

Учредитель

Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора)

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-71110 от 22 сентября 2017 г. (печатное издание)

Адрес учредителя и редакции (издателя):

117105, Москва, Варшавское шоссе, д. 19А
ФБУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора
Редакция ЗНиСО
Тел.: (495) 633-1817 доб. 240
факс: (495) 954-0310
E-mail: zniso@fcgie.ru
http://zniso.fcgie.ru/

Научно-практический журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, включен в научные электронные библиотеки «КиберЛенинка» и «eLIBRARY.RU», базы данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science, международную базу данных Ulrich's Periodicals Directory, полные тексты научных публикаций журнала индексируются в поисковой системе Академия Google (Google Scholar)

Журнал распространяется по подписке Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс» – 40682 По вопросам размещения рекламы в номере обращаться: zniso@fcgie.ru

Подписано в печать 31.05.2021 г.
Формат издания 60х90/8 Печ. л. 10,75
Плановый тираж 1000 экз.
Цена 470 руб.



ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ КОМИССИЯ
(ВАК)

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА

eLIBRARY.RU

РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС
НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ
Science Index

RUSSIAN SCIENCE
CITATION INDEX (RSCI)
на платформе
WEB OF SCIENCE™



CYBERLENINKA



Crossref

Google
scholar



ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ И СРЕДА ОБИТАНИЯ

Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya

№5 (338), 2021

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЗНиСО»

Основан в 1993 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР **А.Ю. ПОПОВА**

РЕДАКЦИЯ

Заместители главного редактора
В.Ю. Ананьев, Г.М. Трухина
Ответственный секретарь
Н.А. Горбачева
Редактор Е.С. Нерсесова
Корректор Л.В. Иваночкина
Переводчик О.Н. Лежнина
Дизайн и верстка Е.В. Ломанова

РЕДКОЛЛЕГИЯ

В.Г. Акимкин
А.М. Большаков
Н.В. Зайцева
П.Ф. Кику
О.Ю. Милушкина
Н.В. Рудаков
О.Е. Троценко

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.А. Алешкин (Москва)	Н.А. Лебедева-Несевря (Пермь)
А.В. Алехнович (Москва)	А.В. Мельцер (Санкт-Петербург)
С.В. Балахонов (Иркутск)	Н.В. Полунина (Москва)
Н.А. Бокарева (Москва)	Л.В. Прокопенко (Москва)
Е.Л. Борщук (Оренбург)	И.К. Романович (Санкт-Петербург)
Н.И. Брико (Москва)	В.Ю. Семенов (Москва)
В.Б. Гурвич (Екатеринбург)	С.А. Судьин (Н. Новгород)
Т.К. Дзагурова (Москва)	А.В. Суров (Москва)
С.Н. Киселев (Хабаровск)	В.А. Тутельян (Москва)
О.В. Клепиков (Воронеж)	В.П. Чашин (Санкт-Петербург)
В.Т. Комов (п. Борок, Ярославская обл.)	А.Б. Швелев (Москва)
Э.И. Коренберг (Москва)	Д.А. Шпилев (Н. Новгород)
В.М. Корзун (Иркутск)	М.Ю. Щелканов (Владивосток)
Е.А. Кузьмина (Москва)	В.О. Щепин (Москва)
В.В. Кутырев (Саратов)	

ИНОСТРАННЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

М.К. Амрин (Казахстан)	А.М. Тсатсакис (Греция)
К. Баждарич (Хорватия)	С.И. Сычик (Беларусь)
М. А. оглы Казимов (Азербайджан)	Ю.О. Удланд (Норвегия)
И. Томассен (Норвегия)	Х. Ханн (Германия)

16+

ISSN 2219-5238 (Print)
ISSN 2619-0788 (Online)

Все права защищены. Перепечатка только с разрешения редакции. Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала ЗНиСО допускается только с письменного разрешения издателя – ФБУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора.

При использовании материалов ссылка на журнал ЗНиСО обязательна
Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

© ФБУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора

Founder of the Journal

Federal Center for Hygiene and Epidemiology, Federal Budgetary Health Institution of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor)

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) Certificate of Mass Media Registration PI No. FS 77-71110 dated September 22, 2017

Address of the founder and editorial office (publisher):

19A Varshavskoe Shosse, Moscow, 117105, Russian Federation
Federal Center for Hygiene and Epidemiology
ZNISO Editorial Board
Phone: (495) 633-1817 Ext. 240
Fax: (495) 954-0310
E-mail: zniso@fcgie.ru
http://zniso.fcgie.ru/

This scientific and practical journal is included in the List of the Leading Peer-Reviewed Scientific Journals and Publications of the Higher Attestation Commission, CyberLeninka and eLIBRARY.RU scientific digital libraries, the database of the Russian Science Citation Index (RINC) and the Russian Science Citation Index (RSCI) on the Web of Science platform, and Ulrich's Periodicals Directory; full texts of scientific publications are indexed in the Google Scholar academic search engine.

This journal is distributed by subscription.

Subscription index in the "Ural-Press" Agency Catalog: 40682

For advertising in the journal, please write to zniso@fcgie.ru

Signed to print: 31.05.2021

Publication format: 60x90/8

Conditional printed sheets volume: 10,75

Planned circulation: 1000 copies

Price: 470 RUB



ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ КОМИССИЯ
(ВАК)

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА

eLIBRARY.RU

РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС
НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ
Science Index

RUSSIAN SCIENCE
CITATION INDEX (RSCI)
WEB OF SCIENCE™



Crossref



PUBLIC HEALTH AND LIFE ENVIRONMENT

Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya

No.5 (338), 2021

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

Established in 1993

EDITOR-IN-CHIEF **Anna Yu. Popova**

EDITORIAL GROUP

Deputy Editors-in-Chief
Vasilii Yu. Ananyev, Galina M. Trukhina
Executive Secretary
Nataliya A. Gorbacheva
Editor Evgenia S. Nersesova
Corrector Lyudmila V. Ivanochkina
Translator Olga N. Lezhnina
Design and layout Elena V. Lomanova

EDITORIAL BOARD

Vasilii G. Akimkin
Aleksey M. Bolshakov
Nina V. Zaitseva
Pavel F. Kiku
Olga Yu. Milushkina
Nikolai V. Rudakov
Olga E. Trotsenko

EDITORIAL COUNCIL

Vladimir A. Aleshkin (Moscow)
Aleksander V. Alekhovich (Moscow)
Sergey V. Balakhonov (Irkutsk)
Natalia A. Bokareva (Moscow)
Evgeniy L. Borshchuk (Orenburg)
Nikolay I. Briko (Moscow)
Vladimir B. Gurvich (Ekaterinburg)
Tamara K. Dzagurova (Moscow)
Sergey N. Kiselev (Khabarovsk)
Oleg V. Klepikov (Voronezh)
Viktor T. Komov (Borok, Yaroslavl Region)
Eduard I. Korenberg (Moscow)
Vladimir M. Korzun (Irkutsk)
Elena A. Kuz'mina (Moscow)
Vladimir V. Kutyrev (Saratov)

Natalia A. Lebedeva-Nesevrya (Perm)
Aleksander V. Meltser (Saint Petersburg)
Natalia V. Polunina (Moscow)
Lyudmila V. Prokopenko (Moscow)
Ivan K. Romanovich (Saint Petersburg)
Vladimir Yu. Semenov (Moscow)
Sergey A. Sudyin (Nizhny Novgorod)
Aleksey V. Surov (Moscow)
Viktor A. Tutelyan (Moscow)
Valeriy P. Chashchin (Saint Petersburg)
Alexey B. Shevelev (Moscow)
Dmitriy A. Shpilev (Nizhny Novgorod)
Michail Yu. Shchelkanov (Vladivostok)
Vladimir O. Shchepin (Moscow)

FOREIGN EDITORIAL COUNCIL

Meiram Amrin (Kazakhstan)
Ksenia Bazdarich (Croatia)
Mirza Kazimov (Azerbaijan)
Yngvar Thomassen (Norway)

Aristidis Tsatsakis (Greece)
Sergey Sychik (Belarus)
Jon Øyvind Odland (Norway)
Helmut Hahn (Germany)

ISSN 2219-5238 (Print)
ISSN 2619-0788 (Online)

16+

All rights reserved. Reprint only with permission of the publisher. Reprinting and reproduction of materials and figures in print or electronic form is allowed only with the written permission from the Federal Center for Hygiene and Epidemiology. A reference to the journal is required when quoting.
Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors.

© FBHI Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor

СОДЕРЖАНИЕ

Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н., Калинин А.В., Сомова Л.М., Щелканов М.Ю. 80 лет на страже биологической безопасности у восточных рубежей России	5
Щелканов М.Ю., Леонова Г.Н., Галкина И.В., Андрюков Б.Г. У истоков концепции природной очаговости	16
Леонова Г.Н., Беликов С.И., Кондратов И.Г. Новые патогенные вирусы природных очагов Приморья, выделенные за 80-летнюю историю института (обзор вирусологических исследований)	26
Компанец Г.Г., Иунихина О.В. К истории открытия и изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом	33
Сомова Л.М., Тимченко Н.Ф., Ляпун И.Н., Дробот Е.И. Основные итоги изучения дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки как особого клинико-эпидемического проявления псевдотуберкулеза (Обзор комплексных исследований)	39
Яковлев А.А., Еськова А.И., Пономарева А.Л., Корнюшина А.А. Новый подход к изучению проблемы сапронозов на модели <i>Listeria monocytogenes</i>)	46
Воронова А.Н., Табакаева Т.В., Вайнутис К.С., Табакаев А.В., Галкина И.В. Актуальность паразитологических исследований на юге российского Дальнего Востока	52
Раков А.В., Кузнецова Н.А., Е. Mastriani, Шубин Ф.Н. Молекулярно-генетические методы и компьютерные технологии в системе эпидемиологического надзора за сальмонеллезной инфекцией	61
Андрюков Б.Г. Нанотехнологии в свете современных антибактериальных стратегий (обзор)	67
Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А., Крылова Н.В., Макаренкова И.Д., Гажа А.К., Смолина Т.П., Иванушко Л.А., Персиянова Е.В. Биологически активные вещества из морских гидробионтов Тихого океана как основа для разработки новых лекарственных препаратов	78
К 80-летию юбилею профессора Галины Николаевны Леоновой	84
К 90-летию юбилею академика РАН Дмитрия Константиновича Львова	85

CONTENTS

Zaporozhets T.S., Besednova N.N., Kalinin A.V., Somova L.M., Shchelkanov M.Yu. 80 years on guard of biological safety at the eastern borders of Russia	5
Shchelkanov M.Yu., Leonova G.N., Galkina I.V., Andryukov B.G. At the origins of the natural focality concept	16
Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G. New pathogenic viruses of natural foci of Primorye isolated over the 80-year history of the Institute: A review of virological studies	26
Kompanets G.G., Iunikhina O.V. To the history of the discovery and research into hemorrhagic fever with renal syndrome	33
Somova L.M., Timchenko N.F., Lyapun I.N., Drobot E.I. Main results of the research on the Far Eastern scarlet-like fever as a specific clinical and epidemic manifestation of pseudotuberculosis: A review of comprehensive studies	39
Yakovlev A.A., Eskova A.I., Ponomareva A.L., Kornyshina A.A. A novel approach to studying the problem of sapronoses (on the <i>Listeria monocytogenes</i> model)	46
Voronova A.N., Tabakaeva T.V., Vainutis K.S., Tabakaev A.V., Galkina I.V. Relevance of parasitological research in the south of the Russian Far East	52
Rakov A.V., Kuznetsova N.A., Mastriani E., Shubin F.N. Molecular genetic methods and computer technologies in the system of epidemiological surveillance of Salmonella infection	61
Andryukov B.G. Nanotechnologies in the light of modern antibacterial strategies: A review	67
Besednova N.N., Zaporozhets T.S., Kuznetsova T.A., Krylova N.V., Makarenkova I.D., Gazha A.K., Smolina T.P., Ivanushko L.A., Persyanova E.V. Biologically active substances from marine hydrobionts of the Pacific Ocean as the basis for developing new medicines	78
On the occasion of the 80th anniversary of Professor Galina Leonova	84
On the occasion of the 90th anniversary of RAS Academician Dmitry Lvov	85



Дорогие коллеги!

Примите мои искренние поздравления с 80-летним юбилеем вашего Института!

Основанный накануне Великой Отечественной войны, ваш Институт стал первым научным медицинским учреждением в Приморье, в стенах которого выполнялись фундаментальные и прикладные исследования в области эпидемиологии и микробиологии в целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Решение этих вопросов в военное время представляло значительные трудности и требовалось большое мужество, повседневный упорный, поистине героический, труд. При отсутствии квалифицированных кадров, необходимого оборудования и планового снабжения Институт выпускал большое количество лечебно-профилактических и диагностических бактериальных препаратов для нужд фронта и тыла.

В послевоенные годы Институт оказывал помощь санитарно-противоэпидемической сети Приморского края в вопросах лабораторной диагностики и борьбы с инфекционными заболеваниями, принимал на обучение врачей и лаборантов, направлял своих сотрудников для ликвидации опасных эпидемических ситуаций. В деятельности Института значительное место всегда занимали исследования в области природно-очаговых вирусных и бактериальных инфекций, актуальных для тихоокеанских рубежей нашей Родины.

В 60-х годах прошлого века Институт сформировался как учреждение, способное решать важные научные проблемы и готовить высококвалифицированные кадры. В те годы под руководством академика Г.П. Сомова, имя которого сегодня носит ваш Институт, были организованы широкие исследования по природно-очаговым инфекциям: вирусным энцефалитам (японскому, клещевому, Повассан), клещевому риккетсиозу Северной Азии, гриппу животных. В 1989 г. за цикл исследований по проблеме дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки — новой клинико-эпидемической формы псевдотуберкулеза — группе ведущих сотрудников Института, а также работавшим с ними в комплексе врачам была присуждена Государственная премия СССР.

Убеждена, что научный потенциал творческого коллектива, накопленный за многие годы работы, позволит Институту успешно развиваться, добиваться новых высот в науке.

Ваша профессия требует не только высокого профессионализма и глубоких знаний, но и преданности своему делу. Ведь от того, как вы выполняете свой долг, зависит здоровье и санитарно-эпидемическое благополучие нашей страны.

От всей души желаю коллективу ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора эффективной слаженной работы, творческих успехов, верности делу, которому мы все служим!

Руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,
Главный государственный
санитарный врач Российской Федерации

А.Ю. Попова

© Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н., Калинин А.В., Сомова Л.М., Щелканов М.Ю., 2021

УДК 614.4:614.2:001.32

80 лет на страже биологической безопасности у восточных рубежей России

Т.С. Запорожец, Н.Н. Беседнова, А.В. Калинин, Л.М. Сомова, М.Ю. Щелканов

ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора,
ул. Сельская, д. 1, г. Владивосток, 690087, Российская Федерация

Резюме: Введение. НИИ эпидемиологии и микробиологии, носящий имя Г.П. Сомова (1917–2009), доктора медицинских наук, профессора, академика Российской академии медицинских наук, выдающегося советского и российского эпидемиолога и микробиолога, был основан в мае 1941 года. Вот уже 80 лет в социально-экономическом развитии Приморского края большую роль играет НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, обеспечивая биологическую безопасность на юге Дальнего Востока, где распространены крупнейшие очаги природно-очаговых инфекций. Цель: представить основные этапы становления и 80-летней деятельности НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова (г. Владивосток), неразрывно связанной с историей развития отечественного здравоохранения и медицинской науки. Новый этап в деятельности НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова (далее – Институт) начался в сентябре 2020 г., когда распоряжением Правительства Российской Федерации России № 2276-р от 07.09.2020 учреждение было передано в ведение Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Материалы и методы. Поиск источников проводился в ресурсах архива НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Государственного архива Приморского края, архива г. Владивостока, баз данных Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Springer и Google Scholar. Использовались планы и отчеты НИР, протоколы ученого совета, приказы, документы кадрового делопроизводства. Глубина поиска – 1928–2020 гг. Результаты. Описана роль Института в развитии отечественной эпидемиологии, показана связь с историей санитарно-эпидемиологической службы Приморского края, отражены основные достижения фундаментальных и прикладных исследований в целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения нашей страны. Приведены биографические сведения о ведущих ученых и руководителях Института, их участии в разработке теоретических и практических аспектов эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. Отражены основные направления развития Института в ближне- и среднесрочной перспективе, предусматривающие реформирование его структуры и корректировку научных планов. Выводы. Вступая в новую фазу своего развития с солидным багажом научно-исследовательских разработок, Институт планирует развивать перспективные исследования в соответствии с целями Концепции научного обеспечения органов и организаций Роспотребнадзора до 2025 года в рамках реализации новой отраслевой программы «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации». Задачи, которые ставит перед собой Институт, направлены на укрепление его позиции как одного из ключевых элементов научного обеспечения биологической безопасности на юге российского Дальнего Востока.

Ключевые слова: история медицинской науки, научно-исследовательский институт, эпидемиология, микробиология, вирусология, паразитология, инфекционные болезни, санитарно-эпидемиологическая служба, Академия медицинских наук, мониторинговые исследования, природный очаг.

Для цитирования: Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н., Калинин А.В., Сомова Л.М., Щелканов М.Ю. 80 лет на страже биологической безопасности у восточных рубежей России // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 5 (338). С. 5–15. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-5-15>

Сведения об авторах:

✉ Запорожец Татьяна Станиславовна – д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе, глав. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: niiem_vl@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8879-8496>.

Беседнова Наталья Николаевна – академик РАН, д-р. мед. наук, проф., глав. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: besednoff_lev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2760-9778>.

Калинин Андрей Вениаминович – д-р мед. наук, проф., советник директора; e-mail: kalinindza@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2707-0511>.

Сомова Лариса Михайловна – д-р мед. наук, проф., глав. науч. сотр. лаборатории молекулярной микробиологии; e-mail: l_somova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2023-1503>.

Щелканов Михаил Юрьевич – д-р биол. наук, директор; e-mail: adorob@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8610-7623>.

80 Years on Guard of Biological Safety at the Eastern Borders of Russia

T.S. Zaporozhets, N.N. Besednova, A.V. Kalinin, L.M. Somova, M.Yu. Shchelkanov

Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 1 Selskaya Street, Vladivostok, 690087, Russian Federation

Summary. Background: The Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somov (1917–2009), D.M.Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, an outstanding Soviet and Russian epidemiologist and microbiologist, was founded in May 1941. Over the past 80 years, the institute has played an important role in the socio-economic development of Primorye by ensuring biological safety in the south of the Far East known for its Russian largest foci of natural focal infections. The purpose of this review is to describe the milestones of the development and eighty years of activities of Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Vladivostok, intertwining with the history of Russian health care and medical science. A new stage in the development of the institute began in September 2020 when, by Order of the Russian Government No. 2276-r of September 7, 2020, the Institute was included in the structure of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor). Materials and methods: We have searched for appropriate data for 1928–2020 in the archives of the Research Institute of Epidemiology and Microbiology, State Archives of the Primorsky Krai and the city of Vladivostok, as well as Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Springer, and Google Scholar databases. We have also made use of plans and reports of research work, minutes of the Academic Council, orders, and records of the Personnel Department. Results: The article describes the role of the Institute in the development of domestic epidemiology, its cooperation with the sanitary and epidemiological service of the Primorsky Krai, and the main achievements of fundamental and applied studies conducted in order to ensure sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation. It also presents biographical information about leading scientists of the Institute, their participation in the development of theoretical and practical aspects of epidemiology, microbiology, and immunology. The article reflects the main short and long-term trends in the development of the Institute including its restructuring and appropriate adjustment of research plans. Conclusions: Entering a new phase of its development with a solid baggage of knowledge and experience, the Institute plans to develop promising research appropriate to the goals of the Concept of Scientific Support for Rospotrebnadzor Bodies and Organizations until 2025 within the framework of the new sectoral program “Scientific Support for Epidemiological Surveillance and Sanitary Protection of the Territory of the Russian Federation”. The tasks set by the Institute are aimed at strengthening its position as one of the key elements of scientific support for biological security in the south of the Russian Far East.

Keywords: history of medical science, research institute, epidemiology, microbiology, virology, parasitology, infectious diseases, sanitary and epidemiological service, Academy of Medical Sciences, monitoring studies, natural focus.

For citation: Zaporozhets TS, Besednova NN, Kalinin AV, Somova LM, Shchelkanov MYu. 80 years on guard of biological safety at the eastern borders of Russia. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (5(338)):5–15. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-5-15>

Author information:

✉ Tatyana S. **Zaporozhets**, D.M.Sc., Deputy Director for Research; Senior Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor); e-mail: niiem_vl@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8879-8496>.

Natalia N. **Besednova**, Academician of the Russian Academy of Sciences, D.M.Sc., Professor, Chief Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: besednoff_lev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2760-9778>.

Andrey V. **Kalinin**, D.M.Sc., Professor, Advisor to the Director of Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: kalinindza@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2707-0511>.

Larisa M. **Somova**, D.M.Sc., Professor, Chief Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: l_somova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2023-1503>.

Mikhail Yu. **Shchelkanov**, D.Biol.Sc., Director, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: adorob@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8610-7623>.

Введение. В мае 2021 года НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора (г. Владивосток) отмечает 80-летний юбилей. Значение деятельности Института для социально-экономического развития региона определяется его ролью в обеспечении биологической безопасности на юге Дальнего Востока, где распространены крупнейшие очаги природно-очаговых инфекций: клещевого энцефалита, иксодовых клещевых боррелиозов, геморрагической лихорадки с почечным синдромом, клещевого риккетсиоза Северной Азии, а также лептоспирозов, бешенства, туляремии. В Институте выполняются фундаментальные исследования, направленные на формирование научно-технического потенциала в области эпидемиологии, медицинской и молекулярной микробиологии, инфекционной патологии и иммунологии для создания высокотехнологичных инновационных продуктов (новых технологий эпидемиологического, микробиологического и молекулярно-генетического мониторинга за возбудителями, методов и средств диагностики, профилактики и терапии инфекционных болезней), обеспечивающих биологическую безопасность, снижение инфекционной заболеваемости.

Цель: представить основные этапы становления и 80-летней деятельности НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, связанной с историей развития отечественного здравоохранения и медицинской науки.

Материалы и методы. Поиск источников проводился в ресурсах архива НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Государственного архива Приморского края, архива г. Владивостока, базах данных Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Springer и Google Scholar. Использовались планы и отчеты НИР, протоколы Ученого совета, приказы, документы кадрового делопроизводства. Глубина поиска – 1928–2020 гг.

Результаты

Часть I. Страницы истории. История становления и деятельности Института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова тесно связана с историей санитарно-эпидемиологической службы края, ведущей отсчет от Пастеровской станции (рис. 1), которая была открыта в 1899 г. по инициативе общества врачей Южно-Уссурийского края [1]. В декабре 1923 г. Пастеровская станция была преобразована в химико-бактериологическую лабораторию, которой заведовал Константин Михайлович



Рис. 1. Пастеровская станция (1899 год)

Fig. 1. Pasteur Station (1899)

Розенкевич¹. Через пять лет в состав лаборатории входили клинико-диагностическое, химико-гигиеническое, гельминтологическое, судебно-медицинское и пастеровское отделения, телятник, с 1933 года — пригородный питомник и огородная база, с 1935 года — противокоревой пункт. Сотрудники лаборатории выполняли анализы крови и мочи, проводили бактериологические и венерологические исследования, вакцинировали гражданское население.

В конце 1930-х годов основные усилия страны были направлены на завершение индустриализации [2]. В этот период активно осваивался и Дальний Восток, система здравоохранения которого, как и в целом по стране, развивалась в условиях острого дефицита кадровых, материальных и финансовых ресурсов [2]. Массовая миграция населения, тяжелые условия жизни привели к широкому распространению инфекционных заболеваний (сыпного тифа, малярии, кишечных инфекций). Из года в год весной и ранним летом наблюдались случаи ранее неизвестного заболевания типа нейроинфекции, впоследствии описанного экспедицией Наркомздрава СССР как клещевой энцефалит [3]. В то же время санитарно-медицинское обслуживание населения на региональном уровне в этот период значительно отставало от государственного [2]. Задачи органов здравоохранения в этой связи включали в числе прочего контроль за постановкой санитарного дела, разработку мер по снижению заболеваемости и смертности, улучшение охраны здоровья трудящихся [1]. Химико-бактериологическая лаборатория, входящая в состав Приморского

отдела здравоохранения, в этот период была расширена: добавлены серологическое и бактериологическое отделения; противокоревой пункт и пастеровское отделение преобразованы в станции; организованы пищевые станции на Суйфунском базаре и на Первой речке. Сотрудники лаборатории в эти годы занимались не только расшифровкой инфекционных заболеваний, но и изучали качество пищевых продуктов, питьевой воды и водоисточников, оценивали степень загрязнения почвы нечистотами, выполняли клинические исследования. Руководила лабораторией в этот период Олимпиада Георгиевна Гернгросс² — будущий первый директор Института (рис. 2).

В предвоенные годы государством были предприняты серьезные меры по обеспечению биологической безопасности восточных границ: формировались стратегические запасы мобилизационных резервов, изучались условия будущего дальневосточного театра военных действий, его климат, природно-очаговые инфекции [4]. Органы государственной власти, местного самоуправления и население готовились к работе в условиях военного времени [5].

Особое внимание в этот период государство уделяло развитию научно-исследовательского направления здравоохранения, в том числе созданию сети научных институтов для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия страны. 31 октября 1940 г. в Кремле на заседании Совета Народных Комиссаров Союза ССР было принято Постановление № 2201 «О сети медицинских научно-исследовательских институтов», предписывающее Наркомздраву СССР реорганизацию существующих и организацию новых научно-исследовательских институтов союзного, республиканского, областного и городского подчинения. В Перечне бактериологических институтов под номером 45 значился Институт эпидемиологии и ми-



Рис. 2. Олимпиада Георгиевна Гернгросс (слева)
Fig. 2. Olimpiada G. Gerngross (left)

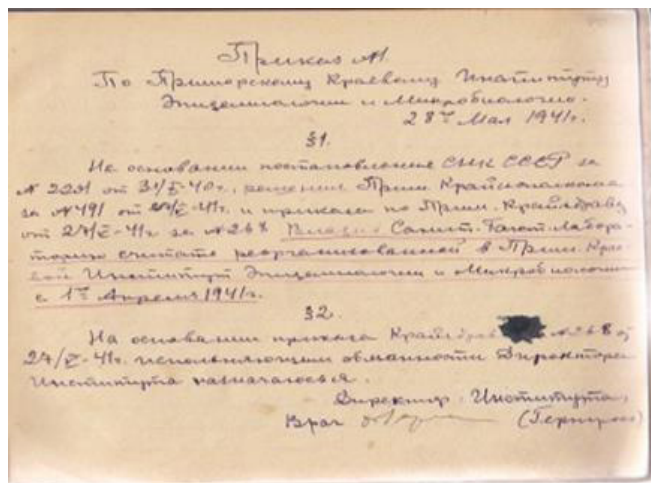


Рис. 3. Приказ о Приморском краевом научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии
Fig. 3. Order on the establishment of the Primorsky Regional Research Institute of Epidemiology and Microbiology

¹ Розенкевич Константин Михайлович — директор Владивостокской Окружной Химико-бактериологической лаборатории (1924?–1935 г.). Родился в 1881 г., Эстония, г. Юрьев. Арестован 24 июля 1938 г. Обвинен по ст. 58–10 УК. Умер в тюрьме 17.10.1938. Дело прекращено в связи со смертью обвиняемого. Реабилитирован 2 марта 1994 г. прокуратурой Приморского края.

² Гернгросс Олимпиада Георгиевна — главный врач санитарно-бактериологической лаборатории (1935–1941 гг.); директор Приморского краевого научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (1941–1944 гг.); заведующая лабораторией контроля серийных препаратов (1944–?).

кробиологии (г. Владивосток)³. Через полгода Приморский крайисполком принял решение (№ 491 от 27.05.1941) о создании на базе Владивостокской окружной государственной химико-бактериологической лаборатории первого научного медицинского учреждения — Приморского краевого научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии. 27 мая 1941 года приказом № 268 Приморского крайздравотдела (рис. 3) лаборатория была преобразована в Институт, который со дня своего основания принял непосредственное участие в работе санитарно-эпидемиологической службы страны. Спустя месяц началась Великая Отечественная война. Минздравом РСФСР Институту была поставлена задача наладить производство профилактических и диагностических препаратов для обеспечения Дальневосточной армии, Тихоокеанского флота, Дальстроя и ряда учреждений Приморского края. И Институт эту задачу выполнил. Несмотря на кадровый голод, сложности с оборудованием, отсутствие необходимых помещений, перебой со снабжением, выпускались лечебно-профилактические препараты (дизентерийный и тифопаратифозный бактериофаги, противокоревая сыворотка, противостолбнячная вакцина и вакцина БЦЖ, столбнячный и дифтерийный анатоксины, грамицидин), диагностикумы (тифозный, паратифозный, дизентерийный) и питательные среды. Сотрудникам института пришлось испытать все тяготы военного времени, выполняя одновременно с профессиональными обязанностями работы по мобилизационным заданиям: участвовать в ликвидации стихийных бедствий, разгрузке угля, восстановлении трамвайных путей, заготовке дров для населения. Работать приходилось посменно, выходные дни при необходимости объявлялись рабочими. В этих условиях ежегодно выпускались тысячи литров препаратов, предупредивших возникновение и распространение инфекци-

онных заболеваний и спасших жизни солдат, офицеров, моряков и тружеников тыла.

Директором Института в годы войны была О.Г. Гернгросс. Производством руководил З.С. Клецкин, возглавивший строительство дополнительного корпуса для сывороточного отдела и вакцинного отделения, а с 1944 г. — Б.В. Высоцкий, будущий директор института (рис. 4). С окончанием войны выпуск профилактических и лечебных бактериальных препаратов вновь стал осуществляться в центральных институтах страны, в связи с чем производственный отдел был ликвидирован. Необходимо было перестраивать научно-исследовательскую работу Института в соответствии с задачами мирного времени.

Задача обеспечения кадрами, имеющими необходимую квалификацию и опыт, в этот период решалась при тесном сотрудничестве с учреждениями санитарно-эпидемиологической службы. Так, например, в 1943 г. на работу в эпидемиологический отдел Института по совместительству была назначена начальник противоэпидемического управления Крайздравотдела И.П. Григорьян [1], впоследствии ставшая руководителем этого подразделения (1947–1972 гг.). Институт, в свою очередь, оказывал сети санитарно-противоэпидемических учреждений края помощь в вопросах лабораторной диагностики и борьбы с инфекционными заболеваниями, принимал на обучение врачей и лаборантов, направлял своих сотрудников в районы для работы в сложных эпидемиологических условиях (рис. 5). Высококвалифицированные кадры готовились через целевую аспирантуру и соискательство, научные сотрудники начали защищать докторские и кандидатские диссертации.

В 1950–1960-х годах приоритетными становятся научные исследования по изучению инфекций, актуальных для Приморского края. Директор Т.П. Иваненко (рис. 6) создает отдел природно-очаговых и вирусных инфекций,



Рис. 4. Высоцкий Б.В.
Fig. 4. B.V. Vysotsky



Рис. 5. Коллектив Приморского НИИ эпидемиологии, микробиологии и гигиены МЗ РСФСР (1950-е годы)
Fig. 5. Personnel of the Primorsky Research Institute of Epidemiology, Microbiology and Hygiene of the Ministry of Health of the RSFSR (1950s)

³ Собрание постановлений и распоряжений Правительства Союза Советских Социалистических республик. 1940. № 29. С. 975–989. Доступно по: <http://istmat.info/node/10536>. Ссылка активна на 19 марта 2021.



Рис. 6. Т.П. Иваненко
Fig. 6. T.P. Ivanenko



Рис. 7. Лаборатория геморрагического нефрозо-нефрита.
2-я слева — Р.А. Слонова (1950-е годы)
Fig. 7. Laboratory of Hemorrhagic Nephroso-Nephritis.
R.A. Slonova (second from left) (1950s)

открываются лаборатории гриппа, клещевого энцефалита, лептоспирозов и риккетсиозов, японского энцефалита, геморрагического нефрозо-нефрита⁴ (рис. 7).

С 1961 г. исследования по природно-очаговым инфекциям возглавил Георгий Павлович Сомов⁵ (1917–2009 гг.) (рис. 8), будущий академик РАН, идеи которого получили широкую известность и признание в научном мире. Г.П. Сомов считается одним из основоположников экологической эпидемиологии и микробиологии. Он внес значительный вклад в развитие этого направления в результате комплексного изучения открытой им в 1959 г. совместно с военно-морскими врачами дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки и создал на



Рис. 8. Георгий Павлович Сомов
Fig. 8. Georgy P. Somov

этой основе концепцию о психрофильности патогенных бактерий [6–8]. По итогам многолетних экспедиций (рис. 9) под руководством Г.П. Сомова были установлены особенности эпидемиологии и этиологии клещевого риккетсиоза в Приморском крае; научной группой Г.Н. Леоновой был изолирован вирус Повассан, в лаборатории д.м.н., профессора Р.А. Слоновой раскрыты закономерности эпизоотического и эпидемиологического функционирования очагов хантавирусной инфекции на территории юга Дальнего Востока России. В 1989 году за цикл исследований по проблеме ДСЛ группе ведущих сотрудников института была присуждена Государственная премия СССР.

В 1980-х годах в Институте были инициированы исследования по разработке технологий эпидемиологического, микробиологического и молекулярно-генетического мониторинга за возбудителями инфекционных болезней, направленные на повышение уровня биологической безопасности и защиты от угроз опасных инфекционных болезней, получили развитие совместные проекты с институтами РАН и РАМН, Минздрава СССР, отраслевыми НИИ, высшими учебными заведениями. В 1980 г. Институт был передан Российской академии медицинских наук, а в октябре 2013 года ему было присвоено имя академика Г.П. Сомова.

В трудные для страны и науки 1990-е годы Институтом руководила Н.Н. Беседнова⁶, прошедшая путь от младшего научного сотрудника до академика РАН и продолжающая успешно и результативно трудиться до сегодняшнего дня, подавая молодым ученым пример оптимизма,

⁴ Слонова Раиса Александровна (1928–2013), д-р мед. наук, профессор, врач противокорревого отделения (1955–1957), мл. науч. сотр. лаборатории вирусов и риккетсиозов (1958), зав. лаборатории культуры тканей (1964–1969, зав. эпидотделом (1975–1977), зав. лабораторией экологии вирусов (1977–1982), зав. лабораторией ГЛПС (1982–2013).

⁵ Сомов Г.П. — академик РАМН, главный эпидемиолог Тихоокеанского флота (1953–1961), ст. науч. сотр. лаборатории вирусов и риккетсиозов (1961г.), руководитель отдела природно-очаговых инфекций (1961–1963), заместитель директора по научной работе (1963–1984), директор института (1984–1988), советник при дирекции Института, гл. науч. сотр. лаборатории экологии патогенных бактерий (1988–2009).

⁶ Беседнова Н.Н. — академик РАН, мл. науч. сотр. лаборатории бактериальных инфекций (1960–1970), ст. науч. сотр. лаборатории псевдотуберкулеза (1970–1978), заведующая лабораторией иммунологии (1978–1984), заместитель директора по научной работе (1984–1988), директор Института (1988–2010), гл. науч. сотр. лаборатории иммунологии (с 2010 г.).



Рис. 9. Сотрудники Института на сборе полевого материала
Fig. 9. Researchers of the Institute collecting field samples

высокой работоспособности и ответственности (рис. 10). С 1970-х годов под ее руководством сформировалась и продолжает развиваться научная школа по управлению системами врожденного и приобретенного иммунитета с использованием биологически активных веществ эндемиков Дальнего Востока морского и наземного происхождения.

В 2010–2015 гг. Институт возглавила Л.М. Сомова⁷, организовавшая в 1980 г. лабораторию электронной микроскопии, в которой были выполнены комплексные исследования по патоморфологии и патогенезу природно-очаговых инфекций, распространенных на Дальнем Востоке.

В 2013 г. в соответствии с распоряжением Правительства РФ от № 2591-р Институт был передан в ведение ФАНО России, а в 2018 г. в связи с Указом Президента Российской Федерации от 15 мая 2018 г. «О структуре федеральных органов исполнительной власти» – в ведение Минобрнауки России. Руководителем в эти непростые годы был д-р мед. наук, профессор А.В. Калинин, сумевший сохранить коллектив Института и обеспечить подготовку учреждения к выходу из сложного периода реформирования академической науки. Для обеспечения устойчивого развития в это время была проведена реструктуризация научных подразделений, внесены изменения в научные планы. Отвечая на современные вызовы, Институт усилил исследования по направлениям, связанным с обеспечением биологической безопасности: был заключен договор с ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации, создана совместная научно-исследовательская иммунобиологическая лаборатория в рамках Программы, утвержденной Главным военно-ме-

дицинским управлением МО РФ, выполнялись научные исследования по разработке методов и систем жизнеобеспечения и защиты военнослужащих в экстремальных ситуациях, были подготовлены и опубликованы монографии по биологической и химической безопасности^{8,9}.

Итоги 80-летней деятельности Института отражены более чем в 2000 научных работах, опубликованных в ведущих отечественных и зарубежных научно-теоретических журналах, 48 монографиях, 35 сборниках научных трудов. Научными сотрудниками получено свыше 60 авторских свидетельств и патентов на изобретения, защищено 18 докторских и 94 кандидатских диссертации.

Опираясь на богатый опыт, накопленный поколениями ученых за 80 лет, Институт уверенно смотрит в будущее, переосмысливая традиции и готовясь к конструктивному решению задач и ответам на вызовы XXI века.

Часть II. От прошлого к будущему. 07 сентября 2020 г. распоряжением Правительства России № 2276-р НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова был передан в ведение Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Это решение было продиктовано необходимостью усиления мер, направленных на обеспечение научно обоснованного прогнозирования рисков, предупреждение и эффективное противодействие угрозам биологической безопасности на юге российского Дальнего Востока в связи с особым биогеографическим и геополитическим положением Приморья в Азиатско-Тихоокеанском регионе (АТР) [9,10]. Дальний Восток включает практически все природные зоны восточной оконечности Северной Евразии в пределах трех физико-географических стран: от полярных пустынь до смешанных и широко-

⁷ Сомова Л.М. – д-р. мед. наук, профессор; (мл. науч. сотр., ст. науч. сотр. лаборатории вирусных инфекций (1972–1978), заместитель директора по научной работе (1988–2010), директор Института (2010–2015), гл. науч. сотр. лаборатории клеточной биологии и гистопатологии (с 2015 г.).

⁸ Андрюков Б.Г., Беседнова Н.Н., Калинин А.В., Котельников В.М., Крыжановский С.П., Хотимченко Ю.С. Биологическое оружие и глобальная система биологической безопасности. Владивосток: Дальнаука, 2017. 448 с.

⁹ Андрюков Б.Г., Беседнова Н.Н., Калинин А.В., Запорожец Т.С., Котельников В.Н., Крыжановский С.П. и др. Биологическая и химическая безопасность. Владивосток: Дальнаука, 2019. 480 с.



Рис. 10. Н.Н. Беседнова (слева) и Т.П. Иваненко (1960-е годы)
Fig. 10. N.N. Besednova (left) and T.P. Ivanenko (1960s)

количественных лесов [11, 12]. Особый интерес представляют ландшафты Южного Приморья: в биогеографическом отношении здесь происходит смешение бореальных и юго-восточно-азиатских видов [13, 14]; в геополитическом — обеспечиваются выход России к Тихому океану, удобные трансконтинентальные транспортные коридоры, доступ к богатейшим природным ресурсам и контакты с динамично развивающимися государствами Восточной Азии [15]. Приграничное расположение региона, развитие международного сотрудничества в рамках Шанхайской организации сотрудничества, включая интенсификацию приграничной торговли и международного туризма, создание международного транспортного коридора «Европа — Россия — АТР», принятие Закона о свободном порте Владивосток, игровой зоны «Приморье», увеличивают вероятность появления новых эпидемиологических рисков и внезапного возникновения неблагоприятных событий природного и техногенного характера [16–20].

Эти обстоятельства определяет миссию и стратегическую перспективу развития Института: получение научных знаний в области экологии возбудителей бактериальных и вирусных инфекций, эпидемиологии, молекулярной биологии, иммунологии, аллергологии, биотехнологии, разработку и опытное производство иммунобиологических препаратов с целью обеспечения устойчивого развития Российской Федерации и осуществления ею международных проектов в АТР.

Вступая в новую фазу своего развития с солидным багажом научно-исследовательских разработок, Институт планирует развивать перспективные исследования в соответствии с целями Концепции научного обеспечения органов и организаций Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на период до 2025 года в рамках реализации новой отраслевой программы «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации» по соз-

данию новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней.

Организация научно-исследовательской деятельности института выстраивается с учетом первоочередных задач, стоящих перед Роспотребнадзором. Среди них можно выделить несколько взаимосвязанных блоков, отличающихся своей предметной направленностью. Задачи первого блока предполагают научное и методическое обеспечение эпидемиологического надзора за вирусными и бактериальными инфекциями на основе выявления рисков и прогнозирования эпидемиологической ситуации и будут включать анализ общих и частных закономерностей возникновения, функционирования и эпидемического проявления природных очагов бактериальных и вирусных инфекций, исследование молекулярных механизмов генетической изменчивости и эволюции появления высокопатогенных штаммов вирусов и бактерий. Основу этих исследований составляют специально организованные эпидемиологические исследования, а также экологический, эпизоотологический, молекулярно-генетический мониторинги за циркулирующими вариантами возбудителей инфекционных заболеваний, актуальных для Приморья, включая наблюдение за мутациями, а также мониторинг популяционного иммунитета. Значительное место отводится эколого-вирусологическому и эколого-паразитологическому мониторингу территории юга российского Дальнего Востока, российского участка Дальневосточно-Притихоокеанского миграционного русла, малых островов в акватории дальневосточных морей. Отдельную позицию занимают исследования, связанные с эколого-микробиологическим мониторингом рекреационных зон залива Петра Великого в Японском море.

Выявление региональных и локальных эпидемиологических рисков является перспективной задачей действующих в институте Дальневосточной опорной базы Федерального

референс-центра по мониторингу за иерсиниозами ФГУН «Санкт-Петербургский НИИЭМ им. Пастера», созданной приказом Роспотребнадзора, и Регионального центра микробиологического и молекулярно-генетического мониторинга за возбудителями сальмонеллеза и псевдотуберкулеза. Для расширения научно-практической помощи практическому звену Институт планирует организацию регионального научно-методического центра по изучению и идентификации новых вирусов в Дальневосточном федеральном округе, центра молекулярно-генетических методов диагностики инфекционных заболеваний в Дальневосточном федеральном округе, референс-центра по мониторингу иммунологического статуса населения.

Важное место занимают фундаментальные исследования по изучению сапронозов на базе экологического подхода, являющегося основой методологии эпидемиологической диагностики в профилактической медицине, и имеющие решающее значение для понимания закономерностей существования и циркуляции патогенных бактерий в окружающей среде, механизмов длительной резервации патогенности и формирования эпидемических вариантов возбудителей инфекций, лежащих в основе межэпидемических периодов [8, 21–23]. Продолжаются исследования по изучению механизмов адаптации микроорганизмов к различным условиям обитания, исследованию некультивируемых форм микроорганизмов и механизмов фенотипической пластичности, формирующих устойчивость к традиционной антибиотикотерапии, разработке способов и средств преодоления антимикробной резистентности [22]. Планируются исследования, направленные на изучение длительности сохранения патогенного потенциала интродукционных микроорганизмов в морской среде и их возможного влияния на автохтонные бактерии и оценку влияния микро- и нанопластика на морфофункциональные свойства важнейших представителей нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта в результате трофического переноса [22–26]. Применение комплексного подхода к оценке эпидемического процесса сочетанных инфекций позволит создать адаптированные параметры эпидемиологического надзора за ними, разработать и внедрить профилактические и противоэпидемические мероприятия в зависимости от специфических эпидемиологических детерминант каждой из инфекций.

В плановом режиме пополняется уникальная коллекция штаммов бактерий и вирусов, зарегистрированная на платформе «Современная исследовательская инфраструктура Российской Федерации» и включающая возбудители наиболее значимых для Дальнего Востока и Сибири природно-очаговых и социально значимых инфекций, в том числе особо опасных.

Большое внимание уделяется научно-аналитической работе в области мониторинга, анализа и прогноза развития эпидемической ситуации по респираторным инфекциям человека, в частности, новой коронавирус-

ной инфекции COVID-19, этиологически связанной с SARS-CoV-2, изучению молекулярно-генетической структуры штаммов этого вируса, циркулирующих в Приморском крае, исследованию структуры коллективного иммунитета населения [27–29]. Институт оказывает медицинские услуги по лабораторной диагностике инфекционных заболеваний (в соответствии с законодательством Российской Федерации и лицензией Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения на право осуществления медицинской деятельности), включая COVID-19, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, клещевые инфекции, иерсиниозы, листериозы¹⁰ [30–33].

Перспективным направлением развития Института являются эколого-паразитологические исследования. Особое географическое положение Дальнего Востока, переходный характер Уссурийской тайги между северными и южными фаунами, выраженный муссонный тип климата сформировали в регионе паразитарные системы, уникальные как по таксономическому своеобразие, так и по богатству и разнообразию популяционных взаимоотношений. Необходимо изучить таксономическое разнообразие и генетическую структуру популяций эндопаразитов позвоночных животных на Дальнем Востоке России (из трематод — *Paragonimus spp.*; из нематод — *Gnathostoma spp.*, *Toxocara spp.*, *Dirofilaria spp.*, *Anisakis spp.*, *Cosmocerca spp.*, *Oswaldocruzia spp.*, *Rhabdias spp.*, *Uncinaria stenocephala*; из цестод — *Ligula spp.*, *Proteocephalus spp.*; из простейших — *Myxobolus spp.* при микстинвазии с рыбными трематодами), определить присутствие бактериальной ДНК в генетическом материале трематод из семейств *Lecithasteridae*, *Azygiidae*, *Troglorematidae*, *Paragonimidae*, цестод семейства *Proteocephalidae*, скребней семейства *Polymorphidae*, нематод из семейств *Camallanidae*, *Cucullanidae*, *Anisakidae*, *Molineidae*, *Cosmocercidae* [34–38].

В ближайших планах — развитие работ в области нанобиотехнологии и наномедицины, включая разработку способов диагностики инфекционных заболеваний с использованием наночастиц, позволяющих определять инфекционные агенты в малом объеме, нанобиосенсоров, обладающих исключительной чувствительностью, биочипов для выявления устойчивости микобактерий к антибиотикам. Будет продолжена работа по разработке информационно-аналитических и прогнозирующих систем (в том числе с использованием ГИС-технологий) по эпидемиологическому надзору за инфекционными и паразитарными заболеваниями, в частности, планируется создание электронного эпидемиологического атласа актуальных инфекций в Дальневосточном федеральном округе.

Одно из приоритетных направлений деятельности Института связано с поиском и изучением перспективных соединений из эндемиков Дальнего Востока морского и наземного происхождения с целью разработки иммунобиологических препаратов для профилактики и лечения инфекционных заболеваний: средств

¹⁰ Львов Д. К., ред. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА, 2013. 1200 с.

внутриклеточного целевого действия, избирательно влияющих на белок-белковые и белок-лигандные взаимодействия, систем направленной доставки лекарственных препаратов в клетки или органы-мишени и контролируемого высвобождения из них, новых эффективных вакцин с направленным транспортом, а также адъювантов к ним, соединений для модификации поверхности медицинских изделий на основе природных биополимеров и с помощью нанотехнологий с целью предупреждения образования бактериальных пленок [39–42].

Большое внимание в Институте традиционно уделяется педагогической работе научных сотрудников на организованной в Институте базовой кафедре эпидемиологии, микробиологии и паразитологии Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета (ДВФУ), в Объединенном диссертационном совете Д 999.195.03 на базе ДВФУ, Тихоокеанского государственного университета и НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора по специальностям 03.02.03 Микробиология, 14.02.01 Гигиена, 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология. В аспирантуре Института продолжается подготовка научных и научно-педагогических кадров высшей квалификации по специальностям 03.02.02 Вирусология, 03.02.03 Микробиология, 03.03.03 Иммунология, 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология, 14.02.02 Эпидемиология, 14.03.09 Клиническая иммунология, аллергология. Институт проводит целенаправленную кадровую политику, позволяющую обновлять кадровый состав и привлекать молодых специалистов.

Заключение

Уровень развития современных молекулярно-генетических и геоинформационных технологий позволяет ставить новые задачи по мониторингу природных очагов инфекционных заболеваний. В частности, необходимо переходить от зондирования очагов (однократного обследования в течение летнего сезона) к изучению их пространственно-временной структуры, требующему регулярных многократных обследований в течение всего года. В последнем случае необходимы качественно новые подходы к планированию и организации исследований, многоплановое сочетание микробиологических, паразитологических, биогеографических, информационных и экологических методов. Должен окончательный образ «особых экспедиций», которые направлялись на Дальний Восток для изучения местных заболеваний в первой половине прошлого века. Сегодня Президент и Правительство Российской Федерации ставят перед нами четкую задачу формирования технологической состоятельности Дальнего Востока в интересах опережающего развития региона. Эту задачу невозможно исполнить силами «научных туристов» — требуется глубокое знание местных условий и постоянное нахождение на обследуемой территории. НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора в содружестве с институтами Дальневосточного отделения РАН фор-

мирует условия для развертывания в регионе комплексных исследований по обеспечению биологической безопасности. Вместе с тем речь не идет об изоляции Дальнего Востока — напротив, широкое привлечение молодых ученых в рамках образовательных программ бакалавриата и магистратуры, летних практик, научных школ и аспирантуры способствовали бы формированию не образа «далекой окраины», а привлекательного облика динамично развивающихся восточных рубежей России в геополитически важном АТР.

