient; cholera diagnostic bacteriophage El Tor, DWT (diagnostic working titer) is 10⁻³; “not lys.” – not lysed; “–” – gene(s) not detected; int – the gene structure corresponds to the reference strain *V. cholerae* N16961 O1 El Tor; * the presence of the CRISPR-Cas system was previously established [15].

Можно высказать предположение об участии данной системы в обеспечении устойчивости *ctxA-tcpA*-штаммов к ХДБЭ.

При этом два штамма – *V. cholerae* M1517 (Элиста, 2012) и M988 (Турменистан, 1972) – составили исключение. Они содержали ген *cas3*, но лизировались фагом ХДБЭ. Возможно, в данных штаммах система CRISPR-Cas является нефункциональной, но для подтверждения данного предположения требуется более детальное изучение ее структуры.

Далее проведено исследование взаимодействия двух *ctxA-tcpA*-штаммов, выделенных из воды открытых водоемов в Республике Калмыкия (Элиста, 2013), методом АСМ. Взяты устойчивый к данному бактериофагу штамм *V. cholerae* 29, содержащий систему CRISPR-Cas, и чувствительный *V. cholerae* 132, в котором данная система отсутствовала. Системы рестрикции-модификации I типа и CBASS в данных штаммах не выявлены (табл. 1). В результате через 30 мин инкубации наблюдали взаимодействие бак-

териофага как с клетками чувствительного штамма *V. cholerae* 132, так и устойчивого – *V. cholerae* 29 (рисунок, а). Через 60 мин инкубации частицы бактериофага не были обнаружены ни в препарате с чувствительным штаммом, ни с устойчивым. Однако в образце с чувствительным штаммом выявлены поврежденные бактерии (с разорванной оболочкой, неправильной формы и т.д.). В то же время в препарате с устойчивым штаммом присутствовали неповрежденные бактерии (рисунок, б, с). Полученные данные позволили высказать предположение, что на поверхности штамма *V. cholerae* 29, так же как и штамма *V. cholerae* 132, находятся интактные рецепторы для ХДБЭ, что позволяет ему прикрепляться к поверхности бактерий. Возможно, впоследствии генетический материал бактериофага проникает в клетки обоих штаммов, но в случае *V. cholerae* 29 уничтожается системой CRISPR-Cas, присутствующей в данном штамме. Однако несомненно, что для окончательного определения роли данной системы в



АСМ изображения клеток устойчивого (*V. cholerae* 29) и чувствительного (*V. cholerae* 132) к диагностическому холерному бактериофагу эльтор штаммов при взаимодействии с данным бактериофагом в LB-бульоне через разные промежутки времени:

a – через 30 мин инкубации *V. cholerae* 29 с бактериофагом эльтор. Выявлено присутствие частиц бактериофага на поверхности бактерий (отмечены стрелками). Внизу слева показано увеличенное изображение частицы бактериофага; *b* – через 60 мин инкубации *V. cholerae* 29 с бактериофагом эльтор. Бактериофаг не обнаруживается, видны неповрежденные бактерии; *c* – через 60 мин инкубации *V. cholerae* 132 с бактериофагом эльтор. Бактериофаг не обнаруживается, видны поврежденные бактерии

AFM images of cells of resistant (*V. cholerae* 29) and sensitive (*V. cholerae* 132) to the diagnostic cholera bacteriophage El Tor strains during interaction with the bacteriophage in LB broth at different time intervals:

a – after 30 min of incubation of *V. cholerae* 29 with bacteriophage El Tor. The presence of bacteriophage particles on the surface of bacteria is revealed (marked with arrows). A magnified image of a bacteriophage particle is shown at the bottom to the left; *b* – after 60 min of incubation of *V. cholerae* 29 with bacteriophage El Tor. The bacteriophage is not detected, intact bacteria are visible; *c* – after 60 min of incubation of *V. cholerae* 132 with bacteriophage El Tor. The bacteriophage is not detected, damaged bacteria are visible

устойчивости штаммов к ХДБЭ необходимо проведение дополнительных исследований на изогенных штаммах *V. cholerae*.

Изучение распространенности CRISPR-Cas системы *I* типа в геноме *ctxA-tcpA* штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор. Обнаружение системы CRISPR-Cas I типа в геноме *ctxA-tcpA* изолятов указывает на необходимость изучения присутствия данной системы среди нетоксигенных штаммов *V. cholerae*, выделяемых на территории РФ. С этой целью проведено секвенирование 96 нетоксигенных *ctxAB-tcpA* штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор, выделенных из открытых водоемов и от больных ОКИ в разных регионах нашей страны. При биоинформационном анализе присутствие гена *cas3* выявлено в геноме 25 штаммов, которые депонированы нами в базу данных VGARus (табл. 2). Показано, что нетоксигенные *ctxA-tcpA* штаммы с системой CRISPR-Cas I типа распространены достаточно широко. Данные штаммы выделялись в разные годы на территории республик Татарстан, Дагестан, Башкирия, Мордовия, Калмыкия, а также в Астраханской, Саратовской областях и Пермском крае (табл. 2). Стоит отметить, что система CRISPR-Cas идентифицирована в геноме как клинических, так и выделенных из водной среды *ctxAB-tcpA* штаммов.

При изучении чувствительности выявленных штаммов, содержащих систему CRISPR-Cas I типа, к ХДБЭ установлено наличие 19 (76 %) резистентных к данному бактериофагу изолятов (табл. 2).

Таким образом, в результате проведенного исследования среди 114 изученных *ctxAB-tcpA* штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор обнаружено 36 (32 %) изолятов, содержащих систему CRISPR-Cas I типа, среди которых 28 (78 %) устойчивы к ХДБЭ.

Утрата хромосомных локусов вирулентности, но сохранение или приобретение генов, входящих в со-

став антифаговых систем, могут отражать приоритет выживания нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор во внешней среде, где они подвержены фаговой инфекции. Однако у изученных нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор отсутствует ряд антифаговых систем (острова PLE, BREX-системы), обнаруженных у токсигенных штаммов [17, 18]. Также в геноме *ctxAB-tcpA* штаммов не выявлены гены системы РМ I типа, наличие которых установлено в геноме 9 (75 %) *ctxAB-tcpA* изолятов, лизирующихся, однако, ХДБЭ. CBASS-система присутствует у 3 (16,7 %) устойчивых к ХДБЭ *ctxAB-tcpA* изолятов, но присутствие данной системы у чувствительного *ctxAB-tcpA* штамма ставит под сомнение ее участие в устойчивости к ХДБЭ. В то же время показана возможная роль в фагорезистентности к ХДБЭ системы CRISPR-Cas I типа, обнаруженной в геноме 36 (33 %) *ctxAB-tcpA* штаммов, среди которых 28 (78 %) изолятов являются устойчивыми к литическому действию данного бактериофага. Согласно данным литературы, включение системы CRISPR-Cas I типа в геном чувствительного к холерному фагу ICP1 токсигенного штамма *V. cholerae* N16961 O1 Эль Тор обеспечивало его устойчивость к фаговой инфекции [25]. Можно высказать предположение, что присутствие системы CRISPR-Cas в геноме *ctxAB-tcpA* штаммов будет способствовать устойчивости не только к ХДБЭ, но и к другим видам фагов, что необходимо учитывать при разработке новых диагностических фаговых препаратов.

Стоит также отметить, что отсутствие генов системы CRISPR-Cas I типа в геноме *ctxAB-tcpA* штаммов, а также их чувствительность к ХДБЭ могут служить еще одним подтверждением выказанного ранее предположения о происхождении указанных штаммов от токсигенных *V. cholerae* O1 Эль Тор [26–28], среди которых резистентные к дан-

Таблица 2 / Table 2

Характеристика *ctxAB-tcpA* штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор, содержащих систему CRISPR-Cas I типа, и их чувствительность к холерному диагностическому бактериофагу эльтор

Characterization of *ctxAB-tcpA* strains of *V. cholerae* O1 El Tor containing the type I CRISPR-Cas system and their sensitivity to the cholera diagnostic bacteriophage El Tor

Штамм Strains	Место, год, источник выделения The site, year, source of isolation	Чувствительность к холерному диагностическому бактериофагу эльтор Sensitivity to diagnostic cholera bacteriophage El Tor
M-658 ^{micro28246}	РФ, Уфа, 1976, в.с. / RF, Ufa, 1976, env.	не лиз. / not lys.
M-659 ^{micro28247}	РФ, Салават, 1976, в.с. / RF, Salavat, 1976, env.	не лиз. / not lys.
M-1114 ^{micro28248}	РФ, Саранск, 1977, чел. / RF, Saransk, 1977, pat.	не лиз. / not lys.
M-1115 ^{micro28249}	РФ, Саранск, 1977, чел. / RF, Saransk, 1977, pat.	ДРТ / DWT
M-1394 ^{micro28254}	РФ, Каспийск, 1979, в.с. / RF, Caspian, 1979, env.	не лиз. / not lys.
M-1222 ^{micro28250}	РФ, Астрахань, 1985, в.с. / RF, Astrakhan, 1985, env.	ДРТ / DWT
M-1320 ^{micro28251}	РФ, Саратов, 1998, в.с. / RF, Saratov, 1998, env.	не лиз. / not lys.
M-1388 ^{micro28252}	РФ, Саратовская обл., с. Хмелевка, 2001, в.с. RF, Saratov Region, vil. Khmelevka, 2001, env.	ДРТ / DWT
M-1389 ^{micro28253}	РФ, Саратовская обл., п. Красный Текстильщик, 2001, в.с. RF, Saratov Region, set. Krasny Tekstilshchik, 2001, env.	ДРТ / DWT
M-1411 ^{micro28255}	РФ, Калмыкия, с. Яшкуль, 2002, чел. RF, Kalmykia, vil. Yashkul, 2002, pat.	ДРТ / DWT
M-1413 ^{micro28256}	РФ, Элиста, 2002, в.с. / RF, Elista, env.	не лиз. / not lys.
M-1426 ^{micro28257}	РФ, Пермская обл., с. Сыевенск, 2003, в.с. RF, Perm Region, vil. Syuavensk, 2003, env.	ДРТ / DWT
M-1428 ^{micro28258}	РФ, Астрахань, 2003, в.с. / RF, Astrakhan, 2003, env.	не лиз. / not lys.
M-1431 ^{micro28259}	РФ, Элиста, 2005, в.с. / RF, Elista, 2005, env.	не лиз. / not lys.
M-1441 ^{micro28260} , M-1443 ^{micro28261} , M-1444 ^{micro28262}	РФ, Элиста, 2007, в.с. / RF, Elista, 2007, env.	не лиз. / not lys.
M-1447 ^{micro28263} , M-1450 ^{micro28264} , M-1457 ^{micro28265}	РФ, Элиста, 2009, в.с. / RF, Elista, 2009, env.	не лиз. / not lys.
M-1460 ^{micro28266}	РФ, Татарстан, д. Качелино, 2010, в.с. RF, Tatarstan, vil. Kacelino, 2010, env.	не лиз. / not lys.
M-1486 ^{micro28267} , M-1487 ^{micro28268}	РФ, Татарстан, с. Пестрецы, 2011, в.с. RF, Tatarstan, vil. Pestrels, 2011, env.	не лиз. / not lys.
M-1525 ^{micro28273} , M-1543 ^{micro28272}	РФ, Элиста, 2012, 2017, в.с. / RF, Elista, 2012, 2017, env.	не лиз. / not lys.

Примечания: в надстрочном индексе штаммов указан код доступа в VGARus; в.с. – внешняя среда; ДРТ – диагностический рабочий титр (10⁻³); «не лиз.» – не лизируется.

Notes: The superscript index of strains contains the access code to VGARus; env. – environment; pat. – patient; DWT – diagnostic working titer (10⁻³); “not lys.” – not lysed.

ному бактериофагу изоляты встречаются нечасто [17, 29].

Таким образом, полученные данные о присутствии антифаговых систем в геноме нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор, выделенных на территории РФ и сопредельных стран, расширяют сведения об их генетической организации, а также указывают на необходимость более детального изучения структуры и функциональной активности системы CRISPR-Cas *ctxAB-tcpA* штаммов.

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 сотруднику лаборатории диагностических технологий

ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора П.С. Ерохину за проведение атомно-силовой микроскопии.

Список литературы

1. Bhandari M., Jennison A.V., Rathnayake I.U., Huygens F. Evolution, distribution and genetics of atypical *Vibrio cholerae* – A review. *Infect. Genet. Evol.* 2021; 89:e104726. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104726.
2. Смирнова Н.И., Кулышань Т.А., Баранихина Е.Ю., Краснов Я.М., Агафонов Д.А., Кутырев В.В. Структура генома и происхождение нетоксигенных штаммов *Vibrio cholerae* биовара Эль Тор с различной эпидемиологической значимостью. *Генетика*. 2016; 52(9):1029–41. DOI: 10.7868/S0016675816060126.
3. Кругликов В.Д., Левченко Д.А., Титова С.В., Москвитина Э.А., Архангельская И.В., Гаевская Н.Е., Ежова М.И. Холерные вибрионы в водоёмах Российской Федерации. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(4):393–9. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-4-393-399.
4. Левченко Д.А., Кругликов В.Д., Гаевская Н.Е., Водопьянов А.С., Непомнящая Н.Б. Фено- и генотипические особенности нетоксигенных штаммов холерных вибрионов различного происхождения, изолированных на территории России. *Проблемы*

особо опасных инфекций. 2020; (3):89–96. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-89-96.

5. Миронова Л.В., Бочалгин Н.О., Гладких А.С., Феранчук С.И., Пономарева А.С., Балахонcov С.В. Филогенетическое положение и особенности структуры геномов *ctxAB tcpA*⁺ *Vibrio cholerae* из поверхностных водоемов на эндемичной по холере территории. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (1):115–23. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-115-123.

6. Монахова Е.В., Носков А.К., Кругликов В.Д., Водопьянов А.С., Селянская Н.А., Меньшикова Е.А., Ежова М.И., Непомнящая Н.Б., Швиденко И.Г., Подойницына О.А., Писанов Р.В. Генотипическая характеристика клональных комплексов STX-VPI⁺ *Vibrio cholerae* O1, обнаруживаемых в водоемах Ростовской области. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; (3):99–107. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-3-99-107.

7. 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.

8. Гаевская Н.Е., Македонova Л.Д. Использование бактериофагов в лабораторной диагностике холеры. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(12):849–52. DOI: 10.1882/0869-2084-2016-61-12-849-852.

9. Погожова М.П., Гаевская Н.Е., Водопьянов А.С., Писанов Р.В., Аноприенко А.О., Романова Л.В., Тюрина А.В. Биологические свойства и генетическая характеристика экспериментальных диагностических бактериофагов *Vibrio cholerae*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98(3):290–7. DOI: 10.36233/0372-9311-39.

10. Faruque S.M., Mekalanos J.J. Phage-bacterial interactions in the evolution of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Virulence*. 2012; 3(7):556–65. DOI: 10.4161/viru.22351.

11. Angermeyer A., Hays S.G., Nguyen M.H.T., Johura F.T., Sultana M., Alam M., Seed K.D. Evolutionary sweeps of subviral parasites and their phage host bring unique parasite variants and disappearance of a phage CRISPR-Cas system. *mBio*. 2021; 13(1):e0308821. DOI: 10.1128/mbio.03088-21.

12. Tumban E., editor. Bacteriophages. Methods and Protocols. New York: Humana Press; 2024. 429 p.

13. Labrie S.J., Samson J.E., Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010; 8(5):317–27. DOI: 10.1038/nrmicro2315.

14. Jermyn W.S., Boyd E.F. Characterization of a novel *Vibrio* pathogenicity island (VPI-2) encoding neuraminidase (*nanH*) among toxigenic *Vibrio cholerae* isolates. *Microbiology (Reading)*. 2002; 148(Pt. 11):3681–93. DOI: 10.1099/00221287-148-11-3681.

