

Молекулярно-эпидемиологический мониторинг возбудителей природно-очаговых инфекций в Ставропольском крае в 2016–2021 годах

Е. В. Чекрыгина¹, А. С. Волынкина^{*2}, О. А. Зайцева², Я. В. Лисицкая², И. В. Тищенко², О. А. Гнусарева², Д. В. Ростовцева², Е. И. Василенко², Н. О. Ткаченко², О. В. Васильева², К. А. Пурмак³, Н. И. Соломащенко³, А. Н. Куличенко²

¹ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ

² ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора

³ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ставропольском крае» Роспотребнадзора

Резюме

Актуальность. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг, направленный на получение актуальной информации о генетических вариантах возбудителей, циркулирующих в изучаемом регионе, является важным элементом эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями (ПОИ). Ставропольский край – один из основных рекреационных регионов РФ, эндемичен по ряду ПОИ, в т.ч.: Крымской геморрагической лихорадке (КГЛ), лихорадке Ку, туляремии, иксодовому клещевому боррелиозу и др. **Цель.** Геномное профилирование возбудителей ПОИ, циркулировавших в Ставропольском крае в 2016–2021 гг. **Материалы и методы.** В качестве материала для исследования использовали штаммы микроорганизмов и образцы полевого и клинического материала, содержащие геномную ДНК/РНК возбудителей. Генетическое типирование штаммов и изолятов НК возбудителей ПОИ проводили методами MLVA (*Francisella tularensis* и *Coxiella burnetii*) и секвенирования фрагментов генома (вирусов лихорадок Крымской-Конго геморрагической, Западного Нила, ортохантавирусов, *Borrelia burgdorferii* s.l., *Rickettsia* sp.). **Результаты и обсуждение.** В результате молекулярно-генетического типирования на территории СК в 2016–2021 гг. установлена циркуляция: штаммов *F. tularensis* (генетические подгруппы B.I, B.III, B.VI; генетически идентичных штаммов *C. burnetii* (VNTR-профиль 4-6-6-4-7-6-3-12-3-11); риккетсий относящихся к 5 видам (*R. raoultii*, *R. aeschlimannii*, *R. slovaca*, *R. massiliae*, *R. helvetica*); боррелий (*B. afzelii*, *B. garinii*, *B. miyamotoi*, *B. bavariensis*, *B. lusitanae*, *B. Valaisiana*); РНК-изолятов: вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки генетических линий Европа-1 и Европа-3; ортохантавирусов Тула, вируса Западного Нила 2 генотипа. Впервые на территории Ставропольского края в пробах лёгкого насекомоядных выявлены РНК-изоляты ортохантавируса, генетически близкого к вирусу Camp Ripley (RLPV). **Выводы.** Получены новые данные о распространении генетических вариантов возбудителей ПОИ, в т.ч. на территории рекреационных зон, свидетельствующие, свидетельствующие об относительной стабильности природных очагов ПОИ в регионе в 2016–2021 гг.

Ключевые слова: молекулярно-эпидемиологический мониторинг, *Francisella tularensis*, *Coxiella burnetii*, боррелии, риккетсии группы КПЛ, природно-очаговые инфекции, Ставропольский край, вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки, вирус Западного Нила, ортохантавирус
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Чекрыгина Е. В., Волынкина А. С., Зайцева О. А. и др. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг возбудителей природно-очаговых инфекций в Ставропольском крае в 2016–2021 годах. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4):24–34. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-24-34>

Molecular Surveillance of Natural Focal Diseases Causative Agents in the Stavropol Territory in 2016–2021

EV Chekrygina¹, AS Volynkina^{**2}, OA Zaitseva², YV Lisitskaya², IV Tishchenko², OA Gnusareva², DV Rostovtseva², EI Vasilenko², NO Tkachenko², OV Vasilyeva², KA Purmak³, NI Solomachenko³, AN Kulichenko²

¹Stavropol State Medical University, Russia

²Stavropol Research Anti-Plague Institute, Russia

³Center for Hygiene and Epidemiology in the Stavropol kray, Russia

* Для переписки: Волынкина Анна Сергеевна, к. б. н., заведующая лабораторией диагностики вирусных инфекций, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, 355000, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15. +7 (918) 860-65-20, факс: +7 (8652) 26-03-12, volyn444@mail.ru. ©Чекрыгина Е. В. и др.

** For correspondence: Volynkina Anna S., Cand. Sci. (Biol.), Head of the Viral Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute, 13-15 Sovjetskaya str., Stavropol, 355000, Russia, +7 (918) 860-65-20, fax: +7 (8652) 26-03-12, volyn444@mail.ru. ©Chekrygina EV, et al.

Abstract

Relevance. Molecular surveillance, aimed at obtaining up-to-date information on the genetic variants of pathogens circulating in the studied region, is an important element of the surveillance of natural focal infections (NFIs). The Stavropol Territory is one of the main recreational regions in the Russian Federation; it is endemic for a number of NFIs, including: Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF), Q fever, tularemia, Lyme disease, etc. **The aim** of the work is genomic profiling of NFIs causative agents circulating in the Stavropol Territory in 2016-2021. **Materials and methods.** Microbial strains and samples of field and clinical material containing genomic DNA/RNA of pathogens were used as material for the study. Genetic typing of strains and isolates of DNA/RNA NFIs causative agents was performed by MLVA (*Francisella tularensis* and *Coxiella burnetii*) and genome fragment sequencing (Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, West Nile virus, orthohantaviruses, *Borrelia burgdorferii* s.l., *Rickettsia* sp.).

Results. As a result of molecular genetic typing in the ST in 2016-2021 confirmed circulation of strains of *F. tularensis* of genetic subgroups B.I, B.III, B.VI, genetically identical strains of *C. burnetii* (VNTR-профиль 4-6-6-4-7-6-3-12-3-11), rickettsia belonging to 5 species: *R. raoultii*, *R. aeschlimannii*, *R. slovaca*, *R. massiliae*, *R. helvetica*, *Borrelia* belonging to the species: *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. miyamotoi*, *B. bavariensis*, *B. lusitaniae*, *B. valaisiana*, RNA isolates of the CCHF virus of the Europe-1 and Europe-3 genetic lines, Tula orthohantaviruses, West Nile virus genotype 2. For the first time on the territory of the CT, in insectivore lung samples, RNA isolates of orthohantavirus genetically close to Camp Ripley virus (RLPV) were detected. **Conclusions.** New data have been obtained on the distribution of genetic variants of NFIs causative agents in the S, also in the recreation areas. Genetic structure of the population of NFIs causative agents in the ST in 2016-2021 did not change significantly, which indicates the relative stability of the natural foci of NFIs in the region.

Keywords: Molecular surveillance, Natural Focal Diseases, Stavropol Territory, *Francisella tularensis*, *Coxiella burnetii*, *Borrelia* sp., *Rickettsia* sp., Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, West Nile Virus, Orthohantavirus
No conflict of interest to declare.

For citation: Chekrygina EV, Volynkina AS, Zaitseva OA et al. Molecular Surveillance of Natural Focal Diseases Causative Agents in the Stavropol Territory in 2016-2021. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):24-34 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-24-34>

Введение

Природно-очаговые инфекции (ПОИ) широко распространены в мире и представляют существенную угрозу эпидемиологическому благополучию населения. Возбудители ПОИ способны длительное время циркулировать на территории природных очагов с вовлечением в эпизоотический процесс различных видов животных. Отмечается тенденция к постепенному расширению территории природных очагов инфекций в различных регионах мира, в т.ч. на юге европейской части России, что связано с глобальным потеплением климата и изменением ареалов обитания носителей и переносчиков возбудителей [1–3].

Ставропольский край (СК) расположен в центральной части Предкавказья и Северном склоне Большого Кавказа. Территория СК эндемична по ряду природно-очаговых инфекций, наиболее актуальными из которых являются Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ), лихорадка Ку, туляремия, иксодовый клещевой боррелиоз. В отдельных районах СК также установлена циркуляция возбудителей других ПОИ: ортохантавирусов, вируса Западного Нила, риккетсий группы клещевых пятнистых лихорадок [4].

Ставропольский край является одним из крупнейших туристических регионов России, на территории СК расположен особо охраняемый эколого-курортный регион Российской Федерации – Кавказские минеральные воды. Активизация хозяйственной деятельности человека, увеличение рекреационной нагрузки на территории природных

очагов повышают вероятность инфицирования людей возбудителями ПОИ и требуют проведения комплекса мероприятий по их профилактике.