Информация о вкладе авторов: М.Ю. Щелканов, Т.С. Запорожец — концепция и дизайн рукописи, написание текста рукописи; Н.Н. Беседнова — концепция и дизайн рукописи; А.В. Калинин, Л.М. Сомова — оформление рукописи.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (см. пп. 34, 37–39, 42 в References)

1. Маслов Д.В., Полякова М.В., Будаева И.Б., Некрасова Н.А. История развития государственной санитарно-эпидемиологической службы Приморского края // Здоровье. Медицинская наука. Экология. 2012. Т. 3–4. № 49–50. С. 10–13.
2. Астанина Е.А. Обеспечение медико-санитарными услугами дальневосточного населения в конце 1930-х гг. // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. 2014. № 12–1. С. 249–252.
3. Карпова М.Р. Легендарная экспедиция (к 75-летию открытия вируса клещевого энцефалита) // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2012. Т. 27. № 3. С. 20–27.
4. Андриуков Б.Г., Леонова Г.Н. Прикосновение к подвигу: участие военных врачей в открытии вируса клещевого энцефалита // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. № 5 (72). С. 66–74.
5. Филиппова А.В. Модернизация Дальнего Востока СССР накануне Великой Отечественной войны (1938–1941) // Вестник Брянского государственного университета. 2016. № 4 (30). С. 105–108.
6. Бузолева Л.С. Сапрозоонозы: вчера, сегодня, завтра // Сибирский Научный Медицинский Журнал. 2011. Т. 31. № 4. С. 64–71.
7. Сомов Г.П. Современные представления о сапронозах и сапрозоонозах // Ветеринарная патология. 2004. № 3 (10). С. 31–35.
8. Сомов Г.П., Литвин В.Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий: экологические аспекты. Новосибирск: Наука: Сибирское отделение, 1988. 207 с.
9. Лебедева Ю.С. Специфика формирования структур безопасности в Азиатско-Тихоокеанском регионе: новые возможности для России // Власть. 2012. № 2. С. 127–129.
10. Мухин Г.В. Новые ориентиры безопасности России в Азиатско-Тихоокеанском регионе // Безопасность Евразии. 2014. № 1 (47). С. 294–308.
11. Абрамов Л.С. Описания природы нашей страны: Развитие физико-географических характеристик. М.: Мысль, 1972. 277 с.
12. Исаченко А.Г. Основы ландшафтоведения и физико-географическое районирование. М.: Высшая школа, 1965. 328 с.
13. Исаченко А.Г., Шляпников А.А. Ландшафты. М.: Мысль, 1989. 504 с.
14. Куренцов А.И. Зоогеография Приамурья. М.; Л.: Наука. [Ленингр. отд-ние], 1965. 155 с.
15. Восканян М.А. Опыт экономических реформ «Азиатских тигров»: факторы успеха // Journal of New Economy. 2020. Т. 21. № 2. С. 24–44.
16. Ланцов Е.В., Кобылкин Д.В., Кузин А.А. Роль военных специалистов медико-профилактического

- профиля при ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера // Инфекция и иммунитет. 2017. № 5. С. 534.
17. Дьяков В.И. «Открыт закрытый порт Владивосток»? // Таможенная политика России на Дальнем Востоке. 2016. № 1 (74). С. 3–9.
 18. Гомилевская Г.А., Иванова Д.А. Трансграничность как фактор развития международного туризма на Дальнем Востоке России // Территория новых возможностей. Вестник Владивостокского государственного университета экономики и сервиса. 2019. Т. 11. № 3. С. 63–81.
 19. Щелканов М.Ю., Львов Д.К., Колобухина Л.В., Альховский С.В., Шетинин А.М., Сайфуллин М.А. и др. Изоляция вируса Чикунгунья в Москве от приезжего из Индонезии (сентябрь 2013 г.) // Вопросы вирусологии. 2014. Т. 59. № 3. С. 28–34.
 20. Бахметьева С.В., Пуховская Н.М., Здановская Н.И., Иванов Л.И., Белозерова Н.Б., Уткина О.М. и др. Этиологическая расшифровка завозных случаев тропических лихорадок в дальневосточном регионе // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2014. № 25 (25). С. 91–93.
 21. Абдуллаев И.А. Роль сапронозов в инфекционной патологии людей, животных и растений // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2018. Т. 37. № 1 S1. С. 4–7.
 22. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Бынина М.П., Ляпун И.Н. Молекулярно-генетические механизмы сохранения патогенного потенциала возбудителей природно-очаговых сапронозов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019. № 4. С. 115–126.
 23. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Тимченко Н.Ф. Эволюция понятия сапронозы и трансформация экологической концепции паразитизма в инфектологии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. № 5. С. 119–126.
 24. Белов А.Б., Панин А.Л. Актуальные теоретические вопросы эколого-эпидемиологической концепции сапронозов и возможные пути их решения // Успехи современной биологии. 2018. Т. 138. № 4. С. 352–372.
 25. Якименко А.Л., Блиновская Я.Ю. К вопросу об изученности микропластика в морской среде // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. 2015. № 7-2. С. 139–141.
 26. Блиновская Я.Ю., Куликова О.А., Мазлова Е.А., Гаврило М.В. Микропластик в береговом грунте арктических и дальневосточных морей // Экология и промышленность России. 2020. Т. 24. № 4. С. 16–19.
 27. Грибова В.В., Окунь Д.Б., Шалфеева Е.А., Щеголов В.О., Щелканов М.Ю. Облачный сервис для дифференциальной клинической диагностики острых респираторных вирусных заболеваний (в том числе – связанных с особо опасными коронавирусами) методами искусственного интеллекта // Якутский медицинский журнал. 2020. № 2 (70). С. 44–47.
 28. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Бургасова О.А., Кружкова И.С., Малеев В.В. COVID-19: этиология, клиника, лечение // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10. № 3. С. 421–445.
 29. Сомова Л.М., Коцюрбий Е.А., Дробот Е.И., Ляпун И.Н., Щелканов М.Ю. Клинико-морфологические проявления дисфункции иммунной системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Клиническая и экспериментальная морфология. 2021. Т. 10. № 1. С. 11–20.
 30. Шутикова А.Л., Лубова В.А., Леонова Г.Н. Верификация моно- и микст-инфицированности переносчиков клещевых инфекций // Клиническая лабораторная диагностика. 2020. Т. 65. № 10. С. 659–664.
 31. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Львов Д.Н., Киреев Д.Е., Гурьев Е.Л., Аканина Д.С. и др. Комплексный эколого-вирусологический мониторинг на территории Приморского края (2003–2006) // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52, № 5. С. 37–48.
 32. Лубова В.А., Леонова Г.Н., Шутикова А.Л. Роль иксодовых клещей в циркуляции возбудителей клещевых инфекций на юге Дальнего Востока // Экология человека. 2020. № 2. С. 58–64.
 33. Компанец Г.Г., Иунихина О.В. Современные эпидемиологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом: к 85-летию изучения на Дальнем Востоке России // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. № 3 (73). С. 9–13.
 35. Белов Ю.А., Воронова А.Н., Любченко Е.Н., Табакаева Т.В., Короткова И.П. и др. *Paragonimus westermani ichunensis* и парagonимоз на юге Дальнего Востока России: вчера, сегодня и завтра // Российский паразитологический журнал. 2021. Т. 15. № 1. С. 42–49.
 36. Воронова А.Н., Челомина Г.Н. Высокая дивергенция двух морфологически близких видов трематод рода *Nanophyetus* лососевых рыб по данным последовательностей гена NAD1 мтДНК // Биология моря. 2018. Т. 44. № 2. С. 116–120.
 40. Кузнецова Т.А., Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И., Беседнова Н.Н. Применение тинростима для коррекции нарушений иммунитета и гемостаза в комплексном лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2010. № 1. С. 106–109.
 41. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Усов В.В., Андрюков Б.Г. Биосовместимые и биodeградируемые раневые покрытия на основе полисахаридов из морских водорослей // Вестник хирургии им. Грекова. 2020. Т. 179. № 4. С. 109–115.

References

1. Maslov DV, Polyakova MV, Budaeva IB, Nekrasova NA. History of the state sanitary and epidemiological service Primorsky Krai. *Zdorov'e. Meditsinskaya Nauka. Ekologiya*. 2012;(3-4(49-50)):10–13. (In Russian).
2. Astanina EA. [Provision of medical and sanitary services to the Far Eastern population in the late 1930s.] *Gumanitarnye, Sotsial'no-Ekonomicheskie i Obshchestvennye Nauki*. 2014;(12-1):249–252. (In Russian).
3. Karpova MR. The legendary expedition (to the 75th anniversary of the encephalitis virus discovery). *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2012;27(3):20–27. (In Russian).
4. Andryukov BG, Leonova GN. Defensive strategy of neutrophilic granulocytes against pathogenic bacteria. *Zdorov'e. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka*. 2017;(5(72)):66–74. (In Russian). doi: 10.5281/zenodo.1115472
5. Filippova AV. Modernization of the Far East of the USSR before the Great Patriotic War (1938–1941). *Vestnik Bryanskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2016;(4(30)):105–108. (In Russian).
6. Buzoleva LS. Saprozoonoses: yesterday, today, tomorrow. *Byulleten SO RAMN*. 2011;31(4):64–71. (In Russian).
7. Somov GP. [Modern concepts of sapronoses and saprozooses]. *Veterinarnaya Patologiya*. 2004;(3(10)):31–35. (In Russian).
8. Somov GP, Litvin VYu. [*Saprophytism and Parasitism of Pathogenic Bacteria: Ecological Aspects*.] Novosibirsk: Nauka: Siberian Branch Publ., 1988. (In Russian).
9. Lebedeva YuS. [Specifics of formation of security structures in the Asia-Pacific region: new opportunities for Russia.] *Vlast'*. 2012;(2):127–129. (In Russian).
10. Mukhin GV. [New landmarks for security of Russia in the Asia-Pacific region.] *Bezopasnost' Evrazii*. 2014;(1(47)):294–308. (In Russian).
11. Abramov LS. [*Descriptions of the Nature of Our Country: Development of Physical and Geographical Characteristics*.] Moscow: Mysl' Publ., 1972. (In Russian).
12. Isachenko AG. [*Fundamentals of Landscape Science and Physical and Geographical Zoning*.] Moscow: Vysshaya Schkola Publ., 1965. (In Russian).
13. Isachenko AG, Shlyapnikov AA. [*Landscapes*.] Moscow: Mysl' Publ., 1989. (In Russian).

14. Kurentsov AI. [Zoogeography of the Amur Region.] Moscow–Leningrad: Nauka [Leningrad Branch] Publ., 1965. (In Russian).
15. Voskanyan MA. Experience of the Asian Tigers' economic reforms: the success factors. *Journal of New Economy*. 2020;21(2):24–44. (In Russian). doi: 10.29141/2658-5081-2020-21-2-2
16. Lantsov EV, Kobylkin DV, Kuzin AA. [The role of military specialists in preventive medicine in elimination of emergency situations of natural and technogenic character.] *Infektsiya i Immunitet*. 2017;(S):534. (In Russian).
17. Dyakov VI. Is the closed port Vladivostok open? *Tamozhennaya Politika Rossii na Dal'nem Vostoke*. 2016;(1(74)):3–9. (In Russian).
18. Gomilevskaya GA, Ivanova DA. Cross-border as a factor in the development of international tourism in the Far East of Russia. *Territoriya Novykh Vozmozhnostey. Vestnik Vladivostokskogo Gosudarstvennogo Universiteta Ekonomiki i Servisa*. 2019;11(3):63–81. (In Russian). doi: 10.24866/VVSU/2019-3/63-081
19. Shchelkanov MYu, Lvov DK, Kolobukhina LV, et al. Isolation of Chikungunya virus in Moscow from the Indonesian visitor (September, 2013). *Voprosy Virusologii*. 2014;59(3):28–34. (In Russian).
20. Bakhmeteva SV, Pukhovskaya NM, Zdanovskaya NI, et al. Etiological decoding of imported cases of tropical fevers in the Far Eastern region. *Dal'nevostochnyy Zhurnal Infektsionnoy Patologii*. 2014;(25(25)):91–93. (In Russian).
21. Abdullaev IA. The role of sapronoses in the infectious pathology of humans, animals and plants. *Izvestiya Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*. 2018;37(1 S1):4–7. (In Russian).
22. Andryukov BG, Somova LM, Bynina MP, Lyapun IN. Molecular-genetic mechanisms of conservation of the pathogenic potential of the causative agents environments of natural-focus sapronosis. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2019;(4):115–126. (In Russian). doi: 10.36233/0372-9311-2019-4-115-126
23. Andryukov BG, Somova LM, Timchenko NF. Evolution of the sapronosis notion and transformation of the environmental concept of parasitism in infectology. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2017;(5):119–126. (In Russian). doi: 10.36233/0372-9311-2017-5-119-126
24. Belov AB, Panin AL. Current theoretical issues of the ecological and epidemiological concept of sapronoses and possible ways of their decision. *Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2018;138(4):352–372. (In Russian). doi: 10.7868/S0042132418040038
25. Yakimenko AL, Blinovskaya YaYu. [To the issue of studying microplastics in the marine environment.] *Teoreticheskie i Prikladnye Aspekty Sovremennoy Nauki*. 2015;(7-2):139–141. (In Russian).
26. Blinovskaya YaYu, Kulikova OA, Mazlova EA, Gavrilov MV. Microplastic in the Arctic and Russian Far East coastal ground. *Ekologiya i Promyshlennost' Rossii*. 2020;24(4):16–19. (In Russian). doi: 10.18412/1816-0395-2020-4-16-19
27. Gribova VV, Okun DB, Shalfeeva EA, Scheglov BO, Shchelkanov MYu. Cloud service for the differential clinical diagnostics of acute respiratory viral diseases (including those associated with highly contagious coronaviruses) with an application of methods of artificial intelligence. *Yakutskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2020;(2(70)):44–47. doi: 10.25789/YMJ.2020.70.13
28. Shchelkanov MYu, Kolobukhina LV, Burgasova OA, Kruzhkova IS, Maleev VV. COVID-19: etiology, clinical picture, treatment. *Infektsiya i Immunitet*. 2020;10(3):421–445. (In Russian). doi: 10.15789/2220-7619-CEC-1473
29. Somova LM, Kotsyurbiy EA, Drobot EI, Lyapun IN, Shchelkanov MYu. Clinical and morphological manifestations of immune system dysfunction in new coronavirus infection (COVID-19). *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Morfologiya*. 2021;10(1):11–20. (In Russian). doi: 10.31088/CEM2021.10.1.11-20
30. Shutikova AL, Lubova VA, Leonova GN. Verification of mono- and mixed contaminations transmitting agents tick-borne infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020;65(10):659–664. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-10-659-664
31. Shchelkanov MYu, Ananyev VYu, Lvov DN, et al. Complex environmental and virological monitoring in the Primorye Territory in 2003–2006. *Voprosy Virusologii*. 2007;52(5):37–48. (In Russian).
32. Lubova VA, Leonova GN, Shutikova AL. Role of ixodic ticks in the circulation of tick-borne infections in the south of the Far East. *Ekologiya Cheloveka [Human Ecology]*. 2020;(2):58–64. (In Russian). doi: 10.33396/1728-0869-2020-2-58-64
33. Kompanets GG, Iunikhina OV. Modern epidemiological aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome: on the occasion of 85th anniversary of studying in the Russian Far East. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2018;(3(73)):9–13. (In Russian). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.9-13
34. Shchelkanov MYu, Tabakaeva TV, Fomenko PV, Kim EM, Tabakaev AV, Galkina IV. A retrospective study of *Uncinaria stenocephala* in domestic dogs: Age, sex distribution, and risk factors. *Vet World*. 2021;14(1):265–269. doi: 10.14202/vetworld.2021.265-269
35. Belov YuA, Voronova AN, Lyubchenko EN, et al. Paragonimus westermani ichunensis and paragonimosis in the south of the Russian Far East: yesterday, today and tomorrow. *Rossiyskiy Parazitologicheskiy Zhurnal*. 2021;15(1):42–49. (In Russian). doi: 10.31016/1998-8435-2021-15-1-42-49
36. Voronova AN, Chelomina GN. The high divergence of two morphologically similar trematode species of the genus *Nanophyetus* of salmonids from the data of mtDNA NAD1 gene sequences. *Biologiya Morya*. 2018;44(2):116–120. (In Russian).
37. Shchelkanov MYu, Moskvina T, Nesterova Y, et al. Toxocara prevalence in soil and humans in Vladivostok: a long-term study. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2020;8(2):e86679. doi: 10.5812/pedinf.86679
38. Moskvina TV, Shchelkanov MYu, Begun MA. Endoparasites of the Siberian tiger (*Panthera tigris altaica*). *Integr Zool*. 2018;13(5):507–516. doi: 10.1111/1749-4877.12342
39. Fedoreyev SA, Krylova NV, Mishchenko NP, et al. Antiviral and antioxidant properties of echinochrome A. *Mar Drugs*. 2018;16(12):509. doi: 10.3390/md16120509
40. Kuznetsova TA, Kinyaikin MF, Sukhanova GI, Besednova NN. Use of tinrostim for treatment of immune and hemostasis disorders as a part of combined therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2010;(1):106–109. (In Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2010-1-106-109
41. Kuznetsova TA, Besednova NN, Usov VV, Andryukov BG. Biocompatible and biodegradable wound dressings on the basis of seaweed polysaccharides (review of literature). *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 2020;179(4):109–115. (In Russian) doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-109-115
42. Besednova NN, Andryukov BG, Zaporozhets TS, et al. Antiviral effects of polyphenols from marine algae. *Biomedicines*. 2021;9(2):200. doi: 10.3390/biomedicines9020200

© Шелканов М.Ю., Леонова Г.Н., Галкина И.В., Андриюков Б.Г., 2021

УДК 616.988.25–002.954.2 (571.16)

У истоков концепции природной очаговости

М.Ю. Шелканов^{1,2,3,4}, Г.Н. Леонова¹, И.В. Галкина², Б.Г. Андриюков¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, ул. Сельская, д. 1, г. Владивосток, 690087, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»,

о. Русский, п. Аякс, д. 10, г. Владивосток, 690922, Российская Федерация

³ФГБУН «Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского» ДВО РАН, ул. Пальчевского, д. 17, г. Владивосток, 690041, Российская Федерация

⁴ФГБУН «Федеральный научный центр биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии» ДВО РАН, пр-т 100-летия Владивостока, д. 159/1, г. Владивосток, 690022, Российская Федерация

Резюме: Введение. В статье проанализирован ход научных исследований, приведших к открытию вирусов клещевого (Amarillovirales: Flaviviridae, Flavivirus) и японского (Amarillovirales: Flaviviridae, Flavivirus) энцефалитов, на модели которых были впервые сформулированы основные положения функционирования природных очагов трансмиссивных инфекций. Материалы и методы. Поиск источников проводился в Государственном архиве Приморского края, архиве г. Владивостока, базах данных Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Springer и Google Scholar. Результаты. Во второй половине 1930-х годов уссурийская тайга стала своеобразной «колыбелью» концепции природной очаговости, сформулированной академиком Евгением Никаноровичем Павловским в 1939 г. Охватившая первоначально трансмиссивные инфекционные заболевания, эта концепция позже была расширена на область нетрансмиссивных инфекций и сапронозов. Большой вклад в содержательную эволюцию теории сапронозов внёс академик Георгий Павлович Сомов (г. Владивосток). Вывод. Создание в мае 1941 г. предшественника современного НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора стало одним из элементов последовательного укрепления биологической безопасности государства на Дальнем Востоке.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, вирус японского энцефалита, природно-очаговые инфекции, история вирусологии, Дальний Восток.

Для цитирования: Шелканов М.Ю., Леонова Г.Н., Галкина И.В., Андриюков Б.Г. У истоков концепции природной очаговости // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 5 (338). С. 16–25. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-16-25>

Информация об авторах:

✉ Шелканов Михаил Юрьевич – д-р биол. наук, доцент; директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора; заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и паразитологии Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета; вед. науч. сотр. лаборатории морских млекопитающих Национального научного Центра морской биологии ДВО РАН; заведующий лабораторией вирусологии ФНИЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН; e-mail: adorob@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8610-7623>.

Леонова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф.; глав. науч. сотр. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора; e-mail: galinaleon41@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6387-1127>.

Галкина Ирина Вячеславовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории экологии микроорганизмов Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета; e-mail: galkina333@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7000-5833>.

Андриюков Борис Георгиевич – д-р мед. наук, проф.; глав. науч. сотр. ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора; e-mail: andrukov_bg@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-808X>.

At the Origins of the Natural Focality Concept

M. Yu. Shchelkanov,^{1,2,3,4} G. N. Leonova,¹ I. V. Galkina,² B. G. Andryukov¹

¹Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 1 Selskaya Street, Vladivostok, 690087, Russian Federation

²Far Eastern Federal University, 10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation

³Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, 17 Palchevsky Street, Vladivostok, 690041, Russian Federation

⁴Federal Scientific Center of East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, 159/1 Stolyetia Vladivostoka Avenue, Vladivostok, 690022, Russian Federation

Summary. Introduction: The article analyzes the course of scientific research that led to the discovery of tick-borne (Amarillovirales: Flaviviridae, Flavivirus) and Japanese (Amarillovirales: Flaviviridae, Flavivirus) encephalitis viruses and further formulation of the basic principles of functioning of natural foci of vector-borne infections. Materials and methods: We did a literature search in the State Archive of the Primorsky Krai, the Vladivostok City Archive, the Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Springer, and Google Scholar databases. Results: In the late 1930s, the Ussuri taiga became a “cradle” of the concept of natural focality first formulated by Academician Yevgeny N. Pavlovsky in 1939. Originally encompassing vector-borne infectious diseases this concept was later expanded to include non-vector-borne infections and sapronoses. A great contribution to the meaningful evolution of the theory of sapronoses was made by Academician Georgy P. Somov (Vladivostok). Conclusion: Establishment in May 1941 of a predecessor of the modern Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somov belonging to the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing became one of the elements of consistent strengthening of the biological security of the country in the Far East.

Keywords: tick-borne encephalitis virus, Japanese encephalitis virus, natural focal infections, history of virology, Far East.

For citation: Shchelkanov MYu, Leonova GN, Galkina IV, Andryukov BG. At the origins of the natural focality concept. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (5(338)):16–25. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-16-25>

Author information:

✉ Mikhail Yu. Shchelkanov, D.Biol.Sc., Associate Professor; Director, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор); Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Parasitology, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; Leading Researcher, Laboratory of Marine Mammals, A.V. Zhirmunsky National Scientific Center of Marine Biology, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences; Head of the Virology Laboratory, Federal Scientific Center of East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: adorob@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8610-7623>.

Galina N. Leonova, D.M.Sc., Professor; Chief Researcher, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: galinaleon41@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6387-1127>.
Irina V. Galkina, Candidate of Medical Sciences; Leading Researcher, Microbial Ecology Laboratory, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; e-mail: galkina333@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7000-5833>.
Boris G. Andryukov, D.M.Sc., Professor; Chief Researcher, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: andryukov_bg@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-808X>.

Введение. Создание 27 мая 1941 г. Приморского краевого научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии — предшественника современного НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора — стало одним из элементов последовательного укрепления биологической безопасности государства на Дальнем Востоке в ответ на открывающиеся внутренние и внешние угрозы.

В начале третьего десятилетия прошлого века у дальневосточных рубежей СССР сформировался новый очаг политической напряженности в результате агрессивно-реваншистской политики империалистической Японии [1, 2].

Японское военное командование того времени делало большую ставку на применение биологического оружия. В Квантунской армии, развернутой в оккупированном Маньчжоу-го (искусственно созданном государстве-сателлите Японии в период 1932–1945 гг. [3]), существовали специальные подразделения, целью которых были исследования поражающего действия инфекционных агентов и отравляющих веществ, технологий их накопления и средств доставки на территорию противника. Эксперименты проводились не только на животных, но и, в основном, на пленных [4, 5], что является преступлением против человечества согласно приговору Хабаровского процесса (25–30 декабря 1949 г.) [6]. Наибольшими зверствами известен отряд 731 близ поселка Пинфань недалеко от Харбина [7]. Существовали и другие подразделения, деятельность которых получила не столь широкую огласку: отряд 100 в поселке Мэнцзятунь недалеко от Синьцзина, отряд 516 в провинции Цзилинь и др. [6]. Нельзя исключать, что разгадка назначения сложного комплекса подземных помещений времен японской оккупации российских Курил на о. Матуа [8] также лежит в плоскости подготовки биологического оружия императорской армией, учитывая большое количество потенциально опасных для человека арбовирусов, связанных с клещами *Ixodes uriae* [9–11], паразитирующих в гнездовых колониях морских птиц на о. Матуа и близлежащем о. Топорковом.

В сложившихся политических условиях руководство СССР приняло решение о комплексном укреплении производственной и военно-технической базы советского Дальнего Востока, который превратился в гигантский строительный полигон и территорию опережающего развития [12]. Это потребовало передислокации значительных воинских контингентов, привлечения большого количества рабочей силы и квалифицированных специалистов. В результате в природных экосистемах Дальнего Востока оказались сотни тысяч людей, организм которых не был адаптирован к местным микробиомам и климатическим условиям. В регионе

закономерно обострилась эпидемическая ситуация, в том числе связанная с заболеваниями неизвестной тогда этиологии. Одним из таких заболеваний стал весенне-летний энцефалит¹, впервые описанный в качестве самостоятельной нозологической формы в 1934 г. [13] начальником неврологического отделения Владивостокского военного госпиталя Александром Гавриловичем Пановым (1905–1978) (рис. 1). В 1935–1936 гг. под руководством А.Г. Панова были выполнены исследования по детальному описанию симптоматики, клинических проявлений, патогенеза и остаточных расстройств весенне-летнего энцефалита, выдвинуто предположение о вирусной природе нового заболевания [14, 15].

Весенне-летний энцефалит превратился в бич полевых лагерей, приводя к летальности до 30 % [13, 15], и постепенно превращался в дестабилизирующий фактор, ослаблявший обороноспособность СССР на Дальнем Востоке. Ситуация дополнительно осложнялась двумя обстоятельствами. Во-первых, приходилось принимать во внимание биотеррористическую деятельность специализированных подразделений Квантунской армии [4–7] (см. выше). Во-вторых, в 1930-е годы на юге советского Дальнего Востока резко повысилась активность местных очагов вируса японского энцефалита (ВЯЭ) (*Amarillovirales: Flaviviridae, Flavivirus*), связанного с кровососущими комарами² [16, 17]. Этот вирус стал известен благодаря обширным эпидемическим вспышкам в японских провинциях Киото и Осака (1871–1873 г. с 80%-й летальностью) и в Токио (1924 г. с 60%-й летальностью) [18]. Вирусная этиология ЯЭ была впервые установлена в 1933 г. Н. Hayashi² [18]. Вирус способен эффективно репродуцироваться



Рис. 1. Панов Александр Гаврилович (1905–1978)
Fig. 1. Alexander G. Panov (1905–1978)

¹ До 1938 г. эта нозология называлась также «токсический грипп», «дальневосточный энцефалит».

² Львов Д.К., ред. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА, 2013. 1200 с.

в организме лошадей, которые могут служить источником заражения комаров и, в свою очередь, заболеть смертельно опасным энцефалитом² [19]. В первой трети XX века, когда конная тяга еще продолжала играть заметную роль в подвижности армейских подразделений, ВЯЭ рассматривался стратегами императорской армии в качестве наиболее эффективного биологического оружия. Главное военно-санитарное управление Рабоче-крестьянской Красной армии (РККА) было вынуждено учитывать это обстоятельство в планировании мероприятий по противодействию биотеррористической активности неприятеля. Весенне-летний энцефалит и ЯЭ (летне-осенний энцефалит) клинически трудно различимы, а их дифференциальная диагностика в то время отсутствовала [13, 14]. К середине 1936 г. проблема летних энцефалитов на Дальнем Востоке обострилась настолько, что Наркомздрав СССР принял решение направить в регион специальную научную экспедицию.

Материалы и методы. Поиск источников проводился в Государственном архиве

Приморского края, архиве г. Владивостока, базах данных Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Springer и Google Scholar.

Результаты. Комплексная дальневосточная экспедиция особого назначения Наркомздрава СССР для изучения энцефалитов неясной (в то время) этиологии работала в Дальневосточном крае³ с 5 мая по август 1937 г. в составе двух отрядов: Северного — в п. Обор на территории современного района имени Лазо Хабаровского края (рис. 2) и Южного — на базе Владивостокского военно-морского госпиталя (рис. 3). Руководителем первой экспедиции был назначен талантливый советский вирусолог Лев Александрович Зильбер (рис. 4), в то время возглавлявший созданную им же в 1934 г. Центральную вирусологическую лабораторию при Наркомздраве РСФСР [20]. Л.А. Зильбер включил в состав экспедиции молодых научных сотрудников, многие из которых со временем вошли в пантеон отечественной вирусологии: Екатерина Фёдоровна Гневышева (лаборант-вирусолог),

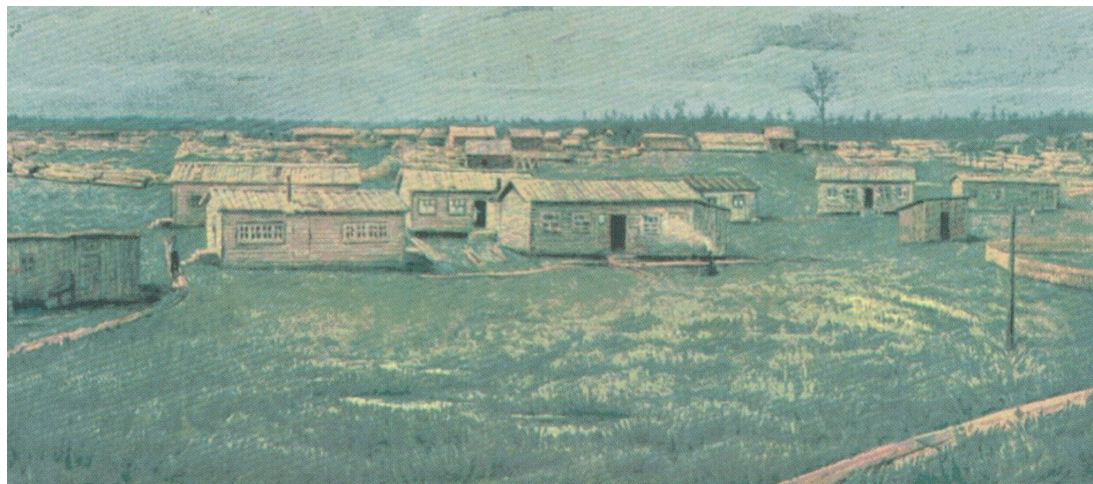


Рис. 2. Расположение Северного отряда Комплексной дальневосточной экспедиции особого назначения Наркомздрава СССР на территории п. Обор (автор акварели — И.В. Григорьев, 1938 г.)

Fig. 2. Location of the Northern Unit of the Complex Far Eastern Special Purpose Expedition of the People's Commissariat of Health of the USSR in Obor village (the watercolor painting by I.V. Grigoriev, 1938)



Рис. 3. Экспериментальная лаборатория Южного отряда Комплексной дальневосточной экспедиции особого назначения Наркомздрава СССР на территории Владивостокского военно-морского госпиталя (1937 г.)

Fig. 3. The experimental laboratory of the Southern Unit of the Complex Far Eastern Special Purpose Expedition of the People's Commissariat of Health of the USSR based on the Vladivostok Naval Hospital (1937)

³ Дальневосточный край является историческим предшественником Приморского и Хабаровского края, на которые он был разделен Указом Президиума Верховного Совета СССР 20.10.1938.

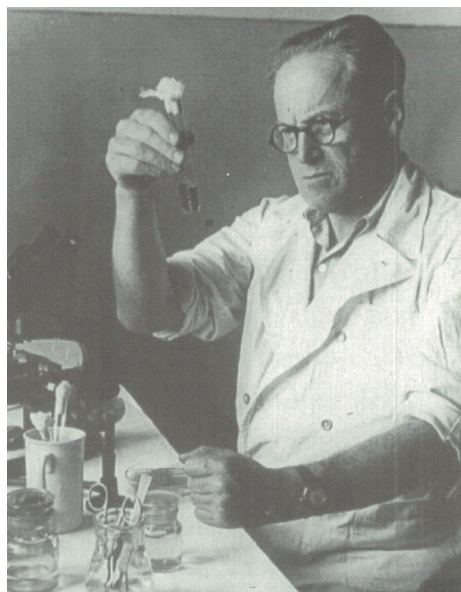


Рис. 4. Зильбер Лев Александрович (1894–1966)
Fig. 4. Lev A. Zilber (1894–1966)

Павел Евгеньевич Грачев (патологоанатом), Александр Васильевич Гуцевич (паразитолог), Галина Николаевна Зорина-Николаева (лаборант-вирусолог), Александр Григорьевич Кестнер (патологоанатом), Елизавета Николаевна Левкович (вирусолог, начальник Северного отряда), Александр Самойлович Мончадский (паразитолог), Виталия Львовна Ольшевская (эпидемиолог), Александр Гаврилович Панов (невропатолог), Николай Васильевич Рыжов (паразитолог), Тамара Михайловна Сафонова (эпидемиолог), Александра Никитична Скрынник (паразитолог), Валентин Дмитриевич Соловьев (вирусолог), А.Н. Ткачева (бактериолог), Израиль Зиновьевич Филькель (невропато-

лог), В.Г. Чудаков (патологоанатом), Михаил Петрович Чумаков (вирусолог), Алексей Никитич Шаповал (невропатолог), Александра Даниловна Шеболдаева (начальник Южного отряда), Антонина Константиновна Шубладзе (вирусолог) [21–25].

Даже сроки начала первой дальневосточной экспедиции свидетельствуют о том, что изначальный научный план исследований был ориентирован на инфекции, передаваемые кровососущими комарами (*Diptera: Nematocera, Culicidae*), и не включал в себя изучение иксодовых клещей (*Ixodida: Parasitiformes, Ixodidae*) – в противном случае экспедицию следовало бы планировать не позднее апреля. Не обнаружив связи заболеваемости энцефалитами ни с биотеррористической активностью японских милитаристов, ни с активностью комаров, Л.А. Зильбер обратил внимание, что кривая заболеваемости КЭ с некоторым запаздыванием практически повторяет кривую интенсивности заклещёванности сельскохозяйственных животных. Таким образом, уже в первый месяц работы экспедиции (согласно дневниковым записям Л.А. Зильбера – 29.05.1937) была сформулирована подтверждавшаяся впоследствии рабочая гипотеза о роли иксодовых клещей в качестве хозяев и переносчиков ВКЭ. К началу июня была установлена вирусная природа возбудителя весенне-летних энцефалитов и получен первый изолят ВКЭ на модели лабораторных белых мышей (04.06.1937). Всего же в ходе первого полевого сезона были выделено почти три десятка штаммов ВКЭ, разработаны методы их серологической идентификации, предложены подходы к терапии и профилактике КЭ у людей с помощью сывороток крови реконвалесцентов² [15, 21, 22].

Сложнейшие условия работы в условиях полевого лагеря и отсутствие в то время жестких



Рис. 5. Первооткрыватели вируса клещевого энцефалита (1977 г.) (слева-направо): Чумаков Михаил Петрович (1909–1993), Панов Александр Гаврилович (1905–1978), Левкович Елизавета Николаевна (1900–1982), Шаповал Алексей Никитич (1909–2002)

Fig. 5. Discoverers of the tick-borne encephalitis virus (1977) (from left to right): Mikhail P. Chumakov (1909–1993), Alexander G. Panov (1905–1978), Elizaveta N. Levkovich (1900–1982), and Alexey N. Shapoval (1909–2002)

(современных) стандартов обеспечения биологической безопасности при работе с особо опасными вирусами привели к тому, что пять членов экспедиции заразились КЭ, в том числе М.П. Чумаков (рис. 5), у которого развились потеря слуха и вялый паралич правой руки, что не помешало ему, тем не менее, стать академиком РАМН и одним из наиболее выдающихся вирусологов XX века² [26, 27].

Однако результаты идентификации этиологии весенне-летних энцефалитов, полученные первой дальневосточной экспедицией, противоречили выводам специалистов, основанным на оперативных данных о вспышке ЯЭ в Квантунской армии и возможностях специальных японских воинских подразделений по разработке биологического оружия. Особенно отчетливо это проявилось на совещании Медико-санитарного отдела Тихоокеанского флота с местными органами советской власти (10.06.1937), на котором Л.А. Зильбер подверг критике действовавшие тогда рекомендации по профилактике весенне-летнего энцефалита, предложив сконцентрироваться на противоклещевых мероприятиях. Возникло подозрение, что Л.А. Зильбер и ряд его сотрудников сознательно и целенаправленно пытаются обосновать ложную гипотезу. Чем заканчивались в то время подобные подозрения (не только в СССР, но и во всех странах, проводивших подготовку к военным действиям) хорошо известно. Ситуация дополнительно осложнялась тем, что Л.А. Зильбера уже арестовывали по ложному доносу о вредительстве в 1930 г., когда в должности директора Азербайджанского института микробиологии он руководил подавлением вспышки холеры на Каспийском побережье. В результате Л.А. Зильбер, А.Д. Шеболдаева и Т.М. Сафонова были репрессированы [20], а важнейшие экспериментальные и теоретические данные оказались скомпрометированы.

Ситуация вновь зашла в тупик. Требовалось привлечение эксперта, который бы не только

обладал широкой научной эрудицией в области экологии возбудителей трансмиссивных инфекционных заболеваний, но и был бы облечен доверием партийной и военной элиты. Таким человеком стал Евгений Никанорович Павловский (рис. 6), который возглавил в 1938 г. вторую Комплексную дальневосточную экспедицию особого назначения Наркомздрава СССР. В состав экспедиции входили Павел Евгеньевич Грачев (патологоанатом), Александр Васильевич Гусевич (паразитолог), Николай Леонидович Данковский (руководитель группы эпидемиологов), Михаил Борисович Кроль (руководитель отряда военных медиков), Елизавета Николаевна Левкович (вирусолог, начальник Северного отряда), Павел Иустинovich Мариковский (зоолог), Борис Иванович Померанцев (паразитолог), Николай Васильевич Рыжов (паразитолог), Анатолий Александрович Смородинцев (ру-

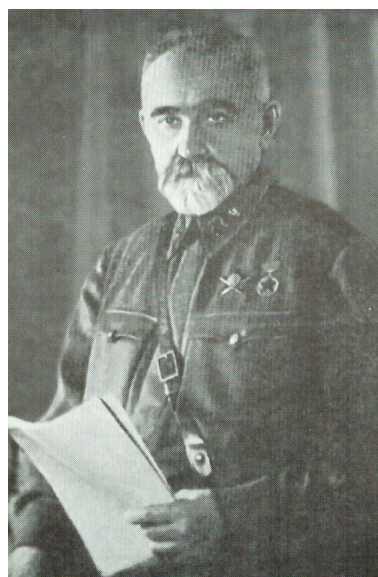


Рис. 6. Павловский Евгений Никанорович (1884–1965)
Fig. 6. Evgeny N. Pavlovsky (1884–1965)



Рис. 7. Участники второй Комплексной дальневосточной экспедиции особого назначения Наркомздрава СССР в п. Обор (1938 г.): 1-й ряд (слева направо) — Н.Я. Уткина, А.В. Гусевич, Е.Н. Павловский, Е.Н. Левкович, Мирра (лаборант); 2-й ряд — М.П. Червяков, А.В. Козлова, В.А. Коршунова, И.С. Глазунов, В.Д. Соловьев, А.А. Смородинцев, Н.В. Рыжов; 3-й ряд — А.Н. Шаповал, П.И. Мариковский, П.Е. Грачев, Г.С. Первомайский

Fig. 7. Participants of the Second Complex Far Eastern Special Purpose Expedition of the People's Commissariat of Health of the USSR to the village of Obor (1938): row 1 (from left to right) — N.Ya. Utkina, A.V. Gutsevich, E.N. Pavlovsky, E.N. Levkovich, Mirra (laboratory assistant); row 2 — M.P. Chervyakov, A.V. Kozlova, V.A. Korshunova, I.S. Glazunov, V.D. Solovyov, A.A. Smorodintsev, N.V. Ryzhov; row 3 — A.N. Shapoval, P.I. Marikovsky, P.E. Grachev, G.S. Pervomaysky

ководитель группы вирусологов), Валентин Дмитриевич Соловьёв (вирусолог), Наталья Яковлевна Уткина (вирусолог), Михаил Петрович Червяков (военный врач), Алексей Никитич Шаповал (невропатолог) (рис. 7)² [15, 21, 23, 24, 28, 29].

В процессе работы второй экспедиции были установлены основные переносчики ВКЭ — иксодовые клещи (*Ixodes persulcatus* P.Sch., 1930, (позже было показано, что в европейской части ареала роль основного переносчика постепенно переходит к *Ixodes ricinus* L., 1758), их роль в резервировании и амплификации вируса, описаны схемы циркуляции ВКЭ, внедрены методы иммунотерапии и иммунопрофилактики КЭ, начаты работы по созданию вакцины² [16, 24, 30, 31]. В процессе наработки крупной партии вирусосодержащей жидкости, необходимой для производства вакцины, осенью 1938 г. заразились КЭ и умерли Н.В. Каган и Н.Я. Уткина [21, 22, 24, 25, 27]. В том же году ВКЭ получил свое современное название².

В июле 1938 г. произошел ряд серьезных боестолкновений между японской армией и РККА, получивших название Хасанских боев. Перемещения крупных воинских контингентов с обеих сторон сопровождалось энцефалитами среди людей и лошадей. Сотрудники экспедиции были направлены для расшифровки этих эпидемических и эпизоотических вспышек. Однако и сезонность заболевания, и клиническая симптоматика, и таксономическая принадлежность членистоногих переносчиков отличались от таковых для КЭ. Возбудителем оказался совершенно другой нейротропный вирус — ВЯЭ. Подтвердились данные о циркуляции ВЯЭ на оккупированной японскими милитаристами территории, откуда вирус проник и на территорию советского Приморья. Таким образом, было показано, что в южной части уссурийской тайги одновременно циркулируют два возбудителя энцефалитов: связанный с иксодидами ВКЭ (достигающий пика заболеваемости в весенне-летний период) и связанный с кровососущими комарами ВЯЭ (летне-осенний период)² [13, 16–18].

В ходе второй дальневосточной экспедиции Е.Н. Павловский формулирует основные положения концепции природной очаговости, делая широкие обобщения собственных данных, накопленных в различных точках СССР⁴ [27, 29].

В 1921 г. после смерти своего учителя Николая Александровича Холодковского Е.Н. Павловский возглавил кафедру зоологии и сравнительной анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. В должности заведующего кафедрой Е.Н. Павловский развернул активную деятельность по подготовке научных кадров в области паразитологии. Е.Н. Павловский особенно любил привлекать к участию в экспедициях молодежь и личным примером вдохновлял их на творческий труд [32, С. 6]. Вместе со свои-

ми учениками Е.Н. Павловский осуществлял интенсивные экспедиционные исследования экологии возбудителей инфекционных заболеваний: Таке-Гариб-Гез («болезнь чужих людей»), или клещевой возвратный тиф, этиологически связанный с *Borrelia duttoni*, *B. persica*, *B. sogdiana*, *B. uzbekistanica*, etc., для которых природным резервуаром являются аргасовые клещи рода *Ornithodoros* (Ixodida: Parasitiformes, Argasidae); Кала-Азар («черная болезнь»), или зоонозный кожный лейшманиоз, вызываемый паразитическими протистами рода *Leishmania* (Trypanosomatida: Trypanosomatidae) и распространяемый москитами (Diptera: Psychodidae, Phlebotominae); лихорадка паппатачи (москитная лихорадка), ассоциированная с арбовирусами из рода *Phlebovirus* (Bunyavirales: Phenuiviridae); «Черная смерть» (чума), вызываемая *Yersinia pestis* (Enterobacterales: Yersiniaceae) и таящаяся в популяциях грызунов (Rodentia) и блох (Siphonaptera)⁴ [28, 29, 32, 33].

Первая публичная презентация концепции природной очаговости состоялась в форме доклада Е.Н. Павловского на общем собрании Академии наук СССР 29 мая 1939 г. (в том же году этот доклад был опубликован⁵). К этому моменту трансмиссивная теория ряда инфекционных заболеваний уже успела получить одобрение научного сообщества, однако эти воззрения «... представляли собой лишь массу фактов, касающихся отдельных заболеваний, ничем не связанных между собой» [34, с. 801].

В декабре 1939 г. биологическое отделение АН СССР провело специальное совещание, посвященное природной очаговости трансмиссивных болезней, на котором Е.Н. Павловский «... охарактеризовал основные положения оригинальной проблемы ... Итоги совещания были довольно подробно обобщены Е.Н. Павловским в специальной статье, поступившей в издательство АН СССР в 1940 г., но война задержала ее выход из печати до 1947 г. ... Выступали с докладами Л.В. Громашевский, А.Н. Формозов, М.П. Чумаков, А.С. Мончадский и др.» [32, с. 19–20].

В первые годы существования учения о природной очаговости инфекционных болезней предпринимались попытки терминологически разделить понятия «природный очаг» и «очаг инфекционной болезни», однако очень быстро эти понятия были сведены в синонимы, имеющие несколько различные оттенки⁶ [35–37].

Иногда приходится слышать мнение о том, что роль основоположников учения о природной очаговости сводится к тому, что они-де обосновали значение диких животных как природного резервуара возбудителей болезней человека. Это слишком поверхностный взгляд на проблему, выхолащивающий существо дела. К тому же такой взгляд не совсем верен: сохранение опасных для людей патогенов в диких животных было описано и ранее. Например,

⁴ Щелканов М.Ю., Аристова В.А., Чумаков В.М., Львов Д.К. Историография термина «природный очаг». В кн.: Новые и возвращающиеся инфекции в системе биобезопасности Российской Федерации. Учебно-методическое пособие. М.: Изд-во Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2014. С. 21–32.

⁵ Павловский Е.Н. О природной очаговости инфекционных и паразитарных болезней // Вестник АН СССР. 1939. № 10. С. 98–108.

⁶ Павловский Е.Н. Основы учения о природной очаговости трансмиссивных болезней человека // Вестник АН СССР. 1946. Т. 7. № 1. С. 3–33.

еще в 1899 г. известный русский микробиолог Даниил Кириллович Заболотный писал: «... различные породы грызунов, по всей вероятности, представляют в природе ту среду, на которой сохраняются чумные бактерии» [37, С. 244]. А.М. Скородумов (1937 г.) приводит интересные сведения о давней осведомленности монголов о смертельной опасности заражения чумой от больных сурков: в языке монголов и других степных народностей укрепилось название чумы «тарбаганья болезнь»⁴. Связь с дикими грызунами туляремии была описана советскими микробиологами в 1926 г. [38]. Современное определение природного очага имеет следующий вид: «... любые естественные экосистемы, компонентом которых является популяция возбудителя инфекционного заболевания» [40, С. 19].

На первом этапе содержательной эволюции термина «природная очаговость» (конец 1930-х — середина 1950-х годов) происходило расширение сферы его применимости к трансмиссивным болезням. В этот период сформировалась мощная отечественная школа медицинской паразитологии, основателем которой стал Е.Н. Павловский (рис. 8). Выражение «школа Е.Н. Павловского» следует понимать широко, потому что масштабы этой школы не имеют аналогов — по сути это пример «супершколы» в масштабах страны. Некоторые из учеников возглавили собственные научные направления; наиболее известные имена — академик РАН Дмитрий Константинович Львов (рис. 9), член-корреспондент РАН Юрий Сергеевич Балашов (рис. 10), профессор Андрей Николаевич Алексеев (рис. 11).



Рис. 8. Памятник Е.Н. Павловскому возле 301-го Окружного военного госпиталя (г. Хабаровск)

Fig. 8. Yevgeny Pavlovsky monument near the 301st District Military Hospital, Khabarovsk, Russian Federation



Рис. 9. Львов Дмитрий Константинович (р. 1931)

Fig. 9. Dmitry K. Lvov (born in 1931)

Второй исторический этап развития учения о природной очаговости на фоне продолжения исследований в области трансмиссивных инфекций характеризовался расширением спектра природноочаговых заболеваний за счет включения в эту категорию нетрансмиссивных инфекционных агентов [32, 33, 35–37].

В связи с появлением в перечне природноочаговых нетрансмиссивных инфекций В.Н. Беклемишев предложил различать облигатно-трансмиссивные, факультативно-трансмиссивные и нетрансмиссивные инфекции [41]. Терминологическое предложение В.Н. Беклемишева при всей своей кажущейся простоте имело глубокую смысловую нагрузку, так как позволяло рассматривать «обобщенного переносчика» в составе структурных компонентов природного очага. Причем такая терминология более адекватна сущности явления по сравнению с менее радикальными терминологическими предложениями. Например, предлагалось делить природные очаги на «трехкомпонентные» и «двухкомпонентные» [42], что, безусловно, менее содержательно^{4,7} [43].

В 1958 г. Василий Ильич Терских (1894–1967) выдвинул весьма продуктивную идею о сапронозах⁷. Этимология термина «сапроноз» восходит к древнегреческим словам «σαπρός» («сапрос» — гнилой, прогнивший, истлевший) и «νόσος» («нозос» — болезнь). Сапронозы представляют собой группу инфекционных болезней, для возбудителей которых главным естественным местом обитания являются различные объекты окружающей среды (воды природных водоемов, почва, а также простейшие и гидробионты), и этим данная группа отличается от прочих заразных болезней, для возбудителей которых главным естественным местом обитания служит зараженный организм человека или животного^{4,8} [40, 45, 46]. Здесь следует подчеркнуть, что имеется в виду автотрофный тип обитания возбудителей инфекционных заболеваний, а

⁷ Щелканов М.Ю. Эволюция высоковирулентного вируса гриппа А (H5N1) в экосистемах Северной Евразии (2005–2009 гг.): Дис. ... док. биол. наук. М., 2010. 488 с. Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23729682>. Ссылка активна на 31.03.2021.

⁸ Литвин В.Ю. Экологическая специфика природной очаговости сапронозов // Вопросы природной очаговости болезней. Алма-Ата, 1986. С. 114–124.

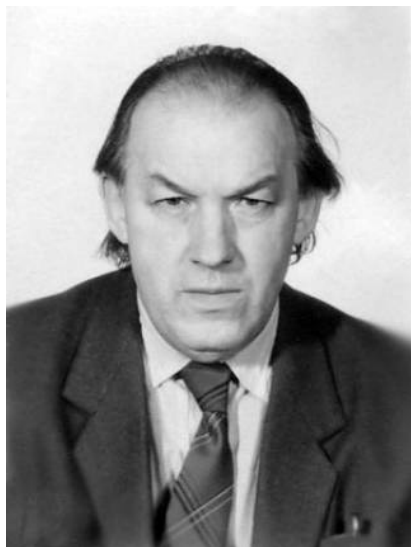


Рис. 10. Балашов Юрий Сергеевич (1931–2012)
Fig. 10. Yury S. Balashov (1931–2012)

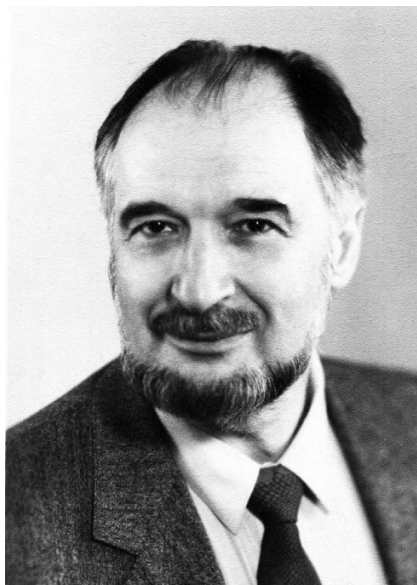


Рис. 11. Алексеев Андрей Николаевич (1930–2015)
Fig. 11. Andrey N. Alekseev (1930–2015)



Рис. 12. Сомов Георгий Павлович (1917–2009)
Fig. 12. Georgy P. Somov (1917–2009)

не просто их нахождение в той или иной среде. Например, вирусы, будучи облигатными клеточными паразитами, принципиально не способны выступать возбудителями сапронозов, хотя многие вирусы хорошо сохраняются в воде естественных водоемов — скажем, вирус гриппа А [44].

Как это ни странно, ни В.И. Терских, ни Е.Н. Павловский не увязывали представления о сапронозах с учением о природной очаговости болезней. Сама эта идея многие годы подвергалась уничтожающей критике или замалчивалась [40]. В настоящее время раздел сапронозов занимает достойное место среди остальных теорий, составляющих учение о природной очаговости. Решающий вклад в восстановление терминологического статуса сапронозов внесли исследования⁸ [45, 46] научной школы академика РАМН Георгия Павловича Сомова (рис. 12), имя которого сегодня носит НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора (г. Владивосток).