15. McDonald N.D., Regmi A., Morreale D.P., Borowski J.D., Boyd E.F. CRISPR-Cas systems are present predominantly on mobile genetic elements in *Vibrio* species. *BMC Genomics*. 2019; 20(1):105. DOI: 10.1186/s12864-019-5439-1.

16. O'Hara B.J., Barth Z.K., McKitterick A.C., Seed K.D. A highly specific phage defense system is a conserved feature of the *Vibrio cholerae* mobilome. *PLoS Genet.* 2017; 13(6):e1006838. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006838.

17. Заднова С.П., Плеханов Н.А., Спирина А.Ю., Швиденко И.Г., Савельев В.Н. Выявление фагоиндуцируемых мобильных генетических элементов в штаммах *Vibrio cholerae* O1 биовара Эль Тор. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; (2):112–9. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-112-119.

18. 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*. 2023; 31(11):94–100. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-11-94-100.

19. McKitterick A.C., Seed K.D. Anti-phage islands force their target phage to directly mediate island excision and spread. *Nat. Commun.* 2018; 9(1):e2348. DOI: 10.1038/s41467-018-04786-5.

20. Barth Z.K., Silvas T.V., Angermeyer A., Seed K.D. Genome replication dynamics of a bacteriophage and its satellite reveal strategies for parasitism and viral restriction. *Nucleic Acids Res.* 2020; 48(1):249–63. DOI: 10.1093/nar/gkz1005.

21. Wozniak R.A.F., Fouts D.E., Spagnoletti M., Colombo M.M., Ceccarelli D., Garriss G., Dery C., Burrus V., Waldor M.K. Comparative ICE genomics: insights into the evolution of the SXT/R391 family of ICEs. *PLoS Genet.* 2009; 5(12):e1000786. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000786.

22. LeGault K.N., Hays S.G., Angermeyer A., McKitterick A.C., Johura F.T., Sultana M., Ahmed T., Alam M., Seed K.D. Temporal shifts in antibiotic resistance elements govern phage-pathogen conflicts. *Science*. 2021; 373(6554):eabg2166. DOI: 10.1126/science.abg2166.

23. Brenzinger S., Airoidi M., Ogunleye A.J., Jugovic K., Amstalden M.K., Brochado A.R. The *Vibrio cholerae* CBASS phage defence system modulates resistance and killing by antifolate anti-

biotics. *Nat. Microbiol.* 2024; 9(1):251–62. DOI: 10.1038/s41564-023-01556-y.

24. Уткин Д.В., Ерохин П.С., Осина Н.А., Коннов Н.П. Оценка фаголизальности штаммов холерных вибрионов с использованием атомно-силовой микроскопии. *Известия Саратовского университета. Новая сер. Сер. Химия. Биология. Экология*. 2013; 13(3):81–4.

25. Chun J., Grim C.J., Hasan N.A., Lee J.H., Choi S.Y., Haley B.J., Taviani E., Jeon Y.S., Kim D.W., Lee J.H., Brettin T.S., Bruce D.C., Challacombe J.F., Detter J.C., Han C.S., Munk A.C., Chertkov O., Meincke L., Saunders E., Walters R.A., Huq A., Nairn G.B., Colwell R.R. Comparative genomics reveals mechanism for short-term and long-term clonal transitions in pandemic *Vibrio cholerae*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2009; 106(36):15442–7. DOI: 10.1073/pnas.0907787106.

26. Смирнова Н.И., Кулышань Т.А., Челдышова Н.Б., Осин А.В. Структурные и функциональные изменения генома возбудителя холеры в водной среде. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2007; (5):22–8.

27. Титова С.В., Монахова Е.В. О потенциальной опасности нетоксигенных штаммов холерных вибрионов, содержащих гены токсин-корегулируемых пилей адгезии. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2016; (5):65–72.

28. Крицкий А.А., Смирнова Н.И., Каляева Т.Б., Оброткина Н.Ф., Грачева И.В., Катышев А.Д., Кутырев В.В. Сравнительный анализ молекулярно-генетических свойств нетоксигенных штаммов *Vibrio cholerae* O1 биовара Эль Тор, изолированных в России и на эндемичных по холере территориях. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; (3):72–82. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-72-82.

29. Савельев В.Н., Ковалев Д.А., Савельева И.В., Таран Т.В., Подопригора Е.И., Васильева О.В., Шапаков Н.А., Алехина Ю.А., Куличенко А.Н. Эволюция фенотипических свойств и молекулярно-генетической организации геномов штаммов *Vibrio cholerae* O1 биовара Эль Тор, выделенных от больных и из объектов окружающей среды на Кавказе с 1970 по 1998 год. *Здоровье населения и среда обитания*. 2020; (12):56–61. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-333-12-56-61.

References

1. Bhandari M., Jennison A.V., Rathnayake I.U., Huygens F. Evolution, distribution and genetics of atypical *Vibrio cholerae* – A review. *Infect. Genet. Evol.* 2021; 89:e104726. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104726.

2. Smirnova N.I., Kul'shan' T.A., Baranikhina E.Y., Krasnov Y.M., Agafonov D.A., Kutyrev V.V. [Genome structure and origin of nontoxigenic strains of *Vibrio cholerae* of El Tor biovar with different epidemiological significance]. *Genetika [Russian Journal of Genetics]*. 2016; 52(9):1029–41. DOI: 10.7868/S0016675816060126.

3. Kruglikov V.D., Levchenko D.A., Titova S.V., Moskvitina E.A., Arkhangelskaya I.V., Gaevskaya N.E., Ezhova M.I. [*Vibrio cholerae* in the waters of the Russian Federation]. *Gigiena i Sanitariya [Hygiene and Sanitation]*. 2019; 98(4):393–9. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-4-393-399.

4. Levchenko D.A., Kruglikov V.D., Gaevskaya N.E., Vodop'yanov A.S., Nepomnyashchaya N.B. [Pheno- and genotypical features of non-toxicogenic strains of cholera vibrios of different origins, isolated in the territory of Russia]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (3):89–96. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-89-96.

5. Mironova L.V., Bochalgin N.O., Gladikh A.S., Feranchuk S.I., Ponomareva A.S., Balakhonov S.V. [Phylogenetic affinity and genome structure features of *ctxAB tcpA*⁺ *Vibrio cholerae* from the surface water bodies in the territory that is non-endemic as regards cholera]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2020; (1):115–23. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-1-115-123.

6. Monakhova E.V., Noskov A.K., Kruglikov V.D., Vodop'yanov A.S., Selyanskaya N.A., Men'shikova E.A., Ezhova M.I., Nepomnyashchaya N.B., Shvidenko I.G., Podoinitsyna O.A., Pisanov R.V. [Genotypic characteristics of CTX-VPI⁺ clonal complexes of *Vibrio cholerae* O1 found in water bodies of the Rostov region]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; (3):99–107. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-3-99-107.

7. Popova A.Yu., Noskov A.K., Ezhlova E.B., Kruglikov V.D., Monakhova E.V., Chemisova O.S., Lopatin A.A., Ivanova S.M., Podoinitsyna 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. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-1-76-88.

8. Gaevskaya N.E., Makedonova L.D. [The application of bacteriophages in laboratory diagnostic of cholera]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika [Clinical Laboratory Diagnos-*

tics]. 2016; 61(12):849–52. DOI: 10.1882/0869-2084-2016-61-12-849-852.

9. Pogozhova M.P., Gaevskaya N.E., Vodopyanov A.S., Pisanov R.V., Anoprienko A.O., Romanova L.V., Tyurina A.V. [Biological properties and genetic characteristics of experimental diagnostic *Vibrio cholerae* bacteriophages]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2021; 98(3):290–7. DOI: 10.36233/0372-9311-39.

10. Faruque S.M., Mekalanos J.J. Phage-bacterial interactions in the evolution of toxigenic *Vibrio cholerae*. *Virulence*. 2012; 3(7):556–65. DOI: 10.4161/viru.22351.

11. Angermeyer A., Hays S.G., Nguyen M.H.T., Johura F.T., Sultana M., Alam M., Seed K.D. Evolutionary sweeps of subviral parasites and their phage host bring unique parasite variants and disappearance of a phage CRISPR-Cas system. *mBio*. 2021; 13(1):e0308821. DOI: 10.1128/mbio.03088-21.

12. Tumban E., editor. Bacteriophages. Methods and Protocols. New York: Humana Press; 2024. 429 p.

13. Labrie S.J., Samson J.E., Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010; 8(5):317–27. DOI: 10.1038/nrmicro2315.

14. Jermyn W.S., Boyd E.F. Characterization of a novel *Vibrio* pathogenicity island (VPI-2) encoding neuraminidase (*nanH*) among toxigenic *Vibrio cholerae* isolates. *Microbiology (Reading)*. 2002; 148(Pt. 11):3681–93. DOI: 10.1099/00221287-148-11-3681.

15. McDonald N.D., Regmi A., Morreale D.P., Borowski J.D., Boyd E.F. CRISPR-Cas systems are present predominantly on mobile genetic elements in *Vibrio* species. *BMC Genomics*. 2019; 20(1):105. DOI: 10.1186/s12864-019-5439-1.

16. O'Hara B.J., Barth Z.K., McKitterick A.C., Seed K.D. A highly specific phage defense system is a conserved feature of the *Vibrio cholerae* mobilome. *PLoS Genet.* 2017; 13(6):e1006838. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006838.

17. Zadnova S.P., Plekhanov N.A., Spirina A.Yu., Shvidenko I.G., Savel'ev V.N. [Detection of phage-induced mobile genetic elements in strains of *Vibrio cholerae* O1 biovar El Tor]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2023; (2):112–9. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-2-112-119.

18. Zadnova S.P., Plekhanov N.A., Spirina A.Yu., Cheldyshova N.B. [Analysis of antiphage systems in *Vibrio cholerae* O1 El Tor biotype strains]. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya* [Public Health and Life Environment]. 2023; 31(11):94–100. DOI: 10.35627/2219-5238/2023-31-11-94-100.

19. McKitterick A.C., Seed K.D. Anti-phage islands force their target phage to directly mediate island excision and spread. *Nat. Commun.* 2018; 9(1):e2348. DOI: 10.1038/s41467-018-04786-5.

20. Barth Z.K., Silvas T.V., Angermeyer A., Seed K.D. Genome replication dynamics of a bacteriophage and its satellite reveal strategies for parasitism and viral restriction. *Nucleic Acids Res.* 2020; 48(1):249–63. DOI: 10.1093/nar/gkz1005.

21. Wozniak R.A.F., Fouts D.E., Spagnoletti M., Colombo M.M., Ceccarelli D., Garriss G., Déry C., Burrus V., Waldor M.K. Comparative ICE genomics: insights into the evolution of the SXT/R391 family of ICEs. *PLoS Genet.* 2009; 5(12):e1000786. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000786.

22. LeGault K.N., Hays S.G., Angermeyer A., McKitterick A.C., Johura F.T., Sultana M., Ahmed T., Alam M., Seed K.D. Temporal shifts in antibiotic resistance elements govern phage-pathogen conflicts. *Science*. 2021; 373(6554):eabg2166. DOI: 10.1126/science.abg2166.

23. Brenzinger S., Airoidi M., Ogunleye A.J., Jugovic K., Amstalden M.K., Brochado A.R. The *Vibrio cholerae* CBASS phage defence system modulates resistance and killing by antifolate antibiotics. *Nat. Microbiol.* 2024; 9(1):251–62. DOI: 10.1038/s41564-023-01556-y.

24. Utkin D.V., Erokhin P.S., Osina N.A., Konnov N.P. [Assessment of phage lysis of cholera vibrios strains using atomic force microscopy]. *Izvestiya Saratovskogo un-ta. Novaya ser. Ser. Khimiya. Biologiya. Ekologiya. Izvestiya Saratovskogo Universiteta. Novaya seriya. Ser. Khimiya. Biologiya. Ekologiya* [Bulletin of the Saratov University. New series. Series Chemistry. Biology. Ecology]. 2013; 13(3):8–4.

25. Chun J., Grim C.J., Hasan N.A., Lee J.H., Choi S.Y., Haley B.J., Taviani E., Jeon Y.S., Kim D.W., Lee J.H., Brettin T.S., Bruce D.C., Challacombe J.F., Detter J.C., Han C.S., Munk A.C., Chertkov O., Meincke L., Saunders E., Walters R.A., Huq A., Nairn G.B., Colwell R.R. Comparative genomics reveals mechanism for short-term and long-term clonal transitions in pandemic *Vibrio cholerae*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2009; 106(36):15442–7. DOI: 10.1073/pnas.0907787106.

26. Smirnova N.I., Kulshan T.A., Cheldyshova N.B., Osin A.V. [Structural and functional changes in the genome of the cholera agent in the aquatic environment]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni* [Epidemiological and Infectious Diseases]. 2007; (5):22–8.

27. Titova S.V., Monakhova E.V. [Potential danger of nontoxigenic *Vibrio cholerae* strains containing genes for toxin-coregulated pili adhesion]. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Aktual'nye Voprosy* [Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items]. 2016; (5):65–72.

28. Kritsky A.A., Smirnova N.I., Kalyaeva T.B., Obrotkina N.F., Gracheva I.V., Katyshev A.D., Kutryev V.V. [Comparative analysis of molecular-genetic properties in non-toxigenic *Vibrio cholerae* O1 strains biovar El Tor, isolated in Russia and on cholera endemic territories]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2021; (3):72–82. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-72-82.

29. Savelyev V.N., Kovalev D.A., Savelyeva I.V., Taran T.V., Podoprigora E.I., Vasil'eva O.V., Shapakov N.A., Alekhina Yu.A., Kulichenko A.N. [The evolution of phenotypic properties and molecular-genetic organization of genomes of *Vibrio cholerae* O1 El Tor variant strains isolated from patients and environmental objects in the Caucasus in 1970–1998]. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya* [Public Health and Life Environment]. 2020; (12):56–61. DOI: 10.35627/2219-5238/2020-333-12-56-61.

Authors:

Sergutin D.A., Plekhanov N.A., Cheldyshova N.B., Osin A.V., Shchelkanova E.Yu., Fedorov A.V., Krasnov Ya.M., Zadnova S.P. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Об авторах:

Сергу́тин Д.А., Плекханов Н.А., Челдышова Н.Б., Осин А.В., Щелканова Е.Ю., Федоров А.В., Краснов Я.М., Заднова С.П. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-176-183

УДК 614.4:616.98:579.834.114

А.П. Хаметова, Н.Л. Пичурина, М.В. Забашта

Районирование Ростовской области по степени потенциальной опасности инфицирования населения возбудителями иксодовых клещевых боррелиозов*ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

Целью исследования является проведение дифференциации территории Ростовской области по потенциальному риску инфицирования населения возбудителями иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ). **Материалы и методы.** Анализ эпидемиологической ситуации в 2012–2022 гг. проводили по материалам, предоставленным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» и Управлением Роспотребнадзора по Ростовской области. Основой эпизоотологических исследований послужили данные мониторинга ИКБ, проведенного в 2015–2022 гг. сотрудниками зоолого-паразитологической группы отдела эпидемиологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, материалы, предоставленные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» и ФКУЗ «Северо-Кавказская противочумная станция» Роспотребнадзора. В процессе работы использовали традиционные эпидемиологические, зоолого-паразитологические, генодиагностические и аналитические методы исследования. **Результаты и обсуждение.** Проведено районирование Ростовской области на основании балльной системы оценки следующих факторов: величины эпизоотического потенциала, плотности населения, заболеваемости в границах административных районов. Ростовская область является территорией с наличием устойчиво функционирующего природного очага ИКБ, имеющего эпизоотические и эпидемические проявления. Для совершенствования эпидемиологического надзора за ИКБ применено районирование территории области, основанное на риск-ориентированном подходе.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, природный очаг, эпизоотический потенциал, районирование.