Эпидемиологический надзор за ПОИ включает слежение за динамикой заболеваемости, показателями численности и уровнем инфицированности носителей и переносчиков возбудителей, а также изучение особенностей штаммов патогенных микроорганизмов, распространённых на территории очагов. Важным элементом эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями в настоящее время становится молекулярно-эпидемиологический мониторинг, направленный на получение актуальной информации, в т.ч. в режиме «реального времени», о генетических вариантах возбудителей ПОИ, циркулирующих на определенной территории [5]. К задачам молекулярно-эпидемиологического мониторинга возбудителей природно-очаговых лихорадок относят: выявление особенностей распространения генетических вариантов возбудителей на территории природных очагов; отслеживание изменений генетической структуры популяций возбудителей; своевременное выявление новых геновариантов возбудителей ПОИ [6,7].

Высокий эпидемический потенциал и уровень генетической изменчивости возбудителей ПОИ, а также возможность заноса патогенов из других регионов мира, в т.ч. с инфицированными носителями и переносчиками, обуславливает необходимость проведения непрерывного комплексного молекулярно-генетического мониторинга

Original Articles

циркулирующих возбудителей в эндемичных регионах с целью оценки их эпидемической значимости.

Цель работы – геномное профилирование возбудителей природно-очаговых инфекций бактериальной и вирусной этиологии, циркулировавших в Ставропольском крае в 2016–2021 гг., анализ особенностей их распространения.

Материалы и методы

Для идентификации генетических вариантов возбудителей природно-очаговых инфекций использовали штаммы микроорганизмов и образцы полевого и клинического материала, содержащие геномную ДНК/РНК возбудителей: 8 культур *Francisella tularensis holarctica* биовар *II, ery*, выделенных из проб полевого материала (проб селезёнок млекопитающих и суспензии клещей), 49 пулов иксодовых клещей, положительных на наличие ДНК риккетсий группы клещевых пятнистых лихорадок (КПЛ), 40 пулов иксодовых клещей, положительных на наличие ДНК боррелий, 4 пробы сыворотки крови от больных лихорадкой Ку, положительные на наличие ДНК *Coxiella burnetii*, 30 проб лёгкого грызунов и насекомых, положительных на наличие РНК ортохантавирусов, 39 пулов иксодовых клещей, 1 пробу печени насекомого и 102 образца плазмы крови от больных КГЛ, положительных на наличие РНК вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ), 3 пробы головного мозга птиц, положительные на наличие РНК вируса Западного Нила (ЗН).

Культуры *F. tularensis* и изоляты ДНК/РНК *Borrelia burgdorferi* s.l., *Rickettsia* sp., вирусов ККГЛ, ЗН ортохантавирусов, выделены при проведении лабораторного исследования полевых образцов, собранных при эпизоотологическом обследовании территории Ставропольского края в 2016–2021 гг. Пробы клинического материала от больных из Ставропольского края в 2016–2021 гг., содержащие РНК вируса ККГЛ и ДНК *C. burnetii*, получены из ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в Ставропольском крае.

Индикация РНК возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций

Выделение ДНК из микробных взвесей культур *F. tularensis* проводили с использованием набора реагентов «ДНК-сорб-В» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Для экстракции ДНК/РНК из образцов полевого и клинического применяли набор реагентов «РИБО-преп» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Получение вирусной кДНК осуществляли с помощью набора реагентов «РЕВЕРТА-Л 100» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия).

Для подтверждения наличия 16s РНК боррелий, ДНК возбудителя лихорадки Ку, РНК вирусов ЗН и ККГЛ использовали наборы реагентов «АмплиСенс® WNF-FL», «АмплиСенс® *Coxiella burnetii*-FL», «АмплиСенс *Borrelia burgdorferi* sensu

lato-FL», «АмплиСенс® CCHFV-FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Наличие ДНК риккетсий группы КПЛ в образцах полевого материала подтверждали методом ПЦР в соответствии с протоколом, описанным в работе Mediannikov, et al., 2010 [8]. Детекцию РНК ортохантавирусов в образцах осуществляли в соответствии с протоколом, описанным в работе Klempa, 2006 [9].

Идентификация генетических вариантов возбудителей ПОИ

Генетическое типирование *F. tularensis* проводили методом MLVA-25 по протоколу, предложенному Johansson, 2004 г. [10], субвидовое типирование изолятов *C. burnetii* – методом MLVA-10 [11].

Идентификацию изолятов *Rickettsia* sp. осуществляли по нуклеотидным последовательностям фрагментов генов *gltA* (552 п.н.) и *OmpB* (720 п.н.) [12,13]. Видовую принадлежность изолятов боррелий определяли на основании анализа последовательности участка гена 16s РНК (724 п.н.) [14].

Молекулярно-генетическое типирование РНК-изолятов вируса ККГЛ проводили по нуклеотидным последовательностям трёх участков генома вируса: фрагментов кодирующих областей S, M и L сегментов размером 537 н.о., 435 н.о. и 437 н.о. соответственно [15]. Идентификацию генетических вариантов ортохантавирусов выполняли на основе анализа последовательности фрагмента L-сегмента генома вируса размером 347 п.н. [9]. Субвидовую идентификацию вариантов вируса Западного Нила осуществляли на основании анализа нуклеотидной последовательности фрагмента генома, включающего участки 5'нетранслируемой области и гена С (217 н.о.) [16].

Секвенирование нуклеотидных последовательностей ПЦР-фрагментов генома вирусов, боррелий, риккетсий, а также VNTR локусов *F. tularensis* и *C. burnetii* проводили на генетическом анализаторе «ABI 3500» (Applied Biosystems, США) с использованием набора реагентов Big Dye Terminator Kit v.3.1 (Applied Biosystems, США).

Биоинформационный анализ результатов MLVA типирования *F. tularensis* и *C. burnetii* выполняли в программе Start 2, для сравнения использовали MLVA-профили, полученные из международной базы данных MLVA bank.

Секвенированные последовательности участков генома вирусов, боррелий и риккетсий сравнивали с последовательностями из базы данных GenBank по алгоритму BLASTn, а также использовали для проведения филогенетического анализа. Филогенетические деревья строили в программе «MEGA 7» методом Neighbor-joining по алгоритму Kimura 2.

Анализ территориального распространения генетических вариантов

Привязку координат точек сбора полевого материала и предполагаемых мест заражения больных к топографической карте Ставропольского края

и построение карт выполняли в программном обеспечении ArcGIS 10.1.

Результаты и обсуждение

Генетическое типирование возбудителей ПОИ *Francisella tularensis*

Выполнено MLVA-25 типирование 8 штаммов *F. tularensis holarctica* биовар II, ery, выделенных в 2016–2018 гг. от млекопитающих (общественная полёвка – *Microtus socialis*, белозубка малая – *Crocidura suaveolens*, мышь малая лесная – *Apodemus uralensis*, заяц русак – *Lepus europaeus*) и клещей (*Dermacentor reticulatus*), собранных при проведении эпизоотологического обследования территории СК.

Исследуемые штаммы относились к 6 MLVA-генотипам, отличавшимся по числу tandemных повторов в локусах FT-M3 (11, 12, 17, 20 повторов), FT-M6 (4, 5 повторов), FT-M10 (2, 11 повторов), FT-M20 (3, 4 повтора). В соответствии с классификацией генетических линий возбудителя туляремии, предложенной Johansson (2004), штаммы *F. tularensis*, выделенные на территории СК, принадлежали к генетическим подгруппам В.I (2 культуры, Петровский р-н – 2017 г., Новоалександровский р-н – 2018 г.) В.III (3 культуры, Шпаковский

р-н – 2016–2017 гг., Петровский – 2016 г.), а также отдельной группе В.VI (3 культуры, Петровский, Ипатовский р-ны – 2017 г.). Территориальное распространение штаммов *F. tularensis* подгрупп В.I, В.III, В.VI представлено на рисунке 1.