Вывод. Теория природной очаговости, как любое живое учение, продолжает непрерывно эволюционировать. Современные молекулярно-генетические и физико-химические технологии, междисциплинарные интегративные подходы и анализ больших объемов данных открывают новые перспективы развития одного из наиболее продуктивных направлений изучения инфекционных заболеваний.

Информация о вкладе авторов: М.Ю. Шелканов, И.В. Галкина — концепция и дизайн рукописи, написание текста; Г.Н. Леонова — концепция и дизайн рукописи; Б.Г. Андрюков — оформление рукописи, верификация исторических фактов.

Финансирование: работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-04-60212 «Комплексный эколого-вирусологический мониторинг коронавирусов в экосистемах Дальнего Востока».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (пп. 5, 11, 16, 19, 24, 25 см. References)

1. Ниязов Н.С. Интерференция международных отношений и стратегических концепций в межвоенные годы // Вестник Санкт-Петербургского университета. Политология. Международные отношения. 2018. Т. 11. № 2. С. 146–170.
2. Зимонин В.П. Японский фактор в советской и мировой политике кануна и начала второй мировой войны // Новая и новейшая история. 2005. № 2. С. 60–75.
3. Александрова М.В. Японский капитал и его значение в развитии северо-восточного Китая (конец XIX в. — 1945 г.) // Китай в мировой и региональной политике. История и современность. 2014. Т. 19. № 19. С. 336–358.
4. Кузнецов Д.В. Оружие дьявола: разработка и применение оружия массового уничтожения во время агрессии Японии против Китая (1931–1945 гг.). Благовещенск: Изд-во БГПУ, 2019. 346 с.
5. Материалы судебного процесса по делу бывших военнотружачих японской армии, обвиняемых в подготовке и применении бактериологического оружия. М.: Госполитиздат, 1950. 538 с.
6. Акияма Х. Особый отряд 731. М.: Издательство иностранной литературы, 1958. 152 с.
7. Бинюков Е.А., Едемский Д.Е., Иванов А.Н., Падалька Ю.В., Попов А.В., Прокопович И.В. Применение георадиолокации при обследовании фортификационных сооружений острова Матуа, Курильские острова // Известия Русского географического общества. 2019. Т. 151. № 2. С. 64–77.

9. Львов Д.К., Дерябин П.Г., Аристов В.А., Бутенко А.М., Галкина И.В., Громашевский В.Л. и др. Атлас распространения возбудителей природноочаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации. М.: Изд-во Научно-практический центр традиционной медицины Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2001. 192 с.
10. Щелканов М.Ю., Галкина И.В., Ананьев В.Ю., Самарский С.С., Лиенхо В.Ю., Дедков В.Г. и др. Экологическая обстановка на о. Тюлений в акватории Охотского моря (2015 г.): популяционные взаимодействия между ластоногими, птицами, иксодовыми клещами и вирусами // Юг России: экология, развитие. 2017. Т. 12. № 1. С. 30–43.
12. Галактионов Е.Н. Нарастание оборонного потенциала на Дальнем Востоке СССР во второй половине 30-х гг. XX в. // Преподаватель XXI век. 2013. № 3–2. С. 290–296.
13. Панов А.Г. Сезонные летние энцефалиты. Владивосток, 1940. 175 с.
14. Лобзин Ю.В., Одинак М.М., Михайленко А.А., Попов А.Е. История начальных этапов изучения клещевого энцефалита (к 70-летию идентификации вируса клещевого энцефалита) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2008 № 1 (21). С. 165–169.
15. Андриков Б.Г., Леонова Г.Н. Прикосновение к подвигу: участие военных врачей в открытие вируса клещевого энцефалита // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. № 5 (72). С. 66–74.
17. Щелканов М.Ю., Ананьев В.Ю., Львов Д.Н., Киреев Д.Е., Гурьев Е.Л., Аканина Д.С. и др. Комплексный эколого-вирусологический мониторинг на территории Приморского края (2003–2006) // Вопросы вирусологии. 2007. Т. 52. № 5. С. 37–48.
18. Коконова М.С., Грабаров П.А. Японский энцефалит // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015. № 3 (12). С. 44–51.
20. Колчинский Э.И., Киселёв Л.Л., Левина Е.С. «Лев Александрович Зильбер (1894–1966). Жизнь в науке». Вестник Российской Академии Наук. 2005. Т. 75. № 8. С. 754–757.
21. Карпова М.Р. Легендарная экспедиция (к 75-летию открытия вируса клещевого энцефалита) // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2012. Т. 27, № 3. С. 20–27.
22. Воспоминания о Елизавете Николаевне Левкович. М.: Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, 2001. 202 с.
23. Леонова Г.Н. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в прошлом, настоящем и будущем // Бюллетень Сибирского Отделения Российской Академии Медицинских Наук. 2011. Т. 31. № 4. С. 79–85.
26. Дроздов С.Г., Погодина В.В., Лашкевич В.А. Академик М.П. Чумаков — борец с вирусными инфекциями (К 100-летию со дня рождения) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. № 6 (49). С. 4–7.
27. Воспоминания о Михаиле Петровиче Чумакове. М.: Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН, 1999. 221 с.
28. Варламов В.Ф. Восхождение к истине. М.: Знание, 1981. 160 с.
29. Кнопов М.Ш., Зубков И.А. Новатор отечественной паразитологии (К 120-летию со дня рождения Е.Н. Павловского) // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2003. № 4. С. 49–52.
30. Коренберг Э.И. Биохорологическая структура вида (на примере таёжного клеща). М.: Наука, 1979. 170 с.
31. Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В. Районирование ареала клещевого энцефалита. В кн.: Итоги науки и техники. Сер. «Медицинская география». М.: Изд-во ВИНТИ, 1981. Т. 11. 148 с.
32. Петрищева П.А. К истории становления и развития учения Е.Н. Павловского о природной очаговости болезней человека. В кн.: Итоги развития учения о природной очаговости болезней человека и дальнейшие задачи. М.: Медицина, 1972. С. 3–36.
33. Коренберг Э.И. Юбилей теории академика Е.Н. Павловского о природной очаговости болезней (1939–2014 гг.) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. Т. 14. № 1 (80). С. 9–16.
34. Гоар С.А. Природная очаговость трипаносомозов человека // Зоологический журнал. 1960. Т. 39, № 16. С. 801–810.
35. Павловский Е.Н. О значении для клинической медицины учения о природной очаговости болезней // Клиническая медицина. 1957. № 10. С. 99–108.
36. Павловский Е.Н. Природноочаговые болезни человека. М.: Медгиз, 1960. 327 с.
37. Павловский Е.Н. Природная очаговость трансмиссивных болезней в связи с ландшафтной эпидемиологией зооантропонозов. М.—Л.: Наука, 1964. 211 с.
38. Заболотный Д.К. Эндемические очаги чумы на земном шаре и причины ее распространения // Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии. 1899. Т. 8, № 3. С. 242–250.
39. Олсуфьев Н.Г., Руднев Г.П. Туляремия. М.: Медгиз, 1960. 460 с.
40. Литвин В.Ю. Концепция природной очаговости холеры. В кн.: Природная очаговость болезней: исследования Института Гамалеи РАМН. М.: Медицина, 2003. С. 187–220.
41. Беклемишев В.Н. Возбудители болезней как члены биоценозов // Зоологический журнал. 1956. № 35. С. 1765–1779.
42. Коренберг Э.И., Литвин В.Ю. Природная очаговость болезней: к 70-летию теории // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. № 1. С. 5–9.
43. Беклемишев В.Н. Биоценологические основы сравнительной паразитологии. М.: Наука, 1970. 502 с.
44. Терских В.И. Сапронозы (о болезнях людей и животных, вызываемых микробами, способными размножаться вне организма во внешней среде, являющейся для них местом обитания) // Журнал микробиологии. 1958. № 8. С. 118–122.
45. Сомов Г.П., Бузалева Л.С., Черкасова С.А. О миксотрофии патогенных бактерий // РЖ 04Б2. Микробиология общая. 1994. № 5. С. 3–6.
46. Сомов Г.П., Бузалева Л.С. Адаптация патогенных бактерий к абиотическим факторам окружающей среды. Владивосток: Примполиграфкомбинат, 2004. 168 с.

References

1. Niyazov NS. Mutual interference and strategic concepts of international relations in the inter-war period. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta. Politologiya. Mezhdunarodnye Otnosheniya*. 2018;11(2):146–170. (In Russian). doi: 10.21638/11701/spbu06.2018.203
2. Zimonin VP. [The Japanese factor in the Soviet and world politics on the eve and in the beginning of World War II.] *Novaya i Noveishaya Istoriya*. 2005;(2):60–75. (In Russian).
3. Aleksandrova MV. Japanese capital and its role in the industrial development of Northeast China (late XIX century – 1945). *Kitay v Mirovoy i Regional'noy Politike. Istoriya i Sovremennost'*. 2014;19(19):336–358. (In Russian). doi: 10.24411/9785-0324-2014-00014
4. Kuznetsov DV. [The Devil's Weapon: Development and Use of Weapons of Mass Destruction during Japan's Aggression against China (1931–1945).] *Blagoveshchensk: BGPU Publ.*, 2019. (In Russian).
5. Harris S. Japanese biological warfare research on humans: a case study of microbiology and ethics. *Ann N Y Acad Sci*. 1992;666:21–52. doi: 10.1111/j.1749-6632.1992.tb38021.x
6. [Proceedings of the Trial of Former Japanese Army Servicemen Accused of Preparing and Using Bacteriological Weapons.] Moscow: Gospolitizdat Publ., 1950. (In Russian).
7. Akiyama H. [Unit 731.] Moscow: Foreign Literature Publishing House, 1958. (In Russian).
8. Binyukov EA, Edemskii DE, Ivanov AN, Padalka YV, Popov AV, Prokopovich IV. Application of GPR sounding at the examination of fortification objects

- on Matua Island, Kuril Islands. *Izvestiya Russkogo Geograficheskogo Obshchestva*. 2019;151(2):64–77. (In Russian). doi: 10.31857/S0869-6071151264-77
9. Lvov DK, Deryabin PG, Aristova VA, Butenko AM, Galkina IV, Gromashevskii VL, et al. [Atlas of distribution of natural foci viral infections on the territory of the Russian Federation.] Moscow: Scientific and Practical Center of Traditional Medicine of the Russian Ministry of Health Publ., 2001. (In Russian).
 10. Shchelkanov MYu, Galkina IV, Ananiev VYu, et al. Ecological situation on the Tyuleniy Island in the Okhotsk Sea (2015): population interactions between pinnipeds, birds, Ixodidae ticks and viruses. *Yug Rossii: Ekologiya, Razvitie*. 2017;12(1):30–43. (In Russian). doi: 10.18470/1992-1098-2017-1-30-43
 11. Safonova MV, Shchelkanov MYu, Khafizov KF, et al. Sequencing and genetic characterization of two strains Paramushir virus obtained from the Tyuleniy Island in the Okhotsk Sea (2015). *Ticks Tick Borne Dis*. 2019;10(2):269–279. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.11.004
 12. Galaktionov EN. [Building up the defense potential in the Far East of the USSR in the second half of 1930s.] *Prepodavatel, XXI vek*. 2013;(3-2):290–296. (In Russian).
 13. Panov AG. [Seasonal Summer Encephalitis.] Vladivostok, 1940. (In Russian).
 14. Lobzin YuV, Odinak MM, Mikhailenko AA, Popov AJe. History of the initial stages in the vernal encephalitis study (to the 70th anniversary of vernal encephalitis virus identification). *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii*. 2008;(1(21)):165–169. (In Russian).
 15. Andryukov BG, Leonova GN. Defensive strategy of neutrophilic granulocytes against pathogenic bacteria. *Zdorov'e. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka*. 2017;(5(72)):66–74. (In Russian). doi: 10.5281/zenodo.1115472
 16. Lvov DK, Shchelkanov MYu, Alkhovsky SV, Deryabin PG. *Zoonotic Viruses of Northern Eurasia: Taxonomy and Ecology*. Academic Press Publ., 2015.
 17. Shchelkanov MYu, Ananyev VYu, Lvov DN, et al. Complex environmental and virological monitoring in the Primorye Territory in 2003–2006. *Voprosy Virusologii*. 2007;52(5):37–48. (In Russian).
 18. Kokonova MS, Grabarev PA. Japanese encephalitis. *Infektsionnye Bolezni: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2015;(3(12)):44–51. (In Russian).
 19. Ellis PM, Daniels PW, Banks DJ. Japanese encephalitis. *Vet Clin North Am Equine Pract*. 2000;16(3):565–578, x–xi. doi: 10.1016/s0749-0739(17)30096-2
 20. Kolchinsky E.I., Kiselev L.L. and Levina's E.S. Lev Aleksandrovich Zil'ber (1894–1966). Zhizn' v nauke (Lev Aleksandrovich Zil'ber (1894–1966): a life in science). *Vestnik Rossiyskoy Akademii Nauk*. 2005; 75(8):754–757. (In Russian).
 21. Karpova MR. The legendary expedition (to the 75th anniversary of the encephalitis virus discovery). *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Tomsk)*. 2012;27(3):20–27. (In Russian).
 22. [Memories of Professor Elizaveta N. Levkovich.] Moscow: Institut Poliomiellita i Virusnykh Entsefalitov im. M.P. Chumakova RAMN Publ., 2001. (In Russian).
 23. Leonova GN. Vaccinal prevention of tick-borne encephalitis in the past, present and future *Byulleten' Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2011;31(4):79–85. (In Russian).
 24. Zlobin VI, Pogodina VV, Kahl O. A brief history of the discovery of tick-borne encephalitis virus in the late 1930s (based on reminiscences of members of the expeditions, their colleagues, and relatives). *Ticks Tick Borne Dis*. 2017;8(6):813–820. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.05.001
 25. Uspensky I. Several words in addition to “A brief history of the discovery of tick-borne encephalitis virus in the late 1930s” by V.I. Zlobin, V.V. Pogodina and O. Kahl (TTBDIS, 2017, 8, 813–820). *Ticks Tick Borne Dis*. 2018;9(4):834–835. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.03.007
 26. Drozdov SG, Pogodina VV, Lashkevich VA. [Academician M.P. Chumakov – a fighter with viral infections (To the 100th anniversary of his birth).] *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2009;(6(49)):4–7. (In Russian).
 27. [Memories of Mikhail Petrovich Chumakov.] Moscow: M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalites of the Russian Academy of Medical Sciences, 1999. (In Russian).
 28. Varlamov VF. [Ascent to the Truth.] Moscow: Znanie Publ., 1981. (In Russian).
 29. Knopov MSh, Zubkov IA. [Innovator of domestic parasitology (to the 120th anniversary of the birth of E.N. Pavlovsky).] *Meditsinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*. 2003;(4):49–52. (In Russian).
 30. Korenberg EI. [Biochorological Structure of the Species (on the Example of the Taiga Tick).] Moscow: Nauka Publ., 1979. (In Russian).
 31. Korenberg EI., Kovalevsky YuV. [Zoning the area of tick-borne encephalitis.] In: *Results of Science and Technology. Medical Geography Series*. Moscow: VINITI Publ., 1981; 11. (In Russian).
 32. Petrishcheva PA. [The history of formation and development of the teaching of E.N. Pavlovsky on the natural focality of human diseases.] In: [Results of the Development of the Teaching on Natural Focality of Human Diseases and Further Tasks.] Moscow: Meditsina Publ., 1972:3–36. (In Russian).
 33. Korenberg EI. Anniversary of the theory of Academician E.N. Pavlovsky about the natural focality of diseases (1939–2014). *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2015;14(1(80)):9–16. (In Russian).
 34. Goar SA. [Natural focality of human trypanosomiasis.] *Zoologicheskii Zhurnal*. 1960;39(16):801–810. (In Russian).
 35. Pavlovsky EN. [On the significance for clinical medicine of the doctrine of natural focality of diseases.] *Klinicheskaya Meditsina*. 1957;(10):99–108. (In Russian).
 36. Pavlovsky EN. [Natural Focal Diseases of Humans.] Moscow: Medgiz Publ., 1960. (In Russian).
 37. Pavlovsky EN. [Natural Focality of Vector-Borne Diseases in Connection with the Landscape Epidemiology of Zoonanthroposes.] Moscow-Leningrad: Nauka Publ., 1964. (In Russian).
 38. Zabolotny DK. Endemic foci of plague on the globe and the reasons for its spread. *Russkiy Arkhiv Patologii, Klinicheskoy Meditsiny i Bakteriologii*. 1899;8(3):242–250. (In Russian).
 39. Olsufyev NG, Rudnev GP. [Tularemia.] Moscow: Medgiz Publ., 1960. (In Russian).
 40. Litvin VYu. The concept of natural focality of cholera. In: *Natural Focality of Diseases: Studies of the Gamalei Institute of the Russian Academy of Medical Sciences*. Moscow: Meditsina Publ., 2003:187–220. (In Russian).
 41. Beklemishev VN. [Pathogens of diseases as members of biocenoses.] *Zoologicheskii Zhurnal*. 1956;(35):1765–1779. (In Russian).
 42. Korenberg EI, Litvin, VYu. Natural focality of diseases: to the 70th anniversary of the theory. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2010;(1):5–9. (In Russian).
 43. Beklemishev VN. [Biocenological Bases of Comparative Parasitology.] Moscow: Nauka Publ., 1970. (In Russian).
 44. Terskikh VI. [Sapronoses (about the diseases of humans and animals caused by microbes that can multiply outside the body in the external environment, which is their habitat).] *Zhurnal Mikrobiologii*. 1958;(8):118–122. (In Russian).
 45. Somov GP, Buzoleva LS, Cherkasova SA. [On the myxotrophy of pathogenic bacteria.] *RZh 04B2. Mikrobiologiya Obshchaya*. 1994;(5):3–6. (In Russian).
 46. Somov GP, Buzoleva LS. [Adaptation of Pathogenic Bacteria to Abiotic Environmental Factors.] Vladivostok: Primpoligrafkombinat Publ., 2004. (In Russian).

© Леонова Г.Н., Беликов С.И., Кондратов И.Г., 2021

УДК 616.9-022:595.421

Новые патогенные вирусы природных очагов Приморья, выделенные за 80-летнюю историю института (обзор вирусологических исследований)

Г.Н. Леонова¹, С.И. Беликов², И.Г. Кондратов²

¹ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, ул. Сельская, д. 1, г. Владивосток, 690087, Российская Федерация

²ФГБНУ Лимнологический институт РАН, ул. Улан-Баторская, 3, а/я 278, г. Иркутск, 664033, Российская Федерация

Резюме: Введение. Открытие на Дальнем Востоке в 1937 г. нового вирусного заболевания – клещевого энцефалита (КЭ) – явилось началом таких исследований на Евразийском континенте. Цель исследования – провести вирусологический и эпидемиологический мониторинг клещевых вирусных инфекций в Приморском крае за 80-летний период. Материалы и методы. Выделено несколько сотен штаммов, принадлежащих к вирусам комплекса КЭ (семейство *Flaviviridae*) и к другим семействам, изучены их биологические, антигенные и молекулярно-генетические характеристики. Результаты. Наиболее полное представление о дальневосточной популяции вируса КЭ получено нами за последние десять лет. Оно основано на полногеномном секвенировании 50 штаммов, изолированных от пациентов с разными клиническими проявлениями инфекции, а также из иксодовых клещей. Установлено, что все штаммы принадлежат к одному дальневосточному субтипу вируса КЭ с тремя кластерами (*Oshima*-, *Soffin*-, *Senzhang*-). Впервые на Евразийском континенте в 1972 году был выделен вирус Повассан из клещей *Haemaphysalis longicornis*. Филогенетический анализ на основе полногеномной характеристики штаммов *Spassk-9*, *Nadezdinsk-1991* и *Partizansk-2006*, а также характеристики 5 фрагментов других штаммов вируса Повассан свидетельствовал о том, что все они относятся к генотипу I вируса Повассан. Впервые дано сравнительное описание трех штаммов *Primorye-155-77*, *Primorye-20-79* и *Primorye-185-91* вируса *Louping ill*. Комплексное изучение выделенного штамма *Ozernoe* при летальном исходе пациентки позволило впервые идентифицировать клинический случай лиссавирусной инфекции на азиатской территории России. Этот штамм генетически близок и имеет единого предка со штаммом *Irkut* и отнесен к возбудителям рода *Lyssavirus*, семейство *Rhabdoviridae*. Заключение. Выделение высокопатогенного лиссавируса, нескольких вирусов комплекса КЭ свидетельствует о том, что такой вирусологический надзор актуален и его следует продолжать.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, вирус Повассан, вирус *Louping ill*, лиссавирус, Приморский край. Для цитирования: Леонова Г.Н., Беликов С.И., Кондратов И.Г. Новые патогенные вирусы природных очагов Приморья, выделенные за 80-летнюю историю института (обзор вирусологических исследований) // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 5 (338). С. 26–32. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-26-32>

Информация об авторах:

✉ Леонова Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф., глав. науч. сотр. лаборатории природно-очаговых трансмиссивных инфекций ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора; e-mail: galinaleon41@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-6387-1127>.

Беликов Сергей Иванович – д-р биол. наук, проф., глав. науч. сотр. Лимнологического института СО РАН; e-mail: sergeibelikov47@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-7206-8299>.

Кондратов Илья Геннадьевич – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. Лимнологического института СО РАН; e-mail: igkondratov@rambler.ru; <http://orcid.org/0000-0002-2631-4724>.

New Pathogenic Viruses of Natural Foci in Primorye Isolated over the 80-Year History of the Institute: A Review of Virological Studies

G.N. Leonova,¹ S.I. Belikov,² I.G. Kondratov²

¹Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 1 Selskaya Street, Vladivostok 690087, Russian Federation

²Limnological Institute, 3 Ulan-Batorskaya Street, PO Box 278, Irkutsk, 664033, Russian Federation

Summary. Background: The discovery of a new viral disease called tick-borne encephalitis (TBE) in the Far East in 1937 triggered the thematic virology research on the Eurasian continent. The purpose of our study was to conduct a virological and epidemiological monitoring of tick-borne viral infections in the Primorsky Krai over an 80-year period. Materials and methods: Several hundreds of strains belonging to the viruses of the TBE complex (*Flaviviridae* family) and other families have been isolated; their biological, antigenic and molecular genetic characteristics have been studied. Results: The most complete picture of the Far Eastern population of the TBE virus was obtained in the 1990s based on whole genome sequencing of 50 TBEV strains isolated from patients with different clinical manifestations of the disease and from ixodid ticks. It was established that all the strains belong to the same Far Eastern subtype of TBEV with three clusters (*Oshima*-, *Soffin*-, and *Senzhang*-). In 1972, the Powassan virus was first isolated from *Haemaphysalis longicornis* ticks on the Eurasian continent. Phylogenetic analysis based on the whole genome characteristics of the *Spassk-9*, *Nadezdinsk-1991* and *Partizansk-2006* strains, as well as the characteristics of five fragments of other Powassan virus strains, indicated that they all belong to the Powassan virus lineage I. The first comparative description of three strains *Primorye-155-77*, *Primorye-20-79* and *Primorye-185-91* of the *Louping ill* virus was given. A comprehensive study of the isolated *Ozernoe* strain of a deceased female patient enabled identification of the first clinical case of the lyssavirus disease in the Asian part of Russia. This strain is genetically close and has a common ancestor with the Irkut strain and is attributed to pathogens of the genus *Lyssavirus*, family *Rhabdoviridae*. Conclusion: Isolation of a highly pathogenic lyssavirus and several viruses of the TBE complex indicates the importance of such virology surveillance and proves the necessity of its continuation.

Keywords: tick-borne encephalitis virus, Powassan virus, Louping ill virus, Lyssavirus, Primorsky Krai.

For citation: Leonova GN, Belikov SI, Kondratov IG. New pathogenic viruses of natural foci of Primorye isolated over the 80-year history of the Institute: A review of virological studies. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (5(338)):26–32. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-26-32>

Author information:

✉ Galina N. Leonova, D.M.Sc., Professor, Chief Researcher, Laboratory of Natural Focal Transmissible Infections, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing; e-mail: galinaleon41@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6387-1127>.

Sergei I. Belikov, D.Biol.Sc., Chief Researcher, Limnological Institute of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: ; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7206-8299>.

Ilya G. Kondratov, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Limnological Institute of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: ; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2631-4724>.

Введение. Участники экспедиции Наркомздрава СССР и Академии наук во главе с вирусологом Л.А. Зильбером в 1937 г. открыли на Дальнем Востоке не только новую болезнь (весенне-летний клещевой энцефалит), но и положили начало развитию в стране новой отрасли медицинской науки — вирусологии [1]. Выделение вируса и описание клинико-эпидемических проявлений болезни человека быстро сформировало представление о важности этой проблемы, которую в 1950-х годах стали активно решать сотрудники вновь организованного в 1941 году НИИ эпидемиологии и микробиологии Министерства здравоохранения РСФСР.

Организация по государственному заданию МЗ СССР в 1969 году лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций предусматривала проведение в природных очагах инфекций широкого поиска возбудителей, имеющих значение в патологии человека.

Цель исследований — провести вирусологический и эпидемиологический мониторинг клещевых вирусных инфекций в Приморском крае за 80-летний период.

Материалы и методы. Выделено несколько сотен штаммов, принадлежащих к вирусам комплекса КЭ (семейство *Flaviviridae*) и к другим семействам, изучены их биологические, антигенные и молекулярно-генетические характеристики.

Результаты. В 1970 г. из клещей *Ixodes persulcatus*, снятых с дикого кабана в Красноармейском районе, был выделен первый вирус который получил название *Сухомэ-Алинь* и проявил сходство с представителями пикорнавирусов^{1,2} [2]. В 1971 г. на территории Хасанского района Приморского края из клещей *Haemaphysalis longicornis* был изолирован вирус *Хасан*, имевший антигенное родство с неклассифицированными представителями семейства буньявирусов^{1,2} [2]. На основе молекулярно-генетических исследований было установлено, что вирус *Хасан*, являясь представителем вирусов группы *Кайсоди*, отнесен к роду *Phlebovirus*, семейство *Bunyaviridae* [3].

В дальнейших исследованиях наше внимание было нацелено на изоляцию и изучение возбудителей, играющих роль в региональной патологии человека.

Вирус клещевого энцефалита (дальневосточный субтип). Еще в 1937 г. Л.А. Зильбер [1] понимал, что главным доказательством верификации случаев неизвестного заболевания является выделение возбудителя. На основании данных об особенностях антигенной характеристики вирус КЭ (ВКЭ) был определен как основной представитель серологической группы вирусов комплекса КЭ, куда вошли 12 антигенно похожих вирусов [4]. А в 1990 г. А.Г. Плетнев с соавторами первыми описали полногеномную последовательность прототипного штамма *Софьин ВКЭ* [5].

Нами было показано, что комплексное изучение биологической характеристики с расшифровкой полногеномной нуклеотидной

последовательности 50 штаммов ВКЭ, вызвавших инаппарантную, лихорадочную и очаговые формы инфекции у пациентов, способно выявить особенности их вирулентных свойств [6].

Установлено, что независимо от тяжести заболевания все штаммы принадлежат к I дальневосточному субтипу ВКЭ [7]. При этом большая часть штаммов, вызывающих инаппарантное течение инфекции, формирует отдельный I кластер вместе со штаммом *Oshima 5-10* (Япония). Два других кластера с прототипными штаммами — дальневосточным *Soffin* (кластер II) и северокайским — *Senzhang* (кластер III) — сформированы в основном представителями штаммов, вызывающих манифестные формы КЭ. Некоторые другие штаммы, вызывающие лихорадочную форму заболевания, находятся в кластере I или в кластере II.

Полученные комплексные данные исследования значительного числа штаммов ВКЭ, охарактеризованных и зарегистрированных в GenBank, явились основой для проведения многими исследователями сравнительного анализа различий многочисленных штаммов ВКЭ, выделенных на всей эндемичной территории Евразийского континента [8–11].

Сравнительное изучение биологической и молекулярно-генетической характеристик 10 штаммов ВКЭ, изолированных до 1960 г. и находившихся длительное время (более 65 лет) в лиофилизированном состоянии, показало, что все они принадлежат также к дальневосточному субтипу ВКЭ [12]. В кластер *Софьин*-подобных штаммов вошли представители, вызвавшие не только манифестные формы КЭ, но и штаммы, изолированные из клещей. В кластер *Oshima*-подобных штаммов вошли представители с разной биологической характеристикой. Штамм *Oshima 5-10* и ему подобные штаммы были изолированы в Японии из различных сочленов (собаки, клещи, грызуны) природного очага на о. Хоккайдо [13–16], где в 1993 г. был зарегистрирован случай менингоэнцефалита КЭ, закончившийся выздоровлением. Штаммы *Oshima* были охарактеризованы японскими исследователями [17–18] как типичные представители дальневосточного субтипа ВКЭ. Однако в 2016–2017 гг. были зарегистрированы еще 3 новых случая КЭ, два из которых закончились летальным исходом [19], что свидетельствовало о повышении активности действующего природного очага КЭ на северных территориях Японии — острове Хоккайдо. Эти данные помогают понять, почему в кластер *Oshima*-подобных штаммов, состоящих в основном из непатогенных для человека штаммов, вошли некоторые представители, выделенные на Дальнем Востоке от больных с манифестными формами инфекции.

Получены данные, свидетельствующие, что штамм *Primorye-512*, изолированный из мозга лесной мыши *A. peninsulae*, на филогенетическом древе расположился рядом со штаммом *Senzhang*. Этот штамм был изолирован в 1953 г. из мозга умершего пациента в Китае [20].

¹ Леонова Г.Н. Вирусы, выделенные из клещей в Приморском крае. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, М., 1976.

² Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Ред.: академик РАН Д.К. Львов. М.: МИА, 2013. 1200 с.

Результаты последних лет убедили нас в том, что северокайтайские штаммы объединяются в самостоятельный кластер ВКЭ дальневосточного субтипа [20]. Сюда же вошли и некоторые выделенные и изученные нами региональные штаммы ВКЭ [7, 21].

Полученные результаты изучения популяции ВКЭ за 80-летний период указывают на то, что эволюция вируса совершилась в более ранний период с разделением дальневосточной популяции вируса на кластеры *Soffin*-, *Oshima*- и *Senzhang*-подобные штаммов, у которых произошли изменения молекулярно-генетической структуры, характеризующие их различия. Существование штаммов, принадлежащих к разным кластерам дальневосточной популяции ВКЭ, ранее не учитывалось при верификации случаев КЭ, что приводило к гиподиагностике и завышению показателей летальности на Дальнем Востоке [22].

История КЭ связана с изучением штамма *Софьин*, впервые выделенного из мозга умершего от КЭ больного в Приморском крае [1]. Штамм ВКЭ с этим названием имеется почти во всех вирусологических лабораториях России и за рубежом. К настоящему времени появилось много публикаций, претендующих на истинность характеристики штамма *Софьин*, используемого в разных вирусологических лабораториях [5, 13, 18, 23]. В наших исследованиях штамм *Софьин*, переданный Е.Н. Левкович в 1953 г. в ВНИИЭМ (Владивосток) и условно названный нами *Софьин-1953*, показал высокий патогенный потенциал, несмотря на лиофилизацию и длительный период хранения, что можно связать с проведенными до 1953 г. многочисленными пассажами штаммов, приведшими к ликвидации минорных вариантов. Так, только в 1938 г. для стабильной характеристики штамма *Софьин* Е.Н. Левкович провела около 50 пассажей на белых мышах [24]. Несмотря на лиофилизацию и длительность хранения, степень нейровирулентности и нейроиновзависности штамма *Софьин-1953* не изменилась, что представляется нам важным свойством в характеристике возбудителя [12]. Еще более убедительные результаты получены при полногеномном секвенировании штамма *Soffin-1953*, который по молекулярно-генетической характеристике оказался близким штаммам *Soffin-Chumakov* и *Soffin-KSY*. Другие представители *Софьин*-подобных штаммов (*Soffin-HO*, *Soffin-PYB* и *Soffin(Vector)*) отличались по молекулярно-генетической структуре от своего прародителя штамма *Софьин*. Они заняли другие позиции на филогенетическом древе, что не позволило отнести их к группе штаммов, прототипных штамму *Софьин*. Более того, согласно последовательности белка Е, штамм *Soffin-HO* оказался идентичным штамму *Khabarovsk-Obor-4*, впервые выделенному в 1937 г. сотрудниками северного отряда в Хабаровском крае [24].

На основании полученных результатов показано, что близкие по молекулярно-генетической структуре штаммы *Soffin-1953*, *Soffin-Chumakov* и *Soffin-KSY* и, вероятно, *Soffin-CDC* явились типичными прототипными представителями ВКЭ дальневосточного субтипа, которые могут

быть использованы как референсные штаммы не только для сравнительного изучения популяции ВКЭ, но и для получения надежных вакцинных препаратов против КЭ.

Вирус Повассан. Вирус *Повассан* (POWV), принадлежащий к семейству *Flaviviridae* (*Flavivirus*), впервые был выделен из мозга ребенка, погибшего от энцефалита в 1958 г. в г. Повассан (Канада) [25]. В период 1960–1970 гг. вирус POWV неоднократно был изолирован из клещей и крови мелких млекопитающих в различных канадских провинциях.

К числу вирусных клещевых инфекций Северной Америки следует причислить также изоляцию вируса оленей клеща *Deer tick virus* (DTV) из клещей *Ixodes dammini* [26]. Было показано, что вирусы POWV и DTV разделяются на две родословные линии с прототипами — POWV и DTV [27, 28]. Различия в нуклеотидной последовательности белка оболочки между двумя прототипами POWV могут достигать 15 %, в то время как последовательности аминокислот более консервативны [28]. На основании серологической, аминокислотной идентификации, а также нейроиновзависности на мышах D. Beasley and coauthors [29] предположили, что DTV может классифицироваться как генотип вируса POW.

На Евразийском континенте POWV впервые был выделен нами в 1972 г. из клещей *Haemaphysalis longicornis*, собранных с растительности на территории Хасанского района Приморского края [30, 31]. Мы провели широкие исследования по выделению POWV в первую очередь из иксодовых клещей, обитающих в разных биотопах различных типов растительных поясов Приморского края. Источниками изоляции этого вируса были в основном дополнительные переносчики ВКЭ с низким лоймопотенциалом для POWV, такие как *D. silvarum* (0,9 %), *H. concinna* (0,2 %), *H. japonica* (0,4 %), *H. longicornis* (0,08 %), а также в единичном случае — *I. persulcatus*.

Судя по редкости выделения штаммов POWV, можно было сделать предположение о низкой степени активности эпидемического потенциала этой инфекции в природных очагах. Случаи их изоляции, как правило, приходились на годы повышенной активности ВКЭ, обусловившей подъемы заболеваемости КЭ в Приморском крае (1972, 1975, 1978–1979, 1986 годы). Всего нами было изолировано 8 штаммов POWV, в том числе 4 штамма от человека. В 1978 году из сгустка крови, взятой у больной на 2-е сутки после присасывания клеща на о. Русском, был изолирован штамм *Primorye-555* [31]. В мае 1979 года из мозга умершего пациента с тяжелой формой менингоэнцефалита, который многократно подвергался присасываниям клещей в Дальнереченском районе, изолирован штамм *Lubitovka-1979*. Новый штамм *Partizansk-2006* был выделен в 2006 г. из образца крови человека с присасыванием клеща.

Полногеномная нуклеотидная последовательность была определена для штаммов POWV *Spassk-9*, *Nadezdinsk-1991* и *Partizansk-2006*, а также 5 фрагментов геномов других штаммов, изолированных в период 1972–1979 гг. на территории Приморского края [32]. Идентичность

последовательностей нуклеотида между канадскими и российскими штаммами POWV была высокой (99,8 %). Филогенетический анализ на основе полногеномной характеристики штаммов *Spassk-9*, *Nadezdinsk-1991* и *Partizansk-2006*, а также характеристики 5 фрагментов других штаммов POWV свидетельствовали о том, что все они относятся к генотипу I POWV.

По поводу причин обнаруженных нами случаев необычной передачи штаммов POWV генотипа I между дальневосточным регионом России и дальневосточным регионом Канады были высказаны следующие гипотетические предположения: а) перемещение различных видов птиц в природе; б) массивная транспортировка военных грузов и войск в течение мировых войн; в) доставка в дальневосточные регионы России таких животных, как ондатра и американская норка, с Американского континента после Второй мировой войны; г) обычная перевозка груза морским транспортом. Описанная сходная для человека патогенность российских и американских штаммов POWV [25, 31, 33] указывает на то, что POWV имеет теперь местное значение для Дальнего Востока России.

Таким образом, впервые на Евразийском континенте нами обнаружены очаги ранее неизвестной здесь вирусной инфекции. Дано теоретическое обоснование низкого лоймопотенциала POWV в природных очагах Приморского края. Однако, обладая различной степенью вирулентности, POWV способен вызывать как бессимптомные формы, так и тяжелые поражения головного мозга с летальным исходом. С учетом комплексной характеристики патогенных свойств штамма П-40 POWV для обезьян можно сделать утверждение о высоком нейротропизме этого вируса, вызывающего развитие менингоэнцефаломиелита, и энцефалитогенной потенции этого вируса для человека и о его значении в инфекционной патологии человека³.

Вирус Шотландского энцефаломиелита овец (*Louping ill*). В середине XX века внимание исследователей привлек другой представитель комплекса клещевого энцефалита — вирус *Negishi*, выделенный в 1948 году в Токио от больного с симптомами, похожими на японский энцефалит [34], и определенный как самостоятельный представитель группы вирусов комплекса клещевого энцефалита [4]. В то же время этот вирус продемонстрировал здесь близкую одностороннюю антигенную связь с *Louping ill* (LIV). И только сравнительное молекулярно-генетическое изучение вируса *Negishi* и вируса LIV позволило установить филогенетическую близость этих представителей комплекса клещевого энцефалита [35].

Нами впервые дано сравнительное описание трех штаммов *Primorye-155-77*, *Primorye-20-79* и *Primorye-185-91* вируса *Louping ill* [36], выделенных на территории Приморского края России. Клещи, зараженные штаммами *Primorye-155-77* и *Primorye-20-79*, были обнаружены в Спасском районе (низменная равнинная территория,

примыкающая к западному склону Сихотэ-Алиньских гор), а штаммом *Primorye-185-91* — в пригородной лесной зоне Владивостока.

По биологическим свойствам эти штаммы были сходны между собой, т. к. обладали низкой степенью нейроинвазивности для белых мышей. По данным Л.М. Сомовой с соавторами³, особый тип поражения нейронов у зараженных вирусом обезьян свидетельствует о своеобразном взаимодействии вируса и клетки, о выраженных нейротропных свойствах вируса Шотландского энцефаломиелита овец (ШЭО).

Молекулярно-генетическое сравнение 5'фрагментов геномов описанных трех штаммов (*Primorye-20-79*, *Primorye-155-77* и *Primorye-185-91*) также показало, что они близки, обнаруженные замены не существенны и штаммы имеют одного предка со штаммом *Negishi*. В литературе известно описание полных геномов только двух штаммов LIV (369/T2 LIV и *Penrith*). Геном штамма *Penrith* длиной 10,875 нуклеотидов имел 95,6%-ю идентичность с геномом штамма 369/T2, несмотря на разное время изоляции, разных хозяев и разную пассажную историю. Полный геном штамма *Primorye-185-91* был сравнен с двумя ранее опубликованными полными геномами LIV. Гомология штамма *Primorye-185-91* со штаммом LIV 369/T2 составила 97,57 %, а со штаммом *Penrith* она была выше — 98,36 %.

Разница во времени выделения этих двух штаммов (369/T2; *Penrith*) LIV и штамма *Negishi* составляет 46 лет и 43 года соответственно, что позволяет оценить изменчивость этого возбудителя, циркулирующего в различных экологических условиях, через почти равные промежутки после обнаружения их предковых форм. Случаи изоляции вируса *Negishi* в Японии, а также выявление очага циркуляции LIV на территории Приморья, вероятно, можно отнести к одному периоду (до 1950 года). В это время происходила активная миграция репатрированных солдат, которые, предположительно, могли быть инфицированы вирусом *Negishi* на территории Маньчжурии (сопредельная территория России и Китая) [37]. Скорости эволюции штаммов LIV на Британских островах и на территории Дальнего Востока существенно не различаются.

После единственного случая изоляции вируса *Negishi* от больного человека японские исследователи неоднократно и безуспешно пытались доказать циркуляцию этого вируса в природных очагах на территории островов Японии. Но такие поиски привели к открытию на территории о. Хоккайдо не вируса *Negishi*, а другого родственного вируса клещевого энцефалита [14–16]. Предполагая, что занос вируса *Повассан* мог произойти завезенными сельскохозяйственными животными в годы Первой и Второй мировых войн [32], мы не исключили такую же возможность заноса LIV как в Японию, так и на территорию Приморского края. *Negishi*-подобные штаммы представлены одним субтипом вируса *Louping ill* — *British subtype* (LIV-Brit), что указывает

³ Сомова Л.М., Фролова М.П., Погодина В.В., Леонова Г.Н. Патология нейроинфекций, вызываемых вирусами комплекса клещевого энцефалита / Под редакцией А.А.Ишмухаметова. Москва Синтерия 2018. doi: 10.26100/P9NM-5H50.

на занос вируса в дальневосточный регион из единого природного очага.

Лиссавирус. Лиссавирусы являются представителями рода *Lissavirus*, принадлежащего к семейству *Rhabdoviridae*. Род *Lissavirus* включает 7 генотипов. К 1-му генотипу относят вирус классического бешенства (*Rabies*), широко распространенный на всех континентах земного шара. В Центральной и Южной Африке циркулируют вирусы 2-го генотипа (*Lagos bat virus*), выделенные от плотоядных летучих мышей, собак и кошек. Патогенность этих вирусов для человека пока неизвестна. Здесь же от землероек, человека, собак и кошек выделен *Mokola virus* — представитель 3-го генотипа. В Южной Африке и Зимбабве от человека, укушенного летучей мышью, а также от летучих мышей выделен *Duvenhage virus* — представитель 4-го генотипа. В странах Европы и в европейской части России циркулируют лиссавирусы европейских летучих мышей 1-го и 2-го субтипов (EBLV-1 и EBLV-2), относящиеся к 5-му и 6-му генотипам, которые изолированы от летучих мышей и от людей, укушенных ими. Лиссавирус австралийских летучих мышей (*ABLV*), относящийся к 7-му генотипу, также был изолирован от людей. Недавно были открыты 4 новых лиссавируса (*Араван*, *Худжанд*, *Иркут* и западно-кавказский вирус летучих мышей), которые изолированы только от летучих мышей и были идентифицированы как лиссавирус европейских летучих мышей EBLV-2 [38–40].

Известно, что риск заражения людей вирусом летучих мышей невелик — с 1977 года в Европе описано всего 4 летальных случаев. О двух случаях водобоязни людей, вызванных вирусом европейских летучих мышей типа EBLV-2, сообщали в Финляндии и Шотландии [41]. О подтвержденных случаях бешенства после укуса летучей мыши сообщали на Украине и в России [40]. Они были связаны с лиссавирусом европейских летучих мышей типа 1 (EBLV-1). Кроме того, в 2002 году стал известен также случай лиссавирусной инфекции человека в Китае [42].

Проведенное нами комплексное изучение летального случая пациентки позволило впервые выявить клинический случай лиссавирусной инфекции на азиатской территории России в Приморском крае [46]. Больная Ж., 20 лет, постоянно проживала в с. Озёрное Яковлевского района Приморского края, 10.09.2007 заболела остро. В начале августа при случайном нападении летучей мыши произошло оцарапывание нижней губы девушки с появлением капельки крови, рана зажила быстро. 10.09.2007 у больной после резкого переохлаждения повысилась температура тела до 38 °С, появились интенсивная головная боль, неоднократная рвота, диплопия, дрожание головы и рук. Поставлен диагноз: инфекционный (вирусный) менингоэнцефалит неясного генеза, острая стадия, тяжелое течение, глубокий вялый парез, бульбарный синдром. На 11-й день заболевания наступил летальный исход. Из кусочков головного мозга, взятых посмертно при вскрытии трупа, был выделен вирус на модели белых мышей двухсуточного возраста.

Анализ молекулярной структуры штамма *Ozernoe* с другими лиссавирусами показал, что по фрагменту консервативного 3'-конца генома он наиболее близок к штамму *Irkut* вируса бешенства летучих мышей и достигает гомологии с ним до 95 %. Существенно меньшее сходство нуклеотидной последовательности этого фрагмента имеется с EBLV-1 (от 77 до 76 % идентичности) и еще меньшее — с EBLV-2, *Duvenhage virus* и *Rabies virus*. Полноразмерный ген N (в GenBank № FJ905105) гомологичен на 93 % соответствующему гену штамма *Irkut*; существенно меньшая гомология отмечена к другим генотипам лиссавирусов: EBLV-1 — 79 %, *Duvenhage* — 78 %, EBLV-2 — 77 %, *Khujand* — 77 %, *Rabies* — 76 %, *Avaran* — 76 %, *ABLV* — 76 %, *Lagos* — 75 %, *West Caucasian* — 73 % и *Mokola* — 72 %. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генов нуклеопротеина показал, что штаммы *Irkut* и *Ozernoe* находятся на одной ветви и имеют единого предка.

Заключение. Выделение нескольких вирусов комплекса КЭ, пикорнавируса, вируса из семейства *Bunyaviridae*, а также высокопатогенного лиссавируса свидетельствует о том, что такой вирусологический надзор актуален и его следует продолжать.

Выводы

1. За 80-летний период научной деятельности лаборатории клещевого энцефалита института к числу достижений следует отнести выделение на территории Приморского края нескольких сотен штаммов, принадлежащих к вирусам комплекса клещевого энцефалита, изучение их биологической, антигенной и молекулярно-генетической характеристик.

2. Наиболее полное представление о дальневосточной популяции ВКЭ получено в последние десять лет на основе полногеномного секвенирования 50 штаммов ВКЭ, изолированных от пациентов с разными клиническими проявлениями инфекции — от очаговых до инapparантных форм, а также исходов клещей. Все штаммы образовали один дальневосточный субтип ВКЭ с тремя кластерами (*Oshima*-, *Sofin*-, *Senzhang*).

3. Дана характеристика впервые выделенных на территории Приморского края 8 штаммов вируса *Повассан*. Филогенетический анализ на основе полногеномной характеристики штаммов *Spassk-9*, *Nadezdinsk-1991* и *Partizansk-2006*, а также характеристики 5 фрагментов других штаммов вируса POW свидетельствовал о том, что все они относятся к генотипу I вируса Повассан.

4. Впервые дано сравнительное описание трех штаммов *Primorye-155-77*, *Primorye-20-79* и *Primorye-185-91* вируса *Louping ill*, выделенных на территории Приморского края России.

5. На основании относительно редких случаев выделения штаммов вирусов *Повассан* и *Louping ill*, можно сделать предположение о низкой степени активности эпидемического потенциала этих возбудителей в природных очагах инфекций Приморского края.

6. Комплексное изучение выделенного штамма *Ozernoe* при летальном исходе пациентки позволило впервые идентифицировать клинический

случай лиссавирусной инфекции на азиатской территории России в Приморском крае, который был отнесен к возбудителем рода *Lissavirus*, семейство *Rhabdoviridae*. Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генов нуклеопротеина показал, что штаммы *Irkut* и *Ozernoe* генетически близки и имеют единого предка.

Информация о вкладе авторов: Леонова Г.Н. — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Кондратов И.Г. — получение данных для анализа; Беликов С.И. — анализ полученных данных.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки, никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

(пп. 4–21, 23, 25–29, 32–43 см. References)

1. Зильбер Л.А. Весенний (весенне-летний) эпидемический клещевой энцефалит // Архив биологических наук. 1939. № 32 (56). С. 9–37.
2. Щелканов М.Ю., Громашевский В.Л., Львов Д.К. Роль эколого-вирусологического районирования в прогнозировании влияния климатических изменений на ареалы арбовирусов // Вестник РАМН. 2006. № 2. С. 22–24.
3. Альховский С.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Щетинин А.М., Дерябин П.Г., Самохвалов Е.И. и др. Таксономия вируса Хасан (Khasan, KHAV) — нового вируса рода *Phlebovirus* (сем. *Bunyaviridae*), изолированного из клещей *Haemaphysalis longicornis* (Neumann, 1901) в Приморском крае (Россия) // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58. № 5. С. 15–18.
22. Леонова Г.Н. Динамика эпидемической ситуации по клещевому энцефалиту на Дальнем Востоке // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2015. Т. 14 № 3 (82). С. 17–22.
24. Левкович Е.Н., Шубладзе А.К., Чумаков М.П. и др. Этиология весенне-летнего эпидемического энцефалита // Архив биологических наук. 1938; 52. № 1. С. 164–183.
30. Львов Д.К., Леонова Г.Н., Громашевский В.Л., Беликова Н.П., Березина Л.К. Изоляция вируса Повассан из клещей *Haemaphysalis neumannii* Dönitz, 1905, в Приморском крае // Вопросы вирусологии. 1974. № 5. С. 538–541.
31. Леонова Г.Н., Исачкова Л.М., Баранов Н.И., Кругляк С.П. Изучение роли Повассан в этиологической структуре клещевого энцефалита в Приморском крае // Вопросы вирусологии. 1980. № 2. С. 173–176.
1. Zilber LA. [Spring (spring-summer) endemic tick-borne encephalitis.] *Arkhir Biologicheskikh Nauk*. 1939;(32(56):9–37. (In Russian).
2. Shchelkanov MYu, Gromashevsky VL, Lvov DK. The role of ecovirological zoning in prediction of the influence of climatic changes on arbovirus habitats. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2006;(2):22–24. (In Russian).
3. Alkhovsky SV, Lvov DK, Shchelkanov MYu, et al. The taxonomy of the Khasan virus (KHAV), a new representative of *Phlebovirus* genera (*Bunyaviridae*), isolated from the ticks *Haemaphysalis longicornis* (Neumann, 1901) in the Maritime territory (Russia). *Voprosy Virusologii*. 2013;58(5):15–18. (In Russian).
4. Calisher CH, Karabatsos N, Dalrymple JM, et al. Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J Gen Virol*. 1989;70 (Pt 1):37–43. doi: 10.1099/0022-1317-70-1-37
5. Pletnev AG, Yamshchikov VF, Blinov VM. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick-borne encephalitis virus. *Virology*. 1990;174(1):250–63. doi: 10.1016/0042-6822(90)90073-z
6. Leonova GN, Belikov SI, Kondratov IG, Takashima I. Comprehensive assessment of the genetics and virulence of tick-borne encephalitis virus strains isolated from patients with inapparent and clinical forms of the infection in the Russian Far East. *Virology*. 2013;443(1):89–98. doi: 10.1016/j.virol.2013.04.029
7. Belikov SI, Kondratov IG, Potapova UV, Leonova GN. The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. *PLoS One*. 2014;9(4):e94946. doi: 10.1371/journal.pone.0094946
8. Bertrand Y, Töpel M, Elväng A, Melik W, Johansson M. First dating of a recombination event in mammalian tick-borne flaviviruses. *PLoS One*. 2012;7(2):e31981. doi: 10.1371/journal.pone.0031981
9. Norberg P, Roth A, Bergström T. Genetic recombination of tick-borne flaviviruses among wild-type strains. *Virology*. 2013;440(2):105–116. doi: 10.1016/j.virol.2013.02.017
10. Bertrand YJK, Johansson M, Norberg P. Revisiting recombination signal in the tick-borne encephalitis virus: A simulation approach. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164435. doi: 10.1371/journal.pone.0164435
11. Vorovitch MF, Kozlovskaya LI, Romanova LIu, Chernokhaeva LL, Ishmukhametov AA, Karganova GG. Genetic description of a tick-borne encephalitis virus strain Sofjin with the longest history as a vaccine strain. *Springerplus*. 2015;4:761. doi: 10.1186/s40064-015-1561-y
12. Leonova GN, Belikov SI, Kondratov IG. Characteristics of far eastern strains of tick-borne encephalitis virus. *Arch Virol*. 2017;162(8):2211–2218. doi: 10.1007/s00705-017-3309-1
13. Chiba N, Iwasaki T, Mizutani T, Kariwa H, Kurata T, Takashima I. Pathogenicity of tick-borne encephalitis virus isolated in Hokkaido, Japan in mouse model. *Vaccine*. 1999;17(7-8):779–87. doi: 10.1016/s0264-410x(98)00262-x
14. Takashima I, Morita K, Chiba M, et al. A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the virus. *J Clin Microbiol*. 1997;35(8):1943–7. doi: 10.1128/JCM.35.8.1943-1947.1997
15. Takeda T, Ito T, Chiba M, Takahashi K, Niioka T, Takashima I. Isolation of tick-borne encephalitis virus from *Ixodes ovatus* (Acari: Ixodidae) in Japan. *J Med Entomol*. 1998;35(3):227–31. doi: 10.1093/jmedent/35.3.227
16. Takeda T, Ito T, Osada M, Takahashi K, Takashima I. Isolation of tick-borne encephalitis virus from wild rodents and seroepizootologic survey in Hokkaido, Japan. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60(2):287–91. doi: 10.4269/ajtmh.1999.60.287
17. Goto A, Hayasaka D, Yoshii D, Mizutani T, Kariwa H, Takashima I. Genetic and biological comparison of tick-borne encephalitis viruses from Hokkaido and far-eastern Russia. *Jpn J Vet Res*. 2002;49(4):297–307.
18. Hayasaka D, Suzuki Y, Kariwa H, et al. Phylogenetic and virulence analysis of tick-borne encephalitis viruses from Japan and far-Eastern Russia. *J Gen Virol*. 1999;80(Pt 12):3127–35. doi: 10.1099/0022-1317-80-12-3127
19. Yoshii K, Song JY, Park SB, Yang J, Schmitt HJ. Tick-borne encephalitis in Japan, Republic of Korea and China. *Emerg Microbes Infect*. 2017;6(9):e82. doi: 10.1038/emi.2017.69
20. Zhang Y, Si BY, Liu BH, et al. Complete genomic characterization of two tick-borne encephalitis viruses isolated from China. *Virus Res*. 2012;167(2):310–3. doi: 10.1016/j.virusres.2012.05.015
21. Ternovoi VA, Protopopova EV, Chaurov EV, et al. Novel variant of tick-borne encephalitis virus, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(10):1574–8. doi: 10.3201/eid1310.070158
22. Leonova GN. The dynamics of the epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the Far East.

- Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2015;14(3(82)):17–22. (In Russian).
23. Kovalev SY, Mukhacheva TA, Kokorev VS, Belyaeva IV. Tick-borne encephalitis virus: reference strain Sofjin and problem of its authenticity. *Virus Genes*. 2012;44(2):217–24. doi: 10.1007/s11262-011-0690-9
 24. Levkovich EN, Shubladze AK, Chumakov MP, Soloviev VD. [Etiology of the spring-summer endemic encephalitis.] *Arkhiv Biologicheskikh Nauk*. 1938;52(1):164–183. (In Russian).
 25. McLean DM, Donohue WL. Powassan virus: isolation of virus from a fatal case of encephalitis. *Can Med Assoc J*. 1959;80(9):708–11.
 26. Telford 3rd SR, Armstrong PM, Katavolos P, et al. A new tick-borne encephalitis-like virus infecting New England deer ticks, *Ixodes dammini*. *Emerg Infect Dis*. 1997;3(2):165–70. doi: 10.3201/eid0302.970209
 27. Kuno G, Artsob H, Karabatsos N, Tsuchiya KR, Chang GJ. Genomic sequencing of deer tick virus and phylogeny of Powassan-related viruses of North America. *Am J Trop Med Hyg*. 2001;65(5):671–6. doi: 10.4269/ajtmh.2001.65.671
 28. Ebel GD, Spielman A, Telford SR. Phylogeny of North American Powassan virus. *J Gen Virol*. 2001;82(Pt 7):1657–1665. doi: 10.1099/0022-1317-82-7-1657
 29. Beasley DW, Suderman MT, Holbrook MR, Barrett AD. Nucleotide sequencing and serological evidence that the recently recognized deer tick is a genotype of Powassan virus. *Virus Res*. 2001;79(1-2):81–89. doi: 10.1016/s0168-1702(01)00330-6
 30. Lvov DK, Leonova GN, Gromashevskiy VL, Belikova NP, Berezina LK. [Isolation of the Powassan virus from *Haemaphysalis neumanni* Dönitz ticks, 1905, in the Primorsky Krai.] *Voprosy Virusologii*. 1974;19(5):538–41. (In Russian).
 31. Leonova GN, Isachkova LM, Baranov NI, Kruglyak SP. [The study of the role of Powassan in the etiological structure of tick-borne encephalitis in the Primorsky Krai.] *Voprosy Virusologii*. 1980;(2):173–176. (In Russian).
 32. Leonova GN, Kondratov IG, Ternovoi VA, et al. Characterization of Powassan viruses from Far Eastern Russia. *Arch Virol*. 2009;154(5):811–20. doi: 10.1007/s00705-009-0376-y
 33. Gholam BI, Puksa I, Provias JP. Powassan encephalitis: a case report with neuropathology and literature review. *CMAJ*. 1999;161(11):1419–22.
 34. Ando K, Kuratsuka S, Arima S, Hironaka N, Honda Y, Ishii K. Studies on the viruses isolated during epidemic of Japanese B encephalitis in 1948 in Tokyo area. *Kitasato Arch Exp Med*. 1952;24(3-4):429–41.
 35. Venugopal K, Buckley A, Reid HW, Gould EA. Nucleotide sequence of the envelope glycoprotein of Negishi virus shows very close homology to louping ill virus. *Virology*. 1992;190(1):515–21. doi: 10.1016/0042-6822(92)91245-p
 36. Leonova GN, Kondratov IG, Maystrovskaya OS, Takashima I, Belikov SI. Louping ill virus (LIV) in the Far East. *Arch Virol*. 2015;160(3):663–73. doi: 10.1007/s00705-014-2310-1
 37. Ogawa M, Okubo H, Tsuji Y, Yasui N, Someda K. Chronic progressive encephalitis occurring 13 years after Russian spring-summer encephalitis. *J Neurol Sci*. 1973;19(3):363–73. doi: 10.1016/0022-510x(73)90100-7
 38. Botvinkin AD, Selnikova OP, Antonova LA, Moiseeva AB, Nesterenko EY, Gromashevsky LV. Human rabies case caused from a bat bite in Ukraine. *Rab Bull Eur*. 2005;29(3):5–7.
 39. Kuzmin IV, Hughes GJ, Botvinkin AD, Orciari LA, Rupprecht CE. Phylogenetic relationships of Irkut and West Caucasian bat viruses within the *Lyssavirus* genus and suggested quantitative criteria based on the N gene sequence for *lyssavirus* genotype definition. *Virus Res*. 2005;111(1):28–43. doi: 10.1016/j.virusres.2005.03.008
 40. Kuzmin IV, Wu X, Tordo N, Rupprecht CE. Complete genomes of Aravan, Khujand, Irkut and West Caucasian bat viruses, with special attention to the polymerase gene and non-coding regions. *Virus Res*. 2008;136(1-2):81–90. doi: 10.1016/j.virusres.2008.04.021
 41. Fooks AR, McElhinney LM, Pounder DJ, et al. Case report: isolation of a European bad *lyssavirus* type 2a from a fatal human case of rabies encephalitis. *J Med Virol*. 2003;71(2):281–9. doi: 10.1002/jmv.10481
 42. Tang X, Luo M, Zhang S, Fooks AR, Hu R, Tu C. Pivotal role of dogs in rabies transmission, China. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(12):1970–2. doi: 10.3201/eid1112.050271
 43. Leonova GN, Belikov SI, Kondratov IG, et al. A fatal case of bat *lyssavirus* infection in Prymorye Territory of the Russian Far East. *Rab Bull Eur*. 2009;33(4):5–8.



© Компанец Г.Г., Иунихина О.В., 2021

УДК 578.4+578.82/83+616.91

К истории открытия и изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом

Г.Г. Компанец, О.В. Иунихина

ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора,
ул. Сельская, д. 1, г. Владивосток, 690087, Российская Федерация

Резюме: *Введение.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – это вирусная природно-очаговая инфекция, которая в настоящее время актуальна для многих стран мира и занимает одно из ведущих мест среди зоонозных вирусных инфекций в Российской Федерации. *Цель:* представить этапы открытия и изучения ГЛПС – от регистрации военными врачами первых клинических случаев заболевания на востоке нашей страны до современного уровня исследований. *Материалы и методы.* Была проанализирована научная литература, посвященная открытию ГЛПС и дальнейшему изучению этого природно-очагового заболевания. *Результаты.* В Российской Федерации открытие многих, актуальных и в настоящее время, природно-очаговых инфекций совпало с началом бурного освоения и развития Дальнего Востока в 1930-х годах. Многолетние исследования советских и зарубежных ученых привели к систематизации знаний о вирусной этиологии, клинической картине, патофизиологии и патоморфологии геморрагического нефрозонефрита, а также к изоляции возбудителя ГЛПС – вируса Хантаан (Lee H.W., 1978). Всемирно известные отечественные вирусологи А.А. Смородинцев и М.П. Чумаков, дальневосточные ученые, врачи, сотрудники Роспотребнадзора внесли существенный вклад в изучение этиологии, терминологической состоятельности, эпидемиологии и эпизоотологии ГЛПС. *Заключение.* В настоящее время изучение различных аспектов хантавирусных инфекций является одним из научных направлений деятельности ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора: продолжаются исследования по раскрытию механизмов функционирования природных очагов ортохантавирусов на разных фазах популяционных циклов их основных носителей и в разных ландшафтных зонах российского Дальнего Востока, ведется постоянный поиск новых видов ортохантавирусов и их природных резервуаров, новых биологически активных веществ природного и синтетического происхождения, обладающих противовирусным действием в отношении ортохантавирусов.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, геморрагический нефрозонефрит, история, открытие, изучение.

Для цитирования: Компанец Г.Г., Иунихина О.В. К истории открытия и изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 5 (338). С. 33–38. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-33-38>

Информация об авторах:

✉ **Компанец** Галина Геннадиевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории экспериментальной вирусологии; e-mail: galkom@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7315-6119>.

Иунихина Ольга Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории экспериментальной вирусологии; e-mail olga_iun@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6723-582X>.

To the History of the Discovery and Research into Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome

G.G. Kompanets, O.V. Iunikhina

Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
1 Selskaya Street, Vladivostok, 690087, Russian Federation

Summary. *Background:* Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) is a viral, natural focal infection that is currently relevant for many countries of the world and ranks high among zoonotic viral infections in the Russian Federation. The *purpose* of our work was to present the main stages of the discovery and study of HFRS: from registration of the first clinical cases of the disease by military doctors in the east of our country to the current level of research. *Materials and methods:* We analyzed scientific literature devoted to the discovery of HFRS and further studies of this natural focal disease. *Results:* The discovery of many natural focal infections that are still relevant today in the Russian Federation coincided with the beginning of the rapid exploration and development of the Far East in the 1930s. Long-term studies of Soviet and foreign scientists helped systematize knowledge about viral etiology, clinical picture, pathophysiology, and pathomorphology of hemorrhagic nephrosonephritis and isolate the Hantaan virus, the etiological agent of HFRS (Lee HW, 1978). World famous Soviet virologists A.A. Smorodintsev and M.P. Chumakov, local scientists, doctors, and employees of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing made a significant contribution to the research into etiology, terminological consistency, epidemiology, and epizootology of HFRS. *Conclusion:* At present, the study of various aspects of hantavirus infections is one of the main tasks of the Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somov. The research continues to establish the mechanisms of functioning of the natural foci of orthohantaviruses at different phases of the population cycles of their main carriers and in different landscape zones of the Russian Far East. A search for new species of orthohantaviruses, their natural reservoirs, and novel antiviral biologically active substances of natural and synthetic origin against orthohantaviruses is going on.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, hemorrhagic nephrosonephritis, history, discovery, study.

For citation: Kompanets GG, Iunikhina OV. To the history of the discovery and research into hemorrhagic fever with renal syndrome. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (5(338)):33–38. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-33-38>

Author information:

✉ **Galina G. Kompanets**, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Experimental Virology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор); e-mail: galkom@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7315-6119>.

Olga V. Iunikhina, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Experimental Virology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail olga_iun@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6723-582X>.

Введение. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острая вирусная инфекция людей, принадлежащая к группе природно-очаговых заболеваний. Основным природным резервуаром хантавирусов (Bunyavirales: Hantaviridae, *Orthohantavirus*) — возбудителей ГЛПС — являются мелкие млекопитающие (Mammalia), преимущественно грызуны (Rodentia) из семейств Muridae и Cricetidae, широко распространенные по всей территории Евразии¹ [1, 2]. Известны ортохантавирусы, изолированные от рукокрылых (Chiroptera) [3] и насекомых (Eulipotyphla) [1]. Основным путем передачи ортохантавирусов — воздушно-пылевой: вдыхание пылевых частиц с адсорбированными выделениями хронически инфицированных бессимптомных хозяев [1, 2, 4].

За миллионы лет эволюции ортохантавирусы адаптировались к сосуществованию со своими основными хозяевами. Однако у случайных хозяев (например, людей) эти вирусы могут вызывать заболевания с характерной клинической картиной, описанной еще в древних китайских манускриптах, датированных 960 г. [4]. Есть мнение, что рост числа заболеваний почек во время Гражданской войны в США (1861–1865 гг.) и случаи «траншейного нефрита» во время Первой мировой войны (1914–1918 гг.) были также связаны с ортохантавирусными инфекциями.

Цель — проанализировать и показать этапы открытия и изучения ГЛПС, начиная с регистрации военными врачами на востоке нашей страны первых клинических случаев заболевания, по симптоматике сходного с ГЛПС, до современного уровня исследований.

Материалы и методы. Была проанализирована научная литература, посвященная открытию ГЛПС и дальнейшему изучению этого природно-очагового заболевания. Используются архивные материалы лаборатории ГЛПС НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, базы данных Pubmed, Google Scholar и др.

Результаты. Во время освоения людьми новых территорий всегда отмечается рост заболеваемости природно-очаговыми инфекциями, как это наблюдалось с начала прошлого века на фоне интенсивного освоения Дальнего Востока. В период становления земской медицины и санитарных органов первыми врачами, которые стали заниматься лечебно-диагностической и санитарно-эпидемиологической работой, были военные врачи. Так, первые случаи заболевания, позже названного ГЛПС, документально зафиксированы военными врачами на острове Русском еще в 1913–1916 гг.² [5, 6].

В 1930-е гг. в ходе индустриализации в СССР на Дальнем Востоке были открыты и изучены

новые природно-очаговые вирусы: клещевого энцефалита (Amarillovirales: Flaviviridae, *Flavivirus*), японского энцефалита (Amarillovirales: Flaviviridae, *Flavivirus*) и ГЛПС (Bunyavirales: Hantaviridae, *Orthohantavirus*), которые являлись серьезной проблемой для здоровья гражданского населения и военнослужащих. Спорадические случаи и вспышки ГЛПС были описаны в 1930–1940-х гг. в Приморском и Хабаровском краях военными и гражданскими врачами^{3,4,5} [7]. В 1936 г., после систематизации описания клинической картины, патофизиологии и патоморфологии, новая инфекция получила статус самостоятельной нозологической единицы и название «геморрагический нефрозонефрит» (ГНН)⁶ [8–13].

Длительное время сохранялось представление о том, что ГНН встречается только на Дальнем Востоке России, поскольку все описания его в те годы были основаны исключительно на случаях заболевания в Хабаровском и Приморском краях и Амурской области. Однако и в Европейской части СССР в 1930-х годах отмечали случаи сходного по клинической картине заболевания, известного как «тульская геморрагическая лихорадка» и «болезнь Чурилова». Кроме того, в 1934 г. два шведских врача одновременно описали подобное заболевание, названное «эпидемической нефропатией» (*nephropathia epidemica*). Эта легкая форма ГЛПС сначала была выявлена в Скандинавии, а потом практически во всех европейских странах [14]. В начале 1940-х годов в Маньчжоу-го (государстве-сателлите Японии, созданном на территории оккупированных северо-восточных провинций Китая) среди военнослужащих императорской армии была зарегистрирована крупная (свыше тысячи заболевших) вспышка неизвестного заболевания, названного «лихорадка Сонго» и ретроспективно подтвержденного как ГЛПС [15].

Первостепенную роль в установлении вирусной этиологии ГЛПС сыграли исследования выдающегося российского вирусолога профессора Анатолия Александровича Смородинцева (рис. 1), который участвовал в нескольких научных экспедициях на Дальний Восток, организованных Народным комиссариатом здравоохранения СССР и Всесоюзным институтом экспериментальной медицины им. А.М. Горького (ВИЭМ). Под руководством А.А. Смородинцева группа исследователей провела большое количество экспериментов по установлению природы возбудителя и путей передачи от животных, в том числе — некоторых видов дальневосточных грызунов, являющихся природным резервуаром инфекционного агента. Предположение о вирусной природе возбудителя и о возможной роли мышевидных грызунов как источника инфекции было

¹ Львов Д.К., ред. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. М.: МИА, 2013. 1200 с.

² Гаврилюк Б.К. Геморрагический нефрозо-нефрит в Приморском крае (материалы по эпидемиологическому и вирусологическому изучению): Дис...докт. мед. наук. Л. 1967. 440 с.

³ Гальперин Э.А. Инфекционная геморрагическая болезнь Дальнего Востока. 1939. М.: Доклад на научной сессии Московского медицинского института.

⁴ Резников А.И. К вопросу о так называемых инфекционных нефрозо-нефритах // Военно-санитарное дело. 1940. № 6. С. 25–36.

⁵ Ротенбург С.С. Своеобразный инфекционный нефрит // Терапевтический архив. 1940. № 2-3. С. 150–169.

⁶ Лейбин Л.С. Проблема геморрагического нефрозо-нефрита. Сообщение 3. Патолого-анатомическая картина так называемого геморрагического нефрозо-нефрита // Архив биологических наук. 1941. Т. 62. В. 2. № 5. С. 640–674.

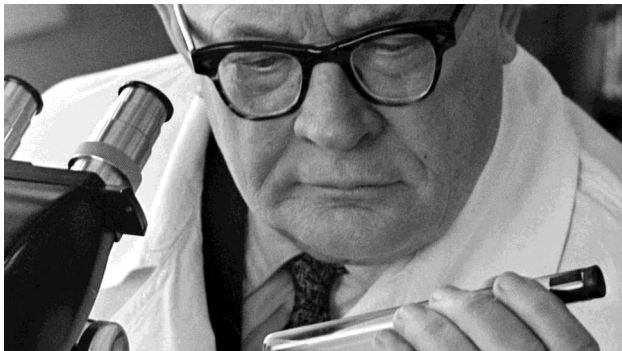


Рис. 1. Смородинцев Анатолий Александрович (1901–1986)

Fig. 1. Anatoly A. Smorodintsev (1901–1986)

подтверждено опытами по инфицированию экспериментальных животных кровью диких грызунов, пропущенной через бактериальный фильтр [12, 16].

В течение длительного времени многие исследователи в нашей стране и за рубежом предпринимали неоднократные попытки изоляции возбудителя ГЛПС и разработки методов его серологической диагностики [5], которые традиционно оказывались малорезультативными.

Новый всплеск интереса к ГЛПС приходится на период Корейской войны (1950–1953 гг.), когда значительная эпидемическая вспышка (с заболеваемостью свыше трех тысяч человек) инфекционного заболевания, названного «корейской геморрагической лихорадкой», была зафиксирована среди солдат миротворческого контингента ООН.

Несмотря на многочисленные попытки, американским военным вирусологам не удалось идентифицировать этиологический агент этого заболевания. Лишь в 1976 г. южнокорейский доктор Ho Wang Lee (рис. 2) сумел изолировать возбудителя ГЛПС из легочной ткани полевых мышей (*Apodemus agrarius coreae*). Новый вирус получил название Хантаан (HTNV – *Hantaan*



Рис. 2. Ho Wang Lee (1928 г.р.)

Fig. 2. Ho Wang Lee (born in 1928)

virus) по названию реки, в пойме которой был собран полевой материал для изоляции. Для идентификации вируса был использован непрямой метод флюоресцирующих антител (НМФА) с использованием сывороток крови реконвалесцентов [17]. НМФА и сегодня остается одним из наиболее эффективных методов индикации специфического антигена ортохантавирусов. После закрепления прототипного штамма HTNV/Striped field mouse/South Korea/76-118/1976 (или просто 76-118) в ходе последовательных пассажей на полевых мышах вирус был зарегистрирован Международным комитетом по таксономии вирусов [18]. Первоначальное таксономическое положение HTNV (Bunyaviridae, *Hantavirus*) было изменено на современное в 2016 г. Примечательно, что ортохантавирусы – одни из немногих буньявирусов, передача которых не связана с кровососущими членистоногими.

После подтверждения вирусной природы ГЛПС в различных лабораториях мира были усовершенствованы и адаптированы современные методы культивирования и обнаружения хантавирусов (в первую очередь ПЦР и другие молекулярно-генетические технологии). Это позволило вывести исследования хантавирусов на новый качественный уровень, способствовало получению фундаментальных данных о серологическом и генетическом многообразии хантавирусов, их значении как возбудителей различных форм ГЛПС, раскрытию характера клинических, эпидемиологических и эпизоотологических проявлений инфекции, а также уточнению видового состава мелких млекопитающих – основных хозяев и резервуара ортохантавирусов в природе [19–21].

В 1983 г. по предложению советского вирусолога с мировым именем Михаила Петровича Чумакова термин «геморрагическая лихорадка с почечным синдромом» был рекомендован Всемирной организацией здравоохранения для единого обозначения всех этиологически и клинически сходных заболеваний и устранения из употребления многочисленных названий-синонимов этой нозологической формы (геморрагический нефрозонефрит, эпидемическая, корейская, тульская, ярославская, уральская геморрагические лихорадки, скандинавская эпидемическая нефропатия и др.) [22].

Следующий этап в истории изучения ГЛПС наступил в 1993 г. после открытия в Новом Свете (сначала в Северной, а затем в Южной и в Центральной Америке) новой клинической формы ортохантавирусной инфекции – хантавирусного кардиопульмонального синдрома (ХКПС), отличающегося от ГЛПС более тяжелым течением и более высокой летальностью (50 % vs. 1–10 %) [1, 23]. Вместе с тем ГЛПС и ХКПС проявляются одинаковыми синдромами (почечным, геморрагическим, респираторным), хотя и различаются по степени их выраженности [24]. Основной механизм развития заболевания при инфицировании ортохантавирусами – поражение эндотелия мелких капилляров с последующим каскадом патогенетических реакций [25], что позволяет некоторым исследователям выдвинуть общее название для ГЛПС / ХКПС –

«ортохантавирусная лихорадка», однако данное терминологическое предложение пока еще не является консенсусным.

Дальнейшие исследования на рубеже XX–XXI веков привели к открытию новых ортохантавирусов: на сегодняшний день род *Orthohantavirus* включает 36 вирусов [26], каждый из которых связан с основным хозяйским видом и, как правило, включает большое количество географически обособленных генотипов [27]. Однако патогенность каждого из этих типов хантавирусов для человека до настоящего времени остается пока недоказанной.

В начале XXI в. ортохантавирусы были обнаружены у рукокрылых [3, 28] и насекомоядных (в частности, у кротов и землероек) [1]. Результаты филогенетического анализа позволяют сделать заключение, что ортохантавирусы сначала появились у летучих мышей или землероек и лишь затем адаптировались к грызунам [29].

Значительный вклад в исследование ГЛПС на российском Дальнем Востоке внесли сотрудники Владивостокского и Хабаровского научно-исследовательских институтов эпидемиологии и микробиологии, Дальневосточного государственного медицинского университета, Тихоокеанского государственного медицинского университета и Амурской государственной медицинской академии — Л.А. Верета, Т.П. Владимирова, Г.М. Воронкова, А.И. Зеленский, В.А. Иванис, Г.С. Ковальский, А.Н. Пиотрович, Л.А. Олофинский, Ш.И. Ратнер, Б.З. Сиротин, В.А. Фигурнов, С.Е. Шапиро.

В 1960 г. в НИИ эпидемиологии и микробиологии (г. Владивосток) была основана лаборатория геморрагического нефрозонефрита. В работе [5] на основании многолетнего изучения ГНН в природных очагах Приморского края представлены данные, обобщающие многие аспекты этой проблемы, в частности представлена относительно полная (насколько это было возможно в тот период без специфических методов диагностики заболевания) информация о заболеваемости и распространении ГНН на территории региона, показаны клинко-эпидемиологические особенности инфекции в пределах обозначенных очагов распространения, высказаны предположения о роли пяти видов мышевидных грызунов полевого и лесного комплексов как наиболее вероятных источников возбудителя инфекции.

В 1980 г. эта лаборатория была переименована в лабораторию геморрагической лихорадки с почечным синдромом, которую много лет возглавляла известный вирусолог профессор Раиса Александровна Слонова (рис. 3). Сотрудники лаборатории успешно работали в тесном сотрудничестве с коллегами из учреждений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Хабаровская и Приморская противочумные станции, Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»), Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов



Рис. 3. Слонова Раиса Александровна (1928–2013)
Fig. 3. Raisa A. Slonova (1928–2013)

им. М.П. Чумакова РАН, других научных и образовательных организаций. Были установлены виды животных — резервуаров ортохантавирусов в природных очагах на юге российского Дальнего Востока; выявлен широкий круг факультативных хозяев этих вирусов; определены периоды активного выделения ортохантавирусов от инфицированных мышевидных грызунов во внешнюю среду и выявлена способность адсорбироваться на минеральных почвообразующих частицах; обозначено распространение в регионе географических вариантов патогенных для человека ортохантавирусов Hantaan, Amur, Seoul и их основных хозяев (*Apodemus agrarius*, *A. peninsulae*, *Rattus norvegicus*, соответственно); представлены данные о клинических особенностях ГЛПС, ассоциированных с различными серотипами/генотипами хантавирусов; доказано наличие, наряду с классическими формами, легких, бессимптомных и атипичных форм ортохантавирусной инфекции [30–34].

Заключение. В настоящее время сотрудники ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора продолжают исследования по раскрытию механизмов функционирования природных очагов ортохантавирусов на разных фазах популяционных циклов их основных носителей и в разных ландшафтных зонах российского Дальнего Востока [35, 36]. Ведется постоянный поиск новых видов ортохантавирусов и их природных резервуаров, изоляция и отбор топотипных штаммов и штаммов-кандидатов для производства вакцинных и диагностических препаратов. Совместно с Тихоокеанским институтом биоорганической химии имени Г.П. Елякова ДВО РАН продолжают исследования по поиску новых биологически активных веществ природного и синтетического происхождения, обладающих противовирусным действием в отношении ортохантавирусов, доклинической оценке их эффективности, подбору наиболее рациональных комбинаций с уже известными противовирусными средствами [37–39].

Информация о вкладе авторов: Г.Г. Компанец, О.В. Иунихина — концепция и дизайн рукописи, написание текста.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

(пп. 1, 2, 4, 6, 14, 15, 17–29, 32, 37, 38 см. References)

3. Щелканов М.Ю., Дунаева М.Н., Москвина Т.В., Воронова А.Н., Кононова Ю.В., Воробьева В.В. и др. Каталог вирусов рукокрылых (2020) // Юг России: экология, развитие. 2020. № 3 (56). С. 6–30.
5. Андриюков Б.Г. Раскрывая тайны хантавирусной инфекции: открытие и изучение геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) на Дальнем Востоке // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. № 1 (68). С. 61–65.
7. Тарганская В.А. Клиника острого нефрита // Труды Дальневосточного медицинского института. 1935. Т. 2. № 1. С. 156–161.
8. Бирюков П.В. Инфекционный геморрагический нефрозо-нефрит // Труды Владивостокского военно-морского госпиталя. 1941. С. 101–107.
9. Дунаевский М.И. Проблема геморрагического нефрозо-нефрита. Сообщение 2. Изменение крови и мочи при геморрагическом нефрозо-нефрите и значение их для диагностики и патогенеза // Архив биологических наук. 1941. Т. 62. № 5. С. 53.
10. Казбинцев Л.И. Клиника так называемого острого инфекционного нефрита // Терапевтический архив. 1941. № 3. С. 341–346.
11. Чурилов А.В. Клиника так называемого геморрагического нефрозо-нефрита // Клиническая медицина. 1941. № 8. С. 78–82.
12. Смородинцев А.А., Альтшуллер И.С., Дунаевский М.Н., Казбинцев Л.И. Этиология и клиника геморрагического нефрозо-нефрита. М.: Медгиз, 1944. 47 с.
13. Ратнер Ш.И. Клиника эндемического геморрагического нефрозо-нефрита. 1947. 112 с.
16. Ткаченко Е.А., Ишмухаметов А.А. История изучения этиологии геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Медицинский совет. 2017. № 4. С. 86–92.
30. Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г. Современный взгляд на природную очаговость хантавирусной инфекции // Сибирский научный медицинский журнал. 2011. Т. 31. № 4. С. 13–19.
31. Яшина Л.Н. Генетическая характеристика хантавирусов, циркулирующих в Приморском крае // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2006. № S3. С. 78–81.
33. Афанасьева В.И., Иванис В.А., Максема И.Г., Компанец Г.Г., Слонова Р.А. Особенности клинических проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в Приморском крае // Дезинфекционное дело. 2011. № 2. С. 22–25.
34. Яшина Л.Н., Сметанникова Н.А., Компанец Г.Г., Здановская Н.И., Иванов Л.И. Молекулярная эпидемиология патогенных хантавирусов на Дальнем Востоке России, 2015–2018 гг. // Проблемы особо опасных инфекций. 2019. № 4. С. 102–108.
35. Компанец Г.Г., Иунихина О.В. Сравнительный анализ многолетней эпизоотической ситуации по ортохантавирусной инфекции в популяциях *Apodemus agrarius* и *Microtus fortis* в природных очагах юга Дальнего Востока России // In the world of scientific discoveries, series B. 2018. Т. 10. № 5. С. 62–73.
36. Компанец Г.Г., Иунихина О.В., Петряева М.В., Шалфеева Е.А., Окунь Д.Б. Новые подходы к диагностике геморрагической лихорадки с почечным синдромом: разработка технологии дистанционной диагностики на облачной платформе // Глобальный научный потенциал. 2018. № 12 (93). С. 80–83.
39. Иунихина О.В., Компанец Г.Г., Соловей А.Л., Рыбакова Н.А., Надуда Е.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом среди военнослужащих в

Приморском крае // Военно-медицинский журнал. 2019. Т. 340. № 3. С. 62–65

References

1. Kruger DH, Figueiredo LT, Song JW, Klempa B. Hantaviruses – globally emerging pathogens. *J Clin Virol*. 2015;64:128–36. doi: 10.1016/j.jcv.2014.08.033
2. Lvov DK, Shchelkanov MYu, Alkhovsky SV, Deryabin PG. Zoonotic Viruses of Northern Eurasia. Taxonomy and Ecology. Academic Press, 2015.
3. Shchelkanov MYu, Dunaeva MN, Moskvina NV, et al. Catalogue of bat viruses (2020). *Yug Rossii: Ekologiya, Razvitie*. 2020;15(3(56)):6–30. (In Russian). doi: 10.18470/1992-1098-2020-3-6-30
4. Lee HW. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). *Scand J Infect Dis Suppl*. 1982;36:82–5.
5. Andryukov BG. Revealing the secrets of hantavirus infection: discovery and study of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the Far East. *Zdorov'e. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka*. 2017;(1(68)):61–65. (In Russian). doi: 10.5281/zenodo.345605
6. Lee HW, Vaheri A, Schmaljohn CS. Discovery of hantaviruses and of the Hantavirus genus: personal and historical perspectives of the Presidents of the International Society of Hantaviruses. *Virus Res*. 2014;187:2–5. doi: 10.1016/j.virusres.2013.12.019
7. Targanskaya VA. [On the clinical picture of acute nephritis.] *Trudy Dal'nevostochnogo Meditsinskogo Instituta*. 1935;2(1):156–161. (In Russian).
8. Biryukov PV. [Infectious hemorrhagic nephrosonephritis.] *Trudy Vladivostokskogo Voennomorskogo Gospiytala*. 1941:101–107. (In Russian).
9. Dunaevskiy MI. [The problem of hemorrhagic nephrosonephritis. Report 2. Changes in blood and urine during the hemorrhagic nephrosonephritis and their importance for the diagnostics and pathogenesis.] *Arkhiv Biologicheskikh Nauk*. 1941;62(5):53. (In Russian).
10. Kazbintsev LI. [A clinical picture of so-called acute infectious nephritis.] *Terapevticheskiy Arhiv*. 1941;(3):341–346. (In Russian).
11. Churilov AV. [A clinical picture of so-called hemorrhagic nephrosonephritis.] *Klinicheskaya Meditsina*. 1941;(8):78–82. (In Russian).
12. Smorodintsev AA, Altshuller IS, Dunaevskiy MN, Kazbintsev LI. [Etiology and clinical picture of hemorrhagic nephrosonephritis.] Moscow: Medgiz Publ., 1944. (In Russian).
13. Ratner ShI. [A clinical picture of endemic hemorrhagic nephrosonephritis.] 1947. (In Russian).
14. Myhrman G. Nephropathia epidemica a new infectious disease in northern Scandinavia. *Acta Med Scand*. 1951;140(1):52–6. doi: 10.1111/j.0954-6820.1951.tb10155.x
15. Kitano M. Purpura haemorrhagica epidemica. *J Orient Med*. 1940;Febr:192–209.
16. Tkachenko EA, Ishmukhametov AA. History of the study of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(4):86–92. (In Russian). doi: 10.21518/2079-701X-2017-4-86-92
17. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 1978;137(3):298–308. doi: 10.1093/infdis/137.3.298
18. French GR, Foulke RS, Brand OA, Eddy GA, Lee HW, Lee PW. Korean hemorrhagic fever: propagation of the etiologic agent in a cell line of human origin. *Science*. 1981;211(4486):1046–8. doi: 10.1126/science.6110243
19. Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Hovi T, et al. Nephropathia epidemica: detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infection. *J Infect Dis*. 1980;141(2):131–4. doi: 10.1093/infdis/141.2.131
20. Lee HW, Baek LJ, Johnson KM. Isolation of Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, from wild urban rats. *J Infect Dis*. 1982;146(5):638–44. doi: 10.1093/infdis/146.5.638

21. Avsic-Zupanc T, Xiao SY, Stojanovic R, Gligic A, van der Groen G, LeDuc JW. Characterization of Dobrava virus: a Hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *J Med Virol*. 1992;38(2):132–7. doi: 10.1002/jmv.1890380211
22. Hemorrhagic fever with renal syndrome: Memorandum from a WHO meeting. *Bull WHO*. 1983;61(2):269–275. Accessed on May 23, 2021. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/264893>
23. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, *et al*. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science*. 1993;262(5135):914–7. doi: 10.1126/science.8235615
24. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, *et al*. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(8):539–50. doi: 10.1038/nrmicro3066
25. Gavrilovskaya IN, Gorbunova EE, Mackow NA, Mackow ER. Hantaviruses direct endothelial cell permeability by sensitizing cells to the vascular permeability factor VEGF, while angiopoietin 1 and sphingosine 1-phosphate inhibit hantavirus-directed permeability. *J Virol*. 2008;82(12):5797–806. doi: 10.1128/JVI.02397-07
26. Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, *et al*. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Arch Virol*. 2017;162(8):2505–2538. doi: 10.1007/s00705-017-3358-5
27. Jonsson BC, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(2):412–41. doi: 10.1128/CMR.00062-09
28. Yashina LN, Kartashov MYu, Wang W, *et al*. Co-circulation of distinct shrew-borne hantaviruses in the Far East of Russia. *Vir Res*. 2019;272:197717. doi: 10.1016/j.virusres.2019.197717
29. Guo WP, Lin XD, Wang W, *et al*. Phylogeny and origins of hantaviruses harbored by bats, insectivores, and rodents. *PLoS Pathog*. 2013;9(2):e1003159. doi: 10.1371/journal.ppat.1003159
30. Slonova RA, Kushnareva TV, Kompanets GG. Current view on natural focality of hantavirus infection. *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011;31(4):13–19. (In Russian).
31. Yashina LN. Genetic characterization of hantaviruses circulating in the Maritime territory of Russia. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2006;(S3):78–81. (In Russian).
32. Kariwa H, Yoshikawa K, Tanikawa Y, *et al*. Isolation and characterization of hantaviruses in Far East Russia and etiology of hemorrhagic fever with renal syndrome in the region. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;86(3):545–53. doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0297
33. Afanasyeva VI, Ivanis VA, Maksema IG, Kompanets GG, Slonova RA. [Features of clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in Primorye Region.] *Dezinfektsionnoe Delo*. 2011;(2):22–25. (In Russian).
34. Yashina LN, Smetannikova NA, Kompanets GG, Zdanovskaya NI, Ivanov LI. Molecular epidemiology of pathogenic hantaviruses in the Far East of Russia, 2015–2018. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsiy*. 2019;(4):102–108. (In Russian). doi: 10.21055/0370-1069-2019-4-102-108
35. Kompanets GG, Iunikhina OV. Comparative analysis of multi-year epizootic situation on orthohantavirus infection in the population of *Apodemus agrarius* and *Microtus fortis* in the natural foci of the south of Far East of Russia. *V Mire Nauchnykh Otkrytiy*. 2018;10(5):62–73. (In Russian). doi: 10.12731/wsd-2018-5-62-73
36. Kompanets GG, Iunikhina OV, Petryaeva MV, Shalfeeva EA, Okun DB. New approaches to diagnostics of hemorrhagic fever with renal syndrome: development of the technology of remote diagnostics on the cloud-based platform. *Global'nyy Nauchnyy Potentsial*. 2018;(12(93)):80–83. (In Russian).
37. Iunikhina O, Krylova N, Kompanets G, Sabutskii Y, Polonik S, Pott A. Synthetic naphthoquinones thioglucosides as potential candidates to antivirals [Conference abstract]. *Int J Infect Dis*. 2020;101(S1):115. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.319
38. Yashina LN, Hay J, Smetannikova NA, Kushnareva TV, Iunikhina OV, Kompanets GG. Hemorrhagic fever with renal syndrome in Vladivostok City, Russia. *Front Public Health*. 2021;9:620279. doi: 10.3389/fpubh.2021.620279
39. Iunikhina OV, Kompanets GG, Solovei AL, Rybakova NA, Naduda EA. Hemorrhagic fever with renal syndrome among military personnel in Primorsky Krai. *Voенно-Meditsinskiy Zhurnal*. 2019;340(3):62–65. (In Russian).



© Сомова Л.М., Тимченко Н.Ф., Ляпун И.Н., Дробот Е.И., 2021

УДК 579.61+579.842.1/.+616.92/.93

Основные итоги изучения дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки как особого клинико-эпидемического проявления псевдотуберкулеза (Обзор комплексных исследований)

Л.М. Сомова, Н.Ф. Тимченко, И.Н. Ляпун, Е.И. Дробот

ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора,
ул. Сельская, д. 1, г. Владивосток, 690087, Российская Федерация

Резюме: Введение. До 1950-х годов псевдотуберкулез у человека был известен в мире как спорадическое заболевание, протекавшее с клиникой аппендикулярного синдрома. С 1959 года во Владивостоке впервые зарегистрирована вспышка ранее неизвестной болезни, получившей название дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (ДСЛ). Цель – обзор и основные итоги наиболее значимых достижений Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова в области изучения ДСЛ как особого клинико-эпидемического проявления псевдотуберкулеза в России. Материалы и методы. Приоритетные данные получены на основе микробиологических, эпидемиологических, молекулярно-генетических, а также патоморфологических и электронно-микроскопических исследований материала от больных ДСЛ людей и экспериментальных животных, зараженных штаммами *Yersinia pseudotuberculosis* с разной плазмидной характеристикой. Результаты. Доказано, что возбудитель ДСЛ является особым клоном *Y. pseudotuberculosis*, имеющим определенный плазмидный профиль pVM82, pYV 48 MDa, сиквенстип (25T) и 1-й аллель гена *yadA*. Возбудителю ДСЛ свойственно явление психрофильности, заключающееся в его способности размножаться в окружающей среде с ее биологически низкой и изменяющейся температурой (4–12 °C), при которой происходит накопление возбудителя с сохранением или повышением его вирулентности, что обеспечивает возникновение эпидемического процесса. Охарактеризованы главные генетико-биохимические механизмы адаптации *Y. pseudotuberculosis* к изменяющимся условиям окружающей среды, а также раскрыты морфологические проявления адаптационной изменчивости этих бактерий в разных условиях их обитания. Представлены основные особенности патогенеза и морфогенеза ДСЛ, в том числе связанные с плазмидной характеристикой и токсигенностью *Y. pseudotuberculosis*. Заключение. В настоящее время эпидемический процесс псевдотуберкулеза/ДСЛ характеризуется снижением удельного веса вспышечной заболеваемости и преобладанием спорадических случаев. Актуальность дальнейших исследований связана с изучением dormantных форм *Y. pseudotuberculosis* и формированием представлений о псевдотуберкулезе как персистентной инфекции.

Ключевые слова: дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка (ДСЛ), *Yersinia pseudotuberculosis*, психрофильность, механизмы адаптации, плазмид-ассоциированная вирулентность, патоморфогенез, токсины, сапрозоонозы.

Для цитирования: Сомова Л.М., Тимченко Н.Ф., Ляпун И.Н., Дробот Е.И. Основные итоги изучения дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки как особого клинико-эпидемического проявления псевдотуберкулеза (Обзор комплексных исследований) // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 5 (338). С. 39–45. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-39-45>

Информация об авторах:

✉ Сомова Лариса Михайловна – д-р мед. наук, проф., глав. науч. сотр. лаборатории молекулярной микробиологии; e-mail: l.somova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6051-292X>.

Тимченко Нелли Федоровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной микробиологии; e-mail: ntimch@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6051-292X>.

Ляпун Ирина Николаевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной микробиологии; e-mail: irina-lyapun@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-3864>.

Дробот Елена Игоревна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной микробиологии; e-mail: eidrobot@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7672-1582>.

Main Results of the Research on the Far Eastern Scarlet-Like Fever as a Specific Clinical and Epidemic Manifestation of Pseudotuberculosis: A Review of Comprehensive Studies

L.M. Somova, N.F. Timchenko, I.N. Lyapun, E.I. Drobot

Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 1 Selskaya Street, Vladivostok, 690087, Russian Federation

Summary. Introduction: Until 1950s, pseudotuberculosis in humans was known in the world as a sporadic disease with appendicular syndrome. In 1959, the first outbreak of a previously unknown disease called Far Eastern scarlet-like fever (FESLF) was registered in Vladivostok. The purpose of this article is to review priority achievements of the Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somov in the field of studying FESLF as a specific clinical and epidemic manifestation of pseudotuberculosis in Russia. Materials and methods: The priority data were obtained based on microbiological, epidemiological, molecular genetic, as well as pathomorphological and electron microscopic studies of biological samples from human FESLF cases and experimental animals infected with *Yersinia pseudotuberculosis* strains with different plasmid characteristics. Results: It has been proven that the FESLF pathogen is a specific clone of *Yersinia pseudotuberculosis* having a certain plasmid profile pVM82, pYV 48 MDa, sequence type (25T) and the first allele of the *yadA* gene. The causative agent of FESLF is characterized by the phenomenon of psychrophilicity, which consists in its ability to multiply in the environment with its biologically low and changing temperature (4–12 °C), at which the pathogen multiplies and accumulates while preserving or increasing its virulence, thus inducing the epidemic process. The article describes the main genetic and biochemical mechanisms of *Y. pseudotuberculosis* adaptation to changing environmental conditions, reveals morphological manifestations of the adaptive variability of these bacteria under different conditions of their habitat, and presents the main features of the pathogenesis and morphogenesis of FESLF, including those associated with plasmid characteristics and toxigenicity of *Y. pseudotuberculosis*. Conclusion: Currently, the epidemic process of pseudotuberculosis/FESLF is characterized by a decrease in the proportion of outbreaks and predominance of sporadic cases. The relevance of further research is associated with the study of the dormant forms of *Y. pseudotuberculosis* and the formation of ideas about pseudotuberculosis as a persistent infectious disease.

Keywords: Far Eastern scarlet-like fever (FESLF), *Yersinia pseudotuberculosis*, psychrophilicity, adaptation mechanisms, plasmid-associated virulence, pathomorphogenesis, toxins, saprozooses.

For citation: Somova LM, Timchenko NF, Lyapun IN, Drobot EI. Main results of the research on the Far Eastern scarlet-like fever as a specific clinical and epidemic manifestation of pseudotuberculosis: A review of comprehensive studies. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (5(338)):39–45. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-39-45>

Author information:

✉ Larisa M. Somova, D.M.Sc., Chief Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor); e-mail: l_somova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2023-1503>.

Nelly F. Timchenko, D.M.Sc., Leading Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: ntimch@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6051-292X>.

Irina H. Lyapun, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: irina-iyapun@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-3864>.

Elena I. Drobot, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: eidrobot@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7672-1582>.

Введение. До середины 1950-х годов псевдотуберкулез у человека был известен лишь в европейских странах как спорадическое заболевание, протекающее в виде острого энтерита/гастроэнтерита, брыжеечного лимфаденита и диарейных заболеваний с лихорадкой и абдоминальной болью, напоминающих острый аппендицит [1, 2–4]. В России и Японии вспышки псевдотуберкулезной инфекции вызывают серьезную органопатологию, и этот вариант болезни известен как Far Eastern Scarlet-like Fever (FESLF) [5]. Здесь инфекция, вызываемая *Y. pseudotuberculosis*, признана национальной проблемой здоровья и внесена в национальную систему нотификации в 1988 году [6]. Существует географическая неоднородность факторов вирулентности у европейских и дальневосточных штаммов возбудителя псевдотуберкулеза, в том числе суперантгенный токсин – митоген А, полученный из *Y. pseudotuberculosis* (YPMa), вырабатываемый почти исключительно дальневосточными штаммами [7].

Понятие об «эпидемическом псевдотуберкулезе» стало формироваться с 1959 года, когда впервые в России во Владивостоке была зарегистрирована крупная вспышка ранее неизвестной инфекционной болезни, первоначально получившей название дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка (ДСЛ) [8]. Только через 6 лет, с применением методики холодого культивирования материала от больных, было установлено, что этиологическим агентом ДСЛ является *Yersinia pseudotuberculosis* [9]. Позднее было доказано, что возбудитель ДСЛ является особым клоном *Y. pseudotuberculosis*, имеющим плазмидный профиль pVM82, pYV 48 MDa, сиквенстип (2ST) и 1-й аллель гена *yadA* [10, 11]. За большой вклад в изучение ДСЛ в 1989 году группа ученых во главе с академиком РАМН Г.П. Сомовым была удостоена Государственной премии СССР. В последние 20 лет ДСЛ вызывает интерес исследователей всего мира в связи с ее принадлежностью к эмерджентным инфекциям и появлением данных о том, что *Y. pseudotuberculosis* является генетическим прародителем возбудителя чумы *Y. pestis* [12]. С целью выявления основных итогов изучения ДСЛ как особого клинко-эпидемиологического проявления псевдотуберкулеза в России представлены приоритетные достижения, полученные в Научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова при изучении дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки.

Материалы и методы. Приоритетные данные получены на основе микробиологических, эпидемиологических, молекулярно-генетических, а также патоморфологических и

электронно-микроскопических исследований материала от больных ДСЛ людей и экспериментальных животных, зараженных штаммами *Yersinia pseudotuberculosis* с разной плазмидной характеристикой.

Результаты. При разработке проблемы дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки в НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова были получены приоритетные результаты по следующим ключевым аспектам.

Психрофильность *Yersinia pseudotuberculosis* как основополагающее свойство возбудителей сапрозоонозов. Псевдотуберкулезному микробу свойственно уникальное явление психрофильности, заключающейся в его способности размножаться в окружающей среде с ее биологически низкой температурой (4–12 °C), при которой происходит размножение и накопление возбудителя с сохранением или повышением его вирулентности, обеспечивающих возникновение и развитие эпидемического процесса [8, 13]. Генетико-биохимические механизмы психрофильности осуществляются на изоферментном уровне, причем низкая температура является индуктором, включающим синтез «холодовых» изоферментов, обеспечивающих необходимый уровень метаболизма бактерий при снижении тепловой энергии системы [14]. Патогенетическое значение психрофильности этих возбудителей состоит в том, что при обитании в окружающей среде при низкой температуре они приобретают свойства для инициации инфекционного процесса [15, 16].

Установление психрофильных свойств у возбудителя ДСЛ явилось отправной точкой для изучения сапрозоонозов, типичным представителем которых является *Y. pseudotuberculosis* [17]. Как оказалось, *Y. pseudotuberculosis* обладают способностью как к паразитированию в организме человека и животных, так и к сапрофитизму вне организма теплокровных хозяев, что обеспечивает существование таких возбудителей в природе как биологических видов [18]. Краеугольные положения современного учения о сапрозоонозах [19] свидетельствуют о том, что в процессе адаптации к условиям окружающей среды в широком диапазоне температур от 0 до 40 °C с помощью генетико-биохимических механизмов обеспечивается повышение уровня метаболизма бактерий в неблагоприятных условиях обитания. Доказана способность *Y. pseudotuberculosis* при благоприятных трофических условиях накапливать резервные вещества и расходовать их в условиях голодания [20, 21].

Морфологические аспекты адаптации *Yersinia pseudotuberculosis* к различным условиям обитания. Одним из звеньев, обеспечивающих адаптацию

патогенов к изменяющимся условиям обитания, является гетероморфизм бактерий, так как изменения функционального состояния бактериальных клеток отражаются на их ультраструктуре.

В экспериментах с использованием модельных микроэкосистем нами идентифицирована ультраструктура возбудителей сапрозоонозов при различных трофических и температурных условиях культивирования [22]. В числе объекта исследований были взяты штаммы *Y. pseudotuberculosis* серовара I — основного возбудителя ДСЛ в России. Эти исходные штаммы, взятые из музея НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, имели типичные культурально-морфологические, биохимические и антигенные свойства и являлись контролем при проведении экологических экспериментов.