Корреспондирующий автор: Хаметова Анна Петровна, e-mail: khametova@antiplague.ru.

Для цитирования: Хаметова А.П., Пичурина Н.Л., Забашта М.В. Районирование Ростовской области по степени потенциальной опасности инфицирования населения возбудителями иксодовых клещевых боррелиозов. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2025; 2:176–183. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-176-183
Поступила 12.07.2024. Отправлена на доработку 02.08.2024. Принята к публикации 18.03.2025.

A.P. Khametova, N.L. Pichurina, M.V. Zabashta

Zoning of the Rostov Region by the Degree of Potential Hazard of Population Infection with Ixodidae Tick-Borne Borreliosis Pathogens*Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation*

Abstract. The aim of the study was to differentiate the territory of the Rostov Region according to the potential risk of infection of the population with pathogens of Ixodidae tick-borne borreliosis (ITBB). **Materials and methods.** The analysis of the epidemiological situation in 2012–2022 was carried out based on the materials provided by the Federal State Budgetary Health Institution “Center of Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region” and the Rospotrebnadzor Administration in the Rostov Region. The basis of epizootiological studies was the data from the ITBB monitoring conducted by the employees of the zoological-parasitological team from the Department of Epidemiology of the “Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of the Rospotrebnadzor” in 2015–2022 and provided by the “Center of Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region” and the “North-Caucasian Plague Control Station of the Rospotrebnadzor”. Conventional epidemiological, zoological and parasitological, gene diagnostics and analytical research methods were used for the work. **Results and discussion.** The territorial zoning of the Rostov Region has been carried out on the basis of the score-assessment system of the following factors: the magnitude of the epizootic potential, population density, and morbidity within the boundaries of administrative districts. The Rostov Region is a territory with the persistent natural ITBB focus, which has epizootic and epidemic manifestations. In order to improve epidemiological surveillance on ITBB, the territorial zoning of the region based on the risk-oriented approach has been conducted.

Key words: Ixodidae tick-borne borreliosis (ITBB), natural focus, epizootic potential, territorial zoning.

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

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

Corresponding author: Anna P. Khametova, e-mail: khametova@antiplague.ru.

Citation: Khametova A.P., Pichurina N.L., Zabashta M.V. Zoning of the Rostov Region by the Degree of Potential Hazard of Population Infection with Ixodidae Tick-Borne Borreliosis Pathogens. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:176–183. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-176-183

Received 12.07.2024. Revised 02.08.2024. Accepted 18.03.2025.

Khametova A.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4329-8340>
Pichurina N.L., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1876-5397>

Zabashta M.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2134-6476>

Природные очаги трансмиссивных инфекций характеризуются высоким уровнем устойчивости и имеют тенденцию к расширению ареала [1]. Это в полной мере относится к иксодовым клещевым боррелиозам (ИКБ), широко распространенным в Российской Федерации, аутохтонные очаги которых связаны с лесными ландшафтами умеренного климатического пояса [2, 3]. Расширение ареала иксодовых клещей, главным образом рода *Ixodes*, обеспечило возможность распространения возбудителей ИКБ, коэволюционно связанных с ними, в другие ландшафтные зоны [4, 5]. До 50-х гг. прошлого столетия в Ростовской области (РО) не встречались иксодовые клещи *Ixodes ricinus* [6], один из основных переносчиков возбудителей ИКБ, но в результате искусственного лесонасаждения произошло увеличение интразональной лесной зоны [7], что, вероятно, сделало возможным распространение и закрепление популяции иксодид этого вида и в последующем привело к формированию природного очага ИКБ. В 2007 г. впервые в Ростовской области в пробах иксодовых клещей *I. ricinus* были выявлены специфические фрагменты ДНК боррелий группы *Borrelia burgdorferi* sensu lato [8]. Последующие исследования показали наличие паразитарной системы, характерной для природного очага ИКБ [9]. Это привело к необходимости проведения эпизоотологического мониторинга ИКБ, в результате которого установлено существование природного очага и рисков инфицирования ИКБ населения РО. Начиная с 2012 г. ведется регистрация заболеваемости ИКБ [9]. В 2023 г. нозоареал ИКБ в РО охватил 23 административных района [10]. Ежегодно в пробах полевого материала от мелких млекопитающих и в иксодовых клещах, главным образом *I. ricinus*, выявляют генетический материал патогенных боррелий. Доля спонтанно инфицированных иксодид *I. ricinus* достигает 70 % [11], что свидетельствует о высокой активности функционирования природного очага ИКБ. Всё вышеперечисленное послужило основанием для дифференциации территории РО по степени потенциальной опасности инфицирования населения боррелиями группы *B. burgdorferi* s.l. для обеспечения профилактики и совершенствования эпизоотологического надзора за ИКБ.

Целью исследования является проведение дифференциации территорий по потенциальному риску инфицирования возбудителями ИКБ населения Ростовской области.

Материалы и методы

Основой эпизоотологических исследований послужили данные мониторинга ИКБ, проведенного в 2015–2022 гг. сотрудниками зоолого-паразитологической группы отдела эпидемиологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, материалы, предоставленные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» и ФКУЗ «Северо-Кавказская противочумная станция» Роспотребнадзора. Сбор полевого материала проводили в соответствии с

МУ 3.1.1029-01 «Отлов, учет и прогноз численности мелких млекопитающих и птиц в природных очагах инфекций» и МР 3.1.0211-20 «Отлов, учет и прогноз численности мелких млекопитающих и птиц в природных очагах инфекций».

За указанный период отловлено 4144 экземпляра (экз.) мелких млекопитающих: лесная мышь *Sylvaeus uralensis* – 1985 экз., домовая мышь *Mus musculus* – 1004, обыкновенная полевка *Microtus arvalis* – 799, желтогорлая мышь *Sylvaeus flavicollis* – 104, малая белозубка *Crocidura suaveolens* – 91, серый хомячок *Cricetulus migratorius* – 60, обыкновенная бурозубка *Sorex araneus* – 48, рыжая полевка *Myodes glareolus* – 41, общественная полевка *Microtus socialis* – 12.

Отловлено 469 экз. птиц, из которых наиболее многочисленными видами являлись: грач *Corvus frugilegus* – 202 экз., обыкновенный скворец *Sturnus vulgaris* – 54, большой баклан *Phalacrocorax carbo* – 54, серая ворона *Corvus cornix* – 37, озерная чайка *Chroicocephalus ridibundus* – 35, сойка *Garrulus glandarius* – 16, сорока *Pica pica* – 13.

Собрано 19 555 экз. иксодовых клещей 10 видов: *Dermacentor reticulatus* – 7688 экз. и *D. marginatus* – 518; *Ixodes ricinus* – 6234, *I. redikorzevi* – 53, *I. kaiseri* – 25; *Rhipicephalus rossicus* – 2806, *Rh. sanguineus* – 231 и *Rh. turanicus* – 31; *Hyalomma marginatum* – 1174; *Haemaphysalis punctata* – 795.

Объекты полевого материала объединяли в групповые пробы: млекопитающих и птиц – до 10 особей в одну, голодных иксодовых клещей – до 30 экз. Пробы формировали согласно принципу «один биологический вид, одна дата и место сбора». Образцы внутренних органов позвоночных (селезенка, почки, печень, сердце) и иксодовых клещей гомогенизировали в стерильном физиологическом растворе до конечной концентрации 1:10. Пробы исследовали посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для проведения ПЦР применяли набор реагентов «АмплиСенс® TBEV, *B. burgdorferi* s.l., *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis* / *E. muris*-FL» (ЦНИИ Эпидемиологии, Россия). Экстракцию ДНК из проб проводили с помощью набора реагентов «РИБО-преп», предназначенного для получения препарата нуклеиновых кислот из биологического материала для последующего анализа методом обратной транскрипции и/или ПЦР производства этой же фирмы. Постановку ПЦР-РВ осуществляли с использованием амплификатора с флуоресцентной детекцией в реальном времени CFX96 (Bio-Rad, США).

Анализ эпидемиологической ситуации в 2012–2022 гг. проводили по материалам, предоставленным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» и Управлением Роспотребнадзора по Ростовской области.

Для дифференциации территорий по степени потенциального риска инфицирования населения возбудителями ИКБ проведено их ранжирование по наличию (отсутствию) заболеваемости в 2012–2022 гг., величине эпизоотического потенциала (ЭП) и плотности населения. Значение ЭП вычисляли на

основании многолетних данных численности и доли спонтанно зараженных особей в популяциях доминирующих видов мелких грызунов и иксодовых клещей. Данные по плотности населения распределяли посредством деления на квартили.

Материал обработан общепринятыми статистическими методами [12, 13]. Для подсчета достоверности результатов применяли вычисление средней арифметической величины, стандартной ошибки средней арифметической и среднеквадратического отклонения. Доверительные интервалы для доли положительных проб определяли по методу Уилсона при доверительной вероятности $p \geq 0,95$. Расчеты проводили в программе Excel и с использованием программных средств, предоставляемых сайтом <https://epitools.ausvet.com.au>.

Результаты и обсуждение

Территория РО неоднородна и представлена двумя физико-географическими провинциями: Доно-Донецкой и Доно-Сало-Маньчской. Доно-Донецкая провинция включает два физико-географических округа: Чиро-Донской и Донецко-Приазовский. Доно-Сало-Маньчская провинция состоит из четырех округов: Донского, Южно-Приазовского, Сальского и Маньчского [14, 15] (рис. 1).

Климатические и ландшафтные отличия физико-географических округов способствуют богатому биоразнообразию и неравномерному распределению видов, в том числе составляющих паразитарную систему природного очага ИКБ, к таковым относятся популяция возбудителей, многочисленные

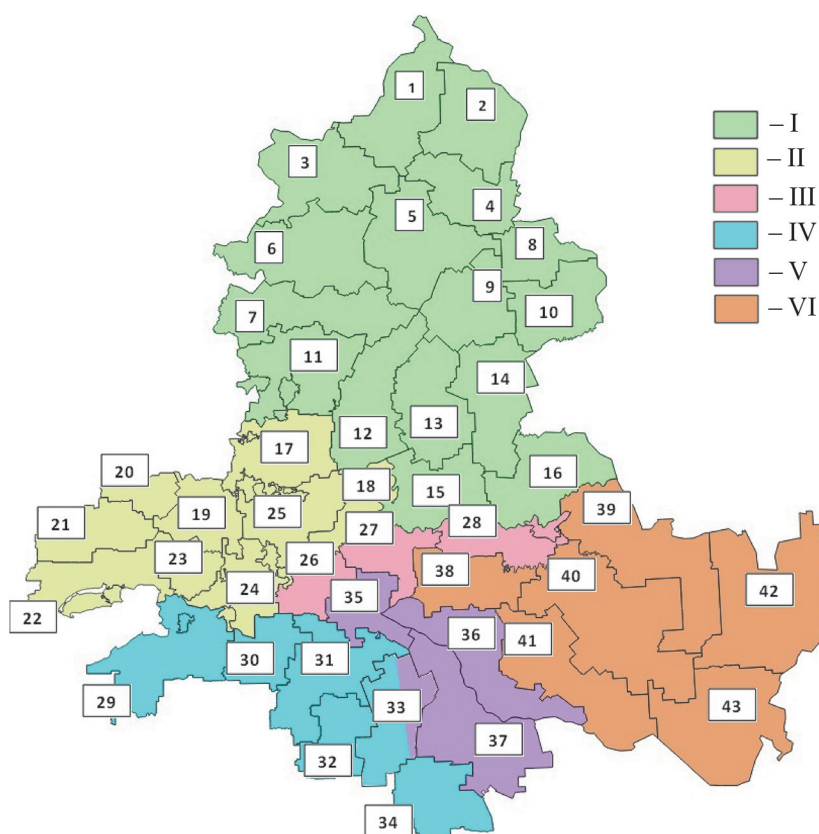


Рис. 1. Схематическая карта физико-географических округов и муниципальных районов Ростовской области:

- I** – Чиро-Донской физико-географический округ. Муниципальные районы: 1 – Верхнедонской, 2 – Шолоховский, 3 – Чертковский, 4 – Боковский, 5 – Кашарский, 6 – Миллеровский, 7 – Тарасовский, 8 – Советский, 9 – Милютинский, 10 – Обливский, 11 – Каменский, 12 – Белокалитвенский, 13 – Тагинский, 14 – Морозовский, 15 – Константиновский, 16 – Цимлянский;
- II** – Донецко-Приазовский физико-географический округ: 17 – Красносулинский, 18 – Усть-Донецкий, 19 – Родионово-Несветайский, 20 – Куйбышевский, 21 – Матвеево-Курганский, 22 – Неклиновский, 23 – Мясниковский, 24 – Аксайский, 25 – Октябрьский;
- III** – Донской физико-географический округ: 26 – Багаевский, 27 – Семикаракорский, 28 – Волгодонской;
- IV** – Южно-Приазовский физико-географический округ: 29 – Азовский, 30 – Кагальницкий, 31 – Зерноградский, 32 – Егорлыкский, 33 – Целинский, 34 – Песчанокоспский;
- V** – Маньчский физико-географический округ: 35 – Весёловский, 36 – Пролетарский, 37 – Сальский;
- VI** – Сальский физико-географический район: 38 – Мартыновский, 39 – Дубовский, 40 – Зимовниковский, 41 – Орловский, 42 – Заветинский, 43 – Ремонтненский

Fig. 1. Schematic map of physical-geographical districts and municipal districts of the Rostov Region:

- I** – The Chiro-Don physico-geographical district. Municipal districts: 1 – Verkhnedonsky, 2 – Sholokhovsky, 3 – Chertkovsky, 4 – Bokovsky, 5 – Kasharsky, 6 – Millerovsky, 7 – Tarasovsky, 8 – Soviet, 9 – Milyutinsky, 10 – Oblivsky, 11 – Kamensky, 12 – Belokalitvensky, 13 – Tatsinsky, 14 – Morozovsky, 15 – Konstantinovsky, 16 – Tsimlyansky;
- II** – Donetsko-Prizovsky physico-geographical district: 17 – Krasnosulinsky, 18 – Ust-Donetsk, 19 – Rodionovo-Nesvetaisky, 20 – Kuibyshevsky, 21 – Matveevo-Kurgansky, 22 – Neklinovsky, 23 – Myasnikovsky, 24 – Aksaisky, 25 – Oktyabrsky;
- III** – Donskoy physico-geographical district: 26 – Bagaevsky, 27 – Semikarakorsky, 28 – Volgodonksky;
- IV** – Yuzhno-Prizovsky physico-geographical district: 29 – Azovsky, 30 – Kagalniksky, 31 – Zernogradsky, 32 – Egorlyksky, 33 – Tselinsky, 34 – Peschanokopsky;
- V** – Manychsky physico-geographical district: 35 – Veselovsky, 36 – Proletarsky, 37 – Salsky;
- VI** – Salsky physico-geographical district: 38 – Martynovsky, 39 – Dubovsky, 40 – Zimovnikovsky, 41 – Orlovsky, 42 – Zavetinsky, 43 – Remontnensky

виды мелких млекопитающих и иксодовых клещей. Доминирующими видами среди мелких млекопитающих в РО являются лесная мышь, домовая мышь, обыкновенная полевка. Среднегодовое количество численности лесной мыши составлял в Чиро-Донском округе – 3,7 экз. на 100 ловушко-суток; Донецко-Приазовском – 5,8; Донском – 3,4; Южно-Приазовском – 4,3; Сальском – 2,6; Манычском – 4,5. Домовой мыши соответственно – 3,7; 4,1; 2,9; 5,1; 2,9; 5,4; и обыкновенной полевки – 3,9; 5,7; 3,1; 4,5; 6,4; 7,0 экз. на 100 ловушко-суток. К эвритопным видам с невысокой численностью относятся серый хомячок, малая белозубка и обыкновенная бурозубка. Желтогорлая мышь и рыжая полевка имеют ограниченный ареал в северных, северо-западных и юго-западных районах. Фауна иксодовых клещей представлена комплексом видов, преобладающими среди которых были *D. reticulatus*, *I. ricinus* и *Rh. rossicus*. Численность клещей при отловах на флаг была различной, колебалась от 0,09 до 20,1 экз. на флаги/час. Среднегодовое количество численности *I. ricinus*, основного переносчика, в Чиро-Донском округе составила 3,4 экз. на флаги/час; Донецко-Приазовском – 13,3; Донском – 2,4; Южно-Приазовском – 7,3; Сальском – 0,03; Манычском – 2,8. Клещей *D. reticulatus* соответственно – 2,6; 11,5; 5,9; 20,1; 0,09; 4,8; и *Rh. rossicus* – 7,8; 6,2; 6,5; 10,6; 5,2; 3,9 экз. на флаги/час.