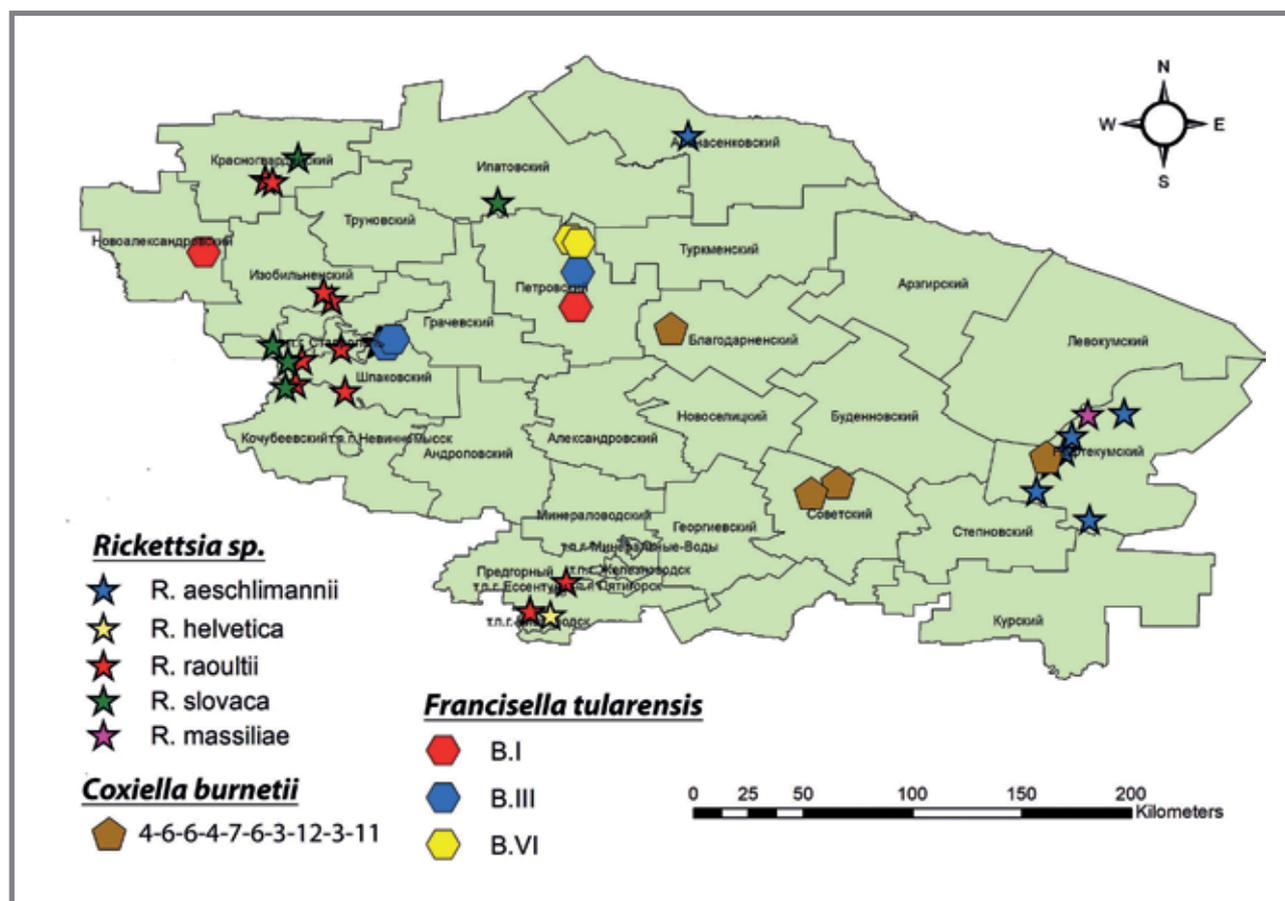
Штаммы *F. tularensis holarctica* генетических подгрупп В.I, В.III и В.VI являются типичными для территории СК. Штаммы кластера В.I ранее были выделены в СК в 2003, 2008, 2010 и 2012 гг., кластера В.III – в 2012, 2013 и 2015 гг., кластера В.VI – в 2015 г. К генетической подгруппе В.I относятся также штаммы, изолированные в Ростовской области (1983, 1985, 1988 гг.), Чехии (1995 г.), Украине (1990 г.), Словакии (1988 г.), странах Скандинавского полуострова (1984, 1984–1985, 1996 гг.). К группе В.III относятся штаммы из Московской области (1949 г.), Республики Крым (1980, 1990 гг.), Ростовской области (1988 г.), Республики Калмыкия (1991 г.), Чехии (1995 г.), Швеции (2000 г.), Финляндии (1997 г.) [17]. В подгруппу В.VI входят только штаммы, выделенные в Ставропольском крае.

Coxiella burnetii

Проведено MLVA-10 типирование 4 изолятов *C. burnetii* из образцов плазмы крови от больных

Рисунок 1. Территориальное распространение риккетсий, генетических вариантов *C. burnetii*, *F. tularensis*, риккетсий в Ставропольском крае (2016–2021 гг.)

Figure 1. Territorial distribution of rickettsiae, genetic variants of *C. burnetii*, *F. tularensis* in the Stavropol Territory (2016–2021)



Original Articles

лихорадкой Ку из Советского, Благодарненского и Нефтекумского районов СК в 2016 г. Все исследуемые изоляты обладали идентичным VNTR-профилем 4-6-6-4-7-6-3-12-3-11. Изоляты *C. burnetii*, циркулировавшие в СК, обладают наибольшим генетическим родством со штаммом R1140, изолированным в России, отличаясь от него по 3 локусам: ms30, ms31 и ms 36. Места выделения изолятов *C. burnetii*, исследованных в рамках данной работы, представлены на рисунке 1.

Rickettsia sp.

На основании анализа нуклеотидной последовательности 2 генов (*gltA*, *ompB*) проведена видовая идентификация 49 изолятов ДНК *Rickettsia* sp., выявленных в пулах иксодовых клещей (*Hyalomma marginatum*, *Dermacentor marginatus*, *D. reticulatus*, *Haemaphysalis punctata*, *Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus rossicus*, *R. turanicus*), собранных на территории СК в 2017–2021 гг. В результате сравнения секвенированных последовательностей генов *gltA* и *OmpB* с данными из базы GenBank с использованием алгоритма BLAST определена принадлежность изолятов риккетсий к 5 видам: *R. raoultii* (24 образца), *R. aeschlimanii* (12 образцов), *R. slovaca* (10), *R. massiliae* (2), *R. helvetica* (1).

Риккетсии видов *R. raoultii*, *R. slovaca* и *R. helvetica* выделены из клещей рода

Dermacentor (*D. reticulatus* и *D. marginatus*), риккетсии *R. aeschlimanii* – из клещей *H. marginatum*, *H. punctata*, *I. ricinus*, риккетсии *R. massiliae* – из клещей рода *Rhipicephalus* (*R. turanicus*, *R. rossicus*).

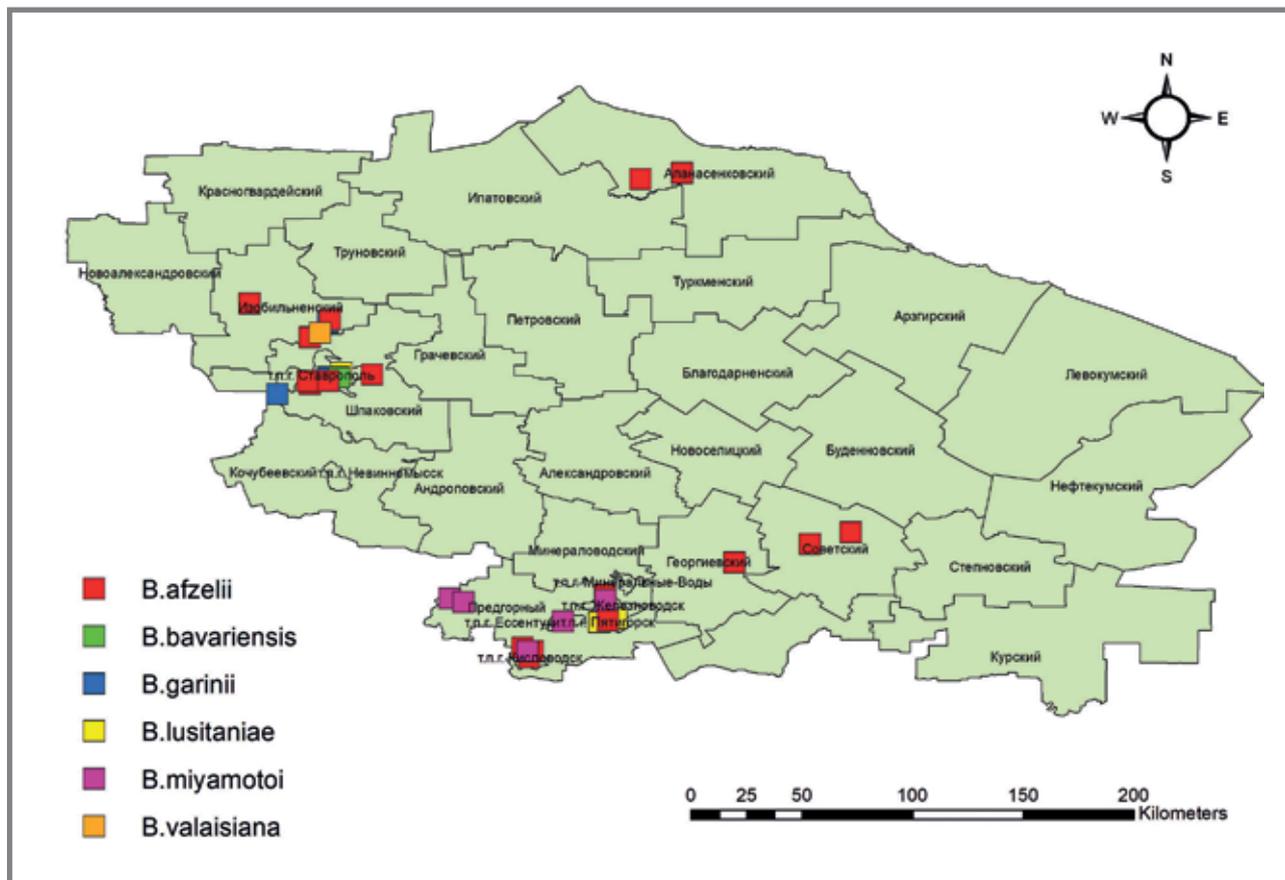
Анализ территориального распространения риккетсий в СК представлен на рисунке 1. В западных и южных районах СК (Красногвардейский, Изобильненский, Шпаковский, Кочубеевский) циркулируют *R. raoultii* и *R. slovaca*, в восточных районах – *R. aeschlimanii* и *R. massiliae*. *R. helvetica* выделена только в Предгорном районе СК.