Для изучения морфологии бактерий при обитании *Y. pseudotuberculosis* в почве был использован резервуар объемом 1 м², заполненный почвогрунтом и находившийся на открытом воздухе при естественных погодных условиях (весна — осень), а также проточные почвенные колонки при постоянной температуре 6–8 °С и 18–20 °С [22]. При периодическом культивировании *Y. pseudotuberculosis* использовали среду, богатую питательными веществами (рыбный бульон, pH 7,2–7,3), и среду, лимитированную по основным биоэлементам питания (0,1 М солевой фосфатно-буферный раствор), при трех температурных режимах: 6–8 °С, 18–20 °С и 37 °С [22]. Срок наблюдения составил от 40 суток до 2 лет.

На основании результатов исследований установлен комплекс ультраструктурных изменений *Y. pseudotuberculosis* в условиях обитания, аналогичных для теплокровного организма и окружающей среды. Сделано заключение о том, что эти изменения бактерий периодических и почвенных культур *Y. pseudotuberculosis* следует рассматривать как универсальный, морфологический механизм их адаптации к изменяющимся условиям обитания [22, 23]. При длительном пребывании *Y. pseudotuberculosis* в почве происходят ультраструктурные изменения фенотипического характера: образование капсулы и микрокапсулы, общего покрова, слизи, межклеточных контактов, цитоплазматических выростов (простеков) и накопление запасных веществ [19, 21].

Обращало на себя внимание состояние нуклеоида, отражающее конформационные изменения бактериальной ДНК. Так, у бактерий 7-месячной почвенной популяции *Y. pseudotuberculosis*, а также у периодических культур в лаг-фазе и в стационарной фазе роста наблюдалась суперспирализация ДНК с образованием в зоне нуклеоида осмиофильных фибрилл хроматина. Подобное конденсированное состояние нуклеоида характерно при связывании ДНК с полиаминами и имеет для бактерий адаптивное значение [24, 25].

Одним из механизмов адаптации бактерий к дефициту питания при неоптимальных условиях существования является синтез запасных веществ [21, 22]. У изученных культур *Y. pseudotuberculosis* была обнаружена способность синтезировать

полифосфаты (ПФ) и поли-β-оксимасляную кислоту (ПОМК) [22]. Полифосфаты выявлялись в виде округлых электронно-плотных осмиофильных включений, расположенных по периферии бактериальной клетки в виде «ожерелья». Включения ПОМК имели вид вакуолей (псевдовакуолей), окруженных однослойной мембраной.

В условиях «холодового» культивирования *Y. pseudotuberculosis* у бактерий периодических культур выявлялись электронно-плотные депозиты на клеточной стенке, электронно-плотные «хлопьевидные» массы в зоне нуклеоида и в цитоплазме, отражающие метаболическую активность бактерий с продукцией ими биологических активных веществ в условиях адаптации [22].

Представленные материалы демонстрируют морфологическую основу адаптации *Y. pseudotuberculosis*, одного из возбудителей сапрозоонозов, к условиям их обитания в сапрофитической и паразитической фазах существования.

Основные черты пато- и морфогенеза ДСЛ. Дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка является острой генерализованной инфекцией с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта, печени и суставов [8]. Нами обоснована концепция о пато- и морфогенезе болезни [26, 27] с выделением следующих фаз патогенеза: 1) начальная фаза заражения через слизистые оболочки пищеварительного тракта; 2) фаза первично-очаговых изменений (фарингит, ангина, гастроэнтерит, энтерит) с размножением возбудителя во входных воротах инфекции; 3) фаза первичной бактериемии, гематогенной и лимфогенной диссеминации возбудителя; 4) фаза вторично-очаговых изменений (терминальный илеит, аппендицит, илеотифлит, гепатит и др.) и аллергизации организма; 5) фаза повторной бактериемии с рецидивами и обострениями инфекции; 6) фаза санации организма и репарации.

Многозвенность патогенетической цепи ДСЛ, возможность прерывания патологического процесса на различных фазах патогенеза в зависимости от вирулентности возбудителя и особенностей резистентности макроорганизма определяют многообразие клинических форм этой болезни [26, 27]. При полноценности физиологического барьера слизистых оболочек пищеварительного тракта инфекция может прерваться на самой ранней стадии своего развития и ограничиться клиническими симптомами дисфункции желудочно-кишечного тракта, что наблюдается при гастроэнтеритной и катаральной формах. При отсутствии выраженных изменений во входных воротах инфекции заболевание может сразу проявиться с общеинфекционных симптомов, что имеет место при лихорадочной форме ДСЛ. В тех случаях, когда реактивность организма достаточно высокая, в клинической картине доминируют инфекционно-аллергические проявления (скарлатиноподобная и артралгическая формы) с довольно быстрым развитием постинфекционного иммунитета и выздоровлением пациента. Но чаще всего ДСЛ протекает с развитием типичного симптомокомплекса болезни, когда ярко выражен токсико-аллергический синдром и вторично-очаговые поражения органов и систем. В

таких случаях при тяжелом и среднетяжелом течении ДСЛ обычно диагностируется комбинированная форма инфекции, для которой особенно характерны рецидивы и обострения заболевания.

Гранулематозное воспаление при ДСЛ с формированием своеобразных псевдотуберкулезных бугорков является морфологическим признаком болезни. А.П. Авцын и др. [28] обратили внимание на наклонность псевдотуберкулезных бугорков к некрозу и гнойному расплавлению и назвали их «гранулемами с центральным кариорексисом», в которых видно большое количество ядерного детрита. Морфогенез острого гранулематозного воспаления свидетельствует о последовательном участии реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) и реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), которые реализуются с вовлечением разных популяций клеток врожденного иммунитета и развитием клеточного (тканевого) иммунитета при псевдотуберкулезе [27].

Установлено [27, 29], что некротические гранулемы с центральным кариорексисом, отграниченные соединительнотканной капсулой, являются следствием очагового повреждения эффекторных клеток воспаления, протекающего как по типу некроза, так и апоптоза. Это обуславливает отсутствие сливных воспалительных очагов и истинного абсцедирования [29] и предопределяет в основном благополучный исход ДСЛ с эрадикацией патогена и относительно быстрой репарацией поврежденных тканей.

Плазмид-ассоциированная вирулентность *Yersinia pseudotuberculosis* и инфекционный процесс ДСЛ. Вирулентные для человека *Y. pseudotuberculosis* обладают широким набором факторов патогенности, детерминируемых хромосомными и плазмидными генами [1, 30, 31]. При изучении плазмидного профиля 791 штамма *Y. pseudotuberculosis* серовара I, изолированных в различных регионах СССР [32], плазмиды выявлены у 784 (99,1 %) штаммов. Наиболее часто выявляемыми были плазмиды вирулентности *Y. pseudotuberculosis* (pYV) с массой 48 MDa и плазмиды с массой 82 MDa (pVM82), специфичная для штаммов *Y. pseudotuberculosis* серовара I, который является наиболее частым этиологическим агентом ДСЛ у человека в России. Заболеваемость в виде эпидемических вспышек могут обуславливать оба доминирующих плазмидных типа — pYV 48 и pYV 48: pVM 82, содержащиеся в геноме основного этиологического агента псевдотуберкулеза у людей в Сибири и на Дальнем Востоке [8].

При изучении плазмид-ассоциированной вирулентности возбудителя ДСЛ наибольшая летальность (80 %) наблюдалась при экспериментальной инфекции, вызванной штаммом, несущим единственную плазмиду вирулентности pYV (плазмидный тип 48⁺:82⁻). Летальность при инфекции, вызванной остальными плазмидными типами *Y. pseudotuberculosis* (82⁺:48⁺; 82⁺:48⁻ и бесплазмидный 82⁻:48⁻), составила 40, 30 и 25 % соответственно. Выявлено, что только штаммы *Y. pseudotuberculosis*, содержащие

плазмиду pVM82, оказывали стимулирующее действие на клетки врожденного иммунитета.

Деструктивно-воспалительные изменения более выражены у животных, инфицированных плазмидным типом, содержащим единственную плазмиду pYV, тогда как штаммы с плазмидой pVM82 (плазмидные типы 82⁺:48⁺; 82⁺:48⁻) вызвали менее острое воспаление с преобладанием мононуклеарных клеток и менее значительными патоген-ассоциированными изменениями в органах-мишенях [33]. Присутствие плазмиды pVM82 в штаммах *Y. pseudotuberculosis* обеспечивает, с одной стороны, активацию преимущественно нитроксид-зависимых механизмов бактерицидности клеток врожденного иммунитета и развитие гранулематозного воспаления, а с другой стороны — способствует уменьшению патоген-ассоциированного повреждения лимфоидных органов и снижению продукции активных форм кислорода [34].

Токсины как важнейший фактор патогенности возбудителя ДСЛ. Установлено, что возбудитель ДСЛ продуцирует несколько секретируемых и связанных с бактериальной клеткой токсинов, экспрессия которых способствует инициации болезни [35]. Сочетанное действие факторов патогенности с токсической функцией усиливает инвазивность *Y. pseudotuberculosis* и обеспечивает прохождение бактерий через эпителий в собственную пластинку кишечной стенки, а затем через эндотелий сосудов в кровь и лимфу. К началу 2000-х годов было сформировано представление о спектре токсинов *Y. pseudotuberculosis* и раскрыты некоторые механизмы реализации токсического эффекта патогена¹ [35]. Существенное значение в патогенезе ДСЛ имеют два токсина *Y. pseudotuberculosis* — термолabileльный летальный токсин (ТлТ) и термостабильный летальный токсин (ТсТ).

Термолabileльный летальный токсин *Y. pseudotuberculosis* — видовой белок с молекулярной массой 200 кDa, обладающий иммуногенными и аллергенными свойствами, способен вызывать у лабораторных животных местную дермонекротическую реакцию и гибель животных при парентеральном введении¹. ТлТ выделен Н.Ф. Тимченко из штамма 2517 серовара III, содержащего плазмиду pYV 48 MDa (штамм Н. Mollaret, Франция), а также из бесплазмидного штамма.

Патоморфологические исследования показали [36], что этот токсин имеет непосредственное отношение к развитию инфекционно-токсического шока при псевдотуберкулезе.

Термостабильный летальный токсин, белок с молекулярной массой 45 кDa, продуцируют 82,6 % штаммов *Y. pseudotuberculosis* сероваров I–VI, выделенных от больных людей и из внешней среды¹. Продукция токсина наблюдается у бактерий, несущих как плазмиду вирулентности pYV, так и в сочетании с плазмидой pVM82, а также у бесплазмидных бактерий. ТсТ *Y. pseudotuberculosis* снижает синтез белка в эукариотических клетках и фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, подавляет антителообразование, а также вызывает выраженную полиорганную

¹ Тимченко Н.Ф., Недашковская Е.П., Долматова Л.С. и др. Токсины *Yersinia pseudotuberculosis*. Владивосток: Примполиграфкомбинат, 2004. 219 с.

патологию с формированием типичных гранулем и оказывает мембранолитическое действие на клетки паренхиматозных органов¹.

И наконец, недавно установлено, что российские штаммы *Y. pseudotuberculosis*, возбудителя ДСЛ, так же, как и европейские штаммы, содержат ген *cnfY*, детерминирующий продукцию цитотоксического некротизирующего фактора [37–39]. Важным является сообщение, что CNF_Y токсин имеет значение в переходе *Y. pseudotuberculosis* в персистентное состояние за счет уменьшения индуцированного им воспаления [40], тем более если учесть наличие этиопатогенетических предпосылок в развитии персистентной псевдотуберкулезной инфекции [41].

Заключение. На протяжении второй половины XX столетия Дальний Восток России определял практически всю заболеваемость эпидемическим псевдотуберкулезом (ДСЛ) в бывшем СССР [8]. В XXI столетии, по данным Референс-центра по мониторингу за возбудителями иерсиниозов, заболеваемость псевдотуберкулезом сохраняет свою актуальность для здравоохранения России и многих зарубежных стран². В настоящее время эпидемический процесс псевдотуберкулеза характеризуется снижением удельного веса вспышечной заболеваемости и преобладанием sporadических случаев². Открытие в 1959 году во Владивостоке ДСЛ положило начало раскрытию механизмов существования возбудителей сапрозоонозов в различных условиях обитания. В настоящее время актуальность дальнейших исследований по проблеме ДСЛ связана с изучением дормантных форм *Y. pseudotuberculosis* и формированием представлений о псевдотуберкулезе как персистентной инфекции.

Выводы:

1. Возбудитель дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки связан с конкретной клональной линией *Y. pseudotuberculosis*, имеющей плазмидный профиль pVM82, pYV 48 MDa, сиквенстип (2ST) и 1-й аллель гена *yadA*. Патогенетическое значение плазмиды pVM 82 отражается в особенностях морфогенеза инфекционного процесса ДСЛ и эффективности врожденной иммунной защиты организма.

2. Наиболее важные эколого-эпидемиологические аспекты ДСЛ определяются психрофильностью *Y. pseudotuberculosis*, типичного представителя сапрозоонозов, которая заключается в способности бактерий размножаться в окружающей среде с ее биологически низкой и изменяющейся температурой (4–12 °С), где происходит размножение и накопление возбудителя с сохранением или повышением его вирулентности, обеспечивающих возникновение и развитие эпидемического процесса.

3. Биологические особенности возбудителя ДСЛ, ее пато- и морфогенез в значительной степени детерминированы факторами патогенности *Y. pseudotuberculosis* с токсической функцией. При острой инфекции особое значение имеет способность возбудителя продуцировать цитотоксический некротизирующий фактор (токсин CNF_Y), с которым ассоциирована

вирулентность возбудителя ДСЛ. Потеря CNF_Y может сопровождаться переходом патогена в дормантное состояние с развитием персистентной псевдотуберкулезной инфекции.

Информация о вкладе авторов: Л.М. Сомова — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Н.Ф. Тимченко — анализ полученных данных; И.Н. Ляпун — получение данных для анализа, оформление текста статьи; Е.И. Дробот — получение данных для анализа.

Финансирование: фрагмент работы по изучению морфологических аспектов адаптации *Y. pseudotuberculosis* к различным условиям обитания с изданием монографии Л.М. Сомовой и др. (2009) был выполнен при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 09-04-07009).

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности: авторы выражают благодарность доктору медицинских наук, профессору Ф.Н. Шубину, члену-корреспонденту РАН, профессору Ф.Ф. Антоненко, доктору биологических наук Н.Г. Плеховой, кандидату биологических наук Е.К. Псаревой за научное сотрудничество по проблеме псевдотуберкулеза, а также доктору физико-математических наук Е.В. Пустовалову за совместное проведение электронно-микроскопических исследований.

Соблюдение правил биоэтики: исследования выполнены в НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (ныне: НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова) и были одобрены комитетом по биомедицинской этике НИУ; работа с экспериментальными исследованиями осуществлялась в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследований.

Список литературы (пп. 1–7, 11, 12, 24, 25, 31, 34, 38, 40 см. References)

8. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2001. 256 с.
9. Королук А.М. Научный подвиг военного микробиолога: к 50-летию опыта самозаражения псевдотуберкулезом // Вестник Рос. Воен.-мед. академии им. С.М. Кирова. 2017. № 3 (59). С. 267–270.
10. Тимченко Н.Ф., Ермолаева С.А., Адгамов Р.Р., Кузнецова Н.А., Шубин Ф.Н. Возбудитель дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (псевдотуберкулез человека) — клон *Yersinia pseudotuberculosis* // Национальные приоритеты России. 2011. № 2(5). С. 176.
13. Сомов Г.П., Варвашевич Т.Н. Ферментативные механизмы психрофильности псевдотуберкулезного микроба // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1984. Т. 61. № 2. С. 42–47.
14. Сомов Г.П., Варвашевич Т.Н., Тимченко Н.Ф. Психрофильность патогенных бактерий. Новосибирск: Наука, 1991. 205 с.
15. Тимченко Н.Ф., Антоненко Ф.Ф. О входных воротах и путях циркуляции *Yersinia pseudotuberculosis* в теплокровном организме // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1990. Т. 67. № 10. С. 15–19.
16. Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Дробот Е.И., Ляпун И.Н. Псевдотуберкулез: патогенетическое значение клеток врожденного иммунитета // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2017. № 5. С. 78–90.
17. Сомов Г.П. Современное представление о сапронозах (основные итоги изучения проблемы) // Тихоокеанский медицинский журнал. 2001. № 2. С. 67–70.

² Иерсиниозы в Российской Федерации. Информационный бюллетень. Вып. 2 / Под ред. А.А. Тотоляна. СПб.: НИИЭМ имени Пастера, 2017.

18. Сомов Г.П., Литвин В.Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий. Новосибирск: Наука: Сибирское отделение, 1988. 207 с.
19. Сомов Г.П., Бузолева Л.С. Адаптация патогенных бактерий к абиотическим факторам окружающей среды. Владивосток: Примполиграфкомбинат, 2004. 167 с.
20. Buzoleva L.S., Chumak A.D. Metabolism of poly- β -hydroxybutyric acid in *Yersinia pseudotuberculosis* and *Listeria monocytogenes* cultivated at different temperatures // *Microbiology (Mikrobiologiya)*. 2000. Vol. 69. No 6. P. 652–654.
21. Бузолева Л.С., Сомова Л.М., Кривошеева А.М., Исаченко А.С., Сомов Т.П. Использование запасных веществ бактериями *Yersinia pseudotuberculosis* и *Listeria monocytogenes* в условиях голодания при разной температуре // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006. № S3. С. 16–19.
22. Сомова Л.М., Бузолева Л.С., Плехова Н.Г. Ультраструктура патогенных бактерий в разных экологических условиях. Владивосток: Медицина ДВ, 2009. 199 с.
23. Сомова Л.М., Бузолева Л.С., Исаченко А.С., Сомов Г.П. Адаптивные ультраструктурные изменения бактерий *Yersinia pseudotuberculosis* при обитании в почве // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006. № 3. С. 36–40.
26. Авцын А.П., Исачкова Л.М., Жаворонков А.А. и др. Основные черты патогенеза псевдотуберкулеза // *Архив патологии*. 1990. № 5. С. 3–7.
27. Сомова Л.М., Антоненко Ф.Ф. Псевдотуберкулез (клинико-морфологические аспекты). М.: Наука, 2019. 328 с.
28. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Марачев А.Г., Милованов А.П. Патология человека на Севере. М.: Медицина, 1985. 416 с.
29. Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Дробот Е.И. Новые аспекты патологии псевдотуберкулеза // *Архив патологии*. 2012. Т. 74, № 3. С. 60–64.
30. Ценева Г.Я., Солодовникова Н.Ю., Воскресенская Е.А. Молекулярные аспекты вирулентности иерсиний // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2002. Т. 4. № 3. С. 248–266.
32. Шубин Ф.Н., Сибирцев Ю.Т., Рассказов В.А. Плазмиды *Yersinia pseudotuberculosis* и их значение в реализации эпидемического процесса при псевдотуберкулезе // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1985. Т. 62. № 12. С. 53–56.
33. Сомова Л.М., Шубин Ф.Н., Дробот Е.И., Ляпун И.Н., Плехова Н.Г. Воспаление, вызванное различными плазмидными типами российских штаммов *Yersinia pseudotuberculosis* // *Инфекция и иммунитет*. 2019. Т. 9, № 2. С. 369–374.
35. Тимченко Н.Ф. Развитие представлений о факторах патогенности возбудителя дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки (псевдотуберкулеза человека) // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2011. Т. 31, № 4. С. 93–99.
36. Сомова Л.М., Плехова Н.Г., Дробот Е.И., Недашковская Е.П., Тимченко Н.Ф. Патоморфологические изменения при экспериментальной токсинемии, вызванной термолабильным токсином *Yersinia pseudotuberculosis* // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2010. № 3 (41). С. 67–72.
37. Персиянова Е.В., Адгамов Р.Р., Сурин А.К., Псарёва Е.К., Ермолаева С.А., Тимченко Н.Ф. Цитотоксический некротизирующий фактор *Yersinia pseudotuberculosis*, возбудителя дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки // *Сибирский научный медицинский журнал*. 2013. Т. 33, № 2. С. 16–20.
39. Тимченко Н.Ф., Псарёва Е.К., Ермолаева С.А. Цитотоксический некротизирующий фактор *Yersinia pseudotuberculosis* // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*, 2019. № 37 (4). С. 158–164.
40. Сомова Л.М., Андрюков Б.Г., Тимченко Н.Ф., Псарёва Е.К. Псевдотуберкулез как персистентная инфекция: этиопатогенетические предпосылки // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019. № 2. С. 110–119.

References

1. Galindo CL, Rosenzweig JA, Kirtley ML, Chopra AK. Pathogenesis of *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* in human yersiniosis. *J Pathog.* 2011;2011:182051. doi: 10.4061/2011/182051
2. Knapp W. Pseudotuberculose des Menschen. *Therapeutische Umschau.* 1968;25:195–200. (In German).
3. Mollaret HH. Le Laboratoire dans le diagnostic d'infection humaine a bacille de Malassez et Vignal. *Gaz Méd France.* 1965;72(20):3457–3476. (In French).
4. Zganjer M, Roic G, Cizmic A, Pajic A. Infectious ileoceitis — appendicitis mimicking syndrome. *Bratisl Lek Listy.* 2005;106(6-7):201–202.
5. Amphlett A. Far Eastern scarlet-like fever: A review of the epidemiology, symptomatology, and role of superantigenic toxin: *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen A. *Open Forum Infect Dis.* 2015;3(1):ofv202. doi: 10.1093/ofid/ofv202
6. Tseneva GY, Chesnokova MV, Klimov VT, et al. Pseudotuberculosis in the Russian Federation. *Adv Exp Med Biol.* 2012;954:63–68. doi: 10.1007/978-1-4614-3561-7_9
7. Fukushima H, Matsuda Y, Seki R, et al. Geographical heterogeneity between Far Eastern and Western countries in prevalence of the virulence plasmid, the superantigen *Yersinia pseudotuberculosis*-derived mitogen, and the high-pathogenicity island among *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *J Clin Microbiol.* 2001;39(10):3541–7. doi: 10.1128/JCM.39.10.3541-3547.2001
8. Somov GP, Pokrovsky VI, Besednova NN, Antonenko FF. [*Pseudotuberculosis*.] 2nd ed. Moscow: Medicine Publ., 2001. (In Russian).
9. Korolyuk AM. Scientific heroism of a military microbiologist: to the 50th anniversary of self-inoculation with *Y. pseudotuberculosis*. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii.* 2017;(3(59)):267–270. (In Russian).
10. Timchenko NF, Ermolaeva SA, Adgamov RR, Kuzntsova NA, Shubin FN. [The causative agent of the Far East scarlet-like fever (human pseudotuberculosis) is a clone of *Yersinia pseudotuberculosis*]. *Natsional'nye Prioritety Rossii.* 2011;(2(5)):176. (In Russian).
11. Timchenko NF, Adgamov RR, Popov AF, et al. Far East scarlet-like fever caused by a few related genotypes of *Yersinia pseudotuberculosis*, Russia. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(3):503–506. doi: 10.3201/eid2203.150552
12. Achtman M, Zurth K, Morelli C, Torrea G, Guiyoule A, Carniel E. *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(24):14043–8. doi: 10.1073/pnas.96.24.14043
13. Somov GP, Varvashevich TN. [Fermentative mechanisms of psychrophilicity of *Yersinia tuberculosi*]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 1984;61(2):42–47. (In Russian).
14. Somov GP, Varvashevich TN, Timchenko NF. [*Psychrophilicity of Pathogenic Bacteria*.] Novosibirsk: Nauka Publ., 1991. (In Russian).
15. Timchenko NF, Antonenko FF. [On the entrance gates and circulation pathways of *Yersinia pseudotuberculosis* in a warm-blooded organism.] *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 1990;67(10):15–19. (In Russian).
16. Somova LM, Plekhova NG, Drobot EI, Lyapun IN. Pseudotuberculosis: pathogenetic value of innate immunity cells. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 2017;(5):78–90. (In Russian). doi: 10.36233/0372-9311-2017-5-78-90
17. Somov GP. [Modern understanding of sapronoses (main results of studying the problem)]. *Tikhookeanskiy Zhurnal.* 2001;(2):67–70. (In Russian).
18. Somov GP, Litvin VYu. [*Saprophytism and Parasitism of Pathogenic Bacteria*.] Novosibirsk: Nauka: Siberian Branch Publ., 1988. (In Russian).

19. Somov GP, Buzoleva LS. [Adaptation of Pathogenic Bacteria to Abiotic Environmental Factors.] Vladivostok: Primpoligrafkombinat Publ., 2004. (In Russian).
20. Buzoleva LS, Chumak AD. Metabolism of poly- β -hydroxybutyric acid in *Yersinia pseudotuberculosis* and *Listeria monocytogenes* cultivated at different temperatures. *Microbiology*. 2000;69(6):652–654. doi: 10.1023/A:1026645922491
21. Buzoleva LS, Somova LM, Krivosheeva AM, Isachenko AS, Somov GP. Use of reserve substances by *Yersinia pseudotuberculosis* and *Listeria monocytogenes* bacteria in conditions of starvation at different temperature. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2006;(S3):16–19. (In Russian).
22. Somova LM, Buzoleva LS, Plekhova NG. [Ultrastructure of Pathogenic Bacteria in Different Environmental Conditions.] Vladivostok: Medicine DV Publ., 2009. (In Russian).
23. Somova LM, Buzoleva LS, Isachenko AS, Somov GP. Adaptive ultrastructural changes in soil-resident *Yersinia pseudotuberculosis* bacteria. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2006;(3):36–40. (In Russian).
24. Dorman CJ. Flexible response: DNA supercoiling, transcription and bacterial adaptation to environmental stress. *Trends Microbiol*. 1996;4(6):214–216. doi: 10.1016/0966-842X(96)30015-2
25. Wang JY, Syvanen M. DNA twist as a transcriptional sensor for environmental changes. *Mol Microbiol*. 1992;6(14):1861–66. doi: 10.1111/j.1365-2958.1992.tb01358.x
26. Avtsyn AP, Isachkova LM, Zhavoronkov AA, et al. [The main features of the pathogenesis of pseudotuberculosis.] *Arkhiv Patologii*. 1990;(5):3–7. (In Russian).
27. Somova LM, Antonenko FF. [Pseudotuberculosis (Clinical and Morphological Aspects).] Moscow: Nauka Publ., 2019. (In Russian).
28. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Marachev AG, Milovanov AP. [Human Pathology in the North.] Moscow: Meditsina Publ., 1985. (In Russian).
29. Somova LM, Plekhova NG, Drobot EI. The new views to pseudotuberculosis pathology. *Arkhiv Patologii*. 2012;74(3):60–64. (In Russian).
30. Tseneva GYa, Solodovnikova NYu, Voskresenskaya EA. Molecular aspects of *Yersinia* virulence. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2002;4(3):248–266. Accessed on May 21, 2021. <https://cmac-journal.ru/en/publication/2002/3/cmac-2002-t04-n3-p248/cmac-2002-t04-n3-p248.pdf>
31. Francis MS. The pathogenic *Yersiniae* — advances in the understanding of physiology and virulence. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:51. doi: 10.3389/fcimb.2013.00051
32. Shubin FN, Sibirtsev YT, Rasskazov VA. [Plasmids of *Yersinia pseudotuberculosis* and their significance in the epidemic process in pseudotuberculosis.] *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 1985;62(12):53–56. (In Russian).
33. Somova LM, Shubin FN, Drobot EI, Lyapun IN, Plekhova NG. Inflammation induced by different plasmid types of Russian *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *Infektsiya i Immunitet*. 2019;9(2):369–374. (In Russian). doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-369-374
34. Somova LM, Shubin FN, Andryukov BG, Lyapun IN, Drobot EI. Pathogenetic value of pVM82 plasmid of *Yersinia pseudotuberculosis*, causative agent of Far Eastern scarlet-like fever. *Mol Genet Microbiol Virol*. 2020;35(4):243–247. doi: 10.3103/S0891416820040084
35. Timchenko NF. The development of idea about pathogenicity factors of Far Eastern scarlet-like fever agent (human pseudotuberculosis). *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011;31(4):93–99. (In Russian).
36. Somova LM, Plekhova NG, Drobot EI, Nedashkovskaya EP, Timchenko NF. Pathomorphological changes in case of experimental toxemia caused by thermolabile toxin *Yersinia pseudotuberculosis*. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2010;(3(41)):67–72. (In Russian).
37. Persyanova EV, Adgamov RR, Surin AK, Psareva EK, Ermolaeva SA, Timchenko NF. Cytotoxic necrotizing factor of *Yersinia pseudotuberculosis*, pathogen of Far Eastern scarlet-like fever. *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal*. 2013;33(2):16–20. (In Russian).
38. Schweer J, Kulkarni D, Kochut A, et al. The cytotoxic necrotizing factor of *Yersinia pseudotuberculosis* (CNFY) enhances inflammation and Yop delivery during infection by activation of Rho GTPases. *PLOS Pathog*. 2013;9(11):e1003746. doi: 10.1371/journal.ppat.1003746
39. Timchenko NF, Psareva EK, Ermolaeva SA. The cytotoxic necrotizing factor of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2019;37(4):158–164. (In Russian). doi: 10.17116/molgen201937041158
40. Heine W, Beckstette M, Heroven AK, et al. Loss of CNFY toxin-induced inflammation drives *Yersinia pseudotuberculosis* into persistency. *PLOS Pathog*. 2018;14(2):e1006858. doi: 10.1371/journal.ppat.1006858
41. Somova LM, Andryukov BG, Timchenko NF, Psareva EK. Pseudotuberculosis as persistent infection: etiopathogenetic preconditions. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2019;(2):110–119. (In Russian). doi: 10.36233/0372-9311-2019-2-110-119

© Яковлев А.А., Еськова А.И., Пономарева А.Л., Корнюшина А.А., 2021

УДК 616-036.22:616.98

Новый подход к изучению проблемы сапронозов (на модели *Listeria monocytogenes*)

А.А. Яковлев¹, А.И. Еськова¹, А.Л. Пономарева¹, А.А. Корнюшина²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова»
Роспотребнадзора, ул. Сельская, д. 1, г. Владивосток, 690087, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»,
о. Русский, п. Аякс, д. 10, г. Владивосток, 690922, Российская Федерация

Резюме: Введение. После долгого периода непризнания сапронозы и сапрозоонозы заняли полноправное место в классификации инфекционных болезней. Между тем эволюционно сложившиеся особенности этих инфекций остаются не до конца изученными. Выявляются новые факты, связанные со спецификой их циркуляции как во внешней среде, так и в организме теплокровных, изучаются возможности существования в организме гидробионтов и растений, формирование некультивируемых форм и т. д. Однако в последнее время исследователи все большее внимание обращают на возможности микроорганизмов существовать в определенных консорциумах, взаимодействуя с микроорганизмами других видов. В этом плане исследования по проблеме сапронозов пока остаются немногочисленными. Цель работы: в модельных экспериментах оценить способность сапротрофных бактерий, выделенных из почвы и морской среды, формировать поликультуральные биопленки с *Listeria monocytogenes*, относимой к сапронозам, и определить характер их взаимодействия. Материалы и методы. Исследования проводили в 2017–2019 гг., используя музейные штаммы разных вариантов *Listeria monocytogenes* из коллекции НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова и сапрофитические бактерии, выделенные из морской среды и почвы. Биопленки изучали спектрофотометрическим методом, численность жизнеспособных клеток определяли числом колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл). Результаты исследования показали, что бактерии смешанного микробного сообщества, живущего в биопленке, могут взаимодействовать друг с другом путем конкуренции либо сотрудничества. Вывод. Сотрудничество между разными штаммами микроорганизмов, находящихся в почве или морской среде, может способствовать лучшей адаптации и выживаемости *L. monocytogenes*, представляющих потенциальную опасность для населения. Данный факт отражает эпидемиологическую значимость морской и почвенной среды.

Ключевые слова: сапронозы, почвенные и водные микроорганизмы, биопленки, взаимодействие.

Для цитирования: Яковлев А.А., Еськова А.И., Пономарева А.Л., Корнюшина А.А. Новый подход к изучению проблемы сапронозов на модели *Listeria monocytogenes* // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 5 (338). С. 46–51. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-46-51>

Информация об авторах:

✉ Яковлев Анатолий Александрович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной эпидемиологии и экологии патогенных бактерий ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора; e-mail: yakovlev-epid@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7008-3804>.

Еськова Алена Игоревна – мл. науч. сотр. лаборатории молекулярной эпидемиологии и экологии патогенных бактерий ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора; e-mail: alena-esya@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3391-0057>.

Пономарева Анна Леонидовна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории молекулярной эпидемиологии и экологии патогенных бактерий ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора; e-mail: giston@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4382-9156>.

Корнюшина Анна Александровна – магистрант кафедры биоразнообразия и морских ресурсов Дальневосточного федерального университета; e-mail: xv.ii.xciv@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0821-0742>.

A Novel Approach to Studying the Problem of Sapronoses (on the *Listeria monocytogenes* Model)

A.A. Yakovlev,¹ A.I. Eskova,¹ A.L. Ponomareva,¹ A.A. Korniyushina²

¹Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
1 Selskaya Street, Vladivostok, 690087, Russian Federation

²Far Eastern Federal University, 10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation

Summary. Introduction: After a long period of non-recognition, sapronoses and saprozooses have taken their rightful place in the classification of infectious diseases, while the evolutionary features of these infections remain unclear. New facts related to the specifics of their circulation both in the external environment and in warm-blooded animals are revealed and the possibilities of their existence in hydriobionts and plants, as well as formation of uncultivated forms, etc., are being studied. However, recent studies have demonstrated the possibility of microorganisms to co-exist in certain consortia, interacting with other types of microorganisms of other species. In this regard, research on the issue of sapronosis remains sparse. Our objective was to evaluate the ability of saprotrophic bacteria isolated from soil and marine environment to form multicultural biofilms with *Listeria monocytogenes*, related to sapronoses, and to determine the nature of their interaction in model experiments. Materials and methods: The research was carried out in 2017–2019 using museum strains of different variants of *Listeria monocytogenes* from the collection of the the Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somov and saprophytic bacteria isolated from marine environment and soil. Biofilms were analyzed by spectrophotometry, and the number of viable cells was determined by the number of colony-forming units in 1 ml (CFU/ml). The results showed that the bacteria of a mixed microbial community living in a biofilm could interact with each other through competition or cooperation. Conclusion: Cooperation between different strains of microorganisms in the soil or marine environment may contribute to a better adaptation and survival of *L. monocytogenes*, thus posing a potential hazard to the population. This fact highlights the epidemiological significance of the marine and soil environments.

Keywords: sapronoses, soil and aquatic microorganisms, biofilms, interaction.

For citation: Yakovlev AA, Eskova AI, Ponomareva AL, Korniyushina AA. A novel approach to studying the problem of sapronoses (on the *Listeria monocytogenes* model). *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (5(338)):46–51. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-46-51>

Author information:

✉ Anatoly A. Yakovlev, D.M.Sc., Professor, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Ecology of Pathogenic Bacteria, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor); e-mail: yakovlev-epid@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7008-3804>.

Alena I. Eskova, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Ecology of Pathogenic Bacteria, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: alena-esya@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3391-0057>.

Anna L. Ponomareva, Candidate of Medical Sciences, Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Ecology of Pathogenic Bacteria, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: giston@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4382-9156>.

Anna A. Korniyushina, Master's student, Department of Biodiversity and Marine Resources, Far Eastern Federal University; e-mail: xv.ii.xciv@bk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0821-0742>.

Введение. Прошло уже более 60 лет с тех пор, как В.И. Терских опубликовал статью, в которой предложил выделить в систематике инфекционных болезней класс «сапронозы». На первом этапе исследований по данной проблеме шло активное первичное накопление знаний, завершившееся обобщением фактического материала в фундаментальных трудах Г.П. Сомова [1] и В.Ю. Литвина [2]. Научные изыскания, проводимые под руководством этих ученых, заложили экспериментальную основу учения о сапронозах и сапрозоонозах и наметили пути дальнейшего изучения проблемы: исследование циркуляции возбудителей не только во внешней среде и у теплокровных, но и в популяциях растений и беспозвоночных животных, изучение механизмов перехода возбудителей сапронозов в некультивируемое состояние и т. д. [2], разработку инновационных подходов к решению теоретических вопросов [3]. Вместе с тем проводимые исследования недостаточно учитывают тот факт, что и в природных экосистемах, и в организмах теплокровных микроорганизмы существуют не сами по себе, а формируют определенные сообщества. Как известно, все формы органического мира до *Homo sapiens* включительно возникли, эволюционировали и существуют в сложных ассоциациях. В широком диапазоне разнообразных сред (почвы, озера, коралловые рифы, горячие и кислотные экстремальные среды, подземные водоносные горизонты и живые организмы от растений до животных и человека) целые популяции микроорганизмов развили общесистемную гомеостатическую адаптацию к внешним факторам [4]. В сущности, вся биосфера Земли — это единая ассоциация миллионов различных форм жизни. На этой основе развивается наука биогеоценология — раздел экологии, посвященный главным образом взаимоотношениям между компонентами биогеоценозов. Взаимоотношение между микробами, пронизывающее все уровни организации живой материи, является магистральным направлением, которое сегодня занимает все большую нишу в научных исследованиях во всем мире [5–9].

Ассоциированное состояние — явление, универсальное для подавляющего большинства представителей микромира. Оно играет определяющую роль среди механизмов межвидового обмена и обеспечивает, таким образом, их распространение в биосфере. Это состояние отражает также один из путей эволюционного развития и инволюционных изменений, полезных с точки зрения сохранения биологического вида в окружающей среде [7]. Взаимодействия

между микроорганизмами в этих сообществах построены на основе интеграционно-конкурентных взаимоотношений, обеспечивающих стабильность существования любых биологических систем [8].

Самостоятельное обитание в почве или воде различных болезнетворных микробов, а также всевозможные связи с почвенными и водными организмами способствуют тому, что они становятся полноправными сочленами естественных экосистем [2]. Между отдельными представителями микрофлоры, а также группами бактерий зарождаются сложные экологические взаимоотношения [10]. Микроорганизмы такого сообщества влияют друг на друга и могут либо соперничать, либо сотрудничать между собой. Несмотря на то, что в последние годы существенно увеличивается количество публикаций по обозначенной проблеме, исследования, охватывающие далеко не все возможные варианты взаимодействий между различными микроорганизмами, находятся на начальном этапе и пока еще в меньшей степени направлены на познание непосредственных механизмов взаимодействия.

Возбудители сапронозов, обитая в разных экосистемах и сталкиваясь с потенциально опасными неблагоприятными факторами, в процессе эволюции сформировали определенные адаптационные стратегии генетической саморегуляции, обеспечивающие им высокую экологическую пластичность и возможность существования в окружающей среде и организме человека. Исследования по проблеме сапронозов, позволившие, в частности, расшифровать механизмы формирования заболеваемости, разработать теорию психрофильности патогенных бактерий, стали проводиться в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова одними из первых в мире. Однако выявление ранее неизвестных фактов в микробиологии и эпидемиологии сапронозов продолжают стимулировать ученых на поиск и развитие новых направлений в постижении этой сложной проблемы. Появляется все больше данных о том, что присутствие микроорганизмов в природной среде определяется не только ее условиями, но и наличием контроля со стороны других микроорганизмов, продуцирующих соединения, которые могут действовать как внутривидовые или межвидовые регуляторы [10]. Разрабатываются вопросы, связанные с изучением взаимодействия сапронозных микроорганизмов с сапрофитными микробами, заселяющими основные сферы пребывания сапронозов, и их эпидемиологической значимостью.

В природе бактерии чередуются между двумя способами роста: планктонной фазой одноклеточной жизни, в которой клетки свободно плавают, и фазой многоклеточной жизни, в которой микробные взаимодействия (включая генетический обмен, сигнализацию и обмен метаболитов) происходят в биопленках [5]. Биопленки, представляющие собой сообщество одного или нескольких видов бактерий, прикрепленных к поверхности или друг к другу и заключенных в матрикс, состоящий из экзополисахаридов, белков, внеклеточной ДНК и других веществ, обеспечивают бактериям экологические и физиологические преимущества, являются защитным физическим барьером для неспецифической и специфической защиты хозяина во время инфекции и увеличивают толерантность к антимикробным агентам за счет уменьшения диффузии этих соединений [9, 11, 12]. При этом становится все более понятным, что в естественных условиях биопленки чаще формируются не одним, а несколькими видами бактерий [5], поскольку общинный образ жизни является предпочтительным способом роста и выживания для многих их видов. Микробное разнообразие в этих сообществах приводит к формированию сложных взаимосвязей, включающих как межвидовые, так и внутривидовые взаимодействия [5]. Стабильность микробного сообщества может быть достигнута только тогда, когда устанавливается естественный баланс между различными микроорганизмами в пределах одной биологической ниши, и этот баланс часто является результатом «войны и мира» — постоянной деятельности, которую испытывают все члены сообщества. В этой связи особо значимой является попытка понять сложность межбактериальных взаимодействий, как конкурентных, так и кооперативных (интеграционных), которые могут встречаться в таких консорциумах. Однако экспериментальные исследования в этом плане немногочисленны.

Listeria monocytogenes относится к возбудителям сапронозов. В окружающей среде эти бактерии распространены на растительных объектах, встречаются в почве и в воде. В зависимости от среды обитания она способна вести как паразитический (при попадании в теплокровный организм), так и сапрофитический (нахождение в окружающей среде) образ жизни [16]. Проводимые исследования в области морской эпидемиологии [14] демонстрируют все увеличивающееся техногенное загрязнение вод Мирового океана, что сказывается на качестве морского сырья. Привнесение патогенных микроорганизмов морскую среду может быть обусловлено паводковыми и грунтовыми водами или загрязнением вод канализационными стоками, что представляет потенциальную опасность для населения. Так, например, зараженные *L. monocytogenes* двустворчатые моллюски регулярно являются причиной вспышек листериоза во всем мире [14]. Биопленки, образованные патогенными штаммами вибрионов, создают серьезные проблемы для развития морской аквакультуры [15].

Выживаемость патогенных бактерий в почве также может быть обеспечена благо-

даря формированию микробных биопленок. Болезнетворные микробы существуют не просто в абиотической внешней среде, а являются сочленами сложных почвенных экосистем, которые взаимодействуют с остальными компонентами почвенной биоты [16].

В этой связи одним из важнейших способов контроля эколого-эпидемической обстановки, как мы полагаем, должно быть исследование микроорганизмов, оказывающих положительное влияние на биопленкообразование и сохранение патогенных бактерий в почвенных и водных экосистемах, так как сформировавшиеся совместные между ними биопленки способны содействовать распространению и устойчивому существованию возбудителей, что является угрозой для здоровья и жизни населения. В связи с этим вышеуказанная проблема становится актуальной и нуждается в осуществлении экспериментальных исследований, результаты которых представлены в данной работе.

Цель работы — в модельных экспериментах оценить способность сапротрофных бактерий, выделенных из почвы и из морской среды, формировать биопленки с бактериями (на примере *Listeria monocytogenes*), а также установить характер взаимодействия микроорганизмов с интродукционными бактериями в биопленке.

Материалы и методы. Исследования проводились по двум направлениям: изучение возможности образования смешанных биопленок листериями с сапрофитными морскими микроорганизмами (1) и почвенными бактериями (2).

Для проведения исследований по первому направлению были выбраны прибрежные акватории Японского моря: бухта Находка, испытывающая значительное влияние промышленных и бытовых стоков, и залив Восток, обремененный поступлением в него органических загрязняющих веществ. Пробы воды отбирались в летний период при температуре 20 °С. В ходе микробиологических исследований было выделено 35 штаммов (тест-культур) сапротрофных морских микроорганизмов: 17 из воды бухты Находка, 18 из воды залива Восток.

Для формирования смешанных биопленок в работе использовали штамм *L. monocytogenes* (музейный инвентарный номер 870) из коллекции ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора. Культивирование *L. monocytogenes* проводили на дифференциально-диагностической среде для листерий ДДСЛ при комнатной температуре (20 °С) [17]. Морские микроорганизмы культивировали в концентрации 10³ КОЕ/мл в жидкой среде для морских микроорганизмов (СММ) при температуре 20 °С в течение трех суток [18]. При реализации второго направления в качестве объектов исследования также были использованы штаммы микроорганизмов из лабораторной коллекции НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова: *L. monocytogenes* 12731/8-8097, 9156/2 и 6642/6 № 315. В качестве тест-культур использовали изоляты бактерий (Почв № 1 — Почв № 24), ранее выделенные из образца почвы, отобранного на территории животноводческого

хозяйства. Для культивирования почвенных микроорганизмов использовали питательную среду с добавлением кормовых дрожжей (КД) с 1%-й глюкозой¹.

Идентификацию сапрофитических штаммов, как морских, так и почвенных, проводили стандартными микробиологическими методами на основе изучения их морфологических, культуральных и биохимических свойств. Для определения родов исследуемых бактерий проводились дифференцирующие тесты в соответствии с определителем Берджи. Результаты первичной идентификации по определителю Берджи и идентификации с помощью API-тестов (API 20 NE, API 20 E и API 50 CHB) исследуемых микроорганизмов интерпретировали с использованием электронной базы данных (apiweb.biomerieux.com).

Выявление моно- и смешанных биопленок микроорганизмов проводили на абиотической поверхности, с применением спектрофотометрического метода в нашей модификации. Оптическую плотность измеряли в течение трех суток инкубации в 96-луночных планшетах (соблюдая 3-кратную повторность) на планшетном ридере Labsystems iEMS Reader MF, BioRad, при $\lambda = 540$ нм. Контролем служили лунки со средой без бактерий. Рассчитывались средние арифметические значения из n -числа повторностей (где $n = 3$) для каждого конкретного варианта эксперимента.

Для исследования динамики размножения бактерий как почвенных, так и морских в монокультуре и в ассоциации учитывали количество микроорганизмов в планктонной и биопленочной фазах. Рост биопленок, сформированных каждым штаммом, исследовали на чашках Петри по отработанной нами методике [19]. Учет численности определялся числом колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл). Метод подсчета колониеобразующих единиц позволяет оценить жизнеспособность клеток в биопленке, а также показать соотношение числа клеток *L. monocytogenes* и бактерий-ассоциантов в смешанной биопленке.

Статистическую обработку результатов проводили в программе Microsoft Office Excel 2007. Критический уровень значимости критериев был принят как $p < 0,05$.

Результаты исследования. Результаты исследования показали, что независимо от среды, в которой проводились эксперименты, и листерий,

и испытуемые почвенные и морские сапрофитические микроорганизмы формировали как монобиопленки, так и смешанные биопленки. Штаммы микроорганизмов, выделенные из почвы, по-разному влияли на формирование смешанных биопленок со штаммами *L. monocytogenes*. Из трех штаммов листерий, использованных в эксперименте, наиболее чувствительным к присутствию почвенных бактерий оказался штамм *L. monocytogenes* 6642/6 № 315.

По итогам проведенных экспериментов было выбрано 7 почвенных штаммов, обладающих высокими биопленкообразующими свойствами в ассоциации с *L. monocytogenes* 6642/6 № 315. Результаты их идентификации представлены в таблице. Наибольшее стимулирующее влияние на *L. monocytogenes* оказали штаммы *Bacillus pumilus* (Почв № 24), *Serratia liquefaciens* (Почв № 9), *Pseudomonas luteola* (Почв № 5), увеличивая численность патогена в смешанных биопленках в 2,4–3,5 раза чаще по сравнению с контролем. Близкие результаты были получены и в аналогичных работах зарубежными учеными [20].

Вместе с тем подавление роста листерий отмечалось при совместном культивировании со штаммами *Acinetobacter sp.* (Почв № 6), *Acinetobacter baumannii* (Почв. № 13), *Bacillus thuringiensis* (Почв № 16) и *Bacillus subtilis* (Почв № 20). В этом случае наблюдалось увеличение КОЕ/мл тест-культур, тогда как численность *L. monocytogenes* в смешанной биопленке была меньшей по сравнению с монокультурой (контролем).

Отметим, что сроки образования зрелой биопленки с *L. monocytogenes* были видоспецифичными: все используемые в работе бактерии рода *Bacillus* формировали биопленку на 2 сутки культивирования; *Acinetobacter sp.* и *Acinetobacter baumannii* — на 3 сутки.

Для определения способности биопленкообразования листерией в консорциуме с морскими сапрофитическими микроорганизмами использовали штамм, идентифицированный как *Flavobacterium sp.* (выделен из морской воды залива Восток, порядковый номер 9), поскольку он обладал наиболее высокими биопленкообразующими свойствами из всех штаммов морских микроорганизмов, использованных в эксперименте. Было установлено, что на 2 сутки культивирования в смешанной биопленке численность *L. monocytogenes* значительно превышала численность *Flavobacterium sp.*,

Таблица. Результаты идентификации исследуемых микроорганизмов, обладающих высокими биопленкообразующими свойствами в ассоциации с *L. monocytogenes* 6642/6 № 315

Table. Results of identifying the microorganisms with biofilm formation properties under study in association with *L. monocytogenes* 6642/6 № 315

Шифр исследуемых штаммов / Strain ID	Видовая принадлежность / Species
Почв № 9	<i>Serratia liquefaciens</i>
Почв № 6	<i>Acinetobacter sp.</i>
Почв № 11	<i>Pseudomonas putida</i>
Почв № 13	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Почв № 16	<i>Bacillus thuringiensis</i>
Почв № 20	<i>Bacillus subtilis</i>
Почв № 24	<i>Bacillus pumilus</i>

¹ Егорова П.С. Практикум по микробиологии. М.: Изд. МГУ, 1976. 307 с.

демонстрируя возможность стимуляции роста. *L. monocytogenes* из смешанной биопленки активнее размножалась на вторые сутки культивирования по сравнению с моновидовой биопленкой, численность бактерий была выше на 2 порядка ($1,82 \pm 0,03 \times 10^8$; $8,88 \pm 0,02 \times 10^6$). *Flavobacterium sp.* как в монокультуре, так и в смешанной биопленке демонстрировали практически одинаковые темпы роста.

Проведенное сравнительное экспериментальное исследование возможного взаимодействия *L. monocytogenes*, относимой к сапронозам, и сапрофитных штаммов, выделенных из почвы и морской среды, показало, что важной стратегией сохранения листерий во внешней среде является реализация ими возможности биопленкообразования как в варианте моноплёнки, так и в сочетании с сапрофитными морским и почвенными штаммами микроорганизмов. При этом почвенные микроорганизмы оказались способны и стимулировать, и угнетать рост листерий в смешанной биопленке, тогда как морские микроорганизмы в большей степени стимулировали рост патогенных бактерий. При этом отношения между почвенными микроорганизмами, микроорганизмами морской среды и *L. monocytogenes* являются штаммоспецифичными, так как был обнаружен различный стимулирующий эффект на совместную биопленку с разными штаммами *L. monocytogenes*.

Важно подчеркнуть, что к главным факторам, которые способствуют поддержанию структуры, стабильности и продуктивности сообществ микроорганизмов, относятся межпопуляционные взаимодействия, которые осуществляются через продукты метаболизма. Ранее было показано, что выделяемые сапрофитным штаммом метаболиты способны оказывать стимулирующее влияние на рост *L. monocytogenes* [20]. Возможно, и в представленных нами экспериментах именно метаболиты активировали рост *L. monocytogenes*.