Данные результатов исследования проб фоновых видов мелких грызунов и иксодовых клещей на наличие ДНК боррелий группы *B. burgdorferi* s.l. в РО представлены в таблице.

Помимо видов млекопитающих, которые указаны в таблице, маркеры боррелий обнаружены в пробах от рыжей полевки, отловленной в Чиро-Донском округе, – 18,2 % [7,3–38,5], малой белозубки, отловленной в Донецко-Приазовском, Донском и Южно-Приазовском округах, и серого хомячка в Южно-Приазовском округе – единичные положительные находки. Специфические фрагменты ДНК возбудителей ИКБ выявлены в пробах иксодовых клещей следующих видов: *H. marginatum*, *D. marginatus*, *H. punctata* в Чиро-Донском округе; *I. redicorzevi*, *H. marginatum*, *H. punctata* – в Донецко-Приазовском; *H. marginatum*, *H. punctata*, *Rh. sanguineus*, *Rh. turanicus* – в Донском; *H. marginatum*, *H. punctata* – в Манычском; *I. redicorzevi*, *I. kaiseri*, *H. marginatum* – в Сальском; *I. redicorzevi*, *H. punctata*, *H. marginatum*, *Rh. sanguineus* – в Южно-Приазовском округе.

Следует учесть, что вместе с млекопитающими в циркуляции боррелий группы *B. burgdorferi* s.l. в природном очаге могут принимать участие другие позвоночные животные, в том числе и птицы. Среди исследованных птиц маркеры боррелий выявлены в пробах от серой вороны в Чиро-Донском округе; грача, серой вороны, обыкновенного скворца, серой цапли, озерной чайки, хохотуны и большого баклана – в Донецко-Приазовском; грача, серой вороны, сойки, обыкновенной горихвостки, полевого конька, сизого голубя и кольчатой горлицы – в Донском; озерной чайки – в Южно-Приазовском; грача, большой

синицы, озерной чайки и речной крачки – в Манычском; грача – в Сальском округе.

Для определения величины ЭП природного очага ИКБ разработана формула балльной оценки, объединяющая в себе показатели основных компонентов природного очага: наличие популяций возбудителей, носителей и переносчиков, физико-географические данные:

$$\text{ЭП} = A + A_n + A_{n+1} + T \cdot 0,1 + B + B_n + B_{n+1} + M \cdot m + L + K,$$

где ЭП – эпизоотический потенциал;

A – показатель численности основного переносчика, для РО иксодовых клещей *I. ricinus*, умноженный на показатель их зараженности боррелиями и деленный на 100;

A_n , A_{n+1} – показатели численности второстепенных переносчиков (иксодовых клещей *D. reticulatus* и *Rh. rossicus*), умноженный на показатель их зараженности боррелиями, умноженный на коэффициент 0,5 и деленный на 100. Коэффициент 0,5 применен для видов, которые выступают в роли второстепенных переносчиков;

T – количество прочих видов иксодовых клещей, участвующих в циркуляции боррелий;

B , B_n , B_{n+1} – показатели численности доминирующих видов мелких млекопитающих, основных носителей, в данном случае лесной мыши, домовой мыши, обыкновенной полевки, умноженный на показатель их зараженности боррелиями и деленный на 100;

M – количество прочих видов позвоночных животных, участвующих в циркуляции боррелий;

m – коэффициент, равный 0,1 балла;

L – показатель ландшафта, равный 0,5 балла.

Учитываем при наличии оптимальных показателей для существования популяции основного переносчика (иксодовых клещей *I. ricinus*), таких как наличие лесов естественного и искусственного происхождения [2];

K – показатель климата, равный 0,5 балла. Учитываем при наличии оптимальных показателей для существования популяции основного переносчика (иксодовых клещей *I. ricinus*), таких как сумма активных температур выше 1550 °С, средняя температура января выше минус 14 °С, годовая сумма осадков выше 491 мм, определенных в диссертации И.О. Попова (2016).

Для вычислений могут быть использованы как среднегодовые показатели численности и инфицированности видов носителей и переносчиков, как в данном случае, так и полученные при однократном эпизоотологическом обследовании. Таким образом, предложенная нами формула является универсальной, с возможностью многократного использования и внесения актуализированных данных.

Принимая во внимание ландшафтно-климатическую структуру РО и тот факт, что генетический материал возбудителей боррелиоза выявлен в популяциях иксодовых клещей и мелких млекопитаю-

Результаты исследования проб полевого материала на наличие ДНК боррелий группы *B. burgdorferi* s.l. в Ростовской области в 2015–2022 гг.
The results of the study of field samples for the presence of DNA of the *B. burgdorferi* s.l. group borrelia in the Rostov Region in 2015–2022

Вид Species	Физико-географический округ Physical and geographical district											
	Чиро-Донской Chiro-Donskoy		Донецко-Приазовский Donetsko-Prizovsky		Донской Donskoy		Южно-Приазовский Yuzhno-Prizovsky		Сальский Salsky		Маньчский Manychsky	
	Число проб / число положит. проб Number of samples / Number of positive samples	Доля положит. проб, % The percentage of positive sam- ples, %	Число проб / число положит. проб Number of samples / Number of positive samples	Доля положит. проб, % The percentage of positive samples, %	Число проб / число положит. проб Number of samples / Number of positive samples	Доля положит. проб, % The percentage of positive samples, %	Число проб / число положит. проб Number of samples / Number of positive samples	Доля положит. проб, % The percentage of positive samples, %	Число проб / число положит. проб Number of samples / Number of positive samples	Доля положит. проб, % The percentage of positive samples, %	Число проб / число положит. проб Number of samples / Number of positive samples	Доля положит. проб, % The percentage of positive samples, %
Лесная мышь Forest mouse <i>Apodemus uralensis</i>	165/4	2,4±1,9 [0,9–6,1]	89/11	12,4±3,5 [7,0–20,8]	110/19	17,3±3,6 [11,3–25,4]	93/7	7,5±3,1 [3,7–14,7]	29/3	10,3±2,7 [3,6–26,4]	55/8	14,6±4,7 [7,6–26,2]
Домовая мышь House mouse <i>Mus musculus</i>	40/0	0	34/6	17,6±6,5 [8,4–33,5]	63/15	23,8±5,3 [14,9–35,6]	45/3	6,7±2,6 [2,3–17,9]	24/1	4,2±4,0 [0,7–20,2]	25/4	16,0±7,3 [6,4–34,6]
Обыкновенная полевка Common vole <i>Microtus arvalis</i>	58/2	3,4±2,3 [0,9–11,7]	32/3	9,4±5,1 [3,2–24,2]	35/6	17,1±6,3 [8,1–32,6]	47/4	8,5±4,1 [3,4–19,9]	27/1	3,7±3,6 [0,7–18,2]	34/1	2,9±2,8 [0,5–14,9]
Желтогорлая мышь Yellow necked mouse <i>Apodemus flavicollis</i>	22/5	22,7±8,9 [10,1–43,4]	16/2	12,5±8,2 [3,5–36,0]	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Dermacentor reticulatus</i>	55/4	7,3±3,5 [2,9–17,2]	244/34	13,9±5,9 [10,1–18,8]	388/73	18,8±1,9 [15,2–23,0]	225/36	16,0±2,4 [11,7–21,3]	1/0	0	21/4	19,1±8,6 [7,7–40,0]
<i>Rhipicephalus rossicus</i>	34/4	11,8±5,5 [4,7–6,6]	54/9	16,7±5,1 [9,0–28,7]	109/26	23,8±4,1 [16,8–32,6]	69/8	11,6±3,8 [5,9–21,2]	34/2	8,3±4,7 [2,3–25,8]	31/7	22,6±7,5 [11,4–34,8]
<i>Ixodes ricinus</i>	108/25	23,1±4,0 [16,2–31,9]	617/324	52,5±2,0 [48,6–56,4]	113/42	37,2±10,6 [28,8–46,3]	42/14	33,3±7,2 [21,0–48,4]	4/0	0	38/11	28,9±7,4 [17,0–44,8]

щих, ареал которых охватывает всю область или, по крайней мере, некую ее часть, расчет ЭП был проведен в границах физико-географических округов. Так, расчет ЭП для Донского округа имеет следующий вид: $ЭП = (2,4 \cdot 37,2)/100 + (5,9 \cdot 18,8 \cdot 0,5)/100 + (6,5 \cdot 23,8 \cdot 0,5)/100 + 4 \cdot 0,1 + (3,4 \cdot 17,3)/100 + (2,9 \cdot 23,8)/100 + (3,1 \cdot 17,1)/100 + 8 \cdot 0,1 + 0,5 + 0,5 = 6,2$.

Величинам ЭП присвоена балльная оценка: при значении менее 1 – 1 балл, очень низкий уровень ЭП; от 1 до 3 – 2 балла, низкий уровень ЭП; от 3 до 6 – 3 балла, средний уровень ЭП; от 6 до 9 – 4 балла, выше среднего уровень ЭП; более 9 – 5 баллов, высокий уровень ЭП.

В результате расчета ЭП установлено, что природный очаг ИКБ в РО функционирует неравномерно. Самая активная его часть приходится на Донецко-Приазовский округ, с высоким уровнем ЭП=11,8. Однако большая часть природного очага имеет средний или низкий показатели ЭП: в Южно-Приазовском округе ЭП=7,8; Донском – 6,2; Чиро-Донском – 3,8; Манычском – 4,6; Сальском – 0,95.

Природный очаг ИКБ в РО характеризуется постоянными эпидемическими проявлениями, в многолетнем аспекте зарегистрировано 145 случаев заболевания ИКБ в 23 административно-территориальных образованиях, включая Азовский, Аксайский, Багаевский, Белокалитвенский, Зерноградский, Зимовниковский, Каменский, Куйбышевский, Матвеево-Курганский, Мясниковский, Орловский, Сальский, Тарасовский районы и городские округа: Ростов-на-Дону, Азов, Батайск,

Волгодонск, Гуково, Донецк, Каменск-Шахтинский, Новочеркасск, Таганрог, Шахты [10]. Происходит расширение нозоареала за счет включения административных районов, в которых ранее отсутствовали случаи ИКБ.

С целью совершенствования эпидемиологического надзора и осуществления эффективной неспецифической профилактики проведено районирование РО по степени потенциальной опасности заражения населения ИКБ, основой которого послужила балльная система оценки следующих факторов: величины ЭП (от 1 до 5 баллов), плотности населения (от 1 до 4 баллов), заболеваемости в границах административных районов (0 баллов при отсутствии и 1 – при регистрации). Так, показатель ЭП в Сальском округе равен 1 баллу; Чиро-Донском – 2; Донском и Манычском – 3; Южно-Приазовском – 4 и Донецко-Приазовском – 5. Административные районы с плотностью населения от 0,02 до 11,3 чел./км² входят в первый квартиль и оцениваются в 1 балл; от 11,3 до медианного значения, равного 21,07, – второй квартиль, равный 2 баллам; от 20,7 до 104,52 – третий квартиль, 3 балла; свыше 104,52 – четвертый квартиль, 4 балла.

Проведенные расчеты позволили ранжировать административные районы РО по степени потенциального риска инфицирования населения ИКБ: с показателем «2» – с очень низким уровнем потенциального риска инфицирования ИКБ, 3 района; «3–5» – с низким, 20 районов; «6–7» – со средним, 13 районов; «8–10» – с высоким, 19 районов (рис. 2).

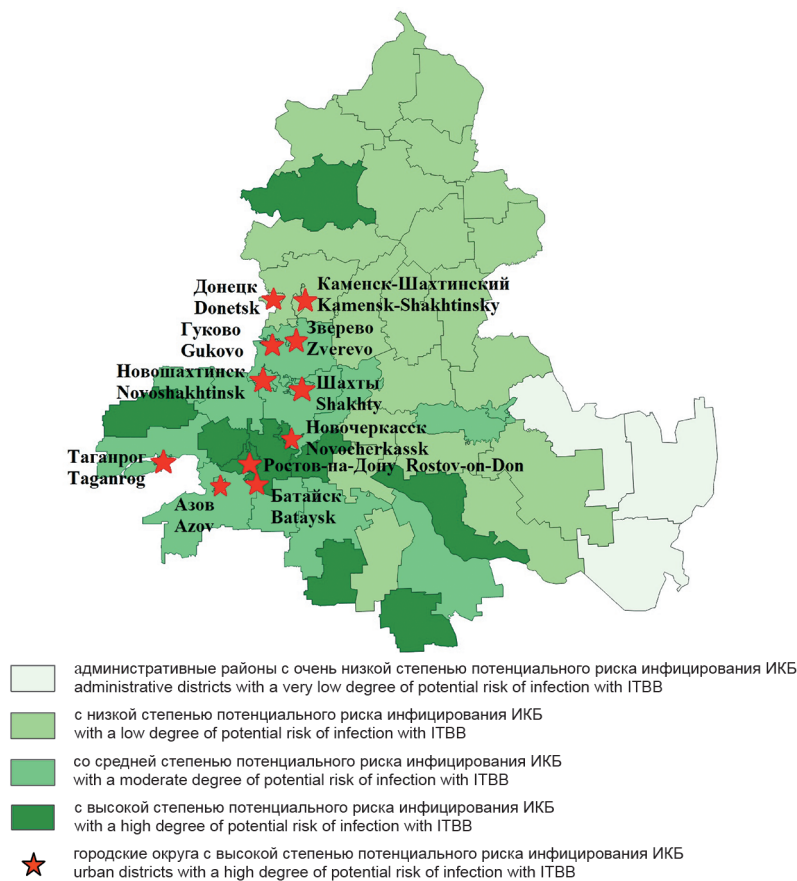


Рис. 2. Карта Ростовской области с районами потенциального риска инфицирования населения ИКБ

Fig. 2. A map of the Rostov Region with areas of potential risk of infection of the population with ITBB

Очень низкий показатель риска инфицирования установлен в административных районах Сальского физико-географического округа; низкий – Чиро-Донского и Сальского; средний – Донского, Манычского и Южно-Приазовского; высокий – Донецко-Приазовского. Таким образом, выявлено, что большая часть РО характеризуется как территория с потенциально низким и средним уровнем риска инфицирования населения ИКБ.

Определено, что в административных районах, расположенных в одном физико-географическом округе, показатели риска инфицирования варьировали при равных показателях ЭП. Мы полностью согласны с мнением Э.И. Коренберга и соавт., что частота заболеваний, а также реальный риск заражения природно-очаговыми инфекциями определяются не только эпизоотическим потенциалом природного очага, но и интенсивностью контакта населения с ним [16].

Таким образом, основой современного эпидемиологического надзора за ИКБ должен служить риск-ориентированный подход, основанный на комплексной оценке абиотических факторов (ландшафтно-климатические условия), величины ЭП и социально-антропогенного фактора.