Идентифицированные виды риккетсий относятся к группе клещевых пятнистых лихорадок, включающей возбудители, патогенные для человека. В России зарегистрированы случаи заболевания человека при инфицировании *R. raoultii*, *R. aeschlimanii* и *R. slovaca* (Новосибирская область) [18], в Швеции, Франции, Италии и Аргентине – *R. helvetica* и *R. massiliae* [19,20].

Боррелии

Проведено секвенирование участка гена 16S рНК для 40 изолятов ДНК боррелий, выявленных в клещах *I. ricinus*, *I. redikorzevi*, *D. marginatus*, собранных при проведении эпизоотологического обследования СК в 2017–2021 гг. Установлена принадлежность исследуемых изолятов к 6 видам: *B. afzelii* (23 изолята), *B. garinii* (4),

Рисунок 2. Территориальное распространение геновидов боррелий в Ставропольском крае (2016–2021 гг.)
Figure 2. Territorial distribution of Borrelia genospecies in the Stavropol Territory (2016–2021)



B. miyamotoi (7), *B. bavariensis* (1), *B. lusitaniae* (4), *B. valaisiana* (1).

Доминирующим видом боррелий в СК являлся *B. afzelii* (52% от всех изолятов в 2017 г., 100% – в 2020 г., 50% – в 2021 г.). Территориальное распространение геновидов боррелий представлено на рисунке 2. *B. afzelii*, *B. garinii* и *B. lusitaniae* распространены на всей территории СК. *B. miyamotoi* в период с 2017 г. по 2021 г. встречалась только в регионе Кавказских минеральных вод (Предгорном районе, г. Ессентуки, г. Железноводске, г. Кисловодске), *B. bavariensis* – в г. Ставрополь, *B. valaisiana* – в Изобильненском районе.

B. afzelii, *B. garinii* и *B. bavariensis* широко распространены на территории РФ и являются этиологическими агентами большинства случаев заболевания иксодовым клещевым боррелиозом [21]. *B. miyamotoi* также имеет повсеместное распространение на территории РФ, циркулирует в сочетанных природных очагах со спирохетами группы *B. burgdorferi* s.l. и может вызывать тяжёлые лихорадочные заболевания человека [22]. Патогенность *B. lusitaniae*, *B. valaisiana* убедительно не доказана.

Вирус ККГЛ

Выполнено секвенирование участков S, M и L сегментов генома РНК-изолятов вируса ККГЛ, выявленных в 102 пробах сывороток крови от больных КГЛ в СК в 2016–2021 гг. и 39 пробах полевого материала: 38 суспензиях клещей (*H. marginatum*, *R. turanicus*) и одной пробе печени южного ежа (*Erinaceus roumanicus*), собранных на территории СК в 2016–2021 гг.

Установлена принадлежность исследуемых РНК-изолятов вируса ККГЛ к двум генетическим линиям: Европа-1 и Европа-3. Варианты вируса ККГЛ генотипа Европа-1 выявлены в 92,2% исследуемых образцов, в т.ч.: в 100 пробах сыворотки крови от больных КГЛ (98% от всех клинических образцов), одной пробе печени ежа южного и 29 пулах клещей *H. marginatum* и *R. turanicus*. Варианты вируса ККГЛ генотипа Европа-3 обнаружены в двух пробах сыворотки крови от больных КГЛ (1,9%) (с. Безопасное, Труновский район, 2016 г. и с. Софиевка, Ипатовский район, 2019 г.), а также 9 пулах клещей *H. marginatum*, снятых с КРС (с. Журавское, Новоселицкий район, 2021 г.).

Изоляты вируса ККГЛ, изученные в рамках данной работы, относились к 5 генетическим вариантам линии Европа-1: VaVaVa (72,3% образцов), VbVbVb (3,5%), VaVbVa (14,9%), VbVaVb (0,7%) и VbVbVa (0,7%).

В популяции вируса ККГЛ на территории СК в 2016–2021 гг. преобладали штаммы генетической линии Европа-1, доля которых составляла 70,9–100% среди всех РНК-изолятов, 96,7–100% среди РНК-изолятов, выявленных в образцах сывороток крови от больных КГЛ. Доминирующим генетическим вариантом вируса ККГЛ являлся вариант VaVaVa линии Европа-1 (73,2–86,7%

в 2016–2019 гг., 100% – в 2020 г., 51,6% – в 2021 г. среди всех РНК-изолятов). Среди реассортантных геновариантов преобладал вариант VaVbVa генетической линии Европа-1 (24,4% в 2016 г., 12,1–13,3% – в 2017–2019 гг., 9,7% – в 2021 г. среди всех РНК-изолятов). Удельный вес остальных генетических вариантов линии Европа-1 в структуре популяции в 2016–2021 гг. составлял 3,0–13,3%. Доля РНК-изолятов вируса ККГЛ линии Европа-3 составляла 2,4–3,0% (2016 и 2019 гг.) и возросла до 29,0% в 2021 г.

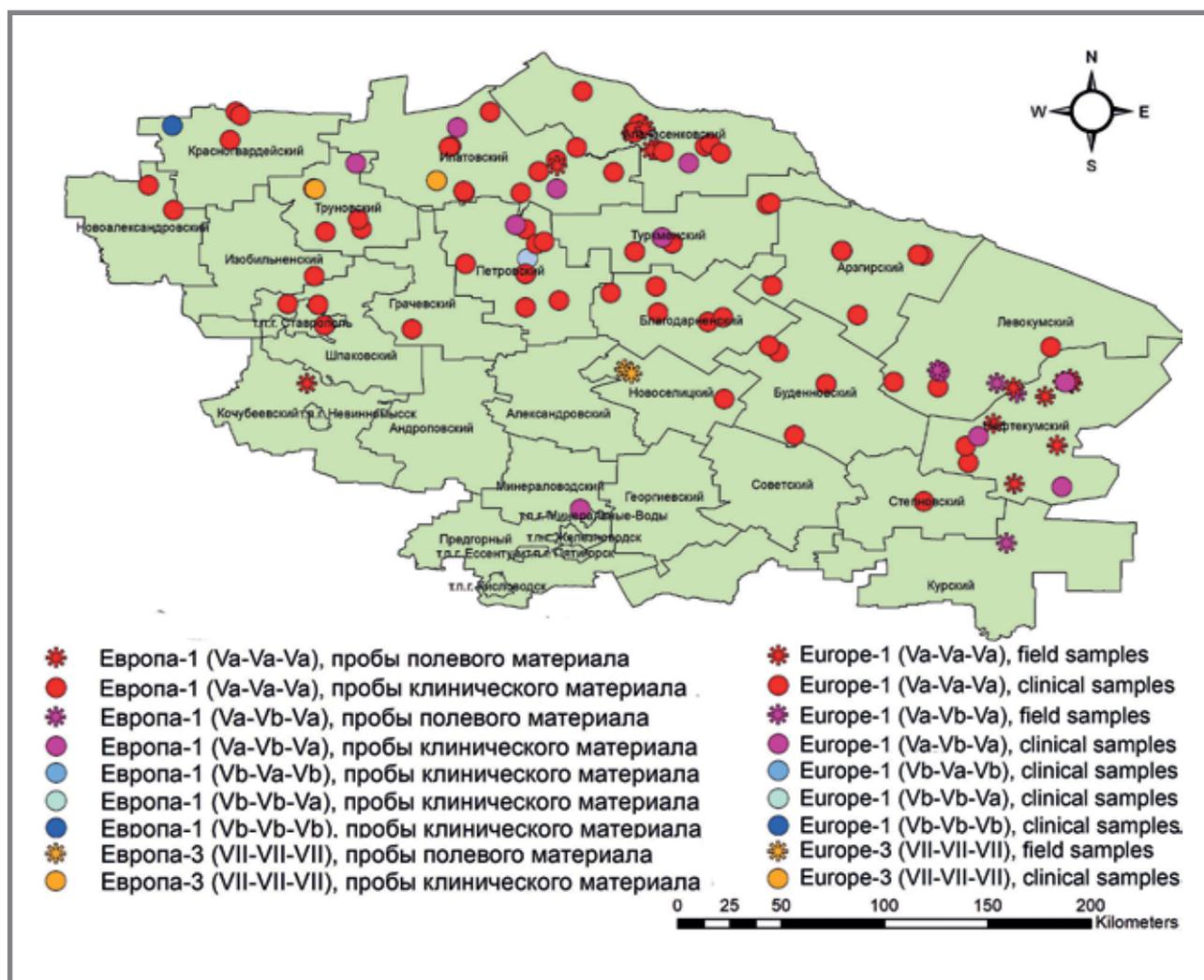
Соотношение генетических вариантов вируса ККГЛ, циркулировавших на территории СК, существенно не изменялось в 2016–2019 гг., в 2020 г. были выявлены только РНК-изоляты варианта VaVaVa генетической линии Европа-1. В 2021 г. наблюдалось увеличение доли РНК-изолятов генетической линии Европа-3, выявленных из образцов полевого материала.