Вывод. Бактерии смешанного микробного сообщества, живущего в биопленке, могут взаимодействовать друг с другом путем конкуренции либо сотрудничества. Такое сотрудничество между разными штаммами микроорганизмов, находящимися в почве или морской среде, может способствовать лучшей адаптации и выживаемости патогенных бактерий, что отражает эпидемиологическую значимость и потенциальную опасность морской и почвенной сред.

Информация о вкладе авторов: Яковлев А.А. — обобщенный анализ всех полученных данных; написание текста рукописи; обзор публикаций по теме статьи; Еськова А.И. — дизайн исследования, постановка и проведение экспериментов, анализ полученных данных; Пономарева А.Л. — дизайн исследования, постановка экспериментов; анализ полученных данных; Корнюшина А.А. — проведение экспериментов; анализ полученных данных.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (пп. 4–6, 11, 12, 15 см. References)

1. Сомов Г.П., Литвин В.Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий: экологические

аспекты. Новосибирск: Наука, Сибирское отделение, 1988. 208 с.

2. Литвин В.Ю., Гинцбург А.Л., Пушкарева В.И., Романова Ю.М., Боев Б.В. Эпидемиологические аспекты экологии бактерий. М.: Фармпринт, 1998. 229 с.
3. Панин А.Л., Белов А.Б. Актуальные теоретические вопросы эколого-эпидемиологической концепции сапронозов и возможные пути их решения // Успехи современной биологии. 2018. Т. 138. № 4. С. 352–372.
7. Миллер Г.Г. Биологическое значение ассоциаций микроорганизмов // Вестник РАМН. 2000. № 1. С. 45–51.
8. Яковлев А.А., Раков А.В., Поздеева Е.С. Значение межвидовых и внутривидовых взаимодействий микроорганизмов как суборганизменного уровня в иерархии эпидемического процесса // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020. № 25 (3). С. 118–128.
9. Тимченко Н.Ф., Раков А.В., Терентьева Н.А., Псарева Е.К., Яковлев А.А. Характеристика смешанных биопленок бактерий семейства Enterobacteriaceae *Yersinia pseudotuberculosis* и *Salmonella Enteritidis* in vitro // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2019. № 1(77). С. 19–22.
10. Бухарин О.В. Симбиотические взаимоотношения микроорганизмов при инфекции // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. № 1. С. 93–97.
13. Сомов Г.П., Бузолева Л.С. Адаптация патогенных бактерий к абиотическим факторам окружающей среды. Владивосток: Примполиграфкомбинат, 2004. 167 с.
14. Яковлев А.А. Морская эпидемиология. Владивосток: Медицина ДВ, 2004. 132 с.
16. Сидоренко М.Л., Бузолева Л.С., Костенков Н.М. Влияние свойств почв на сохранение и размножение листерий и иерсиний // Почвоведение. 2006. Т. 39. № 2. С. 211–217.
17. Глазырина Т.А., Бузолева Л.С., Зайцева Е.А., Сомов Г.П. Дифференциально-диагностическая среда для выделения листерий. Патент РФ на изобретение № 2184782. 11.02.1999. Доступно по <https://patents.google.com/patent/RU2184782C2/en?q=2184782>. Ссылка активна на 01.04.2021.
18. Бузолева Л.С. Способ приготовления питательной среды для учета сапрофитных гетеротрофных бактерий в морской воде. Патент РФ № 2425870. 10.08.2011. Бюлл. № 22. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2425870C1/ru>. Ссылка активна на 01.04.2021.
19. Еськова А.И., Яковлев А.А., Ким А.В. Моделирование межвидового взаимодействия *Yersinia pseudotuberculosis* и *Listeria monocytogenes* в поликультуральной биопленке с микроорганизмами, выделенными из прибрежных вод Японского моря // Бюллетень экспериментальной медицины. 2020. Т. 170. № 10. С. 482–486.
20. Сидоренко М.Л., Бузолева Л.С. Характер взаимоотношений сапрофитной микрофлоры почв через газообразные метаболиты // Микробиология. 2008. Т. 77. № 2. С. 273–277.

References

1. Somov GP, Litvin VYu. [Saprophitism and Parasitism of Pathogenic Bacteria: Ecological Aspects.] Novosibirsk: Nauka, Siberian Branch Publ., 1988. (In Russian).
2. Litvin VYu, Ginzburg AL, Pushkareva VI, Romanova YuM, Boev BV. [Epidemiological Aspects of Bacterial Ecology.] Moscow: Pharmprint Publ., 1998. (In Russian).
3. Belov AB, Panin AL. Current theoretical issues of the ecological and epidemiological concept of sapronoses and possible ways of their decision.

- Uspekhi Sovremennoy Biologii*. 2018;138(4):352–372. (In Russian). doi: 10.7868/S0042132418040038
4. Fernandez L, Mercader JM, Planas-Felix M, Torrents D. Adaptation to environmental factors shapes the organization of regulatory regions in microbial communities. *BMC Genomics*. 2014; 15: 877. doi: 10.1186/1471-2164-15-877
 5. Comolli LR. Intra- and inter-species interactions in microbial communities. *Front. Microbiol*. 2014; 5:629. doi: 10.3389/fmicb.2014.00629
 6. Giaouris E, Heir E, Desvaux M. *et al.* Intra- and inter-species interactions within biofilms of important foodborne bacterial pathogens. *Front. Microbiol*. 2015; 6:841. doi: 10.3389/fmicb.2015.00841
 7. Miller GG. [Biological significance of associations of microorganisms.] *Vestnik RAMN*. 2000;(1):45–51. (In Russian).
 8. Yakovlev AA, Rakov AV, Pozdeeva ES. Significance of interspecies and intraspecies interactions of microorganisms as a sub-organism level in the hierarchy of the epidemic process. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. 2020;25(3):118–130. (In Russian). doi: 10.17816/EID50013
 9. Timchenko NF, Rakov AV, Terentyeva NA, Psareva EK, Yakovlev AA. Characteristic of the mixed bacteria of the *Enterobacteriaceae* family *Yersinia pseudotuberculosis* and *S. Enteritidis* in vitro. *Zdorov'ye. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka*. 2019;(1(77)):19–22. (In Russian). doi: 10.5281/zenodo.2592503
 10. Bukharin OV. Symbiotic interactions of microorganisms during infection. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2013;(1):93–97. (In Russian).
 11. Lee KWK, Periasamy S, Mukherjee M, Xie C, Kjelleberg, Rice SA. Biofilm development and enhanced stress resistance of a model, mixed-species community biofilm. *ISME J*. 2014;8(4):894–907. doi: 10.1038/ismej.2013.194
 12. Høiby N. A short history of microbial biofilms and biofilm infections. *APMIS*. 2017;125(4):272–275. doi: 10.1111/apm.12686
 13. Somov GP, Buzoleva LS. [Adaptation of Pathogenic Bacteria to Abiotic Environmental Factors.] Vladivostok: Primpoligrafkombinat Publ., 2004. (In Russian).
 14. Yakovlev AA. [Marine Epidemiology.] Vladivostok: Meditsina DV Publ., 2004. (In Russian).
 15. You J, Xue X, Cao L. *et al.* Inhibition of *Vibrio* biofilm formation by a marine actinomycete strain A66. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2007;76:1137–1144. doi: 10.1007/s00253-007-1074-x
 16. Sidorenko ML, Buzoleva LS, Kostenkov NM. The effect of soil properties on the preservation and reproduction of *Listeria* and *Yersinia*. *Eurasian Soil Science*. 2006;39(2):211–217. (In Russian). doi: 10.1134/S1064229306020128
 17. Glazyrina TA, Buzoleva LS, Zaitseva EA, Somov GP. Differentsialno-dagnosticheskaya sreda dlya vydeleniya listeriy. [Differential diagnostic medium for *Listeria* isolation.] Patent RUS No. 2184782, February 11, 1999. (In Russian). Accessed on April 1, 2021. <https://patents.google.com/patent/RU2184782C/en?q=2184782>
 18. Buzoleva LS. Sposob prigotovleniya pitatelnoy sredy dlya ucheta saprofitnykh geterotrofnykh bakteriy v morskoy vode. [Method for preparing a nutrient medium for the assay of saprophytic heterotrophic bacteria in seawater.] Patent RUS No. 2425870, August 10, 2011. Bulletin No. 22. (In Russian). Accessed on April 1, 2021. <https://patents.google.com/patent/RU2425870C1/ru>
 19. Eskova AI, Yakovlev AA, Kim AV. Modeling of interspecific interaction of *Yersinia pseudotuberculosis* and *Listeria monocytogenes* in a mixed-species biofilm with microorganisms isolated from coastal waters of the Sea of Japan. *Byulleten' Eksperimental'noy Meditsiny*. 2020;170(10):482–486. (In Russian). doi: 10.1007/s10517-021-05090-x
 20. Sidorenko ML, Buzoleva LS. Character of interactions of saprophytic soil microflora via gaseous metabolites. *Mikrobiologiya*. 2008;77(2):273–277.



© Воронова А.Н., Табакаева Т.В., Вайнутис К.С., Табакаев А.В., Галкина И.В., 2021

УДК 576.89

Актуальность паразитологических исследований на юге российского Дальнего Востока

А.Н. Воронова¹, Т.В. Табакаева^{1,2}, К.С. Вайнутис¹, А.В. Табакаев³, И.В. Галкина³

¹Федеральный научный Центр биологического разнообразия наземной биоты Восточной Азии Дальневосточного отделения Российской академии наук, пр-т 100-летия Владивостока, 159/1, г. Владивосток, 690022, Российская Федерация

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, ул. Сельская, 1, г. Владивосток, 690087, Российская Федерация

³ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», о. Русский, п. Аякс, д. 10, г. Владивосток, 690922, Российская Федерация

Резюме: *Введение.* Юг российского Дальнего Востока включает Амурскую область, Еврейскую автономную область, Хабаровский и Приморский края и уникален по богатству паразитофауны. Исторически сложилось так, что в регионе сформировались идеальные условия для существования разнообразных очагов паразитарных инфекций. *Цель.* Дать краткое описание истории паразитологических исследований, проводившихся на юге Дальнего Востока России с первой половины XX века, и показать их актуальность. *Материалы и методы.* Анализ литературных источников выполнялся, в том числе, в базах данных Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Springer и Google Scholar. *Результаты.* В большей степени было изучено видовое разнообразие трематод, в меньшей – цестод, нематод, высших и низших моногеней. Накопленные знания являются основополагающими для понимания степени распространения и патогенности гельминтов, однако современные паразитологические исследования характеризуются высоким уровнем междисциплинарности и интегративности. Уже недостаточно просто систематизировать паразитов, необходимо охарактеризовать молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза, антигенной изменчивости, лекарственной устойчивости. В статье рассматриваются перспективы дальнейших исследований биологии эндо- и эктопаразитов, их взаимоотношений в системе «паразит – хозяин» и связей на разных уровнях организации: биоценоотическом, популяционном и организменном, дополняющих теоретические данные о процессах микроэволюции и коэволюции патогена и хозяина. *Вывод.* Имеющиеся проблемы могут быть решены с использованием протеомных, геномных, транскриптомных и биоинформатических подходов, способствующих лучшему пониманию биологии объектов и являющихся многообещающими в отношении идентификации клинически важных биологических характеристик паразитических организмов.

Ключевые слова: паразитология, гельминтофауна, эндопаразиты, эктопаразиты, Дальний Восток, природно-очаговые заболевания.

Для цитирования: Воронова А.Н., Табакаева Т.В., Вайнутис К.С., Табакаев А.В., Галкина И.В. Актуальность паразитологических исследований на юге российского Дальнего Востока // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 5 (338). С. 52–60. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-52-60>

Информация об авторах:

✉ **Воронова** Анастасия Николаевна – канд. биол. наук; науч. сотр. лаборатории паразитологии Федерального научного Центра биологического разнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН; e-mail: avoronova92@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7571-0750>.

Табакаева Татьяна Владимировна – зав. лабораторией эктопаразитологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора, мл. науч. сотр. лаборатории вирусологии Федерального научного Центра биологического разнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН; e-mail: icing92@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9517-7495>.

Вайнутис Константин Сергеевич – науч. сотр. лаборатории паразитологии Федерального научного Центра биологического разнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН; e-mail: vainutisk@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0650-6374>.

Табакаев Антон Вадимович – канд. техн. наук; ассистент Департамента пищевых наук и технологий Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета; e-mail: tabakaev92@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5658-5069>.

Галкина Ирина Вячеславовна – канд. мед. наук; вед. науч. сотр. лаборатории экологии микроорганизмов Школы биомедицины Дальневосточного федерального университета; e-mail: galkina333@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7000-5833>.

Relevance of Parasitological Research in the South of the Russian Far East

A.N. Voronova,¹ T.V. Tabakaeva,^{1,2} K.S. Vainutis,¹ A.V. Tabakaev,³ I.V. Galkina³

¹Federal Scientific Center of East Asia Terrestrial Biodiversity, Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, 159/1 Stoletiya Vladivostoka Avenue, Vladivostok, 690022, Russian Federation

²Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 1 Selskaya Street, Vladivostok, 690087, Russian Federation

³Far Eastern Federal University, 10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation

Summary. *Background:* The south of the Russian Far East including the Amur Region, the Jewish Autonomous Region, the Khabarovsk and Primorsky Regions is a unique area in terms of richness of the parasite fauna. Historically, ideal conditions for the existence of various foci of parasitic infections have formed locally. The objective of our study was to provide a brief description of the history of parasitological studies conducted in the south of the Russian Far East since the first half of the 20th century and to demonstrate their relevance. *Materials and methods:* We analyzed appropriate literary sources found in the Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Springer, and Google Scholar databases. *Results:* We established that the species diversity of trematodes was studied better than that of cestodes, nematodes, higher and lower monogeneans. The accumulated knowledge is fundamental for understanding distribution and pathogenicity of helminths. However, contemporary parasitological research is characterized by a high level of interdisciplinarity and integration. A simple systematization of parasites is no longer enough; it is necessary to characterize molecular mechanisms underlying pathogenesis, antigenic variability, and drug resistance. The article discusses perspectives of future parasitological research of the biology of endo- and ectoparasites, host-parasite interactions and links at different levels of organization: biocenotic, population and organismic, complementing theoretical data on the processes of microevolution and coevolution of the pathogen and the host. *Conclusion:* Existing problems can be solved using proteomic, genomic, transcriptomic, and bioinformatics approaches that contribute to a better understanding of the biology of objects and are promising for identification of clinically important biological characteristics of parasitic organisms.

Keywords: parasitology, helminth fauna, endoparasites, ectoparasites, Far East, natural foci diseases.

For citation: Voronova AN, Tabakaeva TV, Vainutis KS, Tabakaev AV, Galkina IV. Relevance of parasitological research in the south of the Russian Far East. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (5(338)):52–60. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-52-60>

Author information:

✉ Anastasia N. Voronova, Candidate of Medical Sciences, Researcher, Laboratory of Parasitology, Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: avoronova92@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7571-0750>.

Tatyana V. Tabakaeva, Head of the Laboratory of Ectoparasitology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Junior Researcher, Virology Laboratory, Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: icing92@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9517-7495>.

Konstantin S. Vainutis, Researcher, Laboratory of Parasitology, Federal Scientific Center of the East Asia Terrestrial Biodiversity of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences; e-mail: vainutisk@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0650-6374>.

Anton V. Tabakaev, Candidate of Technical Sciences; Assistant, Department of Food Science and Technology, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; e-mail: tabakaev92@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5658-5069>.

Irina V. Galkina, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Microbial Ecology Laboratory, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; e-mail: galkina333@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7000-5833>.

Введение. С биологической точки зрения паразитизм является наиболее выгодным в энергетическом и физиологическом аспектах способом существования гетеротрофных организмов. Особенности биологии и жизнедеятельности паразитов, способы выживания и противодействия среде, механизмы уклонения от иммунного ответа хозяина всегда вызвали большой интерес у широкого круга ученых. Значительное разнообразие и изобилие паразитов практически во всех экосистемах позволяет им играть ключевые роли во многих экологических и эволюционных процессах, включая биологическую диверсификацию и видообразование. В полной мере это относится и к южной части российского Дальнего Востока: из-за особого географического положения этот регион имеет переходный характер между севером и югом. Местная флора и фауна испытывали взаимное влияние в процессе эволюции голарктической и сино-индийской зоогеографической областей. В этой связи паразитические организмы, сильно зависящие от распространения своих хозяев, не стали исключением, поэтому юг российского Дальнего Востока России — это уникальный регион по богатству представленных у животных форм паразитов.

Цель: представить историю изучения паразитофауны на юге Дальнего Востока России.

Материалы и методы. Анализ литературных источников проводился в базах данных Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Springer и Google Scholar.

Результаты. Впервые на Дальнем Востоке в 1927 г. под руководством профессора Эдуарда Максимилиановича Лаймана (рис. 1) была проведена 42-я Всесоюзная гельминтологическая экспедиция (ВГЭ), в следующем году — 56-я ВГЭ. В ходе этих экспедиций было выполнено 1085 полных гельминтологических вскрытий рыб, в основном морских^{1,2}. Следом, в 1928 г., под руководством К.И. Скрябина на территории Дальнего Востока проведена одна из крупнейших ВГЭ — 60-я. Было обследовано 3096 человек, впервые для Дальнего Востока были установлены гельминтозы человека:

метагонимоз, нанофиетоз, клонорхоз, гепатиколез, парогонимоз, диоктофимоз. На основе результатов этого исследования была опубликована обширная работа по гепатиколезу человека (гельминтозу из группы нематодозов, вызываемому *Hepaticola hepatica*, характеризующемуся развитием гепатита с различными осложнениями)³.

Основоположником дальневосточной научной школы паразитологии является профессор Петр Григорьевич Ошмарин (рис. 2). В 1946 г. он стал участником 260-й ВГЭ на Дальнем Востоке по изучению гельминтофауны китов, птиц и рыб⁴. В 1956 г. создал и до 1959 г. возглавлял кафедру биологии и зоологический музей в Дальневосточном государственном университете. П.Г. Ошмарин был первым заведующим лабораторией паразитологии (1958–1963) в Биологическом институте АН СССР⁵ и первым же возглавил этот институт (1963–1968). В 1963 г. был опубликован его труд, в котором проведен подробный гельминтофаунистический анализ птиц и млекопитающих в Приморском крае⁶.

Виталий Арнольдович Ройтман (рис. 3), заведующий лабораторией фауны и экологии



Рис. 1. Лайман Эдуард Максимилианович (1903–1969)

Fig. 1. Eduard M. Layman (1903–1969)

¹ Лайман Э.М. Некоторые данные по гельминтофауне Дальнего Востока. Труды третьего всеросс. съезда зоологов, анатомов и гистологов в Ленинграде в 1927 г. Л., 1928. С. 79–80.

² Лайман Э.М. Паразитические черви рыб Залива Петра I // Известия Тихоокеанской научно-промысловой станции. 1930. Т. III. вып. 6. С. 1–120.

³ Скрябин К.И., Подъяпольская В.П., Шихобалова Н.П. Новые случаи гепатиколёза человека // Русский журнал тропической медицины и ветеринарной паразитологии. 1929. Т. 7. № 7. С. 449–450.

⁴ Ошмарин П.Г. Работа 260-й Союзной гельминтологической экспедиции 1946 г. // Труды Гельминтологической лаборатории АН СССР. 1951. Т. V. С. 207–219.

⁵ В настоящее время — ФНИЦ биоразнообразия наземной биоты Восточной Азии ДВО РАН.

⁶ Ошмарин П.Г. Паразитические черви млекопитающих и птиц Приморского края: монография. М.: Изд-во АН СССР, 1963. 323 с.



Рис. 2. Ошмарин Пётр Григорьевич (1918–1996)
Fig. 2. Petr G. Oshmarin (1918–1996)

паразитов Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова, был одним из наиболее известных ученых, участвовавших в исследованиях гельминтофауны Дальнего Востока. В частности, В.А. Ройтман изучил гельминтофауну рыб р. Зея, притока р. Амур; на основе результатов этих исследований им была написана и защищена кандидатская диссертация⁷.

В 1950–1960-е гг. в работе Амурской паразитологической экспедиции совместно с Зоологическим институтом (ЗИН) АН СССР принял участие Юрий Александрович Стрелков (рис. 4). В 1957–1959 гг. он участвовал в экспедиции совместно с сотрудниками ЗИН АН СССР на Дальний Восток (пойма р. Амур, ее притоки и озера) для изучения паразитов рыб. По результатам этих исследований Ю.А. Стрелковым



Рис. 3. Ройтман Виталий Арнольдович (1932–2001)
Fig. 3. Vitaly A. Roitman (1932–2001)

⁷ Ройтман В.А. Гельминтофауна рыб бассейна реки Зеи и ее эколого-географическая характеристика. Автореферат дис. ... кандидата биологических наук. 1963.

⁸ Стрелков Ю.А. Моногенетические сосальщики рыб бассейна Амура // Паразитологический сборник. Л.: Наука, 1971. Т. 25. С. 41–76.

⁹ Стрелков Ю.А. Дигенетические сосальщики рыб бассейна Амура. Паразитологический сборник. 1971. Л.: Наука, Т. 25. С. 120–139.

¹⁰ Мамаев Ю.Л., Ошмарин П.Г. Особенности распространения некоторых гельминтов дальневосточных лососевых рыб. Паразитические черви животных Приморья и Тихого океана. 1963. М.: изд-во АН СССР, с. 114–127.

¹¹ Мамаев Ю.Л., Дёмшин Н.И., Ошмарин П.Г. Изучение беспозвоночных как промежуточных хозяев гельминтов животных юга Дальнего Востока // Тез. докл. на сесс. Совета ДВФ СО АН СССР по итогам научных исследований. Владивосток, 1964. С. 14–16.

¹² Мамаев Ю.Л., Ошмарин П.Г. Личинки гельминтов в пресноводных моллюсках Приморского края. Паразиты животных и растений Дальнего Востока. Владивосток: Дальневосточное книжное издательство, 1971. С. 98–119.

¹³ Ошмарин П.Г., Мамаев Ю.Л., Лебедев Б.И. Гельминты животных Юго-Восточной Азии. М.: Наука, 1970. 219 с.



Рис. 4. Стрелков Юрий Александрович (1929–2016)
Fig. 4. Yuri A. Strelkov (1929–2016)

было опубликовано две крупные работы, в которых он описал видовой состав трематод и моногеней рыб Амура^{8,9}.

В 1970–1989 гг. после П.Г. Ошмарина заведующим лабораторией паразитологии Биолого-почвенного института АН СССР стал Юрий Леонидович Мамаев (рис. 5), который совместно с П.Г. Ошмариным и Н.И. Дёмшиным опубликовал исследования по гельминтам беспозвоночных гидробионтов юга Дальнего Востока России^{10,11,12}. Ю.Л. Мамаеву принадлежит, в том числе, авторство множества работ по описанию таксономического разнообразия и установлению системы моногеней.

Борис Иванович Лебедев (рис. 6), заведующий лабораторией паразитологии Биолого-почвенного института АН СССР, был ведущим в мире специалистом в области изучения жаберных сосальщиков рыб (моногеней), описал более 50 новых таксонов гельминтов, им написаны теоретические работы, анализирующие экологические и эволюционные аспекты таксономического разнообразия¹³.

Помимо названных выше фамилий ученых, в исследованиях гельминтофауны рыб Дальнего Востока принимали активное участие такие крупные специалисты-паразитологи, как Р.С. Шульц, Г.Я. Змеев, С.С. Шульман, М.М. Белопольская, А.Х. Ахмеров, А.А. Спасский, В.Е. Судариков, О.Н. Пугачев и многие другие. В период 1966–2016 гг. на Дальнем Востоке активно проводились биохимические исследования паразитов, главным образом гельминтов крупного рогатого скота: цестод *Bothriocephalus scorpii* (Pseudophyllidea: Bothriocephalidae), нематод *Mecistocirrus digitatus* (Trichostrongyloidea:



Рис. 5. Мамаев Юрий Леонидович (1929–2014)
Fig. 5. Yuri L. Mamaev (1929–2014)



Рис. 6. Лебедев Борис Иванович (1941–2005)
Fig. 6. Boris I. Lebedev (1941–2005)

Trichostrongylidae) и трематод *Calicophoron ijimai* (Plagiorchiida: Paramphistomatidae) и *Eurytrema pancreaticum* (Plagiorchiida: Dicrocoeliidae). Так, были описаны особенности углеводного, белкового и липидного обмена гельминтов. Эти исследования активно проводились до 2016 г. [1]. В настоящее время биохимическое направление необходимо возобновить с использованием современной аппаратуры.

Изучением паразитов континентальных животных юга российского Дальнего Востока в течение 70 лет занимались сотрудники лаборатории паразитологии Биолого-почвенного института АН СССР. Отдельными аспектами этой проблемы интересовались также в иных академических институтах — Тихоокеанском филиале Всероссийского научно-исследовательского института рыбного хозяйства и океанографии (ТИНРО) и Дальневосточном государственном техническом рыбохозяйственном университете (Дальрыбвтузе).

Юг российского Дальнего Востока является эндемичным по ряду гельминтозов: клонорхозу (*Clonorchis sinensis*), метагонимозу (*Metagonimus yokogawai*), парагонимозу (*Paragonimus westermani ichunensis*) и нанофиетозу (*Nanophyetus schikhobalowi*). *Clonorchis sinensis* (канцерогенный печеночный сосальщик): запущенная инфекция, вызванная этим паразитом, переходит в хроническое воспаление, эпителиальную гиперплазию, фиброз и даже холангиокарциному. Патогенез был подробно исследован корейскими учеными [2]. Метагонимоз и нанофиетоз — гельминтозы из группы трематодозов, характеризующихся расстройством деятельности желудочно-кишечного тракта, тошнотой и рвотой, хронической диареей, усталостью, эозинофилией периферической крови, потерей веса. Нанофиетоз распространен в странах Тихоокеанского региона, где осуществляется циркуляция паразита: Канаде, Соединенных Штатах Америки (там возбудителем является *Nanophyetus salmincola*), в России (возбудитель — *N. schikhobalowi*), Японии (*N. japonensis*) [3, 4].

Интересно, что в Северной Америке нанофиетоз связывают с тяжелым системным заболеванием у собак, называемым «болезнью отравления лососем» (salmon poisoning disease), без лечения обычно приводящим к летальному исходу, а также рыбьим гриппом, или мором лососей (fish flu).

Причиной указанных заболеваний является бактерия *Neorickettsia helminthoeca*, использующая *N. salmincola* в качестве вектора. Недавно было продемонстрировано, что *N. salmincola* переносит не менее двух дополнительных видов *Neorickettsia*, патогенных для плотоядных животных. Однако о симбиозе неориккетсий и *N. schikhobalowi* до сих пор не сообщалось.

Парагонимоз — очень тяжелое заболевание, по клиническим проявлениям схожее с туберкулезом и не всегда поддающееся лечению. Различают обычный (лёгочный) и ларвальный (личиночный) парагонимозы. Течение заболевания может осложняться оппортунистическими бактериальными инфекциями, пневмотораксом и тромбэмболией в системе легочной артерии, что часто становится причиной смерти больных. При ларвальном парагонимозе возбудители на стадии личинки, которые остаются живыми и очень подвижными, паразитируют в серозной полости, мышцах, диафрагме и других внутренних органах. Отличительной чертой данной формы парагонимоза является склонность к генерализации и имитации клинической картины злокачественных новообразований. Жизненный цикл *Paragonimus westermani* был хорошо изучен японскими и российскими исследователями¹⁴ [5–9]. Особенно необходимо отметить вклад в изучение данного вопроса биолога-паразитолога Ю.В. Курочкина¹⁴ [7]. Клиническая картина заболевания описана доктором Г.И. Сухановой [10]. Частые случаи парагонимоза, вызванные дальневосточным подвидом легочного сосальщика Вестермана *P. westermani ichunensis*, среди людей официально регистрировались в Приморском крае в середине 1980-х гг. Причиной инвазии чаще всего

¹⁴ Курочкин Ю.В. Трематоды фауны СССР. Парагонимиды. М.: Наука, 1987.

выступали речные раки, мясо которых было заражено метацикляриями и употреблялось в полусыром виде. Прежде всего паразитологи исследовали реки западной и центральной частей края, где ранее были пойманы раки, использованные в пищу инфицированными, — это р. Усури со множеством притоков, р. Амур в районе Хабаровска, р. Раздольная с притоком р. Комаровкой, а также несколько рек, впадающих в оз. Ханка [9]. Мониторинг парагонимоза проводился в течение 30 лет, вплоть до 1995 г., когда численность раков стала уменьшаться, являя последствия так называемой «рачьей чумы», вызываемой грибом *Aphanomyces astaci*. По данным Роспотребнадзора по Приморскому краю, в 2003–2010 гг. было выявлено только 65 случаев парагонимоза, а в 2011–2019 гг. случаи заболевания не зарегистрированы. Может показаться, что положение по заболеванию улучшилось, однако с 2014 г. отмечается процесс восстановления популяции речных раков рода *Cambaroides* (Decapoda: Cambaridae) в водотоках Приморского края [11]. В 2003 г. Е.И. Барабанщиков уже наблюдал положительную тенденцию в популяциях рака Шренка (*Cambaroides schrenckii*). Данный вид благодаря своей эврибионтности и пластичности довольно быстро распространяется в новых для него бассейнах и даже может самостоятельно переходить во время паводков в бассейны соседних рек по системе озер (в Хасанском районе). Кроме того, *C. schrenckii*, вероятно, более устойчив к различным болезням, чем стенобионтные даурский (*Cambaroides dauricus*) и владивостокский раки (*Cambaroides wladiwostokiensis*). Фауна гельминтов ракообразных Восточной Азии изучена недостаточно. Нельзя исключать из паразитологического мониторинга китайских мохнаторуких крабов (*Eriocheir sinensis*). В последние годы в реках Приморского края этот вид встречается очень часто, и нет оснований полагать, что *P. westermani ichunensis* не сможет адаптироваться к использованию крабов в качестве вторых промежуточных хозяев. Китайские мохнаторукие крабы очень опасны для экосистемы. Они агрессивны, плодовиты и отличаются хорошим аппетитом, поэтому быстро захватывают водоемы. *P. westermani ichunensis* может мигрировать на любые расстояния вместе с крабами, так как они легко транспортируются в балластных водах.

Наличие инвазированных амурских тигров (*Panthera tigris altaica*) (окончательных хозяев) [11], моллюсков рода *Parajuga* (первых промежуточных хозяев) и заселение рек раками и крабами (вторыми промежуточными хозяевами) способно обеспечить восстановление жизненного цикла трематоды *P. westermani ichunensis* и активацию природных очагов парагонимоза на юге российского Дальнего Востока. Сложные пути развития парагонимозов затрудняют разработку мероприятий, направленных на профилактику заболевания. Поэтому данные о генетическом разнообразии этих паразитов могут быть использованы при разработке методов генотипирования возбудителей парагонимоза у животных и человека (тест-системы), а также для создания лекарственных препаратов с применением методов биоинформатики и 3D-реконструкции.

Было показано, что реализуемая рыба и рыбопродукты на рынках г. Владивостока далеко не безопасны для потребителя [12]. В пищевом фарше из нерки были найдены нематоды *Anisakis simplex*. Возбудителями анизакидоза могут быть несколько видов нематод семейства *Anisakidae*, но в Приморье пока отмечался единственный вид — *Anisakis simplex*. Заражение людей анизакидами происходит при употреблении в пищу зараженных личинками третьей стадии рыб, ракообразных (креветки, крабы) и моллюсков (кальмары) в сыром, копченом, слабосоленом или непрожаренном виде. В организме человека анизакида локализуется в желудке, кишечнике или других внутренних органах. Даже мертвые гельминты могут нанести существенный вред, поскольку являются мощными аллергенами. Существуют тест-системы на основе ПЦР в реальном времени, которые позволяют быстро идентифицировать присутствие *A. simplex* в свежей, замороженной и обработанной рыбе всего в 25 г сырья. Можно последовать примеру стран Средиземноморья, давно ведущих борьбу с анизакидозом и сертифицирующих продукцию без *Anisakis* как «*Anisakis-free fish*». По данным социопроса, местные жители согласны даже доплачивать за такого рода гарантии [13].

Наибольшее количественное и качественное разнообразие гельминтов зарегистрировано у водных и околоводных птиц и всеядных млекопитающих. Однако за последние 40 лет комплексные исследования по паразитофауне птиц на юге российского Дальнего Востока России не проводились. Многочисленные эпизоотические вспышки, источником которых являются птицы-ихтиофаги [14], показывают, что в условиях различных по характеру и хозяйственному значению водоемов они могут оказывать губительное воздействие на рыбное население. В связи с этим особую важность приобретают комплексные паразитологические исследования водоемов для выяснения не только состава фауны, но и трофических связей.

Необходимо не упускать из виду реже встречающиеся гельминтозы, например, дирофиляриоз (*Dirofilaria immitis*, *D. repens*). Несмотря на серьезность протекания этого заболевания у служебных собак, с применением современных молекулярно-генетических методов оно не исследовалось. Не исключено, что и у человека биология развития в организме окончательного и промежуточного хозяев недостаточно освещена. Переносчиками личинок гельминта в условиях городской среды являются комары (Diptera: Culicidae), фауна которых на юге российского Дальнего Востока представлена четырьмя родами (*Culex*, *Aedes*, *Anopheles*, *Culiseta*), которые, за исключением *Culiseta spp.*, являются переносчиками дирофилярий [15].

На юге Дальнего Востока России эктопаразиты имеют чрезвычайно важное эпидемиологическое значение. Большой вклад в изучение фауны слепней в Приморье внесли работы Р.Г. Соболевой [16, 17]. Укусы кровососущих двукрылых болезненны и вызывают раздражение кожных покровов у человека и животных. Кроме того, вместе со слюной в организм могут попасть инфекционные агенты различной природы. Слепни, например, являются переносчиками

возбудителя сибирской язвы *Bacillus anthracis* (Bacillales: Bacillaceae) [18]. Несмотря на то, что плотность сибирской язвы на территории Дальнего Востока оценивается как низкая, на территории Приморья сохраняется потенциально опасный риск возникновения вспышек этого заболевания [19]. Мошки и комары распространяют онхоцеркоз *Onchocerca volvulus* (Rhabditida: Onchocercidae), вирус лихорадки Западного Нила (Amarillovirales: Flaviviridae, Flavivirus). Выявление РНК вируса Западного Нила у птиц свидетельствует о циркуляции этого вируса на территории Приморского края и возможности заражения им человека [20].

Особое внимание уделяется изучению природно-очаговых заболеваний, вызываемых иксодовыми клещами (Acari: Parasitiformes, Ixodidae). Интенсивные исследования иксодид начались на юге российского Дальнего Востока в 1938 г. в ходе работы второй Комплексной дальневосточной экспедиции особого назначения Наркомздрава СССР под руководством знаменитого медицинского паразитолога Евгения Никаноровича Павловского (рис. 7)¹⁵. Значительный вклад в изучение приморской иксодофауны внес ученик Е.Н. Павловского известный акаролог Борис Иванович Померанцев. В 1939 г. в процессе сбора полевого материала в Спутинском заповеднике¹⁶ Б.И. Померанцев заразился клещевым энцефалитом и вскоре умер¹⁷. Обобщающий анализ географического распространения иксодовых клещей был представлен в 1970–1980-х гг. сотрудником Тихоокеанского института географии Геннадием Владимировичем Колониным (рис. 8)^{18,19,20,21,22} [21].

Приморский край является регионом распространения клещевых инфекций, переносимых иксодидами, фауна которых представлена шестью массовыми видами, относящимися к 3 родам: *Ixodes* (*I. persulcatus*, *I. pavlovskyi*), *Haemaphysalis* (*H. japonica*, *H. concinna*, *H. longicornis*) и *Dermacentor* (*D. silvarum*). С иксодидами связана циркуляция вирусов клещевого энцефалита (Amarillovirales: Flaviviridae, *Flavivirus*), Повассан (Amarillovirales: Flaviviridae, *Flavivirus*) [22], Хасан (Bunyavirales: Phenuiviridae, *Phlebovirus*) [23], Сихотэ-Алинь (Picornavirales: Picornaviridae, *Cardiovirus*), а также бактерий: *Borrelia* spp. (Spirochaetales: Spirochaetaceae), вызывающих иксодовый клещевой боррелиоз [24], *Ehrlichia* spp. (Rickettsiales: Ehrlichiaeae) — моноцитарный эрлихиоз [25], *Anaplasma* spp. (Rickettsiales: Ehrlichiaeae) — гранулоцитарный анаплазмоз [26], *Babesia* spp. (Piroplasmida: Babesiidae) — пироплазмоз [27]. Климатические условия, высокая численность возбудителей клещевых инфекций и стабильная численность их хозяев

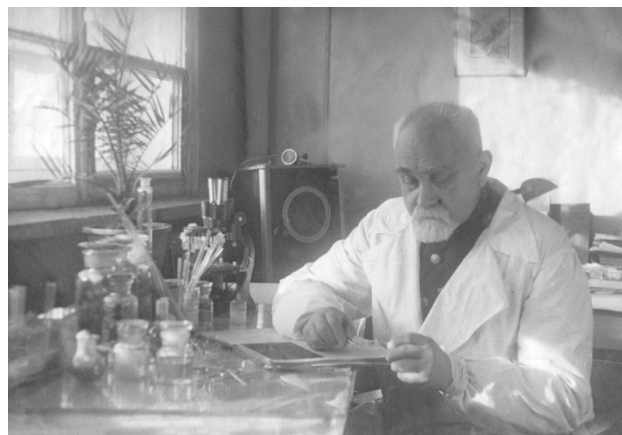


Рис. 7. Павловский Евгений Никанорович (1884–1965)
Fig. 7. Evgeny N. Pavlovsky (1884–1965)

создает оптимальные условия для формирования и циркуляции природно-очаговых клещевых инфекций. По данным Роспотребнадзора, в Приморье ежегодно регистрируется около 7 тыс. случаев прикрепления иксодид к человеку [28]. За 2016–2019 гг. были получены новые данные о биологии переносчиков. Так, было выявлено, что граница ареала клещей вида *H. longicornis* являющихся переносчиками, в том числе, ряда эндемичных вирусов Восточной Азии, находится севернее, чем считалось ранее. Кроме того, данный вид способен перезимовывать на кабанах в период с ноября по март, что способствует сохранению стабильной популяции этого вида клещей на севере Приморского края [29].



Рис. 8. Колонин Геннадий Владимирович (1941–2015)
Fig. 8. Gennady V. Kolonin (1941–2015)

¹⁵ Петрищева П.А. К истории становления и развития учения Е.Н. Павловского о природной очаговости болезней человека. В кн.: Итоги развития учения о природной очаговости болезней человека и дальнейшие задачи. М.: Медицина, 1972. С. 3–36.

¹⁶ Спутинский заповедник в настоящее время называется Уссурийский заповедник.

¹⁷ Павловский Е.Н. Б.И. Померанцев (1903–1939). В кн.: Паразитологический сборник. Вып. 9. М.–Л.: Зоологический институт АН СССР, 1948. С. 5–12.

¹⁸ Колонин Г.В. Мировое распространение иксодовых клещей. Род *Haemaphysalis*. М.: Наука, 1978. 70 с.

¹⁹ Колонин Г.В. Мировое распространение иксодовых клещей. Род *Ixodes*. М.: Наука, 1981. 114 с.

²⁰ Колонин Г.В. Мировое распространение иксодовых клещей. Роды *Hyalomma*, *Aponomma*, *Amblyomma*. М.: Наука, 1983. 121 с.

²¹ Колонин Г.В. Мировое распространение иксодовых клещей. Роды *Hyalomma*, *Aponomma*, *Amblyomma*. М.: Наука, 1983. 121 с.

²² Колонин Г.В. Мировое распространение иксодовых клещей. Роды *Dermacentor* и др. М.: Наука, 1984. 94 с.

Отдельное внимание необходимо уделить изучению фауны паразитических клещей летучих мышей (Chiroptera: Microchiroptera). Фауна иксодид летучих мышей насчитывает 5 видов, из которых лишь один вид — *I. vespertilionis* — распространен в Северной Евразии. Несмотря на то, что ранее данный вид не был отмечен у летучих мышей на российском Дальнем Востоке²³, исследования в этом направлении необходимо продолжить.

К клещам, поражающим домашних плотоядных, относят виды *Otodectes cynotis* (Sarcoptiformes: Psoroptidae), *Demodex* spp. (Trombidiformes: Demodicidae), *Sarcoptes* sp. (Sarcoptiformes: Sarcoptidae), *Psoroptes* sp. (Sarcoptiformes: Psoroptidae), *Notoedress cati* (Sarcoptiformes: Sarcoptidae) и *Cheyletiella yasgury* (Actiniedida: Cheyletidae) [30]. По результатам исследований паразитофауны домашних плотоядных г. Владивостока, отодектоз, вызываемый ушными клещами *O. cynotis*, является самой распространенной нозологией среди собак и кошек [31, 32]. Демодектоз также является распространенным и трудно излечимым заболеванием, встречающимся в ветеринарной практике. На территории г. Владивостока демодектоз был зарегистрирован преимущественно у собак. Было выявлено две морфологические формы *D. canis*: *D. canis* var. *cornei* и *D. canis* var. *canis*, имеющие некоторые отличия в строении и размерах тела [33, 34]. Ключевой проблемой в ветеринарной практике является диагностика демодектоза, которая базируется на выявлении клещей в кожных соскобах. Однако в некоторых случаях взятие кожного соскоба невозможно или дает ложноотрицательные результаты. В таких случаях необходимо использовать дополнительные методы диагностики.

Предложен способ выявления клещей демодицид с помощью копроовоскопии с использованием насыщенных солевых растворов. Клещи, попадая в желудочно-кишечный тракт животного при вылизывании, выходят вместе с фекальными массами в неизменном виде и могут быть обнаружены при микроскопии образцов фекалий. Однако данный метод не является настолько чувствительным, как микроскопия кожных соскобов, и может быть рекомендован в качестве дополнительного метода диагностики в случаях, когда исследование соскобов кожи дало отрицательный результат [35].

Педикулез занимает в Приморье второе место среди кожных паразитарных заболеваний. Так, в 2009 г., по данным Роспотребнадзора, зарегистрировано 1694 случая педикулеза [36]. Первое место среди кожных заболеваний занимает чесотка — в 2009 г. было зарегистрировано 3087 случаев заражения. В период 2008–2012 гг. отмечается стойкое снижение заболеваемости населения данными нозологиями.

Блохи (Siphonaptera) имеют важное медико-ветеринарное и эпидемиологическое значение. Кроме видов, инвазирующих человека и синантропных плотоядных, интерес для изучения представляют виды, паразитирующие на хищниках, рукокрылых и грызунах. Так,

фаунистические комплексы полевых видов грызунов в Приморском крае представлены 27 видами блох, лесных — 22 видами, хищных млекопитающих — 8 видами, относящимися к 3 семействам и 5 родам. Из них 5 видов — *Chaetopsulla appropinquans*, *Ch. dogieli*, *Ch. micado*, *Ch. zibellina* (Vermipsyllidae), *Paraceras flabellum* (Ceratophyllidae) — специфичны для хищных млекопитающих, а еще два — *Ctenophthalmus congeneroides* и *Megabotris calcarifer* — встречаются на хищниках, но являются паразитами грызунов. Фауна блох рукокрылых представлена 6 видами из двух родов семейства Ischnopsyllidae: *Ischnopsyllus* и *Myodopsylla*.

Вывод. Паразитологические исследования должны стать обязательным элементом эколого-микробиологических исследований. Сегодня мы сталкиваемся с новыми вызовами и биологическими угрозами. Имеющиеся проблемы могут быть решены только с использованием комплексных подходов: протеомных, геномных, транскриптомных и биоинформатических, способствующих лучшему пониманию биологии объектов и являющихся многообещающими в отношении идентификации клинически важных характеристик паразитических организмов. Особенно это важно для юга российского Дальнего Востока с его высокими уровнями биологического разнообразия и своеобразия экосистем.

Информация о вкладе авторов: Воронова А.Н., Табакаева Т.В. — разработка концепции, обзор публикаций по теме статьи и написание текста рукописи; Галкина И.В. — анализ терминологической состоятельности и таксономической актуальности; Вайнутис К.С., Табакаев А.В. — написание текста рукописи.

Финансирование: работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-04-60212 «Комплексный эколого-вирусологический мониторинг коронавируса в экосистемах Дальнего Востока».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (пп. 2–6, 12, 13, 15, 31–35 см. References)

- Буренина Э.А. Нуклеозиддифосфатазы цестод *Bothriocephalus scorpii* (Cestoda: Bothriocephalidae) // Российский паразитологический журнал. 2016. № 4. С. 527–532.
- Курочкин Ю.В., Суханова Г.И. Видовой состав рода *Paragonimus* и возбудители парагонимоза человека // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1978. Т. 47. № 6. С. 36–39.
- Беспрозванных В.В. Пути образования ларвальной и легочной форм парагонимоза // Информационный листок. Приморский центр научно-технической информации. 1992. № 3.
- Беспрозванных В.В. Биология *Paragonimus westermani ichunensis* в условиях Приморского края. Экспериментальные исследования // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 1994. № 4. С. 28–32.
- Суханова Г.И. Медицина и биология — вместе (история одного открытия) // Вестник ДВО РАН. 2004. № 3. С. 185–188.
- Белов Ю.А., Воронова А.Н., Любченко Е.Н., Табакаева Т.В., Короткова И.П., Беспрозванных В.В. и др. *Paragonimus westermani ichunensis* и парагонимоз на юге Дальнего Востока России: вчера, сегодня и

²³ Тиунов М.П., Крусков С.В., Орлова М.В. Рукокрылые Дальнего Востока России и их эктопаразиты. М.: Издательство «Перо», 2021. 191 с.

- завтра // Российский паразитологический журнал. 2021. Т. 15. № 1. С. 42–49.
14. Алексеев В.М., Сметанина З.Б. Трематоды рыбоядных птиц островов Римского-Корсакова // Паразитологические и зоологические исследования на Дальнем Востоке. Ученые записки ДВГУ. Владивосток. 1970. Т. 16. С. 96–101.
 16. Соболева Р.Г. Ранее неизвестные личинки и куколки некоторых видов слепней рода *Tabanus* (Diptera, Tabanidae) из Приморского края // Паразитология. 1970. Т. 4. № 3. С. 250–260.
 17. Соболева Р.Г. Описание личинок пяти видов слепней (Diptera, Tabanidae) из Приморского края // Паразитология. 1971. Т. 5. № 2. С. 140–146.
 18. Сивкова Е.И. Вредоносное воздействие слепней (Diptera, Tabanidae) на организм животных и человека (обзор) // Теория и практика паразитарных болезней животных. 2019. № 20. С. 575–579.
 19. Дугаржапова З.Ф., Чеснокова М.В., Косилко С.А., Балахонов С.В. Текущая ситуация по сибирской язве в некоторых субъектах Сибири и Дальнего Востока // Инфекция и иммунитет. 2017. № 5. С. 429.
 20. Путинцева Е.В., Антонов В.А., Смелянский В.П., Паккина Н.Д., Скударева О.Н., Виктор Д.В. и др. Особенности эпидемической ситуации по лихорадке Западного Нила в 2013 г. в мире и на территории Российской Федерации и прогноз ее развития в 2014 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2014. № 2. С. 33–39.
 21. Колонин Г.В. Материалы по фауне иксодовых клещей юга Приморского края // Паразитология. 1986. Т. 20. № 1. С. 15–18.
 22. Львов Д.К., Альховский С.В., Щелканов М.Ю., Щетинин А.М., Дерябин П.Г., Гительман А.К. и др. Генетическая характеристика вируса Повассан (POWV – Powassan virus), изолированного от клещей *Haemaphysalis longicornis* в Приморском крае, и двух штаммов вируса клещевого энцефалита (Flaviviridae, Flavivirus): Алма-Арасан (AAV – Alma-Arasan virus), изолированного от клещей *Ixodes persulcatus* в Казахстане, и Малышево (MALOV – Malyshevo virus), изолированного от комаров *Aedes vexans nipponii* в Хабаровском крае // Вопросы вирусологии. 2014. Т. 59. № 5. С. 18–22.
 23. Альховский С.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Щетинин А.М., Дерябин П.Г., Самохвалов Е.И. и др. Таксономия вируса Хасан (Khasan, KHAV) – нового вируса рода *Phlebovirus* (сем. Bunyaviridae), изолированного из клещей *Haemaphysalis longicornis* (Neumann, 1901) в Приморском крае (Россия) // Вопросы вирусологии. 2013. Т. 58. № 5. С. 15–18.
 24. Лукашова Л.В., Карпова М.Р., Лепехин А.В., Пирогова Н.П., Жукова Н.Г., Киючина Т.А. и др. Иксодовые клещевые боррелиозы // Бюллетень сибирской медицины. 2006. Т. 5. № 1. С. 59–66.
 25. Бовт О.Н., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Неврологические проявления моноцитарного эрлихиоза человека на примере одного клинического случая // Неврологический журнал. 2016. Т. 21. № 6. С. 353–356. DOI: 10.18821/1560-9545-2016-21-6-353-356.
 26. Щучинова Л.Д. Гранулоцитарный анаплазмоз человека и его сочетание с другими инфекциями, передающимися клещами, в Республике Алтай // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2013. № 3. С. 20–23.
 27. Васильева И.С., Гутова В.П., Ершова А.С. Бабезиозы человека. Эпидемиология, клиника, микстинфекция // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2008. № 4. С. 49–54.
 28. Нестерова Ю.В., Радченко Л.П., Бурухина Е.Г. Эпидемиологическая ситуация по клещевым инфекциям в Приморском крае // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. № 4 (58). С. 163–169.
 29. Белов Ю.А., Москвина Т.В., Щелканов Е.М. и др. К вопросу о северной границе ареала и хозяевах клеща *Haemaphysalis longicornis* (Acari: Ixodidae) в Приморском крае // Чтения памяти Алексея Ивановича Куренцова. 2019. № 30. С. 177–182.
 30. Есаулова Н.В., Найдено С.В. Методические положения по организации мониторинга инфекционных и инвазионных болезней диких хищных млекопитающих // Российский паразитологический журнал. 2012. № 2. С. 131–140.
 36. Захарова Г.А., Радченко Л.П., Голованова Т.Г. Об эпидемиологической ситуации по педикулезу в Приморском крае // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2010. № 1–2(41–42). С. 131–132.