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

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

Список литературы

1. Коренберг Э.И. Природная очаговость инфекций: современные проблемы и перспективы исследований. *Зоологический журнал*. 2010; 89(1):5–17.
2. Коренберг Э.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013; (5):7–17.
3. Рудакова С.А., Пеневская Н.А., Блох А.И., Рудаков Н.В., Транквилевский Д.В., Савельев Д.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010–2020 гг. и прогноз на 2021 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; (2):52–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-2-52-61.
4. Злобин В.И., Рудаков Н.В., Малов И.В. Клещевые трансмиссивные инфекции. Новосибирск: Наука; 2015. 224 с.
5. Domatskiy V.N., Sivkova E.I. The influence of climatogeographic conditions on the expansion of the range of Ixodes ticks. *Entomology and Applied Science Letters*. 2023; 10(2):1–9. DOI: 10.51847/zyarbFSUps.
6. Филиппова Н.А. Фауна СССР. Паукообразные. Т. 4. Вып. 4. Иксодовые клещи подсем. Ixodinae. М.: Наука; 1977. 412 с.
7. О плане полезащитных лесонасаждений, внедрения травопольных севооборотов, строительства прудов и водоемов для обеспечения высоких и устойчивых урожаев в степных и лесостепных районах европейской части СССР: постановление Совмина СССР от 20.10.1948 № 3960. [Электронный ресурс]. URL: <https://e-ecolog.ru/docs/Yp2MWix9R4YsCE9Dsm0QH>.
8. Кормиленко И.В., Пичурина Н.Л., Романова Л.В., Айдинов Г.Т., Швангер М.М., Москвитина Э.А. Выявление боррелий на территории Ростовской области методом ПЦР. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2008; (приложение, ч. 2):213–14.
9. Дворцова И.В., Романова Л.В., Пичурина Н.Л., Гончаров А.Ю., Москвитина Э.А., Гайбарян К.С., Айдинов Г.Т., Орехов И.В., Забашта М.В., Феровов Д.А., Забашта А.В., Савченко А.П., Гринько Н.М., Горшкова С.А. Иксодовые клещевые боррелиозы в Ростовской области: экологические, эпизоотологические и эпидемиологические проявления. *Пест-Менеджмент*. 2015; (4):5–10.
10. Доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Ростовской области в 2023 году». [Электронный ресурс]. URL: https://61.rospotrebnadzor.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=12591:-q-2023-q&catid=96:2009-12-30-08-03-55&Itemid=116.
11. Хаметова А.П., Пичурина Н.Л., Забашта М.В., Романова Л.В., Орехов И.В., Бородин Т.Н., Адаменко В.И., Забашта А.В. Биоценотическая структура природного очага иксодового клещевого боррелиоза в Ростовской области. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2018; (4):33–9. DOI: 10.33092/0025-8326mp2018.4.33-39.
12. Марченко Б.И. Здоровье на популяционном уровне: статистические методы исследования. Таганрог: Сфинкс; 1997. 431 с.
13. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. М.: Наука-Центр; 2011. 156 с.
14. Колесников Ю.С., Зинченко В.А., Сафронов И.Н. Природные условия и естественные ресурсы. Ростов-на-Дону: Изд-во Рост. ун-та; 1986. 367 с.
15. Смагина Т.А. Структурно-генетическая классификация ландшафтов Ростовской области. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2009; 4(152):131–6.
16. Коренберг Э.И., Юркова Е.В. Проблема прогнозирования эпидемического проявления природных очагов болезней человека. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 1983; (3):3–10.

References

1. Korenberg E.I. [Natural focaloty of infections: modern problems and prospects of research]. *Zoologicheskii Zhurnal [Zoological Journal]*. 2010; 89(1):5–17.
2. Korenberg E.I. [Infections transmitted by Ixodidae ticks in the forest zone and the strategy of their prevention: changing of the priorities]. *Epidemiologiya i Vaksinooprofilaktika [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2013; (5):7–17.
3. 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.
4. Zlobin V.I., Rudakov N.V., Malov I.V. [Tick-Borne Transmissible Infections]. Novosibirsk: "Nauka"; 2015. 224 p.
5. Domatskiy V.N., Sivkova E.I. The influence of climatogeographic conditions on the expansion of the range of Ixodes ticks. *Entomology and Applied Science Letters*. 2023; 10(2):1–9. DOI: 10.51847/zyarbFSUps.
6. Filippova N.A. [Fauna of the USSR. Arachnids. Vol. 4. Issue 4. Ixodidae Ticks of the Subfamily Ixodinae]. Moscow: "Nauka"; 1977. 412 p.
7. [On the plan for field-protective afforestation, the introduction of grassland crop rotations, the construction of ponds and water reservoirs to ensure high and stable harvests in the steppe and forest-steppe regions of the European part of the USSR: Resolution of the Council of Ministers of the USSR dated 20 October 1948. No. 3960]. [Internet]. Available from: <https://e-ecolog.ru/docs/Yp2MWix9R4YsCE9Dsm0QH>.
8. Kormilenko I.V., Pichurina N.L., Romanova L.V., Aidinov G.T., Shvanger M.M., Moskvitina E.A. [Detection of Borrelia in the Rostov Region using PCR]. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-Meditsinskoi Akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]*. 2008; (Appendix, part 2):213–14.
9. Dvortsova I.V., Romanova L.V., Pichurina N.L., Goncharov A.Yu., Moskvitina E.A., Gaibaryan K.S., Aidinov G.T., Orekhov I.V., Zabashta M.V., Feronov D.A., Zabashta A.V., Savchenko A.P., Grin'ko N.M., Gorshkova S.A. [Ixodidae tick-borne borreliosis in the Rostov Region: ecological, epizootological and epidemiological manifestations]. *Pest Management*. 2015; (4):5–10.
10. [Report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population of the Rostov Region in 2023"]. [Internet]. Available from: https://61.rospotrebnadzor.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=12591:-q-2023-q&catid=96:2009-12-30-08-03-55&Itemid=116.
11. Khametova A.P., Pichurina N.L., Zabashta M.V., Romanova L.V., Orekhov I.V., Borodina T.N., Adamenko V.I., Zabashta A.V. [Biocenotic structure of the natural focus of Ixodidae tick-borne borreliosis in the Rostov Region]. *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]*. 2018; (4):33–9. DOI: 10.33092/0025-8326mp2018.4.33-39.

12. Marchenko B.I. [Health at the Population Level: Statistical Methods of Research]. Taganrog: "Sphinx"; 1997. 431 p.

13. Savilov E.D., Astaf'ev V.A., Zhdanova S.N., Zarudnev E.A. [Epidemiological Analysis: Methods of Statistical Processing of Material]. Moscow: "Science-Center"; 2011. 156 p.

14. Kolesnikov Yu.S., Zinchenko V.A., Safronov I.N. [Environmental Conditions and Natural Resources]. Rostov-on-Don: Publishing house of the Rostov University; 1986. 367 p.

15. Smagina T.A. [Structural and genetic classification of landscapes of the Rostov Region]. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. Severo-Kavkazskii Region. Seriya: Estestvennye Nauki* [Bulletin of Higher Educational Institutions. North Caucasian Region. Series: Natural Sciences]. 2009; 4(152):131–6.

16. Korenberg E.I., Yurkova E.V. [The problem of forecasting the epidemic manifestation of natural foci of human diseases].

Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni. [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]. 1983; (3):3–10.

Authors:

Khametova A.P., Pichurina N.L., Zabashta M.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.

Об авторах:

Хаметова А.П., Пичурина Н.Л., Забашта М.В. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40. E-mail: plague@aaanet.ru.



К 80-летию Победы в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. To the 80th anniversary of the Victory in the Great Patriotic War of 1941–1945

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-184-188

УДК 061.62:94(47+57)

С.В. Генералов

Научная и образовательная деятельность института «Микроб» в годы Великой Отечественной войны

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

В статье рассмотрена организация научных исследований и образовательной деятельности института «Микроб» в годы Великой Отечественной войны. Отмечены основные научные достижения и вклад научных сотрудников института в обеспечение эпидемиологического благополучия страны. Методической основой для проведения исследования явились документы из фондов института «Микроб» и Государственного архива Саратовской области. Представленный фотоматериал публикуется впервые.

Ключевые слова: научная деятельность, образовательная деятельность, противочумный институт, Великая Отечественная война.

Корреспондирующий автор: Генералов Сергей Вячеславович, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Генералов С.В. Научная и образовательная деятельность института «Микроб» в годы Великой Отечественной войны. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2025; 2:184–188. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-184-188

Поступила 30.05.2025. Принята к публикации 16.06.2025.

S.V. Generalov

Scientific and Educational Activities of the Institute “Microbe” during the Great Patriotic War

Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation

Abstract. The paper discusses the organization of research and educational activities of the Institute “Microbe” during the Great Patriotic War. The main scientific achievements and contribution of the institute’s employees to ensuring the epidemiological well-being of the country are outlined. The methodological basis for the study was the documents from the funds of the “Microbe” Institute and the State Archives of the Saratov Region (SASR). The presented photographic material is published for the first time.

Key words: research activity, educational activity, anti-plague institute, Great Patriotic War.

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

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

Corresponding author: Sergey V. Generalov, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Generalov S.V. Scientific and Educational Activities of the Institute “Microbe” during the Great Patriotic War. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 2:184–188. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-184-188

Received 30.05.2025. Accepted 16.06.2025.

Generalov S.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1461-5383>

Деятельность института «Микроб» с момента основания включала в себя обеспечение эпидемиологического благополучия населения страны. Основой проводимых противоэпидемических мероприятий, а также выпуска профилактических и диагностических препаратов против возбудителей особо опасных инфекций всегда являлись результаты научной деятельности коллектива института. Особенности исследуемых инфекций определили и образовательную деятельность: с 1924 г. институт осуществляет

подготовку специалистов по работе с особо опасными инфекциями – врачей, зоологов, работников по истреблению грызунов, младшего и среднего медицинского персонала [1]; в 1928 г. утверждена аспирантура для подготовки кадров высшей квалификации [2]. К 1941 г. институт обеспечивал научно-методическое и оперативное руководство деятельностью всех прикрепленных к институту противочумных лабораторий (7 противочумных станций и около 30 противочумных пунктов).

С началом войны характер и объем деятельности института изменился. Содержание научной деятельности института пересмотрено в сторону уменьшения количества плановых тем и увеличения практического выхода. На начало 1941 г. институт выполнял 62 плановые темы, во втором полугодии Наркомздрав СССР отменил 44 научные темы, добавив к выполнению 3 новые темы. К концу года из подлежащей к выполнению 21 научной темы полностью были реализованы 17 [3].

К наиболее значимым результатам, полученным в 1941 г., следует отнести достижения по приготовлению противочумных вакцин (Е.И. Коробкова), разработке методов титрования противочумных сывороток и отбору капсульных антигенов для иммунизации лошадей (А.И. Желтенков), разработке новых методов по истреблению грызунов (Н.М. Семенов), сбору материала для разработки методов санации землянок. Методы дезинфекции землянок получили популярность среди практических работников, населения, а также использовались на фронте боевых действий. Они были внедрены в практику к 1943 г. и имели большое значение для предупреждения инфекционных болезней [3, 4].

Отдел подготовки специалистов в 1941 г. на девятимесячных курсах смог подготовить 20 врачей-чумологов и 27 специалистов для выполнения работ по истреблению грызунов, но в целом деятельность этого отдела была перестроена на оперативную и производственную работу. Набор в аспирантуру был прекращен [3].

С началом войны из 289 сотрудников института на фронт мобилизовано около 70 человек. На борьбу с врагом в основном призывались сотрудники административных и хозяйственных подразделений института. Тем не менее на фронт также уходили научные сотрудники и лаборанты: В.И. Баландин, В.С. Бычкова, П.И. Камнев, Г.А. Кондрашкин, С.С. Королев, В.Н. Лобанов, С.С. Метелев, Н.М. Соколова, Е.А. Феттер и др. (данные из архива института «Микроб»).

Экспериментальная работа, так же как и производственная, в военные годы была ослаблена дефицитом сырья, расходных материалов, лабораторных животных. В силу этих причин ряд исследований был направлен на поиск альтернативных источников сырья и методов работы, в частности на разработку питательных сред из доступных материалов и способов обеззараживания [5]. Собственный лабораторный питомник не мог полностью обеспечить потребности института, приходилось значительно сокращать количество животных, необходимых для контроля. Ситуация с лабораторными животными несколько улучшилась к 1944 г., когда был организован питомник на базе Астраханской противочумной станции. В это же время институт получил возможность выращивать сельскохозяйственные культуры в собственном подсобном хозяйстве с размером пахотной площади около 40 га. Выращенный урожай распределялся между сотрудниками, а также частично решал проблему дефицита кормов для лабораторных животных [6].

В феврале 1942 г. вследствие угрозы нападения врага с воздуха в институте организована местная противовоздушная оборона, в ее работе было задействовано 35 человек, среди которых находились и научные сотрудники и лаборанты (приказ от 26.02.1942 № 44, архив института «Микроб»). В этом же году остановлена работа с вирулентной культурой. В этих условиях для обеспечения страны чумной вакциной организован выпуск пробных серий препарата на основе авирулентного штамма EV. Разработку этой вакцины также осуществлял эвакуированный в Саратов Санитарно-технический институт Красной Армии, который с 1941 по 1942 г. размещался на базе института «Микроб» [3]. Одновременно проводились испытания на добровольцах, которыми являлись непосредственно сами исследователи, среди них была и профессор Е.И. Коробкова (рис. 1).

В августе – сентябре 1942 г. в ряде регионов страны произошла эпидемическая вспышка холеры. Вспышки холеры представляли большую угрозу обороне Сталинграда, а также работе в при-



Рис. 1. Заведующий вакцинным отделом института «Микроб» профессор Е.И. Коробкова проводит занятия в лаборатории с сотрудниками. Слева направо: З.А. Чувеская (лаборант), А.Н. Крайнова (врач), В.И. Кузнецова (врач), Е.И. Коробкова (зав. отделом) (фотоколлекция ГАСО, № 16513)

Fig. 1. Head of the Vaccine Department of the "Microbe" Institute, Professor E.I. Korobkova, conducts classes in the laboratory with employees. From left to right: Z.A. Chuevskaya (laboratory assistant), A.N. Krainova (medical worker), V.I. Kuznetsova (medical worker), E.I. Korobkova (head of the department) (SASR photo collection, No. 16513)



Рис. 2. О.Н. Мосолова – врач отдела подготовки специалистов института «Микроб» за просмотром культур в лаборатории (фотоколлекция ГАСО, № 16515)

Fig. 2. O.N. Mosolova, a medical worker from the Department of Specialists Training at the Institute “Microbe”, examining cultures in the laboratory (SASR photo collection, No. 16515)

фронтовых и тыловых городах, в том числе и в Саратове. Сотрудникам института и работникам организаций здравоохранения Саратовской области в короткие сроки удалось предотвратить распространение инфекции вглубь страны [7]. Институт внес большой вклад в ликвидацию вспышки, организовав две мощные лаборатории по исследованию холеры. Руководство лабораториями обеспечивали Е.И. Коробкова, Н.К. Веренинова, О.Н. Мосолова (рис. 2) [8]. Вакцинным отделением института в кратчайшие сроки освоено производство холерного бактериофага, которое было начато с сентября 1942 г. [5] (рис. 3).

Работа по ликвидации и последующему предупреждению вспышки холеры была высоко оценена, многие сотрудники института награждены значком «Отличнику здравоохранения», а также получили благодарность Наркомздрава СССР (приказ Наркомздрава СССР от 05.11.1942 № 113-н) [9].