Анализ территориального распространения генетических вариантов вируса ККГЛ в СК показал, что вариант VaVaVa генетической линии Европа-1 циркулирует на большей части территории региона, остальные геноварианты вируса ККГЛ имеют локальное распространение (рисунок 3).

Варианты вируса ККГЛ генетических линий Европа-1 и Европа-3 типичны для СК. Штаммы вируса ККГЛ генотипа Европа-1 распространены в странах Европы (Болгарии, Албании, Косово, Греции, Испании), Юго-Западной Азии (Турции, Иране), и регионах юга европейской части России. Российские штаммы вируса ККГЛ линии Европа-1 отличаются от штаммов из Турции, Ирана и европейских стран и формируют на филогенетических деревьях по S, M и L сегментам генома вируса отдельные генетические подгруппы (Ставрополь-Ростов-Астрахань-1 (Va), Волгоград-Ростов-Ставрополь (Vb), Астрахань-2 (Vc), Крым (Vd)), коррелирующие с географическим местом выделения изолятов. Установлены процессы реассортационного обмена S, M и L сегментами между российскими штаммами различных подгрупп генотипа Европа-1 [23]. РНК-изоляты генетической линии Европа-3 выявлены на территории РФ (Андроповский р-н Ставропольского края в 2009 г. – клинический материал, Яшалтинский р-н Республики Калмыкия, 2012 г. – суспензии клещей *H. marginatum*) [23] и Иране (изолят Iran-Kerman/22, юго-восточная часть Ирана, 2012 г.) [24].

Соотношение генетических вариантов вируса ККГЛ, циркулировавших в СК в 2016–2020 гг., не изменилось, судя по результатам молекулярно-генетического мониторинга популяции вируса ККГЛ в регионе в 2007–2015 гг., – доминирующим геновариантом являлся вариант VaVaVa генотипа Европа-1, вторым по распространённости – вариант VaVbVa генотипа Европа-1 [23]. Популяция вируса ККГЛ на территории СК в целом сохраняет относительную стабильность.

Рисунок 3. Распространение геновариантов вируса ККГЛ на территории Ставропольского края (2016–2021 гг.)
Figure 3. Territorial distribution of CCHF virus genovariants in the Stavropol Territory (2016–2021)



В СК большинство случаев заболевания КГЛ было вызвано штаммами вируса генотипа Европа-1 (98,0%), также в 2009, 2016 и 2019 гг. выделялись штаммы генотипа Европа-3 из клинического материала от больных КГЛ со средне-тяжёлым течением болезни, без геморрагических проявлений. В 2021 г. на территории СК впервые выявлены РНК-изоляты вируса ККГЛ в образцах полевого материала, отмечено увеличение доли штаммов генотипа Европа-3 в структуре популяции вируса ККГЛ. Продолжение молекулярно-генетического мониторинга циркуляции вируса ККГЛ позволит уточнить данные об особенностях распространения и эпидемиологической значимости штаммов генетической линии Европа-3 на территории Ставропольского края.

Ортохантавирусы

Выполнено секвенирование фрагмента L сегмента генома РНК-изолятов ортохантавирусов, выявленных в 30 пробах полевого материала – суспензиях лёгких грызунов и насекомоядных (обыкновенная полевка – *M. arvalis*, общественная полёвка – *M. socialis*,

малая лесная мышь – *A. uralensis*, полевая мышь – *Ap. agrarius*, бурузубка Волнухина – *Sorex volnuchini*, водяная полёвка – *Arvicola amphibious*, крот кавказский – *Talpa caucasica*), собранных на территории СК в 2016–2021 гг.

В результате филогенетического анализа секвенированных нуклеотидных последовательностей в двух образцах суспензий лёгкого насекомоядных (*T. caucasica* – 2016, 2019 гг.) идентифицирован ортохантавирус, генетически близкий к Camp Ripley Virus – RLPV.

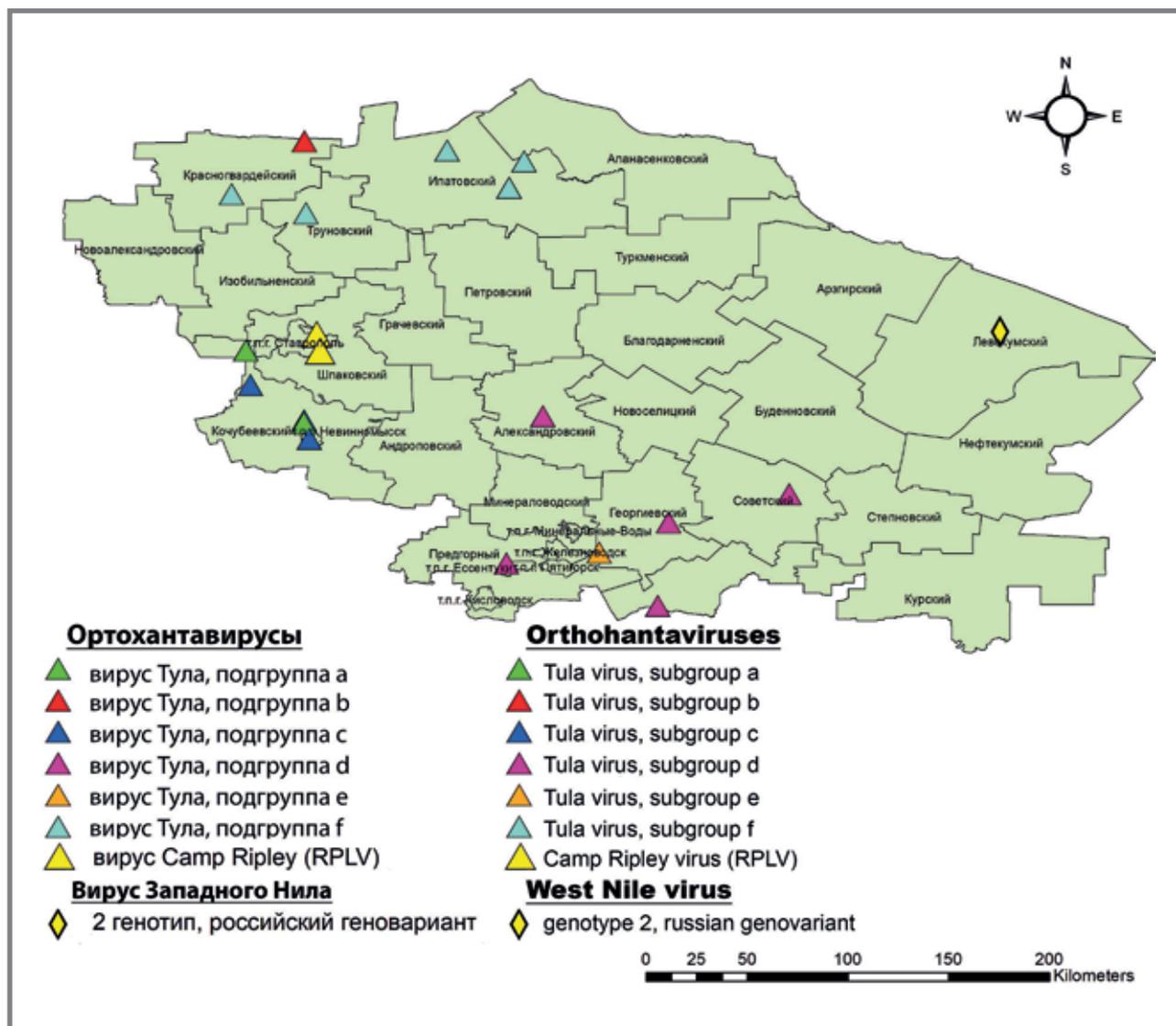
В 28 образцах суспензий лёгкого грызунов (*M. arvalis* – 22 пробы 2016, 2018–2020 гг.; *M. socialis* – две пробы – 2020 г.; *A. agrarius* – одна проба – 2016 г.; *A. uralensis* – одна проба – 2020 г.; *A. amphibious* – одна проба – 2016 г.; *S. volnuchini* – одна проба – 2019 г.) выявлен ортохантавирус Тула.