References

1. Burenina EA. Nucleoside-diphosphatase of cestode *Bothriocephalus scorpii* (Cestoda: Bothriocephalidae). *Rossiyskiy Parazitologicheskii Zhurnal*. 2016;(4):527–532. (In Russian). doi: 10.12737/23078
2. Won J, Cho Y, Lee D, et al. *Clonorchis sinensis* excretory – secretory products increase malignant characteristics of cholangiocarcinoma cells in three-dimensional co-culture with biliary ductal plates. *PLoS Pathog*. 2019;15(5):e1007818. doi: 10.1371/journal.ppat.1007818
3. Voronova AN, Chelomina GN, Besprozvannykh VV, Tkach VV. Genetic divergence of human pathogens *Nanophyetus* spp. (Trematoda: Troglotremitidae) on the opposite sides of the Pacific Rim. *Parasitology*. 2017;144(5):601–612. doi: 10.1017/S0031182016002171
4. Voronova AN, Chelomina GN. Genetic diversity and phylogenetic relations of salmon trematode *Nanophyetus japonensis*. *Parasitol Int*. 2018;67(3):267–276. doi: 10.1016/j.parint.2018.01.002
5. Miyazaki I, Habe S. A newly recognized mode of human infection with the lung fluke, *Paragonimus westermani* (Kerbert 1878). *J Parasitol*. 1976;62(4):646–8.
6. Miyazaki I. Two types of the lung fluke which has been called *Paragonimus westermani* (Kerbert, 1878). *Med Bull Fukuoka Univ*. 1978;5(4):251–261.
7. Kurochkin YuV, Suhanova GI. [Species composition of genus *Paragonimus* and agents of human paragonimiasis.] *Meditinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*. 1978;47(6):36–39. (In Russian).
8. Bezprozvannykh VV. [Ways of formation of larval and pulmonary forms of paragonimiasis.] Factsheet No. 3. Primorsky Center for Scientific and Technical Information, 1992. (In Russian).
9. Bezprozvannykh VV. [Biology of *Paragonimus westermani ichunensis* in conditions of Primorsky krai. Experimental studies.] *Meditinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*. 1994;(4):28–32. (In Russian).
10. Sukhanova GI. [Medicine and biology – together (the story of a discovery).] *Vestnik DVO RAN*. 2004;(3):185–188. (In Russian).
11. Belov YuA, Voronova AN, Lyubchenko EN, et al. *Paragonimus westermani ichunensis* and paragonimiasis in the south of the Russian Far East: yesterday, today and tomorrow. *Rossiyskiy Parazitologicheskii Zhurnal*. 2021;15(1):42–49. (In Russian). doi: 10.31016/1998-8435-2021-15-1-42-49
12. Safonova AE, Voronova AN, Vainutis KS. First report on molecular identification of *Anisakis simplex* in *Oncorhynchus nerka* from the fish market, with taxonomical issues within Anisakidae. *J Nematol*. 2021;53:e2021–23. doi: 10.21307/jofnem-2021-023
13. Bao M, Pierce GJ, Strachan NJC, Martinez C, Fernández, Theodossiou I. Consumers' attitudes and willingness to pay for *Anisakis*-free fish in Spain. *Fish Res*. 2017;202:149–160.
14. Alekseev VM, Smetanina ZB. [Trematodes of fish-eating birds of the Rimsky-Korsakov Islands.] *Parazitologicheskie i Zoologicheskie Issledovaniya na Dal'nem Vostoke. Uchenye Zapiski DVGU. Vladivostok*. 1970;16:96–101. (In Russian).
15. Moskvina TV, Ermolenko AV. Dirofilariosis in Russian Federation: a big problem with large distribution. *Russian Open Medical Journal*. 2018;7(1):e0102. doi: 10.15275/rusomj.2018.0102
16. Soboleva RG. [Earlier unknown larvae and pupae of three species of the genus *Tabanus* (Diptera,

- Tabanidae) from Primorsky Krai.] *Parazitologiya*. 1970;4(3):250–260. (In Russian).
17. Soboleva RG. Description of larvae of five species of gad flies (Diptera, Tabanidae) from Primorsky Krai. *Parazitologiya*. 1971;5(2):140–146. (In Russian).
 18. Sivkova EI. Harmful impact of horseflies (Diptera, Tabanidae) on the organism of animals and human (review). *Teoriya i Praktika Parazitarnykh Boleznay Zhivotnykh*. 2019;(20):575–579. (In Russian). doi: 10.31016/978-5-9902340-8-6.2019.20.575-579
 19. Dugarzhapova ZF, Chesnokova MV, Kosilko SA, Balakhonov SV. [The current situation on anthrax in some regions of Siberia and the Far East.] *Infektsiya i Immunitet*. 2017;(S):429. (In Russian).
 20. Putintseva EV, Antonov VA, Smelyanskiy VP, et al. The features of West Nile Fever epidemiological situation in the world and Russia in 2013 and prognosis of its development in 2014. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsiy*. 2014;(2):33–39. (In Russian).
 21. Kolonin GV. Materials on the fauna of ixodes ticks in the South of Primorsky Krai. *Parazitologiya*. 1986;20(1):15–18. (In Russian).
 22. Lvov DK, Alkhovsky SV, Shchelkanov MYu, et al. Genetic characterization of Powassan virus (POWV) isolated from *Haemaphysalis longicornis* ticks in the maritime territory and two strains of the tick-borne encephalitis virus (TBE) (Flaviviridae, Flavivirus): Alma-Arasan virus (AAV) isolated from the Ixodes persulcatus ticks in Kazakhstan and Malyshevo virus isolated from the Aedes vexans nipponii mosquitoes in the Khabarovsk territory. *Voprosy Virusologii*. 2014;59(5):18–22. (In Russian).
 23. Alkhovsky SV, Lvov DK, Shchelkanov MYu, et al. The taxonomy of the Khasan virus (KHAV), a new representative of Phlebovirus genera (Bunyaviridae), isolated from the ticks *Haemaphysalis longicornis* (Neumann, 1901) in the Maritime territory (Russia). *Voprosy Virusologii*. 2013;58(5):15–18. (In Russian).
 24. Loukashova LV, Karpova MR, Lepyokhin AV, et al. Ixodes tick-borne borrelioses. *Byulleten' Sibirskoy Meditsiny*. 2006;5(1):59–66. (In Russian).
 25. Bovt ON, Kicherova OA, Reikher LI. Neurological symptoms of human monocytic ehrlichiosis as illustrated in the following case report. *Nevrologicheskiy Zhurnal*. 2016;21(6):353–356. (In Russian). doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-6-353-356
 26. Shchuchinova LD. [Human granulocytic anaplasmosis and its combination with other tick-borne diseases in the Altai Republic.] *Meditinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*. 2013;(3):20–23. (In Russian).
 27. Vasilyeva IS, Gutova VP, Yershova AS. Human babesiosis: epidemiology, clinical presentation, mixed infection. *Meditinskaya Parazitologiya i Parazitarnye Bolezni*. 2008;(4):49–54. (In Russian).
 28. Nesterova YuV, Radchenko LP, Buruhina EG. The epidemiological situation of tick-borne infections in Primorsky Region. *Zdorov'e. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka*. 2014;(4(58)):163–169. (In Russian).
 29. Belov YuA, Moskvina TV, Shchelkanov EM, et al. About the northern boundary of distribution and the host species of the ticks *Haemaphysalis longicornis* (Acari: Ixodidae) in Primorsky Krai. *Chteniya Pamyati Aleksey Ivanovicha Kurentzova*. 2019;(30):177–182. (In Russian). doi: 10.25221/kurentzov.30.16
 30. Esaulova NV, Naydenko SV. [Guidelines on monitoring of infectious and invasive diseases of wild carnivorous mammals.] *Rossiyskiy Parazitologicheskiy Zhurnal*. 2012;(2):131–140. (In Russian).
 31. Moskvina TV, Zheleznova LV. A survey on endoparasites and ectoparasites in domestic dogs and cats in Vladivostok, Russia 2014. *Vet Parasitol Reg Stud Reports*. 2015;1-2:31–34. doi: 10.1016/j.vprsr.2016.02.005
 32. Moskvina TV, Atopkin DM. The prevalence of intestinal parasites of domestic cats and dogs in Vladivostok, Russia during 2014–2017. *Zool Ecol*. 2018;28(3):180–184. doi: 10.1080/21658005.2018.1489621
 33. Moskvina TV. Two morphologically distinct forms of *Demodex* mites found in dogs with canine demodicosis from Vladivostok, Russia. *Acta Veterinaria*. 2017;67(1):82–91. doi: 10.1515/acve-2017-0008
 34. Shchelkanov MY, Tabakaeva Moskvina TV, Kim EM, Derunov DA, Galkina IV. The prevalence and risk factors of canine demodicosis: A retrospective long-term study of 409 cases. *Trop Biomed*. 2020;37(3):778–782. doi: 10.47665/tb.37.3.778
 35. Moskvina TV, Shchelkanov MYu, Begun MA. Fecal flotation in the detection of canine *Demodex* mites. *Vet Dermatol*. 2018;29(3):263–264. doi: 10.1111/vde.12540
 36. Zakharova GA, Radchenko LP, Golovanova TG. [About the epidemiological situation on pediculosis in Primorsky Krai.] *Zdorov'e. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka*. 2010;(1–2(41–42)):131–132. (In Russian).



© Раков А.В., Кузнецова Н.А., Mastriani E., Шубин Ф.Н., 2021

УДК 614.3/4:579.842.14:579.252.5

Молекулярно-генетические методы и компьютерные технологии в системе эпидемиологического надзора за сальмонеллезной инфекциейА.В. Раков¹, Н.А. Кузнецова¹, Е. Mastriani², Ф.Н. Шубин¹¹ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, ул. Сельская, д. 1, г. Владивосток, 690087, Российская Федерация²Харбинский медицинский университет, ул. Баодзянь, 157, г. Харбин, 150081, Китай

Резюме: Введение. Сальмонеллезная инфекция занимает лидирующие позиции в структуре острых кишечных инфекций, вызванных бактериальными патогенами. В последние годы в связи с развитием молекулярно-генетических методов и внедрением технологий компьютерной обработки полученных данных особое значение приобретает совершенствование системы эпидемиологического надзора в соответствии с мировыми научными достижениями. Цель исследования. В настоящем обзоре представлены историческая справка по развитию молекулярно-генетических методов и компьютерных технологий в изучении сальмонеллезной инфекции и современное положение в изучении данного вопроса в Российской Федерации на примере Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора – одного из ведущих российских центров по изучению сальмонелл. Материалы и методы. Использовались базы данных лаборатории молекулярной эпидемиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, базы данных Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Springer и Google Scholar. Результаты. Со второй половины 1980-х годов был введен в практическое использование метод анализа плазмидных ДНК бактерий рода *Salmonella*. С 1990 года данный метод является основой микробиологического молекулярно-генетического мониторинга за возбудителями сальмонеллеза. География исследуемых штаммов, в 1990-х годах охватывавшая только Приморский край, в 2000-х годах выросла до Дальневосточного и Сибирского федеральных округов Российской Федерации. Исследования, проведенные в лаборатории молекулярной эпидемиологии, позволили усовершенствовать систему эпидемиологического надзора за возбудителем сальмонеллеза на Дальнем Востоке и выявить структуру популяции сальмонелл на основе метода анализа плазмид, содержащихся в штаммах *Salmonella*. Заключение. Таким образом, в процессе проводимых исследований был решен ряд вопросов, относящихся к микробиологии, эпидемиологии, клинике и профилактике сальмонеллезной инфекции. Рассмотрены перспективы развития молекулярно-генетических методов и компьютерных технологий в изучении сальмонеллезной инфекции в системе эпидемиологического надзора в Российской Федерации. Подчеркивается особое значение полногеномного секвенирования как нового «золотого стандарта» в молекулярной эпидемиологии.

Ключевые слова: сальмонеллез, *Salmonella*, эпидемиологический надзор.

Для цитирования: Раков А.В., Кузнецова Н.А., Е. Mastriani, Шубин Ф.Н. Молекулярно-генетические методы и компьютерные технологии в системе эпидемиологического надзора за сальмонеллезной инфекцией // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 5 (338). С. 61–66. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-61-66>

Информация об авторах:

✉ **Раков** Алексей Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной эпидемиологии и экологии патогенных бактерий; e-mail: alexeyrakov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1917-9189>.

Кузнецова Наталья Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории молекулярной эпидемиологии и экологии патогенных бактерий; e-mail: kuznetsovanata@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6660-4769>.

Mastriani Emilio – PhD, Senior researcher, e-mail: emiliomastriani@hrbmu.edu.cn; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5434-2546>.

Шубин Феликс Николаевич – д-р мед. наук, Лаборатория молекулярной эпидемиологии и экологии патогенных бактерий; e-mail: shubin@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-2989>.

Molecular Genetic Methods and Computer Technologies in the System of Epidemiological Surveillance of Salmonella InfectionА.В. Раков,¹ Н.А. Кузнецова,¹ Е. Mastriani,² Ф.Н. Шубин¹¹ Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 1 Selskaya Street, Vladivostok, 690087, Russian Federation² Harbin Medical University, 157 Baojian Road, Harbin, 150081, People's Republic of China

Summary. Introduction: *Salmonella* infection occupies a leading position in the structure of acute intestinal infections caused by bacterial pathogens. In recent years, with the development of molecular genetic methods and introduction of techniques of computerized data processing, the improvement of the epidemiological surveillance system in the light of the world scientific achievements has become of particular importance. This review is aimed at presenting the history of developing molecular genetic methods and computer technologies in the study of *Salmonella* infection, and the update on the issue in the Russian Federation based on recent findings of the Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somov, one of the leading Russian centers for the study of *Salmonella*. Materials and methods: We used databases of the Laboratory of Molecular Epidemiology of Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, and did a literature search in the Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Springer, and Google Scholar. Results: Since the second half of the 1980s, the method of plasmid DNA analysis of bacteria of the *Salmonella* genus has been put into practice. Since 1990, this method has been the basis for microbiological molecular genetic monitoring of the pathogen. The geography of the studied strains, restricted to Primorsky Krai in the 1990s, already in the 2000s encompassed the Far Eastern and Siberian Federal Districts of the Russian Federation. The studies conducted by the Laboratory of Molecular Epidemiology helped improve the system of epidemiological surveillance of the causative agent of salmonellosis in the Far East and revealed the structure of the *Salmonella* population based on the analysis of plasmids contained in *Salmonella* strains. Conclusion: Several issues related to microbiology, epidemiology, clinical picture, and prevention of *Salmonella* infection were resolved during the comprehensive research. We discuss prospects for the development of molecular genetic methods and computer technologies in the study of *Salmonella* infection in the epidemiological surveillance system in the Russian Federation and emphasize the importance of whole-genome sequencing as a new “gold standard” in molecular epidemiology.

Keywords: salmonellosis, *Salmonella*, epidemiological surveillance.

For citation: Rakov AV, Kuznetsova NA, Mastriani E, Shubin FN. Molecular genetic methods and computer technologies in the system of epidemiological surveillance of *Salmonella* infection. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (5(338)):61–66. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-61-66>

Author information:

✉ Alexey V. Rakov, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Ecology of Pathogenic Bacteria, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: alexeyrakov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1917-9189>.

Natalya A. Kuznetsova, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Epidemiology and Ecology of Pathogenic Bacteria, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: kuznetsovanata@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6660-4769>.

Emilio Mastriani, PhD, Senior Researcher, Genomics Research Center, Harbin Medical University; e-mail: emiliomastriani@hrbmu.edu.cn; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5434-2546>.

Felix N. Shubin, D.M.Sc., Laboratory of Molecular Epidemiology and Ecology of Pathogenic Bacteria, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: shubin@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-2989>.

Введение. *Salmonella enterica* занимает ведущее место в этиологии бактериальных кишечных инфекций человека. Основным подвидом этого вида является подвид *enterica*, который в свою очередь разделяют на более чем 2600 сероваров [1]. *Salmonella enterica* — подвид *enterica* — адаптирована к теплокровным высшим позвоночным. У человека *Salmonella* может вызывать брюшной тиф и паратифы, которые в последние годы встречаются относительно редко, и сальмонеллезную инфекцию, встречающуюся повсеместно и не имеющую стойкой тенденции к снижению заболеваемости. Основными сероварами, занимающими в настоящее время ведущие позиции в этиологии сальмонеллеза у человека, являются *Salmonella enteritidis* и *Salmonella typhimurium*.

Существующие микробиологические методы типирования бактерий характеризуют гетерогенность видов возбудителей болезней по их фенотипам, и значимость этих методов не уменьшается. Молекулярно-генетические методы типирования раскрывают гетерогенность видов микроорганизмов по молекулярным характеристикам их хромосомных и внехромосомных частей генома патогенных микроорганизмов. В последние десятилетия, в связи с прогрессом в развитии молекулярно-генетических методов, а также внедрением технологий компьютерной обработки полученных данных, особое значение приобретает совершенствование системы эпидемиологического надзора в соответствии с мировыми достижениями в данных областях науки.

Цель исследования. В настоящем обзоре представлены историческая справка по развитию молекулярно-генетических методов и компьютерных технологий в изучении сальмонеллезной инфекции и современное состояние этого вопроса в Российской Федерации на примере Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора, одного из ведущих российских центров по изучению сальмонелл.

Материалы и методы. При подготовке обзора использовались базы данных лаборатории молекулярной эпидемиологии НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, базы данных Web of Science, PubMed, Scopus, Elsevier, Springer и Google Scholar.

Результаты.

История развития молекулярно-генетических методов и компьютерных технологий в системе эпидемиологического надзора за сальмонеллезной инфекцией.

Историю развития молекулярно-генетических методов в системе эпидемиологического надзора за сальмонеллезной инфекцией, как мы полагаем, следует отсчитывать с начала 1970-х годов. Именно тогда были разработаны

достаточно простые методы выделения относительно небольших по размеру, в сравнении с хромосомной, плазмидных ДНК, позволяющие впоследствии проводить их электрофоретическое разделение в горизонтальном агарозном геле [2, 3]. Это позволило открыть крупные по размерам плазмиды, встречающиеся во многих штаммах одного и того же серовара, которые связали с вирулентными свойствами [4, 5], плазмиды, несущие на себе гены антибиотикорезистентности, а также сравнительно небольшие криптические плазмиды с неустановленной функциональной принадлежностью. Помимо того, что плазмидный анализ стали часто применять для расшифровки вспышек инфекции и мониторинга за возбудителем, впервые была установлена структура популяций для каждого из отдельных сероваров сальмонелл. Результаты плазмидного профилирования показали, что плазмиды присутствуют в 96 % изолятов всех сероваров сальмонелл, а значит, способны дифференцироваться данным методом [6, 7]. В частности, при изучении 278 штаммов *S. typhimurium*, выделенных в 1973–1981 гг. в штате Нью-Йорк, авторам удалось дифференцировать четыре основных плазмидных типа и выделить среди них наиболее значимые (доминировал плазмидный тип 7,5:6:3 т. п. н.) в эпидемиологическом отношении [8]. Таким образом, всегда можно было выделить доминирующие плазмидные типы и типы, играющие второстепенную роль в эпидемиологии инфекции. Следующим методом, позволяющим преодолеть один из недостатков плазмидного анализа, а именно схожесть разных плазмид по молекулярной массе, стал рестрикционный анализ плазмид (REAP (Restriction endonuclease analysis of plasmid) типирование), позволяющий доказать родство или различие плазмид, близких по своей молекулярной массе [9].

В середине 1980-х — начале 1990-х гг. много полезной информации о генетической структуре популяций сальмонелл получено с помощью рестрикционного анализа хромосомной ДНК и его варианта — Саузерн-блот-анализа, в котором в качестве маркера используются зонды [10]. Еще один метод — риботипирование, является наиболее распространенным вариантом Саузерн-блот-анализа [11], в котором в качестве зондов выступают нуклеотидные последовательности генов 16S и 23S rRNA [12].

С начала 1990-х гг. для дифференциации сальмонелл были разработаны и стали широко применяться методы ПЦР-типирования. К молекулярным маркерам, используемым для типирования, относятся отдельные гены, IS200-элементы [13] и повторяющиеся нуклеотидные последовательности, которые рассеяны по всему геному. К последним относятся ERIC-PCR (Rep-PCR) и RAPD-PCR. В ERIC-PCR (Enterobacterial repetitive intergenic consensus, Rep-PCR) амплифицируются повторяющиеся

нуклеотидные последовательности, которые рассеяны по геномной ДНК [14]. Для типирования используются два основных типа повторов — повторяющиеся экстрагенные палиндромные элементы и внутригенные постоянные последовательности. Оба варианта имеют хорошую дифференцирующую способность на штаммовом уровне, в связи с чем ERIC-PCR становится широко используемым методом ДНК-типирования. ПЦР с использованием произвольных праймеров (RAPD — Random Amplified Polymorphic DNA) основана на использовании коротких произвольных олигонуклеотидных праймеров длиной 9–10 п. н., которые гибридизуются с ДНК-мишенью при низкой температуре отжига. В данном варианте ПЦР-типирования короткие праймеры и низкая температура отжига используются для инициации амплификации нуклеотидных последовательностей в различных областях генома [15].

Пульс-электрофорез (ПЭ, Pulse-field gel electrophoresis, PFGE) хромосомной ДНК с момента его внедрения в начале 1990-х гг. вплоть до 2010-х гг. являлся «золотым стандартом» типирования сальмонелл [16]. Это метод фракционирования высокомолекулярных ДНК (от 10 тыс. п. н. до 10 млн п. н.) с помощью электрофореза в агарозном геле в условиях периодически меняющегося по направлению («пульсирующего») электрического поля. Плюсами метода являются достаточная разрешающая способность и дешевизна использования по сравнению с методами, основанными на секвенировании генома. К минусам метода относится большая трудоемкость по сравнению с плазмидным анализом или ПЦР. Ферментативная обработка эндонуклеазами рестрикции тотальной клеточной ДНК приводит к созданию набора фрагментов разного размера, которые могут быть разделены и сравнены при электрофоретической разгонке в агарозном геле. Редкощепящие рестриктазы, узнающие последовательность из 8 п. н. (XbaI, NotI, SfiI и др.), гидролизуют ДНК с образованием очень крупных фрагментов, которые удастся разделить только с помощью ПЭ. Создание компьютерного банка данных профилей макрорестрикции, полученных с помощью этого метода, для всех микроорганизмов обеспечивает понятие «глобального хромосомного мониторинга». Наибольшую популярность ПЭ получил в 1990-е годы, когда был внедрен в систему мониторинга за сальмонеллами PulseNet в CDC в США [17]. Результаты исследований с использованием от одной до трех эндонуклеаз рестрикции показали его высокую разрешающую способность и преимущество над большинством других фенотипических и генотипических методов внутривидового типирования [18]. Недостатками данной методики являются низкая портативность метода, дороговизна оборудования и проприетарного программного обеспечения и ограниченный доступ к мировым компьютерным базам данных пульс-типов микроба.

В начале 2000-х годов секвенирование первых полных геномов сальмонелл привело

к тому, что стало возможным выявить локусы, где сосредоточены микросателлитные повторы, что привело в свою очередь к новому методу, известному как мультилокусный анализ вариабельных нуклеотидных tandem повторов (Multilocus variable nucleotide tandem repeats analysis, MLVA) [19]. В основе метода лежит различие по числу повторов в ДНК, принадлежащих к различным клональным линиям, с помощью капиллярного электрофореза, или секвенирования по Сэнгеру [20]. В настоящее время данный метод, наряду с полногеномным секвенированием, является дополнительным к ПЭ в системе мониторинга FoodNet за сальмонеллами в CDC [21].

В 2000-е годы также получила большое развитие технология мультилокусного секвенирования (Multilocus sequence typing, MLST), основанная на секвенировании по Сэнгеру ряда фрагментов генов «домашнего хозяйства» (Housekeeping genes) [22]. Данная методика неоднозначно зарекомендовала себя при типировании сальмонелл, показав, что некоторые эпидемически важные серовары, такие как, например, *S. enteritidis*, недостаточно разнообразны по сравнению со структурой, выявляемой в ПЭ [23]. Однако в связи с высокой портативностью данной методики появилась общедоступная мировая онлайн-компьютерная база данных сиквенс-типов, позволяющая проводить филогенетический анализ большого количества изолятов, объединяя родственные сиквенс-типы в клональные комплексы с помощью соответствующих филогенетических алгоритмов [25].

В связи с большей доступностью методов секвенирования нового поколения полногеномное секвенирование (Whole genome sequencing, WGS) на настоящий момент является самым совершенным, но при этом самым дорогостоящим методом исследования [25]. Онлайн-компьютерная база данных Enterobase, включившая в себя также базу сиквенс-типов, позволяет проводить анализ любого уровня сложности (иерархии) [26] на более чем 250 000 геномах сальмонелл. Однако узким местом формирования этой и подобных ей публичных баз данных является недостаток метаданных (данных о секвенированных штаммах), полнота которых полностью зависит от тех исследователей, кто добавляет результаты своих исследований в эту базу данных. Это значительно затрудняет интерпретацию проведенного анализа больших массивов данных о полных геномах [27].

Современное состояние молекулярно-генетических методов и компьютерных технологий в системе эпидемиологического надзора за сальмонеллезной инфекцией.

В Российской Федерации одним из первых, кто применил молекулярно-генетические методы для исследования сальмонелл, был Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Сибирского отделения РАМН. В лаборатории, возглавляемой доктором медицинских наук, профессором, лауреатом Государственной премии СССР за 1989 год Ф.Н. Шубиным, во второй половине 1980-х годов был введен в практическое использование

метод анализа плазмидных ДНК, основанный на их выделении щелочным лизисом из клеток бактерий рода *Salmonella* по методу Kado и Liu (1981), ранее апробированный на возбудителе дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки *Yersinia pseudotuberculosis*. С тех пор данный метод является основой микробиологического молекулярно-генетического мониторинга за возбудителями сальмонеллеза. География исследуемых штаммов, в 1990-х годах охватывавшая только Приморский край, в 2000-х годах выросла до Дальневосточного и Сибирского федеральных округов. С помощью плазмидного анализа была раскрыта популяционная структура, определены ведущие и второстепенные по эпидемиологической значимости плазмидные типы микроба [28]. Дополнительно рестрикционным анализом было показано родство плазмид со схожей молекулярной массой. Полученные теоретические положения привели к разработке молекулярно-генетического мониторинга, что дало возможность усовершенствовать систему Госсанэпиднадзора. В процессе проводимых исследований был решен ряд стратегически важных вопросов, относящихся к микробиологии, эпидемиологии, клинике и профилактике сальмонеллезной инфекции. В результате проведенных санитарно-профилактических мероприятий в Приморском крае удалось взять под контроль и предотвратить вспышки нозокомиального (госпитального) сальмонеллеза, вызываемые специфическим возбудителем антропоозного сальмонеллеза, приводящие к огромным социально-экономическим потерям.

В то же время популяционная структура сальмонелл с помощью ПЭ в РФ остается малоизученной. В лаборатории молекулярной эпидемиологии и экологии патогенных бактерий НИИЭМ имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора прибор для ПЭ Bio-Rad GenePath с набором программного обеспечения и системой гель-документации Bio-Rad GelDoc XR был приобретен в 2006 году и метод был отработан в 2011–2013 гг. с удовлетворительными предварительными результатами. Предварительные результаты показали низкую разрешающую способность данного метода для *S. enteritidis*, играющими ведущую роль в этиологии сальмонеллеза у человека.

Интересные результаты были получены и при ПЦР-типировании секвенированных нами криптоических маркерных плазмид молекулярной массой 1,4 MDa и 2,3 MDa, наиболее часто встречающихся в штаммах *S. enteritidis* [29, 30]. Они показали высокую консервативность нуклеотидного состава плазмидных ДНК, так же как и плазида вирулентности данного серовара молекулярной массой 38 MDa [31]. Эти данные подчеркивают состоятельность плазмидного анализа как метода долгосрочного молекулярно-генетического мониторинга на определенной территории в течение продолжительного периода времени [28].

Перспективы развития молекулярно-генетических методов и компьютерных технологий в системе эпидемиологического надзора за сальмонеллезной инфекцией.

Перспективы развития молекулярно-генетических методов в первую очередь связаны с внедрением системы полногеномного секвенирования с последующей компьютерной обработкой полученных результатов. В частности, нами впервые секвенирован полный геном ведущего в эпидемиологическом отношении штамма серовара *S. enteritidis*, выделенного из кур на одном из предприятий промышленного птицеводства в Приморском крае, относящийся к наиболее распространенному плазмидному типу 38:1,4 MDa [32]. Показано, что микроб имеет сниженную чувствительность к хинолонам вследствие точечной мутации S83Y в гене ДНК-гиразы *gyrA*, однако сохраняет чувствительность к другим используемым в клинике и ветеринарии антибактериальным препаратам. Данный штамм относится к сиквенс-типу ST11, представляющему собой наиболее распространенный сиквенс-тип *S. enteritidis* и составляющему подавляющее большинство (92,4 %) от всех сиквенс-типов *S. enteritidis*, депонированных в мировую базу данных MLST Enterobase. По результатам SNP-типирования штаммов данного серовара, выделенных от кур в других странах мира, было построено филогенетическое дерево. Российский штамм находится в одной группе со штаммами из Восточной Азии (Корея и Китай) и Восточной Европы (Польша и Чехия). Все эти страны непосредственно граничат с Россией либо расположены поблизости. Это подтверждает глобальное распространение данного патогена на Евразийском континенте через племенное поголовье кур и яйца.

При пополнении геномной базы данных сальмонеллами различных сероваров и генотипов, выделенных в Российской Федерации из различных источников, можно будет ответить на вопросы о происхождении, циркуляции и связи с популяциями сальмонелл в других странах мира.

Постоянное совершенствование в последнем десятилетии биоинформационных методов компьютерной обработки, возникших параллельно и активно развивающихся одновременно с методами секвенирования нового поколения, позволило сформулировать следующие направления анализа полногеномных данных, которые можно разделить на две большие группы: анализ единичных геномов и групповой анализ геномов.

Анализ отдельных геномов позволяет наиболее точно предсказать как фенотипическую (серотиповую) принадлежность возбудителя, так и его генотип. К генотипическим характеристикам, в частности, относятся сиквенс-тип (ST), клональный комплекс (CC) и клональная группа (eBG) [24], MLVA-тип [21], а также методы с большей разрешающей способностью, основанные на принципе мультилокусного сиквенсного типирования, но с использованием ядерного (Core genome MLST, cgMLST) и всего генома (Whole genome MLST, wgMLST). Определение профагов, плазмид и других мобильных генетических элементов, а также факторов вирулентности, сгруппированных в островки вирулентности сальмонелл (SPI),

содержащихся в геноме, также дает дополнительную пищу для размышления. Крайне важным является определение генетических детерминант антибиотикорезистентности (генов и мутаций) и их соотношение с фенотипическим проявлением устойчивости к антибактериальным препаратам.

Сравнение генома с базой данных известных геномов, а также сравнение геномов между собой по определенным критериям позволяет значительно расширить круг решаемых вопросов. Во-первых, выявить филогенетическое родство выделенных штаммов между собой, а также со штаммами микробов, выделенных на других территориях. Это необходимо для выявления штаммов, вызвавших вспышки заболевания. Во-вторых, определить ядерный геном (совокупность общих генов) и пангеном (совокупность всех генов) для выбранной группы микробов. В-третьих, узнать разнообразие аллелей и установить возможные признаки адаптации штаммов к определенным макроорганизмам.

Большинство из вышеперечисленных методов организованы в общедоступные сервисы и пакеты программ, например, серверы Центра геномной эпидемиологии (CGE) Датского технического университета [33] и Ресурсного центра по бактериальной биоинформатике (Pathosystems Resource Integration Center, PATRIC) [34]. Использование подобных сервисов требует минимальной подготовки, но достаточно глубокого понимания процессов, лежащих в основе методов генотипирования, с целью интерпретации полученных результатов.

Заключение. Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора является одним из ведущих центров микробиологического молекулярно-генетического мониторинга за сальмонеллами в России. Исследования, проведенные в лаборатории молекулярной эпидемиологии, позволили усовершенствовать систему эпидемиологического надзора за возбудителем сальмонеллеза на Дальнем Востоке и выявить структуру популяции сальмонелл на основе метода анализа плазмид, содержащихся в штаммах *Salmonella*. В процессе проводимых исследований был решен ряд проблем, относящихся к микробиологии, эпидемиологии, клинике и профилактике сальмонеллезной инфекции. В результате проведенных санитарно-профилактических мероприятий в Приморском крае удалось взять под контроль и предотвратить вспышки нозокомиального (госпитального) сальмонеллеза, вызываемые специфическим возбудителем антропоозного сальмонеллеза, приводящие к огромным социально-экономическим потерям, а также снизить заболеваемость сальмонеллезом у кур, и как следствие, у населения.

Информация о вкладе авторов: А.В. Раков — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи; Н.А. Кузнецова, Е. Mastriani, Ф.Н. Шубин — обзор публикаций по теме статьи.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (пп. 1–28, 31–34 см. References)

29. Раков А.В., Шубин Ф.Н., Кузнецова Н.А. Гетерогенность плазмид молекулярной массой 1,4 МДа в штаммах *Salmonella enteritidis* // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013. Т. 33. № 2. С. 10–15.
30. Раков А.В., Шубин Ф.Н., Кузнецова Н.А., Соловьева А.С. Гетерогенность плазмид молекулярной массой 2,3 МДа в штаммах *Salmonella enteritidis* // Сибирский научный медицинский журнал. 2019. Т. 39. № 2. С. 40–45. doi: 10.15372/SSMJ20190204

References

1. Ryan MP, O'Dwyer J, Adley CC. Evaluation of the complex nomenclature of the clinically and veterinary significant pathogen *Salmonella*. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3782182. doi: 10.1155/2017/3782182
2. Birnboim HC, Doly J. A rapid alkaline extraction procedure for screening recombinant plasmid DNA. *Nucleic Acids Res*. 1979;7(6):1513–1523. doi: 10.1093/nar/7.6.1513
3. Kado CI, Liu ST. Rapid procedure for detection and isolation of large and small plasmids. *J Bacteriol*. 1981;145(3):1365–1373. doi: 10.1128/JB.145.3.1365-1373.1981
4. Jones GW, Rabert DK, Svinarich DM, Whitfield HJ. Association of adhesive, invasive, and virulent phenotypes of *Salmonella typhimurium* with autonomous 60-megadalton plasmids. *Infect Immun*. 1982;38(2):476–486. doi: 10.1128/IAI.38.2.476-486.1982
5. Nakamura M, Sato S, Ohya T, Suzuki S, Ikeda S. Possible relationship of a 36-megadalton *Salmonella enteritidis* plasmid to virulence in mice. *Infect Immun*. 1985;47(3):831–833. doi: 10.1128/IAI.47.3.831-833.1985
6. Rivera MJ, Rivera N, Castillo J, Rubio MC, Gómez-Lus R. Molecular and epidemiological study of *Salmonella* clinical isolates. *J Clin Microbiol*. 1991;29(5):927–932. doi: 10.1128/JCM.29.5.927-932.1991
7. Rodrigue DC, Cameron DN, Puhf ND, et al. Comparison of plasmid profiles, phage types, and antimicrobial resistance patterns of *Salmonella enteritidis* isolates in the United States. *J Clin Microbiol*. 1992;30(4):854–857. doi: 10.1128/JCM.30.4.854-857.1992
8. Holmberg SD, Wachsmuth IK, Hickman-Brenner FW, Cohen ML. Comparison of plasmid profile analysis, phage typing, and antimicrobial susceptibility testing in characterizing *Salmonella typhimurium* isolates from outbreaks. *J Clin Microbiol*. 1984;19(2):100–104. doi: 10.1128/JCM.19.2.100-104.1984
9. Farrar Jr WE. Molecular analysis of plasmids in epidemiologic investigation. *J Infect Dis*. 1983;148(1):1–6. doi: 10.1093/infdis/148.1.1
10. Southern EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol*. 1975;98(3):503–517. doi: 10.1016/s0022-2836(75)80083-0
11. Olsen JE, Skov MN, Threlfall EJ, Brown DJ. Clonal lines of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis documented by IS200-, ribo-, pulsed-field gel electrophoresis and RFLP typing. *J Med Microbiol*. 1994;40(1):15–22. doi: 10.1099/00222615-40-1-15
12. Guerra B, Landeras E, Gonzalez-Havia MA, Mendoza MC. A three-way ribotyping scheme for *Salmonella* serotype Typhimurium and its usefulness for phylogenetic and epidemiological purposes. *J Med Microbiol*. 1997;46(4):307–313. doi: 10.1099/00222615-46-4-307
13. Stanley J, Baquar N, Threlfall EJ. Genotypes and phylogenetic relationships of *Salmonella typhimurium* are defined by molecular fingerprinting of IS200 and 16S rrn loci. *J Gen Microbiol*. 1993;139 Pt 6:1133–1140. doi: 10.1099/00221287-139-6-1133
14. Hulton CS, Higgins CF, Sharp PM. ERIC sequences: a novel family of repetitive elements in the genomes of *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* and other enterobacteria. *Mol Microbiol*. 1991;5(4):825–834. doi: 10.1111/j.1365-2958.1991.tb00755.x

15. Hilton AC, Banks JG, Penn CW. Random amplification of polymorphic DNA (RAPD) of *Salmonella*: strain differentiation and characterization of amplified sequences. *J Appl Bacteriol.* 1996;81(6):575–584. doi: 10.1111/j.1365-2672.1996.tb03550.x
16. Schwartz DC, Cantor CR. Separation of yeast chromosome-sized DNAs by pulsed field gradient gel electrophoresis. *Cell.* 1984;37(1):67–75. doi: 10.1016/0092-8674(84)90301-5
17. Swaminathan B, Barrett TJ, Hunter SB, Tauxe RV; CDC PulseNet Task Force. PulseNet: the molecular subtyping network for foodborne bacterial disease surveillance, United States. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(3):382–389. doi: 10.3201/eid0703.010303
18. Ridley AM, Threlfall EJ, Rowe B. Genotypic characterization of *Salmonella enteritidis* phage types by plasmid analysis, ribotyping, and pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol.* 1998;36(8):2314–2321. doi: 10.1128/JCM.36.8.2314-2321.1998
19. Ramisse V, Houssu P, Hernandez E, *et al.* Variable number of tandem repeats in *Salmonella enterica* subsp. *enterica* for typing purposes. *J Clin Microbiol.* 2004;42(12):5722–5730. doi: 10.1128/JCM.42.12.5722-5730.2004
20. Boxrud D, Pederson-Gulrud K, Wotton J, *et al.* Comparison of multiple-locus variable-number tandem repeat analysis, pulsed-field gel electrophoresis, and phage typing for subtype analysis of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis. *J Clin Microbiol.* 2007;45(2):536–543. doi: 10.1128/JCM.01595-06
21. Liu Y, Shi X, Li Y, *et al.* The evaluation and application of multilocus variable number tandem repeat analysis (MLVA) for the molecular epidemiological study of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Enteritidis infection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2016;15:4. doi: 10.1186/s12941-016-0119-3
22. Kotetishvili M, Stine OC, Kreger A, Morris Jr JG, Sulakvelidze A. Multilocus sequence typing for characterization of clinical and environmental salmonella strains. *J Clin Microbiol.* 2002;40(5):1626–1635. doi: 10.1128/jcm.40.5.1626-1635.2002
23. Achtman M, Wain J, Weill FX, *et al.* Multilocus sequence typing as a replacement for serotyping in *Salmonella enterica*. *PLoS Pathog.* 2012;8(6):e1002776. doi: 10.1371/journal.ppat.1002776
24. Feil EJ, Li BC, Aanensen DM, Hanage WP, Spratt BG. eBURST: inferring patterns of evolutionary descent among clusters of related bacterial genotypes from multilocus sequence typing data. *J Bacteriol.* 2004;186(5):1518–1530. doi: 10.1128/jb.186.5.1518-1530.2004
25. Deng X, Shariat N, Driebe EM, *et al.* Comparative analysis of subtyping methods against a whole-genome-sequencing standard for *Salmonella enterica* serotype Enteritidis. *J Clin Microbiol.* 2015;53(1):212–218. doi: 10.1128/JCM.02332-14
26. Alikhan NF, Zhou Z, Sergeant MJ, Achtman M. A genomic overview of the population structure of *Salmonella*. *PLoS Genet.* 2018;14(4):e1007261. doi: 10.1371/journal.pgen.1007261
27. Rakov AV, Mastriani E, Liu SL, Schifferli DM. Association of *Salmonella* virulence factor alleles with intestinal and invasive serovars. *BMC Genomics.* 2019;20(1):429. doi: 10.1186/s12864-019-5809-8
28. Rakov AV, Kuznetsova NA, Yakovlev AA. Genetic diversity of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar Enteritidis in the Siberia and Far East of Russia based on plasmid profiles. *AIMS Microbiol.* 2020;6(2):106–120. doi: 10.3934/microbiol.2020007
29. Rakov AV, Shubin FN, Kuznetsova NA. Heterogeneity of 1.4 MDa plasmids in *Salmonella enteritidis* strains. *Byulleten' Sibirskogo Otdeleniya Rossiiskoy Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2013;33(2):10–15. (In Russian).
30. Rakov AV, Shubin FN, Kuznetsova NA, Solovyeva AS. Heterogeneity of 2.3 MDa plasmids in *Salmonella enteritidis* strains. *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal.* 2019;39(2):40–45. (In Russian). doi: 10.15372/SSMJ20190204
31. Rakov AV, Shubin FN. Comparative genomic analysis of the virulence plasmid from *Salmonella enterica* Subspecies *enterica* Serovar Enteritidis. *Russ J Genet.* 2019;55(2):144–153. doi: 10.1134/S0016675819020127
32. Rakov AV, Yakovlev AA, Sinkov VV. First draft genome sequence of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Serovar Enteritidis isolated from the chicken meat in Russia. *Proceedings.* 2021;76(1),2. doi: 10.3390/IECGE-07154
33. Thomsen MCF, Ahrenfeldt J, Cisneros JL, *et al.* A Bacterial Analysis Platform: An integrated system for analysing bacterial whole genome sequencing data for clinical diagnostics and surveillance. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157718. doi: 10.1371/journal.pone.0157718
34. Davis JJ, Wattam AR, Aziz RK, *et al.* The PATRIC Bioinformatics Resource Center: expanding data and analysis capabilities. *Nucleic Acids Res.* 2020; 48(D1):D606–D612. doi: 10.1093/nar/gkz943

© Andryukov B.G., 2021

УДК: 577.182.82.03-539.2:621.03.049.77

Нанотехнологии в свете современных антибактериальных стратегий (обзор)

Б.Г. Андрюков^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, ул. Сельская, д. 1, г. Владивосток, 690087, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет», Школа биомедицины, Приморский край, о. Русский, п. Аякс, д. 10, г. Владивосток, 690922, Российская Федерация

Резюме: Введение. Появление и рост бактериальных штаммов с множественной лекарственной устойчивостью в последние десятилетия связаны с широким и бесконтрольным использованием антибиотиков, а также снижением количества результативных исследований и открытий новых классов антибактериальных препаратов. Эти тревожные тенденции признаются одной из серьезных угроз для глобального общественного здравоохранения. Они стимулируют и повышают актуальность масштабного поиска и изучения новых антимикробных стратегий, альтернативных традиционной антибиотикотерапии. Целью обзора является критический разбор преимуществ и ограничений современных антимикробных платформ с акцентом на инновационных технологиях использования наночастиц для прямого или опосредованного воздействия на патогенные бактерии, в том числе тех, которые обладают мультиустойчивостью к традиционным антибиотическим препаратам. Материалы и методы. Поиск источников проводился в ресурсах Кокрановской библиотеки (директория Wiley Online Library), EMBASE (EMBASE.com), CINAHL, Web of Science. Глубина поиска – 2017–2021 гг. Результаты исследования. Значительная часть положительных терапевтических эффектов для диагностики и лечения инфекций была получена в результате реализации принципиально новых механизмов антимикробного действия наноразмерных частиц и других наноматериалов. Оценивая будущие перспективы нанотехнологий в качестве наиболее динамично и активно развивающейся в последние годы антимикробной стратегии, следует сделать вывод, что эти инновационные платформы, безусловно, заслуживают пристального внимания и дальнейшего изучения в качестве альтернативного средства профилактики и лечения бактериальных инфекций. Основным ограничением для клинического использования современных наноматериалов является необходимость дальнейшей оценки их безопасности и цитотоксичности. Заключение. Борьба с устойчивостью к антибиотикам требует совместных действий общественных и государственных институтов. Разработка безопасных и эффективных антибактериальных технологий должна сочетаться с принятием международной программы жесткого регламентирования и строгих мер контроля за обоснованностью и рациональным использованием антибиотиков и других антибактериальных препаратов в медицине, косметологии, сельскохозяйственном производстве.

Ключевые слова: бактерии, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), антибактериальные стратегии, нанотехнологии, наночастицы.

Для цитирования: Андрюков Б.Г. Нанотехнологии в свете современных антибактериальных стратегий (обзор) // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 5 (338). С. 67–77. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-67-77>

Информация об авторах:

✉ Андрюков Борис Георгиевич – заслуженный врач Российской Федерации, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора; e-mail: andryukov_bg@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-808X>.

Nanotechnologies in the Light of Modern Antibacterial Strategies: A Review

B.G. Andryukov^{1,2}

¹Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
1 Selskaya Street, Vladivostok, 690087, Russian Federation

²School of Biomedicine, Far Eastern Federal University,
10 Ajax Bay, Russky Island, Vladivostok, 690922, Russian Federation

Summary. Introduction: The emergence and growth of multidrug-resistant (MDR) bacterial strains in recent decades is associated with the widespread and uncontrolled use of antibiotics, as well as a decrease in the number of effective studies and discoveries of new classes of antibacterial drugs. These alarming trends are recognized as a major threat to global public health. They stimulate and increase the relevance of a large-scale search and study of new antimicrobial strategies, alternative to traditional antibiotic therapy. The purpose of the review is a critical analysis of advantages and limitations of modern antimicrobial platforms with an emphasis on innovative techniques of using nanoparticles for a direct or indirect effect on pathogenic bacteria, including the MDR ones. Materials and methods: The search for literary sources published in 2017–2021 was carried out in the resources of the Cochrane Library (Wiley Online Library directory), EMBASE (EMBASE.com), CINAHL, and Web of Science. Results: Most positive therapeutic effects for the diagnosis and treatment of infectious diseases were obtained by implementing fundamentally new mechanisms of antimicrobial activity of nanosized particles and other nanomaterials. When assessing future prospects of nanotechnology as the most dynamically and actively developing and promising recent antimicrobial strategy, it should be concluded that these innovative platforms certainly merit attention and further study as alternative means of preventing and treating bacterial infections. The main limitation for the clinical use of modern nanomaterials is the need for further assessment of their safety and cytotoxicity. Conclusions: Tackling antibiotic resistance requires the concerted action of community and government institutions. The development of safe and effective antibacterial technologies should be accompanied by adoption of an international program of strict regulation and tough measures of control over validity and rational use of antibiotics and other antibacterial drugs in medicine, cosmetology, and agriculture.

Keywords: bacteria, multidrug resistance (MDR), antibacterial strategies, nanotechnology, nanoparticles.

For citation: Andryukov B.G. Nanotechnologies in the light of modern antibacterial strategies: A review. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (5(338)):67–77. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-67-77>

Author information:

✉ Boris G. Andryukov, Honored Doctor of the Russian Federation, D.M.Sc., Leading Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor); e-mail: andryukov_bg@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-808X>.

Background. The emergence of multidrug-resistant (MDR) bacterial strains in recent decades has been mainly related to a widespread and uncontrolled use of antibiotics and the lack of production of new antibacterial drugs. The rapid dissemination of strains of pathogenic and opportunistic MDR bacteria is recognized by the World Health Organization (WHO) as one of the most severe threats to global public health [1].

Today, antibiotic-resistant bacteria kill about 700,000 people annually. According to WHO experts, if measures are not taken in the coming years, by 2050, the number of deaths from bacterial infections worldwide may exceed the number of deaths from cancer and rise to 10 million a year. Up to \$ 100 trillion will be required to treat patients with bacterial infections [1, 2]. This serious socio-economic problem increases the urgency of a large-scale search and study of new antimicrobial strategies that could satisfy the urgent need to treat drug-resistant bacterial infections [2, 3].

Antibiotics are currently used as the primary antibacterial strategy for treating bacterial infections, and about 50 new drugs are now in clinical trials [1, 3]. However, many of these dosage forms are synthetic analogs of the known classes of natural antibiotics [2, 4].

In fact, the development and introduction of novel antibacterial drugs is a strictly regulated time- and resource-consuming process. Unfortunately, an alarming trend towards a sharp decline in the number of effective studies and discoveries of new classes of antibiotics that are active against priority pathogens has been observed recently. In this regard, the need for new and effective antimicrobial strategies, alternative to traditional antibiotic therapy, has become even more relevant [2, 4, 5].

In February 2017, WHO compiled a list of high-priority antibiotic-resistant pathogens for which the need to develop new antimicrobial agents was identified as “urgent” at the global level [1]. It includes bacteria of the ESKAPE group (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*,

Acinetobacter baumannii, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*), gram-negative MDR bacteria of the *Enterobacteriaceae* family, *Mycobacterium tuberculosis*, and *Clostridium difficile* [4–6]. Many countries witness a significant increase in the rates of diseases caused by methicillin-resistant strains of *S. aureus* (MRSA), and infections associated with this pathogen are recognized as one of the most common causes of death worldwide [1, 7].

Due to the lack or a limited number of therapeutic agents for treating the diseases induced by these bacteria, including pneumonia, urinary tract infections, wound infections, and sepsis, the need to develop new antimicrobial approaches is critical [2, 8]. To this end, several strategies have been proposed recently, which formed the basis for creating several therapeutic drugs. The most promising of them are at different stages of experimental and clinical trials to assess their practical efficacy, safety, drug compatibility, and the absence of side effects [3, 7].

The proposed innovative antimicrobial strategies, which have attracted the attention of experts and clinicians over the past 10–15 years, may be conditionally divided into: a) approaches aimed directly at bacteria, and b) methods that modulate the immune response or inhibit the virulence mechanisms of bacteria with fundamentally new principles of action [2, 5, 8] (Fig. 1).

One of the most promising innovative directions in antimicrobial strategies is associated with nanotechnologies, novel and actively developing scientific areas. These modern technologies provide for the creation and use of nanomaterials and systems, the functioning of which is mediated by the structure of nanoparticles ranging in size from one to 100 nm. Among the promising antimicrobial strategies, application of nanoparticles is distinguished by pronounced antibacterial effects with the possibility of their potential benefit to combat infectious agents and biological pollutants [9].

The **purpose** of this review is to give a critical analysis of advantages and limitations of modern

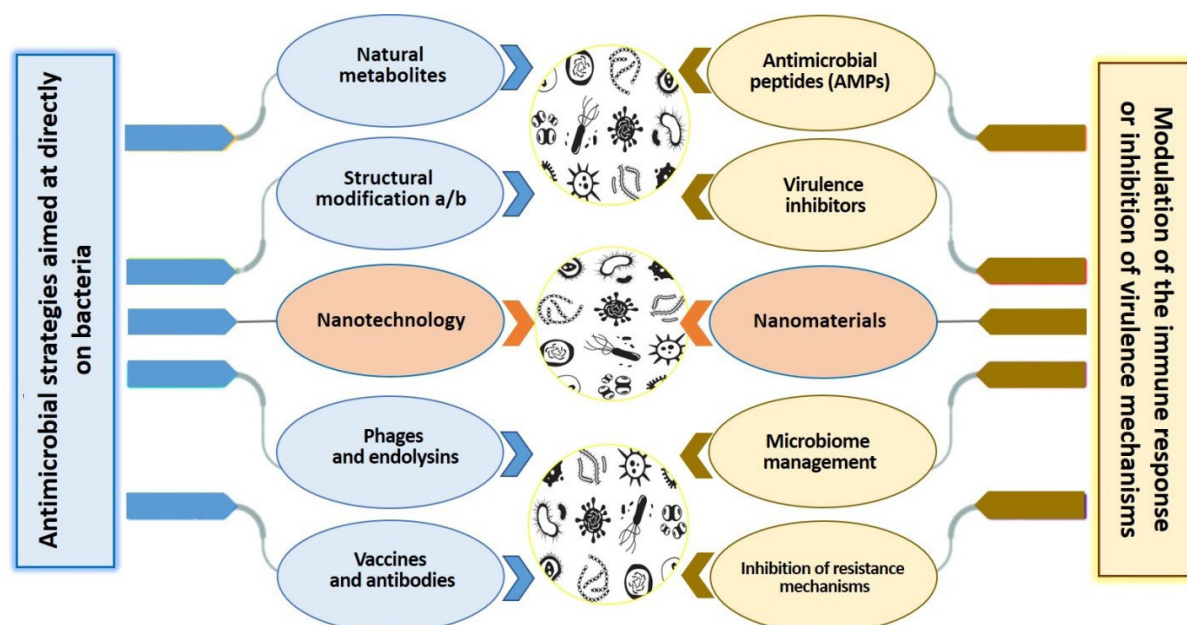


Рис. 1. Современные антибактериальные стратегии — потенциальная альтернатива традиционной антибиотикотерапии
Fig. 1. Modern antibacterial strategies: a potential alternative to traditional antibiotic therapy

antimicrobial platforms with an emphasis on innovative techniques of using nanoparticles for a direct or indirect effect on pathogenic bacteria, including those resistant to multiple traditional antibiotic drugs.