Рис. 3. Сотрудники института «Микроб» за посевом культуры холерного вибриона на матрасы для производственных нужд института (фотоколлекция ГАСО, № 16507)

Fig. 3. Employees of the “Microbe” Institute plating cholera vibrio culture on mattresses for the institute’s production needs (SASR photo collection, No. 16507)

Саратовский областной отдел здравоохранения выразил благодарность коллективу института «Микроб», в особенности уполномоченному Наркомздрава СССР и директору института Д.Г. Савостину и доктору медицинских наук Н.Н. Жукову-Вережникову (рис. 4) [7].

Сложившаяся напряженная обстановка требовала подготовки специалистов по особо опасным инфекциям. В 1942 г. планом работы института не предусматривалось организации курсовых мероприятий в связи с работой на его базе Санитарно-технического института Красной Армии. Между тем были проведены различные краткосрочные курсы, для чего приспособили лаборатории научно-производственных отделов. В течение года отдел подготовки специалистов осуществил обучение:

– 4 специалистов-чумологов, командированных Главным санитарным управлением Военно-Морского флота, на трехмесячных курсах;



Рис. 4. Доктор медицинских наук, профессор института «Микроб» Н.Н. Жуков-Вережников (второй слева) среди группы сотрудников института (фотоколлекция ГАСО, № 16521)

Fig. 4. N.N. Zhukov-Verezhnikov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the “Microbe” Institute (second from the left) among a group of employees of the institute (SASR photo collection, No. 16521)

- 35 гражданских и военных врачей г. Саратова на краткосрочных курсах по чуме, рассчитанных на 20 часов;

- 80 работников госпиталей на краткосрочных курсах по чуме, рассчитанных на 16 часов;

- 40 врачей г. Саратова (в том числе и специалистов института) с целью подготовки к вспышке холеры по 18-часовой программе;

- 30 врачей г. Саратова на курсах по сыпному тифу с целью подготовки к осенне-зимнему периоду по 10-часовой программе;

- зоологов, направляемых на работы в противочумные лаборатории, на двухнедельных курсах [10].

Подобная практика проведения узкоспециализированных краткосрочных курсов по различным инфекциям (туляремия, холера, тиф, чума) сохранилась и в 1943 г. С декабря 1942 по март 1943 г., после освобождения учебного корпуса в связи с изменением расположения Санитарно-технического института, в институте «Микроб» были развернуты 3-месячные курсы по заданию Наркомздрава СССР для 25 гражданских и военных врачей. Всего за 1943 г. подготовлено 462 гражданских и военных врача как для работы в Саратовской области, так и для других регионов страны. В 1943 г. отдел подготовки специалистов проводил выездные курсы в Астрахани и Уральске.

Институт фактически стал научно-оперативным центром противозидемических и профилактических мероприятий на Юго-Востоке СССР. В годы войны институт продолжил оказывать научно-методическую и консультативную помощь санитарному отделу Приволжского военного округа и санитарным управлениям Сталинградского, Донского, Южного, Юго-Западного и Западного фронтов. Немалую работу институт выполнил по противозидемическому обеспечению госпитального дела в Саратовской области. Совместно с сотрудниками Саратовского инфекционного госпиталя осуществлялось и выполнение научных тем по методам диагностики и лечения тифа, бациллярной дизентерии. Сотрудники института читали курсы лекций для Саратовского и эвакуированного Ленинградского университета («Основы медицинской микробиологии и иммунологии для биологов», «Курс зоогеографии», «Основы сравнительной анатомии животных») [6].

В научной деятельности, несмотря на имевшиеся затруднения (отсутствие необходимых материалов, лабораторных животных, большая занятость сотрудников в производственной и оперативной работе, неудовлетворительные условия труда и др.), институт достиг немалых успехов. В годы войны функционировал диссертационный совет, за этот период защищено семь кандидатских (Т.В. Фаддеева, С.В. Митин, А.К. Борзенков, В.И. Кузнецова, С.А. Колпакова, Н.М. Семенов, В.Н. Лобанов) и две докторские диссертации (В.М. Туманский, Ю.М. Ралль). В послевоенные годы состоялись защиты кандидатских и докторских диссертаций (Г.Н. Ленская, А.П. Яшук, Л.А. Урода, К.И. Черкасова, В.И. Горохов, А.И. Желтенков, Б.А. Фенюк), материал для которых был

собиран в годы Великой Отечественной войны. За 1941–1945 гг. сотрудниками подготовлено к печати более 200 научных работ, многие из которых были опубликованы после окончания войны. К научным достижениям следует отнести новые методы профилактики и лечения чумы, внедрение в практику новых препаратов для вакцинопрофилактики и лечения особо опасных инфекций, усовершенствование методов истребления грызунов, решение ряда крупных вопросов в области микробиологии, иммунологии, эпидемиологии, позволивших усовершенствовать диагностику, меры борьбы, защиты и лечения особо опасных инфекций [11].

Успехи научной деятельности института во многом были определены особым вниманием руководства к данному вопросу. На ученом совете, состоявшемся 22 марта 1943 г., Н.Н. Жуков-Вережников отметил «ослабление тонуса научной жизни института», произошедшего по объективным причинам. Однако к этому времени возобновилась работа с живыми культурами, появилась возможность проведения экспедиций. На заседании ученого совета высказаны предложения по вовлечению в научную деятельность врачей, сотрудников противочумных станций и пунктов, пересмотру занимаемых должностей в соответствии с научной квалификацией, повышению ответственности руководителей подразделений за ведение научной работы, проведению конференций внутри лабораторий и отделов. Рассмотрены вопросы о ежедневном проведении научной работы в той или иной форме младшими научными сотрудниками, а также посещении ими семинаров по методике ведения научно-исследовательской работы [12].

В августе 1944 г. в помещении Саратовского театра оперы и балета состоялась юбилейная научная конференция, посвященная 25-летию института. На мероприятии заслушано 60 докладов, подготовленных различными учреждениями страны. Представленные работы имели большое теоретическое и практическое значение. Большой интерес со стороны научного сообщества СССР вызвали сообщения о достижениях института «Микроб» в области разработки живых противочумных вакцин и усовершенствовании сульфамидных препаратов [13].

В мае 1945 г. страна разгромила фашистскую Германию, «коричневая чума» была побеждена. Накопленный опыт, трудовая дисциплина, командная работа коллектива института, еще сильнее сплотившегося за военные годы, позволили не только предотвратить угрозу распространения инфекционных болезней, но и достичь научных результатов, которые оказали влияние на дальнейшее развитие в послевоенные годы. В период Великой Отечественной войны за успешную противозидемическую работу ряд сотрудников института «Микроб» награжден орденами и медалями СССР. Медали «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» вручены 129 сотрудникам [2, 8].

Результаты деятельности сотрудников института «Микроб» в течение 1941–1945 гг. являются



Рис. 5. Сотрудники института «Микроб» – участники Великой Отечественной войны (фотоколлекция ГАСО, № О(А)-630)

Fig. 5. Employees of the “Microbe” Institute – participants of the Great Patriotic War (SASR photo collection, No. O(A)-630)

подтверждением замечательных строк генерал-полковника медицинской службы академика Н.Н. Бурденко: «В дни тяжелых для нашей Родины испытаний наша наука... воевала [вместе] со всем нашим великим народом, она помогла стране и Красной Армии сражаться против врага» [14].

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. Малиюкова Т.А., Попов Ю.А., Сазанова Е.В., Растунцева Е.В., Шмелькова Т.П., Чеховская Г.В., Девдариани З.Л., Бойко А.В., Чекумарева С.С. Служение длиною в век: подготовка специалистов по особо опасным инфекциям в институте «Микроб». *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024; (4):150–9. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-4-150-159.
2. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» – 100 лет. Красноярск: ООО «Красногорский полиграфический комбинат»; 2018. 368 с.
3. Государственный архив Саратовской области (ГАСО). Ф. Р-587. Оп. 2. Д. 160. Л. 4–17.
4. ГАСО. Ф. Р-587. Оп. 2. Д. 179.
5. Генералов С.В., Абрамова Е.Г. Производство бактериологических препаратов в противочумном институте «Микроб» в годы Великой Отечественной войны и послевоенные годы (к 80-летию Победы в Великой Отечественной войне). *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; (1):149–53. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-1-149-153.
6. ГАСО. Ф. Р-587. Оп. 2. Д. 186.
7. Генералов С.В., Абрамова Е.Г. Эпидемическая вспышка холеры в Саратове в 1942 году: хроника ликвидации и особенностей работы системы здравоохранения. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2025; (1):132–8. DOI: 10.69541/NRIPIH.2025.01.022.
8. Попова А.Ю., Кутырев В.В., редакторы. Подвиг во имя жизни. 125 лет противочумным учреждениям России и стран СНГ. Калининград: РА Полиграфичъ; 2022. 544 с.
9. ГАСО. Ф. Р-587. Оп. 2. Д. 166. Л. 11–12.
10. ГАСО. Ф. Р-587. Оп. 2. Д. 172. Л. 27–28.
11. ГАСО. Ф. Р-587. Оп. 2. Д. 147.
12. ГАСО. Ф. Р-587. Оп. 1-н. Д. 156.
13. ГАСО. Ф. Р-587. Оп. 2. Д. 188.

14. Янушевич О.О., Пашков К.А. Роль медиков в Великой Отечественной войне. М.: Росунимед; 2025. 88 с.

References

1. Malyukova T.A., Popov Yu.A., Sazanova E.V., Rastuntseva E.V., Shmelkova T.P., Chekhovskaya G.V., Devdariani Z.L., Boyko A.V., Chekmareva S.S. [Century-long service: training of specialists in particularly dangerous infections at the premises of the Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2024; (4):150–9. DOI: 10.21055/0370-1069-2024-4-150-159.
2. Popova A.Yu., Kuttyrev V.V., editors. [Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe” – 100th Anniversary]. Krasnogorsk: “Krasnogorsk Printing Plant”, LLC; 2018. 368 p.
3. [State Archives of the Saratov Region (SASR)]. Fund (Fu.) R-587. Inventory (Inv.) 2. File (F.) 160. Page (P.) 4–17.
4. SASR. Fu. R-587. Inv. 2. F. 179.
5. Generalov S.V., Abramova E.G. [Production of bacteriological preparations in the Anti-Plague Institute “Microbe” during the Great Patriotic War and the post-war years (on the 80th anniversary of the Victory in the Great Patriotic War)]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; (1):149–53. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-1-149-153.
6. SASR. Fu. R-587. Inv. 2. F. 186.
7. Generalov S.V., Abramova E.G. [Epidemic Cholera Outbreak in Saratov in 1942: Chronicle of Liquidation and Features of the Healthcare System Functioning]. *Byulleten' Natsional'nogo Nauchno-Issledovatel'skogo Instituta Obshchestvennogo Zdoroviya imeni N.A. Semashko [Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko]*. 2025; (1):132–8. DOI: 10.69541/NRIPIH.2025.01.022.
8. Popova A.Yu., Kuttyrev V.V., editors. [Feat in the Name of Life. 125th Anniversary of Anti-Plague Institutions in Russia and the CIS Countries]. Kaliningrad: “RA Poligrafichy”; 2022. 544 p.
9. SASR. Fu. R-587. Inv. 2. F. 166. P. 11–12.
10. SASR. Fu. R-587. Inv. 2. F. 172. P. 27–28.
11. SASR. Fu. R-587. Inv. 2. F. 147.
12. SASR. Fu. R-587. Inv. 1-n. F. 156.
13. SASR. Fu. R-587. Inv. 2. F. 188.
14. Yanushevich O.O., Pashkov K.A. [The Role of Physicians in the Great Patriotic War]. Moscow: Rosunimed; 2025. 88 p.

Authors:

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

Об авторах:

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

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-189-194

УДК 579.2(092)

Vladimir L. Motin¹, Vladimir V. Kuttyrev²

In Tribute to Robert Robinson Brubaker (1933–2025)

¹University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA;

²Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation

Abstract. The article is dedicated to the famous scientist-plague specialist Robert Robinson Brubaker. The contribution of R. Brubaker to the study of the plague microbe, his main scientific achievements, as well as his merits as a researcher, teacher, mentor are noted.

Key words: R.R. Brubaker, plague microbe, research, biological properties, genetics, virulence

Corresponding author: Vladimir L. Motin, e-mail: vmotin@utmb.edu.

Citation: Motin V.L., Kuttyrev V.V. In Tribute to Robert Robinson Brubaker (1933–2025). *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii* [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2025; 2:189–194. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-189-194

Received 10.06.2025. Accepted 20.06.2025.

В.Л. Мотин¹, В.В. Кутырев²

В память о Роберте Робинсоне Брубейкере (1933–2025)

¹Медицинское отделение Техасского университета, Галвестон, Техас, США;

²ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация

Статья посвящена известному ученому-чумологу Роберту Робинсону Брубейкеру. Отмечены вклад Р.Р. Брубейкера в изучение чумного микроба, его основные научные достижения, а также заслуги как исследователя, педагога, наставника.

Ключевые слова: Р.Р. Брубейкер, чумной микроб, исследования, биологические свойства, генетика, вирулентность.

Корреспондирующий автор: Кутырев Владимир Викторович, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Мотин В.Л., Кутырев В.В. В память о Роберте Робинсоне Брубейкере (1933–2025). *Проблемы особо опасных инфекций*. 2025; 2:189–194. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-2-189-194

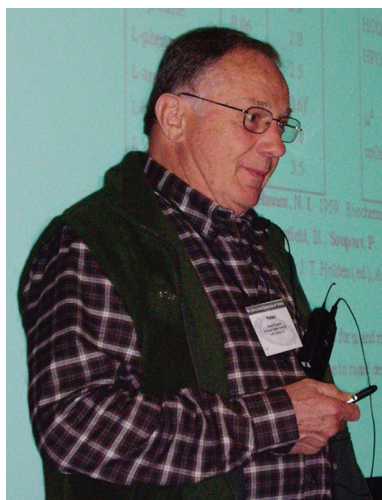
Поступила 10.06.2025. Принята к публикации 20.06.2025.

Motin V.L., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4762-457X>

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

For scientists who work in the *Yersinia* field, when you mention Bob, you are talking about Bob Brubaker. He spent his entire academic career working mostly with *Yersinia pestis*, the agent of plague. He remembered many researchers of the past and their contributions to the field, and he was a very tough reviewer of the manuscripts, as he always demanded references to the original work. Because of him, many significant research studies of the previous generations of scientists have not been forgotten, and we should be grateful to him for that and follow this example. Needless to say that he significantly contributed to the training of new generations of scientists as a mentor of numerous Ph.D. students and postdoctoral fellows during his tenure at Michigan State University (MSU), where he held a faculty position for a few decades.

He graduated from the Quaker Friends School in Wilmington, Delaware, and then received his B.A. de-



Когда среди ученых, работающих в области исследования *Yersinia*, вы упоминаете Боба, все понимают, что речь идет о Бобе Брубейкере. Почти всю свою академическую карьеру он посвятил изучению *Yersinia pestis*, возбудителя чумы. Он помнил многих исследователей прошлого и их вклад в эту область и был очень жестким рецензентом рукописей, поскольку всегда требовал ссылаться на оригинальные работы. Благодаря ему многие значимые исследования предыдущих поколений ученых не были забыты, и мы должны быть признательны ему за это и следовать этому примеру. Излишне говорить, что он

внес значительный вклад в подготовку новых поколений ученых в качестве наставника многочисленных аспирантов и постдокторантов во время своей работы в Мичиганском государственном университете (MSU), где занимал должность преподавателя в течение нескольких десятилетий.

gree from the University of Delaware in 1956. After his time in the military, he received a Master's degree from George Washington University in 1959, followed by a Ph.D. degree from the University of Chicago in 1966.