Исследуемые РНК-изоляты ортохантавируса Тула принадлежали к шести генетическим подгруппам (a, b, c, d, e f).

Анализ распространения ортохантавирусов показал, что РНК-изоляты ортохантавируса

Рисунок 4. Распространение геновариантов вируса ЗН и ортохантавирусов на территории Ставропольского края (2016–2021 гг.)

Figure 4. Territorial distribution of WNF virus genovariants and orthohantaviruses in the Stavropol Territory (2016–2021)



Тула, относящиеся к подгруппам a–f, формируют локальные популяции на территории СК, в которых варианты вируса циркулируют в течение нескольких лет (рис. 4). Так, РНК-изоляты ортохантавируса Тула подгруппы «с» выявлены в Кочубеевском районе (2018–2020 гг.), штаммы подгруппы d – в Предгорном, Александровском, Кировском и Советском районах (2018, 2020 гг.), изоляты подгруппы f – в Красногвардейском, Ипатовском, Труновском районах (2016, 2019–2020 гг.). РНК-изоляты Camp Ripley Virus выявлены в г. Ставрополе (2016, 2019 гг.).

Основные переносчики ортохантавируса Тула в СК – *M. arvalis* и *M. socialis*, другие виды грызунов также вовлечены в циркуляцию вируса. Ортохантавирус Тула впервые выявлен от *M. arvalis* и *M. rossiaemeridionalis* в Тульской области РФ в 1994 г., позже циркуляция вируса была подтверждена на территории Краснодарского края, Омской области, Республики Крым,

а также Восточного Казахстана, стран Центральной и Восточной Европы [25–27]. Ортохантавирус Тула обладает низким патогенным потенциалом для человека, описаны 4 случая заболевания человека геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, вызванной вирусом Тула, в Германии, Чехии и Франции, в т.ч. случай тяжёлого течения болезни у пациента с иммунодефицитом [28].

Ортохантавирусы циркулируют в локальных популяциях хозяев-носителей, высокий уровень генетической гетерогенности ортохантавирусов позволяет дифференцировать отдельные микропопуляции вирусов на основании различий геномных нуклеотидных последовательностей. Так, РНК-изоляты ортохантавируса Тула, выявленные в различных регионах Словении и Германии, формируют отдельные генетические подгруппы [29]. Локальные популяции геновариантов a–f ортохантавируса Тула обнаружены на территории СК.

Original Articles

В 2019 и 2021 гг. в г. Ставрополе выявлены РНК-изоляты ортохантавирусов, генетически близких к вирусу Camp Ripley Virus. Ортохантавирус Camp Ripley был впервые выделен в пробах суспензий лёгкого обыкновенной короткохвостой бурозубки в США, штат Миннесота, в 1998 г., патогенный потенциал вируса не установлен [30]. Изучение циркуляции ортохантавирусов в популяциях насекомых на территории СК позволит уточнить видовой состав ортохантавирусов в регионе и оценить их патогенный потенциал.

Вирус Западного Нила

Выполнено секвенирование участка генома 5'НТР-ген с 3 РНК-изолятов вируса Западного Нила (ВЗН), выявленных в пробах мозга сороки (Левокумский район, с. Максимокумское, 2018 г.). Сравнение секвенированных последовательностей РНК-изолятов ВЗН показало их абсолютную идентичность с последовательностями изолятов ВЗН VLG-580-2010-Н, VOLGOGRAD-01/918-2011, VORONEZH-01/845-2011, циркулировавших в Волгоградской и Воронежской областях в 2010–2011 гг. В результате филогенетического анализа установлена принадлежность исследуемых РНК-изолятов к российскому геноварианту генотипа 2.

В 2018 г. в СК в пробах мозга птиц выявлены РНК-изоляты вируса ЗН, принадлежащие к российской подгруппе 2 генотипа вируса, преобладающего с 2010 г. по 2019 г. в большинстве эндемичных по ЛЗН регионов РФ. РНК-изоляты 2 генотипа выявлялись в образцах клинического материала от больных ЛЗН в Ставропольском крае в 2018, 2019 гг. [31]

Заключение

В результате работы проведено комплексное генетическое профилирование возбудителей ПОИ, циркулировавших на территории СК в 2016–2021 гг., идентифицированы генетические варианты *F. tularensis*, *C. burnetii*, вирусов ККГЛ, ЗН, ортохантавирусов, геновиды боррелий и риккетсий, характерные для региона, определена территориальная приуроченность генетических вариантов

возбудителей ПОИ в СК, в т.ч. в рекреационных зонах региона, где выявлена циркуляция *R. raoultii*, *B. afzelii*, *B. miyamotoi*, *B. isitaniae*, штаммов вируса ККГЛ генетической линии Европа-1 (вариант Va-Vb-Va), ортохантавируса Тула (подгрупп d и e).

На территории СК выявлена циркуляция патогенных для человека штаммов: *F. tularensis* генетических подгрупп B.I, B.III, B.VI; *C. burnetii*; *B. miyamotoi*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. bavariensis*; вируса ККГЛ (генетических линий Европа-1 и Европа-3); вируса ЗН (русской подгруппы 2 генотипа); обладающих высоким эпидемическим потенциалом *R. raoultii*, *R. aeschlimanii* и *R. slovacica*, *R. helvetica*, *R. massiliae*; ортохантавируса Тула, способных вызывать лихорадочные заболевания человека, но обладающих низким эпидемическим потенциалом, а также *B. lusitaniae*, *B. valaisiana* и нового ортохантавируса, генетически близкого к вирусу Camp Ripley, патогенный потенциал которых до конца не изучен. Соотношение генетических вариантов, циркулировавших в СК в 2016–2021 гг., существенно не изменялось, что свидетельствует об относительной стабильности природных очагов ПОИ в регионе.

Информация о генетических вариантах возбудителей ПОИ может быть использована при эпидемиологическом анализе возможных случаев (вспышек) туляремии, лихорадки Ку, ИКБ, риккетсиозов, КГЛ, ЛЗН, ГЛПС для определения источника и путей распространения инфекции, а также мониторинга природных очагов инфекций.

С целью дальнейшего совершенствования молекулярно-генетического мониторинга природно-очаговых инфекций необходимо внедрение в практику методов высокопроизводительного секвенирования, позволяющих расшифровывать полноразмерные последовательности бактериальных и вирусных геномов и методов метагеномного секвенирования, направленных на детекцию новых генетических вариантов возбудителей ПОИ, а также разработка on-line платформ для автоматизированной обработки нуклеотидных последовательностей и визуализации результатов молекулярно-генетических исследований.

Литература

1. Малецкая О. В., Прислегина Д. А., Таран Т. В. и др. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Лихорадка Западного Нила. Проблемы особо опасных инфекций. 2020. №1. С. 109–114. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-109-114>
2. Малецкая О. В., Таран Т. В., Прислегина Д. А. и др. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Крымская геморрагическая лихорадка. Проблемы особо опасных инфекций. 2020. №4. С. 75–80. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-75-80>
3. Pley C, Evans M, Lowe R, et al. Digital and technological innovation in vector-borne disease surveillance to predict, detect, and control climate-driven outbreaks. *Lancet Planet Heal*. 2021. Vol. 10, N5. P. e739–e745. doi:10.1016/S2542-5196(21)00141-8
4. Василенко Н. Ф., Прислегина Д. А., Манин Е. А. и др. Современное состояние природных очагов клещевых трансмиссивных инфекций на территории Ставропольского края. Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО. 2021. Т. 1, №12. С. 72–78. <https://doi.org/2219-5238/2021-29-12-72-78>
5. Gardy JL, Loman NJ. Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. *Nat Rev Genet*. 2018. Vol. 19, N1. P. 9–20. doi:10.1038/nrg.2017.88
6. Braks M, Giglio G, Tomassone L, et al. Making Vector-Borne Disease Surveillance Work: New Opportunities From the SDG Perspectives. *Front Vet Sci*. 2019. N6. P. 232. doi:10.3389/fvets.2019.00232
7. Ciccozzi M, Lai A, Zehender G, et al. The phylogenetic approach for viral infectious disease evolution and epidemiology: An updating review. *J Med Virol*. 2019. Vol. 91, N10. P. 1707–1724. doi:10.1002/jmv.25526
8. Mediannikov O, Diatta G, Fenollar F, et al. Tick-borne rickettsioses, neglected emerging diseases in rural Senegal. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2010. N4. P. e821. doi:10.1371/journal.pntd.0000821
9. Klempe B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, et al. Hantavirus in African Wood Mouse, Guinea. *Emerging Infectious Diseases*. 2006. Vol. 12, N5. P. 838–840. doi:10.3201/eid1205.051487
10. Johansson A, Farlow J, Larsson P, et al. Worldwide Genetic Relationships among *Francisella tularensis* Isolates Determined by Multiple-Locus Variable-Number Tandem Repeat Analysis. *J. Bacteriol*. 2004. Vol. 186, N17. P. 5808–5818