He began his scientific journey when little molecular tools were available, which scientists enjoy today, so the experiments were lengthy and relied on an interpretation of phenotypes. On the other hand, studying the behavior of *Yersinia* spp. under different conditions could reveal unexpected characteristics, which were not obvious to today's scientists relying a lot on studying the genetic makeup of the pathogen. Nevertheless, at the end of his scientific career, he had a chance to combine the "old school" science with the modern approaches, when he participated in the interpretation of the whole-genome sequencing, which was done for the first time for *Y. pseudotuberculosis* [1]. Direct comparison of a single genome of *Y. pestis* CO92, known at that time with the plague microbe progenitor, *Y. pseudotuberculosis* allowed researchers to confirm many phenotypes known for plague researchers, some of which were originally described by Bob Brubaker. Using the modern definitions, he was an expert in the field, which is called nutritional virulence nowadays, studying how pathogens evolved to adapt to efficiently utilize host nutrients. This allows the pathogen not only to compete with the host for resources, but potentially change its regulatory network for the expression of virulence factors and biological pathways directly by the nutrient preferences or their metabolites. This might be particularly important for *Y. pestis*, which alternates its life cycle between two nutritionally rich environments in the flea midgut and the mammalian host. The results of such adaptation were an accumulation of the pseudogenes during the specialization of *Y. pestis* as a highly lethal pathogen. The appearance of most of such pseudogenes was a result of the depletion of the non-essential functions which were not used anymore during the conversion of the saprophytic lifestyle of *Y. pseudotuberculosis* to a mainly two-niche *Y. pestis* pathogen. Nevertheless, some pseudogenes were likely evolved to strengthen the impairment of certain pathways to optimize the pathogen survival in the host and ensure the increase of virulence. Generally, it should be a balance between the virulence and host resistance to the infection; otherwise, the pathogen quickly kills the host, preventing the further spread of the microbe. As emphasized by Bob Brubaker, this rule does not apply to *Y. pestis* as infected fleas can find a new host after the death of the firstly infected animal. It is in the interest of *Y. pestis* to promote a high bacteremia that will ease the colonization of fleas after the blood meal is taken. This promotes *Y. pestis* to maintain its high virulence status, and even enhance it, as it might be needed to infect a more resistant host to cause a high bacteremia there as well. All these thoughts we beautifully articulated in his excellent review [2]. In conclusion, inactivation of certain regulatory and biological pathways in *Y. pestis* in comparison with *Y. pseudotuberculosis*, including even virulence factors (host cell invasin Inv impairment is a good example), by insertion of IS element, indel, or

Р.Р. Брубейкер окончил школу «Друзья квакеров» в Уилмингтоне, штат Делавэр, а затем получил степень бакалавра в Университете Делавэра в 1956 г. После службы в армии получил степень магистра в Университете Джорджа Вашингтона в 1959 г., а затем степень доктора философии в Чикагском университете в 1966 г.

Р.Р. Брубейкер начал свой научный путь, когда доступно было лишь небольшое количество тех молекулярных инструментов, которыми пользуются ученые сегодня, поэтому эксперименты были длительными и основывались на интерпретации фенотипов. С другой стороны, изучение поведения *Yersinia* spp. в разных условиях могло выявить неожиданные характеристики, которые не были бы очевидными для современных ученых, во многом полагающихся на изучение генетического состава патогена. Тем не менее в конце научной карьеры у него появилась возможность объединить науку «старой школы» с современными подходами, когда он участвовал в интерпретации данных полногеномного секвенирования, впервые проведенного для *Y. pseudotuberculosis* [1]. Прямое сравнение единственного известного в то время генома *Y. pestis* CO92 с предшественником чумного микроба – *Y. pseudotuberculosis* позволило обосновать многие известные исследователям чумы фенотипы, некоторые из которых были первоначально описаны Робертом Брубейкером. Говоря современным языком, он был экспертом в области, которая в настоящее время называется «пищевой» вирулентностью, изучая, как патогены эволюционировали, чтобы адаптироваться к эффективному использованию питательных веществ хозяина. Это позволяет патогену не только конкурировать с хозяином за ресурсы, но и потенциально изменять свою регуляторную сеть для экспрессии факторов вирулентности и биологических путей непосредственно через предпочтения питательных веществ или их метаболитов. Это может быть особенно важно для *Y. pestis*, жизненный цикл которого чередует две богатые питательными веществами среды – среднюю кишку блохи и организм хозяина-млекопитающего. Результатом такой адаптации стало накопление псевдогенов во время эволюции *Y. pestis* как высоклетального патогена. Появление большинства таких псевдогенов стало результатом потери значения несущественных функций, которые больше не использовались в процессе перехода от сапрофитного образа жизни *Y. pseudotuberculosis* к существованию в двух нишах у патогена *Y. pestis*. Тем не менее некоторые псевдогены, вероятно, эволюционировали в направлении усиления нарушения определенных путей в целях оптимизации выживания патогена в хозяине и обеспечения повышения вирулентности. Как правило, должен соблюдаться баланс между вирулентностью и устойчивостью хозяина к инфекции; в противном случае патоген быстро убивает хозяина, предотвращая дальнейшее распространение микроба. Как подчеркивал Р.Р. Брубейкер, это правило не распространяется на *Y. pestis*, поскольку инфици-

a frameshift single base mutation was the likely way of the enhancement of the virulence of *Y. pestis*. Will the opposite be true, and restoration of the lost function can lead to a reduction in the virulence of *Y. pestis*? There is at least one instance of such restoration of lost function, when the defective *lpxL* gene of *Y. pestis* was complemented by the *lpxL* gene from *Escherichia coli*, resulting in the production of potent TLR4-activating hexaacylated LPS and consequent reduction in virulence [3]. Nevertheless, this was not about nutritional virulence, but rather about exploiting the immunomodulatory properties of *Y. pestis*. Bob Brubaker proposed a list of the metabolic lesions, candidates for restoration, which may reduce the virulence of *Y. pestis* [2]. To test his hypotheses, further work is necessary. The only thing to remember is that a restoration of a single defective gene in the pathway may not be enough to return the lost function, as other genes in this and adjacent pathways may accumulate further mutations due to non-usage. The example is the restoration of glycerol utilization in *Y. pestis* strains of the *Orientalis* biovars, where two genes had to be repaired to provide the glycerol-positive phenotype [4].

Another area where Bob Brubaker contributed significantly was the study of the phenomenon of low-calcium response. The shift of temperature from ambient 26 °C to the host 37 °C in a Ca^{2+} deficient media results in a fast cessation of the growth of *Y. pestis* (growth restriction, bacteriostasis) accompanied by a massive secretion of the virulence proteins Yops and V-antigen (LcrV) encoded by the type 3 secretion system (T3SS) of the virulence plasmid pCD1. The addition of Ca^{2+} in the medium allows a full-scale growth with the repression of the Yop proteins production. The importance of this *in vitro* phenomenon comes from the fact that the calcium-enriched blood permits vegetative growth of *Y. pestis* important for the high-level bacteremia in the flea transmission cycle. In the organs, *Y. pestis* grows primarily within necrotic focal lesions similar to the intracellular fluid of the host cell cytoplasm (low calcium). The Brubaker's work showed that the restriction of growth and Yop production could be separated, and he created the synthetic media, which he called "based case scenario (BCS)" that allowed a full-scale growth of *Y. pestis* in calcium-deficient medium at 37 °C while producing Yops. The BSC media contained K^+ and L-aspartate but lacked Ca^{2+} and Na^+ , efficiently preventing a sodium toxicity that he attributed to the restriction growth phenomenon. The BCS medium was very useful in the study of temporal whole-genome transcription analysis upon the temperature transition from 26 °C to 37 °C, as *Y. pestis* continued both proliferation and gene expression, including T3SS [5]. The complete story of the investigation of the low calcium response under different physiological conditions and the mechanisms underlying this phenomenon was described in detail in his review [6].

The study of how the mammalian host responds to *Y. pestis* invasion was the major interest of Bob Brubaker, where he pioneered the studies leading to the discovery of immunosuppression of proinflammatory cytokines

рванные блохи могут найти нового хозяина после смерти первоначально инфицированного животного. Для *Y. pestis* важно вызвать высокую бактериемию, с тем чтобы обеспечить колонизацию блохи после приема кровяной пищи. Это способствует тому, что *Y. pestis* сохраняет свой статус высокой вирулентности и даже усиливает ее, поскольку она может потребоваться для заражения более резистентного хозяина, чтобы вызвать и у него высокую бактериемию. Все эти мысли прекрасно изложены в его превосходном обзоре [2].

В заключение следует отметить, что инактивация определенных регуляторных и биологических путей у *Y. pestis* по сравнению с *Y. pseudotuberculosis*, включая даже факторы вирулентности (хорошим примером является нарушение инвазина *Inv*), путем вставки IS-элемента, индел-мутации или мутации со сдвигом рамки считывания одного основания была вероятным способом усиления вирулентности *Y. pestis*. Будет ли верным обратное, и может ли привести восстановление утраченной функции к снижению вирулентности *Y. pestis*? Существует по крайней мере один пример такого восстановления утраченной функции, когда дефектный ген *lpxL* *Y. pestis* был комплементирован геном *lpxL* из *Escherichia coli*, что привело к образованию мощного активирующего TLR4 гексаацилированного ЛПС и последующему снижению вирулентности [3]. Тем не менее речь шла не о «пищевой» вирулентности, а, скорее, об использовании иммуномодулирующих свойств *Y. pestis*. Р.Р. Брубейкер предложил список метаболических повреждений, кандидатов на восстановление, которые могут снизить вирулентность *Y. pestis* [2]. Для проверки его гипотез необходима дальнейшая работа. Единственное, что следует помнить, – это то, что восстановление одного дефектного гена в метаболическом пути может быть недостаточным для возвращения утраченной функции, поскольку другие гены в этом и смежных путях могут накапливать дальнейшие мутации из-за их неиспользования. Примером является восстановление утилизации глицерина в штаммах *Y. pestis* биоваров *Orientalis*, где два гена должны быть восстановлены для проявления глицерин-положительного фенотипа [4].

Другой областью, в которую Роберт Брубейкер внес значительный вклад, было изучение феномена реакции на низкий уровень кальция. Изменение температуры от окружающей среды (26 °C) до организма хозяина (37 °C) в среде с дефицитом Ca^{2+} приводит к быстрому прекращению роста *Y. pestis* (ограничение роста, бактериостаз), сопровождающемуся массивной секрецией белков вирулентности Yops и V-антигена (LcrV), кодируемых системой секреции 3-го типа (T3SS) плазмиды вирулентности pCD1. Добавление Ca^{2+} в среду обеспечивает полномасштабный рост с подавлением продукции белков Yop. Важность этого наблюдаемого *in vitro* феномена обусловлена тем, что обогащенная кальцием кровь обеспечивает вегетативный рост *Y. pestis*, не-

at the initial stage of plague infection. Moreover, simultaneously priming the mice with IFN-gamma and TNF-alpha before infection with *Y. pestis* resulted in an animal survival [7]. The effect of immunosuppression depended on the functionality of the T3SS and secretion of LcrV, which was in good correspondence with Brubaker's previous observation that the expression of LcrV promoted plague infection by preventing the formation of protective granulomas [8]. Later, it was shown in his lab that injection of pure recombinant LcrV suppressed TNF-alpha and IFN-gamma in mice and promoted survival of avirulent pCD1 plasmid-free *Y. pestis*, as well as heterologous bacteria, such as *Salmonella* and *Listeria monocytogenes*; the infection with the latter was lethal [9]. The effect of innate immunity early in *Y. pestis* infection was attributed to the induction of IL-10 by LcrV [10, 11]. In line with the investigation of immunomodulatory properties of LcrV, it is necessary to refer to a sort of forgotten Brubaker's paper on suppression of mouse skin allograft rejection by recombinant LcrV. This was a good example of repurposing a major virulence factor of pathogenic bacteria for something potentially useful for the treatment of certain conditions [12].

Burrows & Bacon described in 1958 that the immunization with the crude preparation of LcrV from *Y. pestis* protected against plague [13]. However, the later discovery of massive synthesis of Yop proteins under conditions used for the induction of LcrV at that preparation doubted the LcrV protective properties, attributing the protection to the Yop contamination. Moreover, in 1991, two well-known laboratories reported that LcrV is a regulatory protein of the low calcium response, further questioning the protective potential of LcrV [14, 15]. Nevertheless, thereafter using highly pure recombinant LcrV, Brubaker's lab for the first time provided a formal proof that LcrV can provide both passive and active protection against challenge with *Y. pestis*. The immunization with the LcrV restored the innate immune response to *Y. pestis* infection and led to the formation of protective granulomas [9, 16]. Since that time, the LcrV became a principal component of plague subunit vaccines, proving alone a high level of protection in different animal models when used as a purified protein, expressed in different carrier platforms, encapsulated in the particles, and recently in mRNA vaccines. Bob Brubaker, with colleagues, was awarded the U.S. patent in 1994 for the use of LcrV in the plague vaccine issued via the MSU.

R. Brubaker was one of the first to study, back in 1969, the relationship between the ability of *Pasteurella pestis* cells to absorb exogenous hemin on solid synthetic media at a temperature of 26 °C and sensitivity to bacteriocin-pesticin [17]. The predecessors – S. Jackson and T.W. Burrows (1956) showed the pigmentation of *Pasteurella pestis* on a defined medium containing haemin [18]. The term 'pigmentation' referred to the ability to absorb certain small planar molecules, especially hemin, by colonies of the plague pathogen growing on the surface of agar. Non-pigmented (Pgm⁻) mutants lost virulence, but iron injection restored complete viru-

обходимый для высокого уровня бактериемии в цикле трансмиссии с участием блох. В органах *Y. pestis* растет в основном в очагах некроза, где так же, как в цитоплазме клетки хозяина, содержание кальция находится на низком уровне. Работа Брубейкера показала, что ограничение роста и продукция Yop могут быть разделены, и он создал синтетическую среду, которую назвал «базовым сценарием (BCS)», обеспечивающую полномасштабный рост *Y. pestis* в среде с дефицитом кальция при 37 °C с образованием Yops. Среда BSC содержала K⁺ и L-аспартат, но не содержала Ca²⁺ и Na⁺, что эффективно предотвращало токсичность натрия, которую он связывал с феноменом ограничения роста. Среда BCS оказалась очень полезной при изучении временного анализа транскрипции всего генома при переходе температуры от 26 до 37 °C, поскольку *Y. pestis* продолжала как пролиферацию, так и экспрессию генов, включая T3SS [5]. Полная история исследования реакции на низкий уровень кальция в различных физиологических условиях и механизмов, лежащих в основе этого явления, подробно описана в его обзоре [6].

Изучение того, как млекопитающий хозяин реагирует на вторжение *Y. pestis*, было основным интересом Роберта Брубейкера. Он был пионером в исследованиях, приведших к открытию иммуносупрессии провоспалительных цитокинов на начальной стадии заражения чумой. Более того, одновременное введение мышам IFN-гамма и TNF-альфа перед заражением *Y. pestis* приводило к выживанию животных [7]. Эффект иммуносупрессии зависел от функциональности T3SS и секреции LcrV, что хорошо соответствовало предыдущему наблюдению Брубейкера о том, что экспрессия LcrV способствовала заражению чумой, предотвращая образование защитных гранул [8]. Позднее в его лаборатории было показано, что инъекция чистого рекомбинантного LcrV подавляла действие TNF-альфа и IFN-гамма у мышей и способствовала выживанию авирулентных, свободных от плазмиды pCD1 *Y. pestis*, а также гетерологичных бактерий, таких как *Salmonella* и *Listeria monocytogenes*; заражение последними было летальным [9]. Эффект врожденного иммунитета на ранней стадии заражения *Y. pestis* был приписан индукции IL-10 с помощью LcrV [10, 11]. В вопросе исследования иммуномодулирующих свойств LcrV необходимо сослаться на отчасти забытую статью Брубейкера о подавлении отторжения аллотрансплантата кожи у мышей рекомбинантным LcrV. Это был хороший пример иного использования основного фактора вирулентности патогенных бактерий для чего-то потенциально полезного для лечения определенных состояний [12].