11. MLVAnet support site [Internet]. *Coxiella burnetii* 2014 cooperative database. Доступно на: <http://mlva.u-psud.fr/mlvanet/spip.php?rubrique50> Ссылка активна на 24 августа 2022.
12. Yin X, Guo S, Ding C, et al. Spotted Fever Group Rickettsiae in Inner Mongolia, China, 2015–2016. *Emerg Infect Dis*. 2018. Vol. 24, N11. P. 2105–2107. doi: 10.3201/eid2411.162094
13. Wijnveld M, Shhotta A-M, Pinter A, et al. Novel Rickettsia raoultii strain isolated and propagated from Austrian Dermacentor reticulatus ticks. *Parasites & Vectors*. 2016. N9. P. 567. doi:10.1186/s13071-016-1858-x
14. Fukunaga M, Hamase A, Okada K, et al. Characterization of spirochetes isolated from ticks (*Ixodes tanuki*, *Ixodes turdus*, and *Ixodes columnae*) and comparison of the sequences with those of *Borrelia burgdorferi sensu lato* strains. *Appl. Environ. Microbiol.* 1996. Vol. 62, N7. P. 2338–2344. DOI: 10.1128/aem.62.7.2338-2344.1996
15. Куличенко А. Н., Волюнкина А. С., Котенев Е. С. и др. Новый генетический вариант вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, выявленный в Крыму. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016. Т. 34, №2. С. 76–80.
16. Платонов А. Е., Карань Л. С., Шопенская Т. А. и др. Генотипирование штаммов вируса лихорадки Западного Нила, циркулирующих на юге России, как метод эпидемиологического расследования: принципы и результаты. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011. Т. 88, №2. С. 29–37.
17. Тимофеев В. С., Кудрявцева Т. Ю., Мокриевич А. Н. и др. Молекулярное типирование штаммов Francisella tularensis методом мультилокусного анализа варибельности числа tandemных повторов. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2014. № 1. С. 8–15.
18. Власов В. В., Иголкина Я. П., Пар В. А. и др. Клещевые риккетсиозы в Западной Сибири. Первые Российские случаи риккетсиозов, вызванных Rickettsia aeschlimannii, Rickettsia raoultii и Rickettsia slovaca. Национальные приоритеты России. 2021. Т. 42, №3. С. 122–126.
19. Fournier PE, Grunnenberger F, Jaulhac B, et al. Evidence of Rickettsia helvetica infection in humans, eastern France. *Emerg Infect Dis*. 2000. N6. P. 389–392. doi:10.3201/eid0604.000412
20. Vitale G, Mansuelo S, Rolain JM, et al. Rickettsia massiliae Human Isolation. *Emerg Infect Dis*. 2006. N12. P. 174–175. doi:10.3201/eid1201.050850
21. Коренберг Э. И., Нefeldова В. В., Фадеева И. А., Горелова Н. Б. Основные итоги генотипирования боррелий в России. Бюллетень сибирской медицины. 2006. №5. С.87–92. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2006--87-92>
22. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi, Russia. *Emerg. Infect. Dis*. 2011. N17, P. 1816–1822.
23. Крымская геморрагическая лихорадка. Ошищенко Г. Г., Куличенко А. Н., ред.: Воронеж. ООО «Фаворит», 2018. 288с.
24. Chinikar S, Bouzari S, Shokrgozar MA, et al. Genetic Diversity of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus Strains from Iran. *J Arthropod Borne Dis*. 2016. Vol. 10, N2. P. 127–140.
25. Plyusnin A, Vapalahti O, Lankinen H, et al. Tula virus: a newly detected hantavirus carried by European common voles. *J. Virol*. 1994. №.68. p. 7833–9.
26. Яшина Л. Н., Зайковская А. В., Протопопова Е. В. и др. Хантавирус Тула на территории Крыма. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2015. Т. 33, № 4. С. 38–40.
27. Якименко В. В., Гаранина С. Б., Малькова М. Г. и др. Итоги изучения хантавирусов в Западной Сибири. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. № 2. С. 20–6.
28. Hofmann J, Kramer S, Herrlinger KR, et al. Tula Virus as Causative Agent of Hantavirus Disease in Immunocompetent Person, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2021. Vol. 27, N4. P. 1234–1237. doi:10.3201/eid2704.203996
29. Schmidt-Chanasit J, Essbauer S, Petraityte R, et al. Extensive host sharing of central European Tula virus. *J. Virol*. 2010. Vol. 84. P. 459–474. doi:10.1128/JVI.01226-09
30. Bennett SN, Gu SH, Kang HJ, et al. Reconstructing the evolutionary origins and phylogeography of hantaviruses. *Trends Microbiol*. 2014. Vol. 22, N8. P.473–482. doi:10.1016/j.tim.2014.04.008
31. Батулин А. А., Ткаченко Г. А., Леденева М. Л. и др. Молекулярно-генетический анализ вариантов вируса Западного Нила, циркулирующих на европейской части России в 2010–2019 гг. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2021. Т. 98, №3. С.308–318 <https://doi.org/10.36233/0372-9311-85>

References

1. Maletskaya OV, Prislegina DA, Taran TV, et al. Natural Focal Viral Fevers in the South of European Part of Russia. *West Nile Fever. Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(1):109–114 (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-109-114>
2. Maletskaya OV, Taran TV, Prislegina DA, et al. Natural-Focal Viral Fevers in the South of the European Part of Russia. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(4):75–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-75-80>
3. Pley C, Evans M, Lowe R, et al. Digital and technological innovation in vector-borne disease surveillance to predict, detect, and control climate-driven outbreaks. *Lancet Planet Heal*. 2021;10(5):e739–e745. doi:10.1016/S2542-5196(21)00141-8
4. Vasilenko NF, Prislegina DA, Manin EA, et al. Current Status of the Natural Foci of Tick-Borne Diseases in the Stavropol Region. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2021;1(12):72–78 (In Russ.). <https://doi.org/2219-5238/2021-29-12-72-78>
5. Gardy JL, Loman NJ. Towards a genomics-informed, real-time, global pathogen surveillance system. *Nat Rev Genet*. 2018;19(1):9–20. doi:10.1038/nrg.2017.88
6. Braks M, Giglio G, Tomassone L, et al. Making Vector-Borne Disease Surveillance Work: New Opportunities From the SDG Perspectives. *Front Vet Sci*. 2019;(6):232. doi:10.3389/fvets.2019.00232
7. Ciccozzi M, Lai A, Zehender G, et al. The phylogenetic approach for viral infectious disease evolution and epidemiology: An updating review. *J Med Virol*. 2019;91(10):1707–1724. doi:10.1002/jmv.25526
8. Mediannikov O, Diatta G, Fenollar F, et al. Tick-borne rickettsioses, neglected emerging diseases in rural Senegal. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2010;(4):e821. doi:10.1371/journal.pntd.0000821
9. Klempa B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, et al. Hantavirus in African Wood Mouse, Guinea. *Emerging Infectious Diseases*. 2006;12(5):838–840. doi:10.3201/eid1205.051487.
10. Johansson A, Farlow J, Larsson P, et al. Worldwide Genetic Relationships among Francisella tularensis Isolates Determined by Multiple-Locus Variable-Number Tandem Repeat Analysis. *J. Bacteriol*. 2004;186(17):5808–5818
11. MLVAnet support site [Internet]. *Coxiella burnetii* 2014 cooperative database. Available at: <http://mlva.u-psud.fr/mlvanet/spip.php?rubrique50> Assessed: 24 Aug 2022.
12. Yin X, Guo S, Ding C, et al. Spotted Fever Group Rickettsiae in Inner Mongolia, China, 2015–2016. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(11):2105–2107. doi:10.3201/eid2411.162094
13. Wijnveld M, Shhotta A-M, Pinter A, et al. Novel Rickettsia raoultii strain isolated and propagated from Austrian Dermacentor reticulatus ticks. *Parasites & Vectors*. 2016;(9):567. doi:10.1186/s13071-016-1858-x
14. Fukunaga M, Hamase A, Okada K, et al. Characterization of spirochetes isolated from ticks (*Ixodes tanuki*, *Ixodes turdus*, and *Ixodes columnae*) and comparison of the sequences with those of *Borrelia burgdorferi sensu lato* strains. *Appl. Environ. Microbiol.* 1996;62(7):2338–2344. DOI: 10.1128/aem.62.7.2338-2344.1996
15. Kulichenko AN, Volynkina AS, Kotenev ES, et al. Novyy genicheskiy variant virusa Krymskoy-Kongo gemorragicheskoy likhoradki, vyyavlennyy v Krymu. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2016;34(2):76–80 (In Russ.).
16. Platonov AE, Karan LS, Shopenskaya TA, u др. Genotipirovaniye shtammov virusa likhoradki Zapadnogo Nila, tsirkuliruyushchikh na yuge Rossii, kak metod epidemiologicheskogo rassledovaniya: printsipy i rezul'taty. *Zh. Mikrobiol. (Moscow)*, 2011;88(2):29–37 (In Russ.).
17. Timofeyev V. S., Kudryavtseva T. Yu., Mokriyevich A. N, et al. Molekulyarnoye tipirovaniye shtammov Francisella tularensis metodom mul'tilokusnogo analiza variabel'nosti chisla tandemnykh povtorov. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2014;1:8–15.
18. Vlasov VV, Igol'kina YAP, Par VA, et al. Kleshchevyye rikketsiozy v Zapadnoy Sibiri. Pervyy Rossiyskiye sluchai rikketsiozov, vyzvannykh Rickettsia aeschlimannii, Rickettsia raoultii i Rickettsia slovaca. *Natsional'nyye priorityty Rossii*. 2021; T 42 (3):122–26. (In Russ)
19. Fournier PE, Grunnenberger F, Jaulhac B, et al. Evidence of Rickettsia helvetica infection in humans, eastern France. *Emerg Infect Dis*. 2000;6:389-92. doi:10.3201/eid0604.000412
20. Vitale G, Mansuelo S, Rolain JM, et al. Rickettsia massiliae Human Isolation. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:174–75. doi:10.3201/eid1201.050850
21. Korenberg EI, Nefeldova VV, Fadeyeva IA, et al. Principal results of Borrelia genotyping in Russia. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2006;5:87–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2006--87-92>
22. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi, Russia. *Emerg. Infect. Dis*. 2011;17:1816-22.
23. Krymskaya gemorragicheskaya likhoradka. Ed: Onishchenko GG, Kulichenko AN.: Voronezh: ООО «Фаворит»; 2018:288 (In Russ).
24. Chinikar S, Bouzari S, Shokrgozar MA, et al. Genetic Diversity of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus Strains from Iran. *J Arthropod Borne Dis*. 2016;10(2):127–40.
25. Plyusnin A, Vapalahti O, Lankinen H, et al. Tula virus: a newly detected hantavirus carried by European common voles. *J. Virol*. 1994. №.68. p. 7833–9.
26. Yashina LN, Zaykovskaya AV, Protopopova YeV, et al. Khantavirus Tula na territorii Kryma. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2015; 33 (4): 38–40 (In Russ).
27. Yakimenko VV, Garanina SB, Malkova MG, et al. Results of hantavirus studying in Western Siberia. *Pacific Medical Journal*. 2008. No. 2. S. 20–6.
28. Hofmann J, Kramer S, Herrlinger KR, et al. Tula Virus as Causative Agent of Hantavirus Disease in Immunocompetent Person, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(4):1234–37. doi:10.3201/eid2704.203996
29. Schmidt-Chanasit J, Essbauer S, Petraityte R, et al. Extensive host sharing of central European Tula virus. *J. Virol*. 2010; 84: 459–74. doi:10.1128/JVI.01226-09
30. Bennett SN, Gu SH, Kang HJ, et al. Reconstructing the evolutionary origins and phylogeography of hantaviruses. *Trends Microbiol*. 2014;22(8):473–82. doi:10.1016/j.tim.2014.04.008
31. Baturin AA, Tkachenko GA, Ledeneva ML, et al. Molekulyarno-genicheskiy analiz variantov virusa Zapadnogo Nila, tsirkuliruyushchikh na yevropeyskoy chasti Rossii v 2010–2019 gg. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. 2021; 98 (3) С.308–18 (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-85>

Об авторах

- **Елена Владимировна Чекрыгина** – ассистент кафедры микробиологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ. +7 (909) 462-36-06, Chekrygina-e@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1893-6195>.
- **Анна Сергеевна Волынкина** – зав. лабораторией диагностики вирусных инфекций, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (918) 860-65-20, volyn444@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5554-5882>.
- **Ольга Александровна Зайцева** – м. н. с. лаборатории диагностики бактериальных инфекций, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (8652) 26-03-12, helga220886@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1911-9197>.
- **Яна Владимировна Лисицкая** – с. н. с. лаборатории диагностики вирусных инфекций, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (8652) 26-03-12, yanich.ka@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0025-1793>.
- **Илья Викторович Тищенко** – м. н. с., ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (918) 864-98-13, il26tish@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8723-8489>.
- **Ольга Александровна Гнусарева** – биолог лаборатории диагностики бактериальных инфекций, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (8652) 26-03-12, gnosarevao@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9044-1808>.
- **Дарья Владимировна Ростовцева** – биолог, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (988) 119-35-88, Orochimar-Lavi@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0979-433X>.
- **Екатерина Игоревна Василенко** – м. н. с., ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (918) 773-53-79, simecheva@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7580-0991>.
- **Наталья Олеговна Ткаченко** – м. н. с., ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (928) 252-19-98, nataliatkachenko1811@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6196-2308>.
- **Оксана Васильевна Васильева** – зав. лабораторией диагностики бактериальных инфекций, ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. +7 (962) 441 87 30, ksusha.vasilieva@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8882-6477>.
- **Кристина Александровна Пурмак** – заведующая отделением мониторинга природно-очаговых и особо опасных инфекций, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ставропольском крае» Роспотребнадзора. +7 (962) 401-36-68, kristypyrmak.ru@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4453-6144>.
- **Наталья Ивановна Соломашченко** – главный врач, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ставропольском крае» Роспотребнадзора. +7 (962) 446-29-84, sni@fbuz26.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5952-1458>.
- **Александр Николаевич Куличенко** – директор института, ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора. +7 (8652) 26-03-12, kulichenko_an@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>.

Поступила: 31.08.2022. Принята к печати: 19.06.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Elena V. Chekrygina** – assistant of the Department of Microbiology, Stavropol State Medical University, +7 (909) 462-36-06, Chekrygina-e@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1893-6195>.
- **Anna S. Volynkina** – Head of the Viral Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (918) 860-65-20, volyn444@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5554-5882>.
- **Olga A. Zaitseva** – junior researcher, Bacterial Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (8652) 26-03-12, helga220886@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1911-9197>.
- **Yana V. Lisitskaya** – senior researcher, Viral Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (8652) 26-03-12, yanich.ka@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0025-1793>.
- **Ilya V. Tishchenko** – junior researcher, Viral Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (918) 864-98-13, il26tish@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8723-8489>.
- **Olga A. Gnosareva** – biologist, Bacterial Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (8652) 26-03-12, gnosarevao@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9044-1808>.
- **Daria V. Rostovtseva** – biologist, Bacterial Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (988) 119-35-88, Orochimar-Lavi@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0979-433X>.
- **Ekaterina I. Vasilenko** – junior researcher, Viral Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (918) 773 53 79, simecheva@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7580-0991>.
- **Natalya O. Tkachenko** – junior researcher, Viral Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (928) 252-19-98, nataliatkachenko1811@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6196-2308>.
- **Oksana V. Vasilyeva** – Head of the Bacterial Infections Diagnostic Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (962) 441-87-30, ksusha.vasilieva@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8882-6477>.
- **Kristina A. Purmak** – head of the Department of monitoring of natural focal and especially dangerous infections, Center for Hygiene and Epidemiology in the Stavropol kray. +7 (962) 401-36-68, kristypyrmak.ru@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4453-6144>.
- **Natalia I. Solomashchenko** – chief medical officer, Center for Hygiene and Epidemiology in the Stavropol kray. +7 (962) 446-29-84, sni@fbuz26.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5952-1458>.
- **Alexander N. Kulichenko** – Director of the Institute, Stavropol Research Anti-Plague Institute. +7 (8652) 26-03-12, kulichenko_an@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>.

Received: 31.08.2022. Accepted: 19.06.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.