T.W. Burrows и G.A. Bacon описали в 1958 г., что иммунизация сырым препаратом LcrV из *Y. pestis* защищает от чумы [13]. Однако позднее открытие массового синтеза белков Yop в условиях, используемых для индукции LcrV в этом препарате, поставило под сомнение защитные свойства LcrV, приписав защиту контаминации Yop. Более того, в 1991 г. две

lence of Pgm⁻ mutants in mice infected through peripheral routes (Jackson, Burrows, 1956) [19]. Interestingly, Pgm⁻ mutants exhibited complete virulence in normal mice when administered intravenously [20].

R. Brubaker found the mutation rate from Pgm⁺ to Pgm⁻ to be 10⁻⁵ per generation and suggested that this event also leads to loss of the pesticin receptor. Brubaker concluded that the correlation between pesticin sensitivity and the Pgm⁺/Pgm⁻ phenotype indicates a close relationship between these traits. It was later established that the genetic determination of those factors is linked to the chromosomal region of pigmentation (*pgm* region). The *hms* (hemin storage locus) locus is responsible for the ability to absorb hemin on the surface of *Y. pestis* cells, and the *psn* gene of the pesticin receptor, which is also a receptor for the siderophore yersiniabactin Ybt and is part of the high pathogenicity island (HPI), is responsible for sensitivity to pesticin. It was established that the 102 kb *pgm* region can be completely lost as a result of reciprocal recombination between the two copies of the IS100 element flanking this region [21]. This leads to complete avirulence of the cells, loss of the ability to adsorb hemin on the cell surface, to form a plague block in the flea midgut and a simultaneous loss of pesticin receptor biosynthesis and loss of sensitivity to pesticin. Long before this, Bob Brubaker showed that the pigmentation and pesticin absorption site are not necessarily identical as there are Pgm⁺ strains that are not sensitive to pesticin. Brubaker and other researchers obtained rare mutants, Pgm⁺Pst^r and Pgm⁻Pst^s [22, 23], which were used to study the structural and functional organization of the *pgm* region. In 1989, D.J. Sikkema and R.R. Brubaker found that Pgm⁻ mutants unable to grow on iron-deficient medium lacked detectable levels of six iron-repressible peptides expressed by the parental Pgm⁺ strain [22]. In 1996, study involving Bob Brubaker showed the existence of another, 26 °C temperature-dependent iron uptake system [24]. Together with Russian scientists, Brubaker studied the expression of one of the most important virulence factors of the plague pathogen – the plasminogen activator in *Y. pseudotuberculosis* and *E. coli* [25].

The entire his career, Bob Brubaker was loyal to Michigan State University, where he started as a young faculty member, retired, and became Professor Emeritus. This is what was written at the MSU site in the obituary: “In memory of Robert ‘Bob’ Brubaker: A legacy of scientific discovery and mentorship: Bob enjoyed sharing his unique perspectives on both science and life, which were always enlightening and enriching. His was a life of consequence, and his memory will forever be a blessing to all who knew him. Rest in peace, Professor Brubaker. Your legacy inspires and guides us”. You can not say better than that. In his honor, the MSU has established an endowment to be used to support the Robert R. Brubaker lectureship.

References / Список литературы

1. Chain P.S., Carniel E., Larimer F.W., Lamerdin J., Stoutland P.O., Regala W.M., Georgescu A.M., Vergez L.M., Land M.L., Motin V.L., Brubaker R.R., Fowler J., Hinnebusch J., Marceau M., Medigue C., Simonet

известные лаборатории сообщили, что LcrV является регуляторным белком ответа на низкий уровень кальция, что еще больше поставило под вопрос защитный потенциал LcrV [14, 15]. Тем не менее впоследствии, используя высокоочищенный рекомбинантный LcrV, лаборатория Брубейкера впервые предоставила формальное доказательство того, что LcrV может обеспечивать как пассивную, так и активную защиту от заражения *Y. pestis*. Иммунизация LcrV восстановила врожденный иммунный ответ на инфекцию *Y. pestis* и привела к образованию защитных гранул [9, 16]. С тех пор LcrV стал основным компонентом субъединичных вакцин против чумы, доказав высокий уровень защиты в различных моделях животных при использовании в качестве очищенного белка, экспрессированного на различных платформах-носителях, инкапсулированного в частицы, а недавно и в мРНК-вакцинах. Брубейкер с коллегами получили в 1994 г. патент США на использование LcrV в вакцине против чумы, выданный через Мичиганский университет.

Р. Брубейкер одним из первых еще в 1969 г. исследовал связь между способностью клеток *Y. pestis* абсорбировать экзогенный гемин на плотных синтетических средах при температуре 26 °C и чувствительностью к бактериоцину-пестицину [17]. Предшественниками – S. Jackson и T.W. Burrows (1956) – была показана способность к пигментации у возбудителя на средах с гемом [18]. Термин «пигментация» означал способность абсорбировать некоторые малые плоские молекулы, особенно гемин, колониями возбудителя чумы, растущими на поверхности агара. Беспигментные (Pgm⁻) мутанты утрачивали вирулентность, однако инъекция железа восстанавливала полную вирулентность Pgm⁻ мутантов для мышей, инфицированных периферическими путями [19]. Любопытно, что Pgm⁻ мутанты проявили полную вирулентность у нормальных мышей при введении внутривенным путем [20].

Р. Брубейкер обнаружил, что частота мутаций от Pgm⁺ к Pgm⁻ составляет 10⁻⁵ на поколение, и предположил, что это событие также приводит к потере рецептора пестицина. Брубейкер сделал вывод о том, что корреляция между чувствительностью к пестицину и Pgm⁺/Pgm⁻ фенотипом свидетельствует о тесной взаимосвязи этих признаков. Позже было установлено, что генетическая детерминированность этих факторов связана с хромосомной областью пигментации (*pgm*-область). За способность абсорбировать гемин на поверхности клеток *Y. pestis* отвечает локус *hms* (hemin storage locus), а за чувствительность к пестицину – ген рецептора пестицина, который одновременно является и рецептором сидерофора иерсиниабактина Ybt и входит в состав острова высокой патогенности HPI (high pathogenicity island). Установлено, что *pgm*-область размером в 102 т.п.н. может целиком утрачиваться в результате реципрокной рекомбинации по двум фланкирующим эту область копиям IS100-элемента [21]. Это приводит к полной авирулентности клеток, потере

- M., Chenal-Francisque V., Souza B., Dacheux D., Elliott J.M., Derbise A., Hauser L.J., Garcia E. Insights into the evolution of *Yersinia pestis* through whole-genome comparison with *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2004; 101(38):13826–31. DOI: 10.1073/pnas.0404012101.
2. Brubaker R.R. *Yersinia pestis* and bubonic plague. In: Dworkin M., Falkow S., Rosenberg E., Schleifer K.-H., Stackelbrandt E., editors. *The Prokaryotes, an Evolving Electronic Resource for the Microbiological Community*. Springer Verlag, New York; 2000.
3. Montminy S.W., Khan N., McGrath S., Walkowicz M.J., Sharp F., Conlon J.E., Fukase K., Kusumoto S., Charles 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/nri1386.
4. Willis S.P., Chauhan S., Motin V.L. Functional characterization of *Yersinia pestis* aerobic glycerol metabolism. *Microb. Pathog.* 2014; 76:33–43. DOI: 10.1016/j.micpath.2014.08.010.
5. Motin V.L., Georgescu A.M., Fitch J.P., Gu P.P., Nelson D.O., Mabery S.L., Garnham J.B., Sokhansanj B.A., Ott L.L., Coleman M.A., Elliott J.M., Kegelmeyer L.M., Wyrobek A.J., Slezak T.R., Brubaker R.R., Garcia E. Temporal global changes in gene expression during temperature transition in *Yersinia pestis*. *J. Bacteriol.* 2004; 186(18):6298–305. DOI: 10.1128/JB.186.18.6298-6305.2004.
6. Brubaker R.R. Intermediary metabolism, Na⁺, the low calcium-response, and acute disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007; 603:116–29. DOI: 10.1007/978-0-387-72124-8_10.
7. Nakajima R., Brubaker R.R. Association between virulence of *Yersinia pestis* and suppression of gamma interferon and tumor necrosis factor alpha. *Infect. Immun.* 1993; 61(1):23–31. DOI: 10.1128/iai.61.1.23-31.1993.
8. Une T., Brubaker R.R. Roles of V antigen in promoting virulence and immunity in yersiniae. *J. Immunol.* 1984; 133(4):2226–30.
9. Nakajima R., Motin V.L., Brubaker R.R. Suppression of cytokines in mice by protein A-V antigen fusion peptide and restoration of synthesis by active immunization. *Infect. Immun.* 1995; 63(8):3021–9. DOI: 10.1128/iai.63.8.3021-3029.1995.
10. Nedialkov Y.A., Motin V.L., Brubaker R.R. Resistance to lipopolysaccharide mediated by the *Yersinia pestis* V antigen-polyhistidine fusion peptide: amplification of interleukin-10. *Infect. Immun.* 1997; 65(4):1196–203. DOI: 10.1128/iai.65.4.1196-1203.1997.
11. Brubaker R.R. Interleukin-10 and inhibition of innate immunity to *Yersinia*: roles of Yops and LcrV (V antigen). *Infect. Immun.* 2003; 71(7):3673–81. DOI: 10.1128/IAI.71.7.3673-3681.2003.
12. Motin V.L., Kutas S.M., Brubaker R.R. Suppression of mouse skin allograft rejection by protein A-Yersiniae V antigen fusion peptide. *Transplantation.* 1997; 63(7):1040–2. DOI: 10.1097/00007890-199704150-00027.
13. Burrows T.W., Bacon G.A. The effects of loss of different virulence determinants on the virulence and immunogenicity of strains of *Pasteurella pestis*. *Brit. J. Exp. Pathol.* 1958; 39(3):278–91.
14. Bergman T., Håkansson S., Forsberg Å., Norlander L., Macellaro A., Bäckman A., Bölin I., Wolf-Watz H. Analysis of the V antigen lcrGVH-yopBD operon of *Yersinia pseudotuberculosis*: evidence for a regulatory role of LcrH and LcrV. *J. Bacteriol.* 1991; 173(5):1607–16. DOI: 10.1128/jb.173.5.1607-1616.1991.
15. Price S.B., Cowan C., Perry R.D., Straley S.C. The *Yersinia pestis* V antigen is a regulator protein necessary for the Ca²⁺-dependent growth and maximal expression of low-Ca²⁺ response virulence genes. *J. Bacteriol.* 1991; 173(8):2649–57. DOI: 10.1128/jb.173.8.2649-2657.1991.
16. Motin V.L., Nedialkov Y.A., Brubaker R.R. V antigen-polyhistidine fusion peptide: binding to LcrH and active immunity against plague. *Infect. Immun.* 1996; 64(10):4313–8. DOI: 10.1128/iai.64.10.4313-4318.1996.
17. Brubaker R.R. Mutation rate to nonpigmentation in *Pasteurella pestis*. *J. Bacteriol.* 1969; 98(3):1404–6. DOI: 10.1128/jb.98.3.1404-1406.1969.
18. Burrows T.W., Jackson S. The pigmentation of *Pasteurella pestis* on a defined medium containing haemin. *Br. J. Exp. Pathol.* 1956; 37(6):570–6.
19. Burrows T.W., Jackson S. The virulence enhancing effect of iron on nonpigmented mutants of virulent strains of *Pasteurella pestis*. *Br. J. Exp. Pathol.* 1956; 37(6):577–83.
20. Une T., Brubaker R.R. *In vivo* comparison of avirulent Vwa- and Pgm- or Pstr phenotypes of yersiniae. *Infect. Immun.* 1984; 43(3):895–900. DOI: 10.1128/iai.43.3.895-900.1984.
21. Fetherston J.D., Schuetz P., Perry R.D. Loss of the pigmentation phenotype in *Yersinia pestis* is due to the spontaneous deletion of 10 kb of chromosomal DNA which is flanked by a repetitive element. *Mol. Microbiol.* 1992; 6(18):2693–704. DOI: 10.1111/j.1365-2958.1992.tb01446.x.
22. Sikkema D.J., Brubaker R.R. Outer membrane peptides of *Yersinia pestis* mediating siderophore-independent assimilation of iron. *Biol. Met.* 1989; 2(3):174–84. DOI: 10.1007/BF01142557.
23. Kutyrev V.V., Filippov A.A., Oparina O.S., Protchenko O.A. Analysis of *Yersinia pestis* chromosomal determinants Pgm⁺ and Psts associated with virulence. *Microb. Pathog.* 1992; 12(3):177–86. DOI: 10.1016/0882-4010(92)90051-o.
24. Lucier T.S., Fetherston J.D., Brubaker R.R., Perry R.D. Iron uptake and iron-repressible polypeptides in *Yersinia pestis*. *Infect. Immun.* 1996; 64(8):3023–31. DOI: 10.1128/iai.64.8.3023-3031.1996.
25. Kutyrev V., Mehlig R.J., Motin V.L., Pokrovskaya M.S., Smirnov G.B., Brubaker R.R. Expression of the plague plasminogen activator in *Yersinia pseudotuberculosis* and *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 1999; 67(3):1359–67. DOI: 10.1128/IAI.67.3.1359-1367.1999.

способности адсорбировать гемин на поверхности клеток, образовывать чумной блок в преджелудке блохи и к одновременной утрате биосинтеза рецептора пестицина и потере чувствительности к пестицину. Еще задолго до этого Брубейкер показал, что сайты пигментации и абсорбции пестицина не обязательно идентичны, поскольку существуют штаммы Pgm⁺, которые нечувствительны к пестицину. Р. Брубейкером и другими исследователями получены редкие мутанты – Pgm⁺Pst⁺ и Pgm⁺Pst⁺ [22, 23], которые были использованы для изучения структурно-функциональной организации *pgm*-области. В 1989 г. D.J. Sikkema и R.R. Brubaker установили, что Pgm⁺ мутанты, неспособные расти на среде с дефицитом железа, не имели обнаруживаемых уровней шести железо-репрессируемых пептидов, экспрессируемых родительским Pgm⁺ штаммом [22]. В 1996 г. в работе с участием Р. Брубейкера показано существование еще одной, зависящей от температуры 26 °С системы потребления железа [24]. Совместно с российскими учеными Брубейкером изучена экспрессия одного из важнейших факторов вирулентности возбудителя чумы – активатора плазминогена в *Y. pseudotuberculosis* и *E. coli* [25].

Всю свою карьеру Роберт Брубейкер был верен Мичиганскому государственному университету, где он начал молодым преподавателем, вышел на пенсию и стал почетным профессором. Вот что было написано на сайте MSU в некрологе: «В память о Роберте «Бобе» Брубейкере. Наследие научного открытия и наставничества: Боб с удовольствием делился своими уникальными взглядами на науку и жизнь, которые всегда были просветляющими и обогащающими. В его жизни было много достижений, и память о нем навсегда останется благословением для всех, кто его знал. Покойтесь с миром, профессор Брубейкер. Ваше наследие вдохновляет и направляет нас». Лучше и не скажешь. В его честь Мичиганский университет учредил фонд, который будет использоваться для поддержки наследия лекторской деятельности Роберта Р. Брубейкера.

Authors:

Motin V.L., The University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas, USA. E-mail: vlmotin@utmb.edu.

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

Об авторах:

Мотин В.Л. Медицинское отделение Техасского университета. США, Техас, Галвестон. E-mail: vlmotin@utmb.edu.

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