Materials and Methods

The search for literary sources published in 2017–2021 was carried out in the resources of the Cochrane Library (Wiley Online Library directory), EMBASE (EMBASE.com), CINAHL, and Web of Science.

Results

Origins and evolution of bacterial antibiotic resistance. The discovery and use of antibiotics in the 20th century revolutionized medicine and led to a change in the therapeutic paradigm that saved millions of human lives. The emergence of the antibiotic era became one of the most important public health events in the history of humankind while a succession of discoveries of new antibiotics in the 1960s and 70s instilled confidence in the quick victory over bacterial infections. Yet, the widespread and successful use of antibiotics gave rise to a rapid emergence of resistant strains of pathogenic bacteria [10, 11].

Studying the nature of microbial drug resistance led to the discovery of its genetic mechanisms, which was of decisive importance in developing key directions in the search for new antimicrobial strategies [10]. Today, the bio-information database includes over 20,000 genetic elements, site-specific recombination integrons, mediating antibiotic resistance in almost 300 species of microorganisms [3, 4, 10].

On the one hand, this proves that bacterial resistance to antimicrobial drugs is an ancient and natural process. On the other hand, it raises concerns about the future of the humanity due to the onset of the post-antibiotic era, which approach is accelerated by the uncontrolled, excessive, and unreasonable use of antibiotics for numerous purposes in medicine, agriculture, trade, cosmetology, and everyday life that forms the “acquired” resistance of microorganisms [2, 8]. Nowadays, natural ecosystems are saturated with these substances, contributing to the emergence and selection of antibiotic-resistant bacterial strains, the development and distribution of which in the populations result from human activities [4, 11, 12].

Blair et al. [12] distinguish two main types of bacterial antibiotic resistance. Type I is mediated by the genetic determinants of microorganisms (intrinsic resistance). Type II is associated with biochemical mechanisms of defense, evasion, or destruction of antibiotics (evolutionary resistance) [12].

Bacteria have exceptional genetic plasticity, allowing them to respond to a wide range of environmental stresses, including the presence of antimicrobial molecules that threaten their survival. Being in the same niche with other microorganisms producing antimicrobial substances, bacteria have developed ancient mechanisms that allow them to resist and maintain viability [4, 11]. From an evolutionary point of view, bacteria use two main genetic strategies to adapt to antibiotics: i) formation of resistant dormant cell forms through the activation of toxin-antitoxin systems [10, 13], and ii) acquisition of foreign DNA encoding the determinants of resistance through horizontal gene transfer, which is one of the most important factors

in the evolution of bacteria and a common cause of the development of antimicrobial resistance [10, 11].

Over millions of years of evolution, bacteria have developed complex biochemical mechanisms of resistance to antimicrobial substances to escape death. At the same time, resistance to one class of antibiotics is usually achieved by several biochemical pathways. Besides, one species of bacteria can use various resistance mechanisms, such as the production of β -lactamases or other enzymes to inactivate, destroy or modify the chemical structure of antimicrobial compounds, decrease the membrane permeability, genetic mutations, activation of efflux pumps that remove the antibiotic from the cell, and protection (modification) of target sites [4, 10]. Each biochemical mechanism is encoded by specific genetic determinants of microorganisms, thus mediating intrinsic resistance to antimicrobial drugs or toxic compounds.

For example, genes encoding β -lactamases (bla) found on the chromosome were located in mobile genetic elements, as part of an additional genome or elements of integrons [3, 7].

The consequence of the uncontrolled bacterial growth is a high prevalence of biofilms, i.e. communities of microorganisms usually consisting of several species and covered with a self-reproducing protective extracellular matrix, which makes bacteria resistant to antimicrobial agents and the immune system and causes chronic infections [7, 11].

A thorough understanding of the mechanisms by which bacteria become resistant to antibiotics is of paramount importance for developing new antimicrobial strategies and developing new therapeutic agents. However, despite the tempting prospects that open up, it should be understood that there is a great distance from discovering a new antibiotic agent from natural products to its use in the clinic. Making a new pharmaceutical remains challenging and often economically unjustified. It is sometimes difficult to produce active metabolites of natural products in the required quantities, and their antimicrobial activity in vivo depends on many factors associated with technological methods of isolation and purification, method of application, method of administration, etc. [8, 10–12]. The hopes of humankind for the future are therefore increasingly associated with antimicrobial strategies that may become real alternatives to traditional antibiotic therapy in the future.

Promising Antimicrobial Bacteria-Targeted Strategies

Natural products with new mechanisms of antimicrobial action. Most existing classes of antibiotics come from natural sources with the exception of those created by chemical synthesis. Metabolites of terrestrial and marine organisms, plants, and microorganisms remain a promising source of new drugs with antimicrobial action. The targets of their chemical components include bacteria (compounds with bacteriostatic or bactericidal activity) and critical factors of pathogenicity (antiadhesive, antioxidant, antibiofilm, and other activities). Both traditional and new approaches are used to isolate biological activity components and produce fascinating findings [8, 11, 14, 15].

A recent example of a new antibiotic is teixobactin [16], a macrocyclic depsipeptide natural product isolated from uncultivated bacteria (dormant cell forms) *Eleftheria terrae*, which are members of

complex soil microbial communities. The structure of teixobactin contains a rare amino acid (L-allo-enduracidine), which plays a key role in providing high antibacterial activity against several gram-positive pathogenic bacteria and *M. tuberculosis* by inhibiting cell wall synthesis. Yet, the same amino acid is also the main limiting factor in developing synthetic analogs of the new antibiotic, which prevents the complete synthesis of teixobactin, making it laborious and inefficient [16, 17].

A new approach based on metagenomics, a powerful analytical tool independent of cultural methods, has opened access to collective genomes of bacterial populations of various natural ecosystems or, to be more exact, to microbial clusters of biosynthetic genes, i.e. organized groups of genes involved in the production of specialized metabolites with antibiotic activity, most of which is not expressed in laboratory conditions [18]. Bacteria use these metabolites (e.g., ferroverdins and bagremycins) as weapons in interspecies competitive interactions.

Structural modifications of existing classes of antibiotics. In the search for new antimicrobial agents, structural analogs of available antibiotics of various classes have been developed in recent years, which increases and expands the spectrum of their antimicrobial activity and may in the long term reduce toxicity of intestinal bacteria or their commensal microbiota [7, 11]. This approach, combined with the creation of hybrid (heterodimeric) structures based on the covalent connection of antibacterial drugs (or their pharmacophores) of various classes, is a promising modern strategy for overcoming bacterial resistance [11, 12]. Antibiotic hybrids provide previously unavailable compounds that can be used as separate antibacterial agents or as adjuvants that enhance the primary antibiotic(s) activity.

A recent study by Okano et al. [19] presented the design of such a hybrid based on glycopeptide antibiotics, including vancomycin, with three independent mechanisms of antimicrobial action targeting vancomycin-resistant enterococci (VRE). The new hybrid antibiotic destroys the molecular basis for the formation of resistance to vancomycin and has a 200-fold higher antimicrobial activity against VRE. Besides, its additional structural modifications mediate the emergence of two other independent antibacterial action mechanisms that were not found in the original antibiotics [19].

Several such hybrid antibiotics are currently undergoing phase III clinical trials, including cadazolid, which has strong lipophilic properties and a powerful antimicrobial effect against *C. difficile*, a gram-positive spore-forming anaerobe, the priority etiological agent of nosocomial diarrhea in the world [10, 20, 21]. At the same time, the analysis of the results of comparative studies of the efficacy of this antibiotic with vancomycin did not reveal any advantages, which requires additional research [21].

Phage therapy and endolysins. Another promising strategy for combating MDR infections is the use of lytic bacteriophages to treat bacterial infections. Bacteriophages are bacteria viruses that can cause lytic or lysogenic infections in bacteria after attaching and incorporating their genome into bacteria. Phage proteins and replicated genomes are synthesized and self-assembled into new viral particles during lytic infection, which ultimately lyse the bacterium [22, 23].

The antimicrobial activity of phages has been known for a long time. Already in 1896, the British bacteriologist Ernest Hankin noted the activity of river water against *Vibrio cholerae* and suggested a presence of a filtering substance, which might have limited the cholera epidemic in India. A similar phenomenon was later noted by the Russian microbiologist Nikolay Gamaley in relation to *Bacillus subtilis* [cit. by 22] and laid the basis of the research into this phenomenon, isolation of non-bacterial microorganisms, description of their properties, and the use of phage therapy for bacterial infections, after which patients recovered within one or two days [cit. by 23].

Subsequent studies have demonstrated that a specific property of phages is selectivity of their action and the key stage in phage therapy protocols is the specific selection and isolation of phages. This is why a widespread practice in phage therapy is the use of phage cocktails (Pyophage and Intestiphage) having a broad spectrum of action [22, 23].

Traditionally, this antibacterial strategy is actively studied and used in Georgia and Poland. However, due to the increasing antibiotic resistance of bacteria around the world, the interest in this antimicrobial activity of phages has increased in the countries of Southeast Asia and the United States [5, 22–24]. Both academic institutions and the pharmaceutical industry in many countries recognize the importance of phage therapy for bacterial infections.

High efficiency, safety for eukaryotic cells, the absence of toxic effect, a long-term experience in studying phages and using phage therapy still do not outweigh the main limitations of their use in clinical practice. The latter are associated with the difficulty of standardizing treatment due to differences in biological, physical, and pharmacological properties of bacteriophages compared to conventional antimicrobial drugs [5, 23]. These obstacles impede issuing permits for phage therapy while all pre- and clinical trials get limited to studies of safety and efficacy of local phage treatment or their combined use with traditional antibiotics [8, 22, 24].

When studying bacteriophages, enzymes (endolysins and peptidoglycan hydrolases) were isolated that destroy the cell wall of target bacteria and represent an interesting alternative to conventional antibiotics [24, 25]. Endolysins obtained from bacteriophages are necessary to destroy the cell wall of target bacteria and are a promising alternative to antibiotics as therapeutic lysins that kill certain bacteria while preserving the microbiota [5, 23, 24]. Molecular engineering of endolysins once used to be applied to the development and creation of new antimicrobial drugs [23–25].

The advantages of endolysins, compared to phage therapy, are associated with the possibility of expanding the lytic spectrum by replacing or adding specific domains outside the serovar or target bacterial species. Besides, endolysins can also act synergistically in combination with other phage lytic enzymes or antibacterial agents, including antibiotics [22, 24, 25].

Compared to traditional antibiotics, endolysins lyse target bacteria faster, show high efficacy against MDR gram-positive bacteria and the ability to act in biofilms, including on the surface of mucous membranes [23–25]. Unlike intact phages and

antibiotics, bacteriophage endolysins have a unique property: they bind and destroy highly conserved peptidoglycan structures inside the cell wall, thus preventing the development of resistance [24, 25].

Some endolysin-based drugs are currently undergoing phase II and III clinical trials. The first therapeutic agent SAL200 against methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) strains for intravenous infusion was recently obtained from the group of endolysins [25]. Yet, when analyzing the effectiveness of drugs of this type, cases of allergic reactions and a complete lack of activity against gram-negative bacteria were found [24, 25].

Vaccines and monoclonal antibodies. In the context of a decrease in the production of new antibiotics, vaccination is considered as one of the antimicrobial strategies and first lines of defense against MDR bacterial pathogens, which may prevent infection and make treatment unnecessary. The main targets of the developed vaccines and the antibodies produced are bacterial receptor proteins, which are essential components of cell adhesion or signal transduction [26, 27].

Ginsburg and Klugman [27] suggest that in many countries the reduction in the number of MDR pathogens could be more easily achieved using vaccines rather than traditional interventions, including the improvement of hygiene and sanitation [27]. The experience of using pneumococcal conjugate vaccines against *Streptococcus pneumoniae*, with a high incidence of antibiotic resistance, convinces of the need to consider the impact of vaccination as an essential tool in combating bacterial resistance to antimicrobial drugs [26].

Vaccines do reduce the prevalence of resistance by decreasing the need for antimicrobial drugs and the overall disease incidence rate. However, the development of new and effective vaccines is impossible without studying the immune mechanisms of defense. Besides, the development of vaccines against bacterial pathogens requires a deep understanding of how vaccination affects the growth and spread of the bacteria in the human body. The availability of this critical information must be considered when evaluating the efficacy of a vaccine [26, 27].

Combination of targets when using multivalent vaccines is a promising trend in this antimicrobial strategy. For example, the induction of high titers of antigen-specific antibodies resulting from active immunization with multivalent vaccines against *S. aureus* antigens is an encouraging result [7, 27]. However, the question of whether these antibodies play a decisive role in human protection requires further study. The history of antibacterial vaccines remembers examples of negative results of clinical trials and even doubts about their safety [7, 26, 28].

The prophylactic or therapeutic use of specific monoclonal antibodies (mAbs) to prevent or treat bacterial infections is also considered to be one of the promising antimicrobial strategies [29–31]. Results of preclinical trials prove that mAbs can also effectively act synergistically with antibiotics. Being targeted and highly specific methods of treatment, they are able to induce bacterial drug resistance or affect the commensal flora of the normal gut microbiome [29, 31].

The most common bacterial targets of mAbs are surface antigens and the main mechanisms of their action include inhibition of virulence factors,

complement-mediated lysis of gram-negative bacteria, and neutralization of toxins from gram-positive pathogens (e.g., *Bacillus anthracis*, *C. difficile*) [7, 29, 30]. However, in practice, many of the encouraging results obtained in vitro have failed to be confirmed in clinical trials. For example, Vuong et al. [7] reported negative results of *in vivo* approbation of pagibaximab, a mAb developed against *S. aureus* lipoteichoic acids [7].

An example of a few successful and most notable achievement in the clinical use of mAbs is bezlotoxumab, an antibody-based drug that targets *C. difficile* toxins. This safe and well-tolerated preparation with a low risk of severe side effects is registered in the United States as an adjunctive therapy to prevent recurrent infections associated with *C. difficile* [32]. However, in practice, the effectiveness of this and similar toxin-specific mAbs is limited to a relatively narrow range of bacterial agents and depends on the multifactorial nature of the pathogenetic mechanisms of infections, including those associated with toxins [29, 30, 32]. Apart from that, a severe limitation of the potential use of mAbs is their high cost, which may restrict their use as an alternative treatment in low- and middle-income countries [29, 31, 32].

Promising antimicrobial strategies aimed at modulating the immune response or inhibiting bacterial virulence mechanisms. Antimicrobial peptides (AMPs). The status of the host's immune system is an essential but often neglected factor in preventing and treating drug-resistant infections. Pathogenic microorganisms actively suppress immune responses of the host by releasing specific mediators and regulators, which, in their turn, become factors of pathogenicity that induce the development of the disease. The purpose of this antimicrobial strategy is to stimulate and enhance protective antimicrobial immunity while protecting against tissue damage caused by inflammation. This direction provides for the active use of new and non-traditional anti-infective drugs aimed at the receptors of innate immunity of peptides – regulators of innate defense (antimicrobial peptides (AMPs)). Several immunomodulators have been developed based on AMPs to increase the efficacy of antimicrobial therapy by enhancing both innate and adaptive immune responses in an infected organism (so-called immunologic adjuvant) [33–36].

Natural AMPs are evolutionarily conserved structurally and functionally diverse protein molecules present in almost all living organisms. For example, peptides are the essential components of innate immunity in humans and other higher organisms, providing the first line of defense against infections [33, 35]. As of the beginning of 2021, the international database contains over 3,500 such peptides [34]. Despite co-evolution with bacteria, AMPs have retained their antimicrobial activity while bacteria have not yet developed widespread resistance to them.

Most AMPs kill microbial pathogens directly, while many of them have a broad spectrum of antimicrobial activity, including that against gram-positive and gram-negative microbes [33, 36]. Thus, AMPs have many attractive features of the new class of antibiotics, such as a broad spectrum of activity, a low frequency of bacterial resistance to them, and a special mode of action that involves the formation of pores in the cytoplasmic membrane.

Their amino acid sequences, positive charge, and very small size allow peptides to bind to microbial membranes and destroy them [33, 34]. Other studies have shown that AMPs can also inhibit biosynthesis of the cell wall, nucleic acids, and proteins [36]. Therefore, interest in the therapeutic use of these molecules is constantly growing.

Several AMPs have been proposed as a potential basis for creating new generation antibiotics, which are currently being evaluated in the later stages of clinical trials not only as anti-infectious drugs but also as innovative candidate products for immunomodulation accelerating wound healing and preventing postoperative scars [34]. A strong synergistic activity of these peptide molecules with clinically used antibiotics, such as vancomycin, penicillin, ampicillin, azithromycin, ciprofloxacin, etc., was established [33–35]. Several well-characterized cyclic anti-infective peptides are already in clinical use (gramicidins and polymyxins).

However, despite generally favorable reviews of the effectiveness and safety of AMPs, their tropism to the membranes of some eukaryotic cells (e.g., erythrocytes) leading to destruction and hemolysis of the latter was noted [34]. Consequently, most of the peptides undergoing preclinical and clinical trials today have been developed for local applications such as acne and wound healing.

Approaches inhibiting bacterial virulence mechanisms. Neutralization of pathogenicity factors prevents pathogens from using their virulence factors during infection [4, 7]. Targeting virulence factors such as bacterial adhesion or biofilm formation may lead to new anti-infectious therapies. In this regard, innovative antibiofilm agents with new targets and modes of action deserve attention. It is known that over 80 % of microbial infections are associated with biofilms and that the growth of microorganisms in biofilms can increase their resistance to antimicrobial agents. However, antimicrobial therapy is often powerless against pathogenic microorganisms embedded in the matrix of extracellular polymeric substances [7, 33, 35].

Among the innovative antimicrobial approaches, researchers yet again drew attention to AMPs and their properties associated with inhibiting the ability of bacteria to form biofilms [36]. For example, the synthetic peptide NA-CATH: ATRA1-ATRA1 and the natural AMP protein LL-37 from the cathelicidin family successfully suppressing the formation of *S. aureus* biofilms have been used for this purpose for almost 10 years now [37]. Such peptides as melamine, citropine, and lactoferrin have shown good anti-biofilm activity when infecting medical devices with *S. aureus* and *P. aeruginosa*, especially when administered together with rifampicin and minocycline [37, 38].

Another antibacterial strategy associated with the previous one mediates inhibition of one of the critical mechanisms of virulence — the adhesion of bacteria to receptors of eukaryotic target cells. Adhesion is an early and essential step in bacterial colonization of hard surfaces, which leads to biofilm formation and is a major cause of nosocomial infections. Modern possibilities of antiadhesive therapy prevent bacteria from realizing one of their crucial virulence mechanisms while making them more susceptible to antimicrobial therapy [33, 37].

A promising broad-spectrum bacterial target for antiadhesive therapy is poly-N-acetylglucosamine

(PNAG), a conservative surface polysaccharide that is produced by almost all bacterial pathogens and is the main component of the extracellular matrix of *Staphylococcus* spp. biofilms [37, 38]. It has been found that antibodies that bind to PNAG and its deacetylated form are promising antibacterial agents *in vitro* and *in vivo* for a wide range of microorganisms. PNAG-based immunotherapy and human vaccines such as mAb F598 have been successfully tested in phase I clinical trials [38].

Human microbiota management. Microbiota disruption may have serious detrimental effects on human health. The human gut microbiota contains about 100 trillion microbial cells and affects general human physiology, especially metabolism, nutrient absorption, and maintenance of the normal brain and immune function [39]. The human microbiome is excessively exposed to antibiotics, which can lead to profound and long-term health consequences. In this regard, the relevance of developing and using antibacterial agents of a narrow spectrum of action, targeted only at pathogenic microorganisms with minimal harmful effects on the human microbiota, increases [6, 39].

Application of research approaches to the study of human microbiota has shown that the qualitative composition of these complex microbial communities is primarily mediated by the interspecies interaction of bacteria, which can be cooperative or, more often, competitive. Stubbendieck and Straight [40] describe two modes of microbial competition: interference and operational. Interference competition is carried out through the secretion of specialized metabolites by microorganisms, many of which have a broad spectrum of antimicrobial activity. The study of these metabolites has led to the discovery of penicillin and cephalosporin. Other metabolites have a narrow range of activity and include bacteriocins and AMPs, which target closely related organisms [34, 40]. Examples of the mechanisms of this type of competition are contact-dependent inhibition systems (CDI), type 6 secretion (T6SS), and quorum sensing suppression signaling molecules [40].

Modern approaches to intestinal microbiota management are associated with the active use of probiotics, prebiotics, or their combinations called synbiotics [4, 7, 40]. Most probiotics are obtained from lactic acid bacteria, and their effect on the digestive flora depends on the bacterial strain and is determined by the production of bacteriocins [38, 39]. Probiotics produce a variety of antimicrobial metabolites that are used competitively by gut bacteria that can inhibit or kill other gut microbes and pathogenic bacteria. It was found that some bacterial metabolites have a powerful antibacterial effect on pathogenic flora without a negative impact on human microbiota. Therapeutic strategies based on the use of microbial metabolites from the arsenal of competitive interaction have recently appeared using fecal microbiota transplant. They are successfully used to treat recurrent infections caused by *C. difficile* [8, 38, 40].

Inhibitors of bacterial antibiotic resistance mechanisms. In recent years, there appeared many approaches to neutralization of the most effective drug resistance mechanisms in gram-negative bacteria to antimicrobial drugs. Another key mechanism related to overexpression of multiple pumps of active drug efflux has been identified relatively recently [9, 11, 16]. Some of them are already used

in clinical practice, while others are under study, e.g., mechanisms aimed at inhibiting β -lactamases or outflow pumps (efflux pump) [4, 8].

This approach is generally considered to be a promising antibacterial strategy, especially after discovering several natural metabolites and synthetic molecules that inhibit efflux pumps in gram-negative and gram-positive microorganisms [32]. The revival of interest in new drugs, β -lactamase inhibitors, is confirmed by recently emerged new compounds (avibactam, vaborbactam, and relebactam), which are now at different stages of clinical trials [5, 12, 16].

Thus, the above approaches related to resistance inhibition mainly suppress resistance to type II antibiotics making it somewhat risky to rely only on strategies of suppressing evolutionary resistance in the fight against bacterial infections in the future. New strategies for inhibiting the internal resistance of bacteria (type I) are needed. This strategy aimed at destroying the natural mechanisms of antibiotic resistance also includes modulation of functions of small regulatory RNAs (RNA-therapy) [41]. These genetic molecules play a crucial role in controlling biofilm formation, antibiotic resistance, and other bacterial stress reactions, including the formation of dormant forms of bacteria [13, 41]. It is important also that this group of strategies targeted at pathogens does not affect the human microbiota [41].

Among modern innovative genetic antimicrobial strategies, the approach associated with a cluster system with regular intervals of short palindromic repeats (CRISPR) certainly merits attention. Antibacterial drugs grouped at regular intervals based on short palindromic repeats can potentially infect any bacterial pathogen [41–43]. Bacterial CRISPR-Cas9 systems prevent foreign genetic invasions and contain an RNA-gated endonuclease, providing a reliable and multiplexable genome editing tool. This phage-assisted tool can target essential genes or pathogen-specific virulence [42, 43].

Recently, Bikard et al. [43] reported the successful phage-mediated coding of CRISPR-Cas9, which changed the antibiotic resistance of virulent *S. aureus* strains [43]. Since CRISPR technology targets genomes, it will distinguish between pathogens and commensals, which, in its turn, will reduce possible side effects on the microbiota [42, 43].

Nanotechnology as a modern strategy to combat multidrug-resistant (MDR) bacteria. Emerging over the past decades, nanotechnology and its medical applications represent an innovative modern platform for solving the problem of treating infections caused by MDR bacteria. The prefix “nano” refers to any product with properties or phenomena associated with its size in the nanoscale range (1–100 nm) [44, 45]. Nanoparticles and other nanomaterials, the main tools of the nanotechnology industry, have special characteristics that optimize the studied biological, physical, and chemical properties for solving various problems.

Functional and composite nanomaterials based on innovative technologies, the market for which has grown exponentially over the past decades, have unique properties compared to their bulk chemical analogs. For example, a large surface area to volume ratio increases the number of functional sites and can enhance the effect of nanosized particles on a microorganism. In medicine, a high versatility of properties of nanomaterials can improve their

antimicrobial action and therapeutic effects and reduce side effects [44, 46–48].

The breadth and versatility of therapeutic applications are some of the most attractive properties of modern medical nanotechnology. It is no coincidence that nanomedicine has always been considered as the science of the future, being one of the actively developing scientific and medical areas. Currently, nanoparticles are successfully used to treat and diagnose various diseases (infectious, oncological, and cardiovascular diseases; thrombosis, osteoporosis, Alzheimer’s disease, etc.) [45–47].

Hundreds of billions of dollars have been invested in the global medical nanotechnology market recently. Researchers are attracted by the vast potential and wide possibilities of using nanoparticles as therapeutic agents of a new generation and their use as theranostic agents and modern drug delivery systems [44, 46–48].

Modern applications of nanotechnology in antimicrobial strategies are exciting and promising. The main approaches used are focused on the following areas: i) prevention of bacterial adhesion to prevent biofilm formation; ii) destruction of the formed biofilm and eradication of bacteria without the development of resistance; and iii) the therapeutic effect of nanoparticles on intracellular bacterial pathogens [44, 46]. Let us dwell on each of them in more detail.

Nanomaterials as inhibitors of bacterial adhesion and biofilms formation. Over the past decade, resistance to almost all classical antibiotics and the lack of new antimicrobial molecules have made researchers study the possibility of using nanomaterials for treatment and prevention of microbial infections [45].

The most typical example of this direction is nanostructure transformations of surfaces that prevent biological growth by changing their chemical and/or physical properties. As a result, the new properties of surfaces become highly unfavorable for the attachment of bacteria and subsequent formation of biofilms [45, 47]. This effect is primarily achieved by inhibiting bacterial adhesion upon contact of a bacterial cell with a modified surface [44, 47]. In general, inorganic-based nanomaterials demonstrate significant advantages over their organic counterparts, exhibiting good biocompatibility and higher thermal, chemical, and mechanical stability under physiological conditions [48] (Fig. 2).

Such surface constructions have found their biomedical application in bone tissue regeneration using an implant made using nanomaterials [44, 46, 47]. In this case, in addition to antiadhesive properties, nanoparticles, which have antimicrobial properties by their nature, are successfully used to prevent or combat implant-associated infections. This dangerous complication is a complex infectious process caused mainly by the biofilm-forming pathogenic *Staphylococcus* spp. To a large extent, it is mediated by the initial stage, i.e. the adhesion of bacteria to the implant surface [47, 49].

Bacterial adhesion is conventionally divided into two phases. The initial phase is reversible and is characterized by a nonspecific interaction between the bacterial wall and the implant surface. During the second phase, specific and nonspecific interactions mediated by proteins occur, which leads to irreversible adhesion, subsequent colonization, and biofilm formation [44, 45].

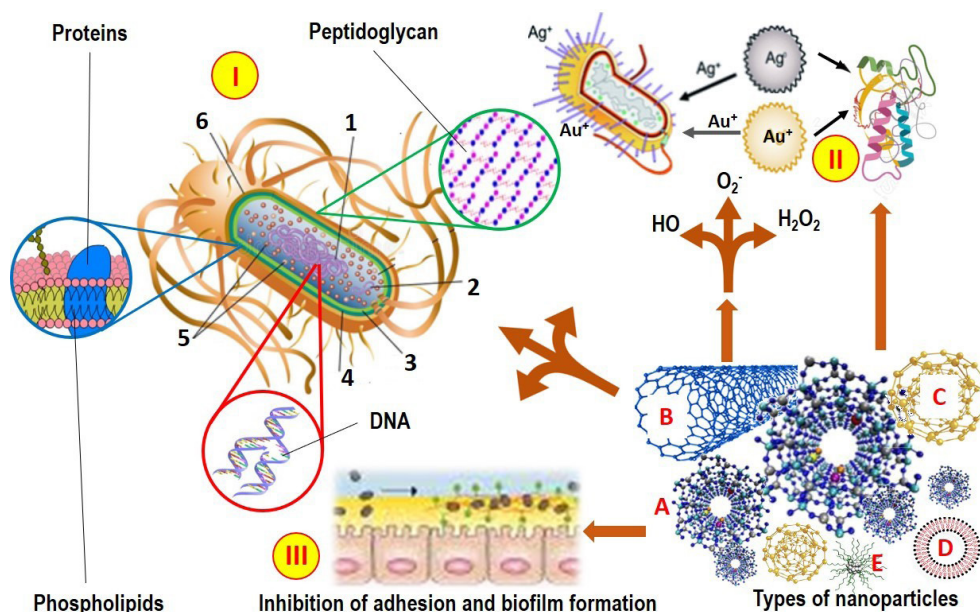


Рис. 2. Основные механизмы и антибактериальные мишени наночастиц

Обозначения: I – паттерны бактериальной клетки: 1 – ядро (ДНК); 2 – цитоплазма; 3 – цитоплазматическая мембрана (интегральные белки и фосфолипиды); 4 – клеточная стенка (пептидогликан); 5 – рибосомы (белковый синтез); 6 – наружная мембрана.
II – механизм токсического действия наночастиц золота и серебра;
III – типы наночастиц: А – наночастицы серебра; В – углеродные нанотрубки; С – наночастицы золота; D – липосомы; E – полимерная мицелла.

Fig. 2. Basic mechanisms and antibacterial targets of nanoparticles.

I – patterns of a bacterial cell: 1 – nucleus (DNA); 2 – cytoplasm; 3 – cytoplasmic membrane (integral proteins and phospholipids); 4 – cell wall (peptidoglycan); 5 – ribosomes (protein synthesis); 6 – outer membrane.
II – mechanism of toxic action of gold and silver nanoparticles;
III – types of nanoparticles: A – silver nanoparticles; B – carbon nanotubes; C – gold nanoparticles; D – liposomes; E – polymer micelle.

A biofilm is a complex three-dimensional multicomponent structure formed by many planktonic or aggregated bacteria of separate or mixed species through secretion of extracellular polymeric substances on biotic or abiotic surfaces [45]. Regardless of the type of bacteria and environment, all biofilms share some common properties, including viscoelasticity and the presence of a heterogeneous microenvironment that provides growth, protection, and conditions for the survival of microorganisms. In the process of formation and maturation, biofilm also serves as a mediator of cellular signals and a medium for metabolic activity [44, 45].

A comprehensive analysis of a multicomponent nature of the biofilm has revealed several promising targets for combating microbial infections and infectious diseases [44, 46, 47]. Approaches to inhibiting biofilm formation and destruction can be divided into four classes: i) targeting bacterial adhesion and polymer matrix components; ii) targeting biofilm metabolism; iii) promoting the dispersion of biofilms; and iv) targeting dormant (dormant) cell forms of bacteria [46, 48].

Destruction of the microbial biofilm is a complex and urgent task since impermeability of the biofilm to antimicrobial agents and effector cells of the immune system significantly reduces the effectiveness of treatment. Thus, inhibition of the initial stage of bacterial adhesion to the implant surface is one of the critical strategies for preventing associated bacterial infections [45, 49].

Previously, numerous attempts were made to inhibit biofilm formation and destruction using active molecules targeting bacterial adhesion (e.g.,

mannoside derivatives) [11], structural protein inhibitors (e.g., 2-pyridones fused to the ring) [14], QS inhibitor peptides (e.g., with the help of autoinductive peptides AIP or RIP) [21], finally, matrix-degrading enzymes (e.g., glucanohydrolase) [9], creating vaccines and using AMPs [32].

However, the most significant antibiofilm effect and high potential after preclinical and clinical trials on models of gram-positive and gram-negative bacteria were shown by the use of metal nanoparticles consisting of gold (Au), silver (Ag), copper (Cu), cerium (Ce), as well as graphene nanosheets and quantum dots (with or without other antibacterial molecules) [45, 47]. Besides, modification of the surface of surgical implants (e.g., silver coating) significantly reduced the likelihood of biofilm formation and increased the life of implants and other biomaterials [48].

Modern nanotechnology offers several anti-adhesive mechanisms for solving this problem. They are primarily associated with surface design changes that inhibit the initial adhesion phase. In addition, surface impregnation with antibiotics, immobilization with bactericidal agents, or coating with antimicrobial components (such as Cu, Ag, titanium dioxide (TiO₂), etc.) destroys the approaching bacteria [46, 47].

However, nanobiotechnologists go further. It is not enough to inhibit the adhesion of pathogenic bacteria to prevent infections; it is also necessary to create conditions for improving the adhesion of eukaryotic cells for adequate osseointegration with bone implants, which is essential for ensuring their long-term functioning [44]. These conditions are

achieved by chemical modifications providing the zwitterionic (neutral) character of the surface of biomaterials and/or transformation of the coating nanostructure [44, 45].

For example, Vallet-Regn et al. [45] reported the creation of nanostructured mesoporous materials that successfully demonstrated antibacterial and anti-adhesive properties against *S. aureus* as well as good *in vitro* biocompatibility with preosteoblastic cell culture [46]. Another study described a nano-biomaterial based on mesoporous bioceramics that suppressed bacterial adhesion of *Escherichia coli* under conditions of severe inflammation [48].

Nanoparticles as potential means of treatment of bacterial infections. No less exciting results were obtained using nanoparticles to treat bacterial infections associated with intracellular pathogens, which are often inaccessible for traditional antimicrobial agents [44, 47–49].

Thanks to their unique characteristics, nanoparticles act against bacteria through the mechanisms that differ from the standard effects of antibiotic therapy, making nanotechnology extremely effective and promising antimicrobial strategies to which microorganisms usually fail to develop resistance. The spectrum of antibacterial action of nanoparticles is associated with a direct effect on pathogenic bacteria. The implementation of these antibacterial mechanisms is mediated by a spectrum of damaging molecular mechanisms leading to disruption of gene expression and destruction of the bacterial wall [9, 46, 50].

To date, several types of nanoparticles have shown their effectiveness in killing bacteria better than classical antibiotics. In general, the existing spectrum of antimicrobial nanosized particles is quite wide. It can be divided into: i) metal nanoparticles (e.g., nanoparticles of Au, Ag, zinc (Zn) and Cu); ii) polymer nanoparticles (e.g., chitosan nanoparticles); iii) carbon-based nanoparticles (e.g., carbon nanosheets, nanotubes); iv) lipid nanoparticles (e.g. liposomes); v) non-metallic inorganic nanoparticles (e.g., silica nanoparticles); and vi) protein nanoparticles (e.g., albumin nanoparticles) [46, 47].

In particular, metal nanoparticles represent a new potential means of fighting bacteria with fundamentally different action mechanisms. All these nanoforms have some similar advantages, such as small size (less than 10 nm), inert nature, biocompatibility, and biosafety, all making them the means of choice for antibacterial therapy. Certain nanoforms are a vehicle for the delivery of natural antibacterial compounds (e.g., antibiotics), providing another avenue for developing a wide range of powerful antibacterial agents. [48–50]. Some of these nanosized particles have been enhanced with metal ions that are active against prokaryotes to enhance their antibacterial effects.

Among metal nanoparticles, the most impressive results were obtained using silver that is well known for its antibacterial properties. In addition to silver, other metals (e.g., gold) or oxides of zinc, copper, iron, and titanium dioxide, the antimicrobial properties of which are currently being intensively studied, are used in the composition of nanoparticles to treat bacterial infections [44, 49]. As an example, we focused on silver nanoparticles (AgNPs) and gold (AuNPs) and their molecular antibacterial mechanisms of action (Fig. 2-II).

Traditionally, the priority allocation of AgNPs and AuNPs from the group of metal analogs is associated with the potential toxic effects of nanoparticles of Zn, Cu, Ti, Ce, and their oxides on humans and the environment [44, 45], which outweighs their advantages. Therefore, the number of studies of antibacterial properties of nanoparticles containing Au or Ag is extensive and exceeds that of similar studies with other metals [44, 46, 47]. Moreover, modern tools of nanotechnology, chemistry, and biotechnology make it possible to synthesize AuNPs and AgNPs by simple, cheaper, and environmentally friendly methods to study their synergistic action [47].

Extremely small sizes of AuNPs and AgNPs play an important role in providing antimicrobial effects and fighting intracellular bacteria [45]. As a rule, the highest activity is exhibited by 5–13.5-nm silver and 8.4-nm gold nanoforms [44, 45, 47]. Since these nanoparticles act only in contact with bacterial cell walls, electrostatic attraction, Van der Waals (intermolecular) forces, ligand-receptor, and hydrophobic interactions are of great importance [43, 45, 47].

Antimicrobial mechanisms of these nanoparticles are targeted immediately at bacterial cells (by interacting with lipids, LPS, or membrane proteins) and at the biofilm, penetration into which depends on many factors, including its maturity and chemical composition on the one hand and the size of nanoparticles and their surface charge on the other [44, 46, 47]. After penetration, Ag⁺ and Au⁺ ions are leached from nanoparticles, migrate, and interact with cellular elements [44, 47]. Metal ions released from nanoparticles gradually penetrate the microbial cell and interact with amino (–NH), mercapto (–SH), and carboxyl (–COOH) functional groups of proteins and nucleic acids. This interaction results in toxic effects that cause dysregulation of bacterial metabolic processes, intracellular homeostasis, and, ultimately, the death of bacteria [9, 49]. Modern technologies make it possible to modify nanoparticles to achieve a preferable mode of action against one or several types of bacteria using various cytotoxic mechanisms [47].

Induction of the production of reactive oxygen species (ROS) of the main types (hydrogen peroxide, superoxide anions, singlet oxygen, etc.) is catalyzed by metal ions sorbed on nanoparticles. This leads to a disruption of redox homeostasis and a severe oxidative stress damaging cellular macromolecules of bacteria (membrane lipids and proteins, nucleic acids) [9, 47, 50]. The most significant damage to the bacterial cell is caused by singlet oxygen (O₂), which is most active with respect to organic compounds [43]. Oxidative stress is a key factor in changing permeability and damaging of the bacterial wall [44, 47].

AgNPs nanoforms are the most commonly used metal for impregnation of nanomaterials [9, 44, 49]. The revealed multivector antimicrobial effects give grounds for broad prospects for the use of AgNPs in clinical practice and not only as an alternative treatment for infected wounds. For example, Santos et al. [46] appreciated a positive therapeutic effect of these nanoparticles in animals in the postoperative local treatment of caseous lymphadenitis caused by the gram-positive and facultative intracellular pathogen *Corynebacterium pseudotuberculosis* [46].

The widespread use of metal nanoparticles and their oxides in biomedicine is associated with their large and varied potential as therapeutic, diagnostic, cosmetic products and, of course, a powerful antibacterial platform. AuNPs are considered to be relatively safe nanoforms because gold is inert and non-toxic. However, the safety issues of prolonged effects of long-term presence and accumulation of other metal nanoparticles in the body remain unresolved. For example, it is well known that AgNPs can accumulate in various organs of the human body, especially in the brain (overcoming the blood-brain barrier), as well as in the lungs, spleen, kidneys, liver, and brain of rats [43, 47]. Besides, toxic effects of presumably inert nanomaterials based on zinc and titanium dioxide on eukaryotic cells have been observed [45–47].

When assessing future prospects of nanotechnology as the most dynamically and actively developing antimicrobial strategy, it should be concluded that these innovative platforms certainly deserve close attention and further research as an alternative means of preventing and treating bacterial infections. Most positive therapeutic effects have been obtained thanks to implementation of fundamentally new mechanisms of the antimicrobial action of nanoparticles and other nanomaterials.

At this stage of studying the possibility of using medical nanosystems in clinical conditions, it is necessary to conduct additional studies of their biosafety and the absence of cytotoxic effects on eukaryotic cells, which were studied only in vitro on cell cultures.

Conclusion

The increasing resistance of pathogenic microorganisms to antimicrobial drugs is undoubtedly a threat to human existence, so the search and development of new antimicrobial strategies is vitally important. Only some of the most exciting directions and promising approaches to the development of new antibacterial agents are mentioned in this review. Some of them have received approval as pharmaceuticals.

The current crises of bacterial resistance to antibiotics and the paradigm of antibiotic therapy are more of a crisis in the development [5, 11] associated with traditional attempts of certain biotechnology companies or institute groups to solve a global problem using some kind of antimicrobial strategy. In this regard, it is appropriate to turn to eastern wisdom and recall that the Chinese character “weiji” (“crisis”) means both “hazard” and “opportunity”.

There is obviously a “hazard” in the problem of the growing antibiotic resistance. It is connected both with the potential for uncontrollable epidemics of bacterial infections and anxiety for the fate of humankind, which will be resolved in the next 10–15 years before the onset of the post-antibiotic era. I would like to believe that the second meaning of the hieroglyph, “opportunity”, would be realized by humankind following the example of the multivector study and fight against the novel coronavirus disease (COVID-19), including the creation of different types of vaccines in an unprecedentedly short time and the development of new drugs.

The conclusion suggests itself: a global problem needs to be addressed by global efforts including new regulatory guidelines and innovative test

designs through transnational and international initiatives supported by public funding and private investments. Besides, government support and creation of interdisciplinary groups of microbiologists, biotechnologists, chemists, biologists, and medical doctors, are necessary to study new antibacterial approaches alternative to traditional antibiotics.

Future solutions might be associated with creation of complex platforms combining two or three antibacterial strategies and identification of priority areas, such as RNA-therapy, immunomodulators/suppressors of bacterial virulence, and the use of innovative nanomaterials with high-performance functions, provided their proven biocompatibility and null toxicity.

The struggle against the increasing resistance of microorganisms to antibiotics requires joint action by public and state institutions, in which the development of safe and effective antibacterial technologies should be combined with the adoption of an international program of strict regulation and strict measures of control over justification and rational use of antibiotics and other antibacterial drugs in medicine, cosmetology, agricultural production, and aquaculture. The main program provisions should become an integral part of the global biosafety policy on the global, national and local levels for active detection and monitoring of the spread of MDR bacteria strains.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Conflict of interest: The author declares that there is no conflict of interest.

References

1. World Health Organization. WHO antibacterial preclinical pipeline review. April 2021. Accessed on May 12, 2021. <https://www.who.int/observatories/global-observatory-on-health-research-and-development/monitoring/who-antibacterial-preclinical-pipeline-review>
2. Munir MU, Ahmed A, Usman M, Salman S. Recent advances in nanotechnology-aided materials in combating microbial resistance and functioning as antibiotics substitutes. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:7329–7358. doi: 10.2147/IJN.S265934
3. Natan M, Banin E. From Nano to Micro: using nanotechnology to combat microorganisms and their multidrug resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41(3):302–322. doi: 10.1093/femsre/fux003
4. Theuretzbacher U, Gottwalt S, Beyer P, et al. Analysis of the clinical antibacterial and antituberculosis pipeline. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(2):e40–e50. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30513-9
5. Cattoir V, Felden B. Future antibacterial strategies: from basic concepts to clinical challenges. *J Infect Dis*. 2019;220(3):350–360. doi: 10.1093/infdis/jiz134
6. Rios AC, Moutinho CG, Pinto FC, et al. Alternatives to overcoming bacterial resistances: State-of-the-art. *Microbiol Res*. 2016;191:51–80. doi: 10.1016/j.micres.2016.04.008
7. Vuong C, Yeh AJ, Cheung GY, Otto M. Investigational drugs to treat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(1):73–93. doi: 10.1517/13543784.2016.1109077
8. Xu XL, Kang XQ, Qi J, Jin FY, Liu D, Du YZ. Novel antibacterial strategies for combating bacterial multidrug resistance. *Curr Pharm Des*. 2019;25(44):4717–4724. doi: 10.2174/1381612825666191022163237
9. Wang Y, Yang Y, Shi Y, Song H, Yu C. Antibiotic-free antibacterial strategies enabled by nanomaterials: progress and perspectives. *Adv Mater*. 2020;32(18):e1904106. doi: 10.1002/adma.201904106
10. Pontes DS, de Araujo RSA, Dantas N, et al. Genetic mechanisms of antibiotic resistance and the role of antibiotic adjuvants. *Curr Top Med Chem*. 2018;18(1):42–74. doi: 10.2174/1568026618666180206095224
11. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.

- VMBF-0016-2015. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015
12. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(1):42–51. doi: 10.1038/nrmicro3380
 13. Andryukov BG, Somova LM, Timchenko NF, Bynina MP, Lyapun IN. Toxin–antitoxin systems and their role in maintaining the pathogenic potential of causative agents of sapronoses. *Infect Disord Drug Targets.* 2020;20(5):570–584. doi: 10.2174/1871526519666190715150444
 14. Mantravadi PK, Kalesh KA, Dobson RCJ, Hudson AO, Parthasarathy A. The quest for novel antimicrobial compounds: emerging trends in research, development, and technologies. *Antibiotics (Basel).* 2019;8(1):8. doi: 10.3390/antibiotics8010008
 15. Karmakar P, Gaitonde V. Promising recent strategies with potential clinical translational value to combat antibacterial resistant surge. *Medicines (Basel).* 2019;6(1):21. doi: 10.3390/medicines6010021
 16. Parmar A, Iyer A, Prior SH, et al. Teixobactin analogues reveal enduracididine to be non-essential for highly potent antibacterial activity and lipid II binding. *Chem Sci.* 2017;8(12):8183–8192. doi: 10.1039/c7sc03241b
 17. Gunjal VB, Thakare R, Chopra S, Reddy DS. Teixobactin: A paving stone toward a new class of antibiotics? *J Med Chem.* 2020;63(21):12171–95. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00173
 18. Martinet L, Naomé A, Deflandre B, et al. A single biosynthetic gene cluster is responsible for the production of bagremycin antibiotics and ferroverdin iron chelators. *mBio.* 2019;10(4):e01230–19. doi: 10.1128/mBio.01230-19
 19. Okano A, Isley NA, Boger DL. Peripheral modifications of [P[CH₂NH][Tppg]vancomycin with added synergistic mechanisms of action provide durable and potent antibiotics. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(26):E5052–E5061. doi: 10.1073/pnas.1704125114
 20. Endres BT, Bassères E, Alam MJ, Garey KW. Cadazolid for the treatment of *Clostridium difficile*. *Expert Opin Investig Drugs.* 2017;26(4):509–514. doi: 10.1080/13543784.2017.1304538
 21. Muhammad A, Simcha W, Rawish F, Sabih R, Albert E, Ali N. Cadazolid vs vancomycin for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: Systematic review with meta-analysis. *Curr Clin Pharmacol.* 2020;15(1):4–10. doi: 10.2174/1574884714666190802124301
 22. Fabijan AP, Khalid A, Maddocks S, et al. Phage therapy for severe bacterial infections: a narrative review. *Med J Aust.* 2020;212(6):279–285. doi: 10.5694/mja2.50355
 23. Düzgüneş N, Sessevmez M, Yildirim M. Bacteriophage therapy of bacterial infections: The rediscovered frontier. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(1):34. doi: 10.3390/ph14010034
 24. Mondal SI, Draper LA, Ross RP, Hill C. Bacteriophage endolysins as a potential weapon to combat *Clostridioides difficile* infection. *Gut Microbes.* 2020;12(1):1813533. doi: 10.1080/19490976.2020.1813533
 25. Bae JY, Jun KI, Kang CK, et al. Efficacy of intranasal administration of the recombinant endolysin SAL200 in a lethal murine *Staphylococcus aureus* pneumonia model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(4):e02009–18. doi: 10.1128/AAC.02009-18
 26. Atkins KE, Flasche S. Vaccination to reduce antimicrobial resistance. *Lancet Glob Health.* 2018;6(3):e252. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30043-3
 27. Ginsburg AS, Klugman KP. Vaccination to reduce antimicrobial resistance. *Lancet Glob Health.* 2017;5(12):e1176–e1177. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30364-9
 28. Hashempour-Baltork F, Hosseini H, Shojae-Aliabadi S, Torbati M, Alizadeh AM, Alizadeh M. Drug resistance and the prevention strategies in food borne bacteria: An update review. *Adv Pharm Bull.* 2019;9(3):335–347. doi: 10.15171/apb.2019.041
 29. DiGiandomenico A, Sellman BR. Antibacterial monoclonal antibodies: the next generation? *Curr Opin Microbiol.* 2015;27:78–85. doi: 10.1016/j.mib.2015.07.014
 30. Ooijsaar RE, van Beurden YH, Terveer EM, et al. Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(5):452–462. doi: 10.1016/j.cmi.2017.12.022
 31. Nagy E, Nagy G, Power CA, Badarau A, Badarau A, Szijártó V. Anti-bacterial monoclonal antibodies. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1053:119–153. doi: 10.1007/978-3-319-72077-7_7
 32. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al., MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2017;376(4):305–317. doi: 10.1056/NEJMoa1602615
 33. Fry DE. Antimicrobial peptides. *Surg Infect (Larchmt).* 2018;19(8):804–811. doi: 10.1089/sur.2018.194
 34. Mahlapuu M, Björn C, Ekblom J. Antimicrobial peptides as therapeutic agents: opportunities and challenges. *Crit Rev Biotechnol.* 2020;40(7):978–992. doi: 10.1080/07388551.2020.1796576
 35. Di Somma A, Moretta A, Canè C, Cirillo A, Duilio A. Antimicrobial and antibiofilm peptides. *Biomolecules.* 2020;10(4):652. doi: 10.3390/biom10040652
 36. Chung PY, Khanum R. Antimicrobial peptides as potential anti-biofilm agents against multidrug-resistant bacteria. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017;50(4):405–410. doi: 10.1016/j.jmii.2016.12.005
 37. Ferreira P, Pérez-Cabezas B, Correia A, et al. Poly-N-Acetylglucosamine production by *Staphylococcus epidermidis* cells increases their in vivo proinflammatory effect. *Infect Immun.* 2016;84(10):2933–43. doi: 10.1128/IAI.00290-16
 38. Soliman C, Waldock AK, Yuriev E, et al. Structural basis for antibody targeting of the broadly expressed microbial polysaccharide poly-N-acetylglucosamine. *J Biol Chem.* 2018;293(14):5079–5089. doi: 10.1074/jbc.RA117.001170
 39. Raffatellu M. Learning from bacterial competition in the host to develop antimicrobials. *Nat Med.* 2018;24(8):1097–1103. doi: 10.1038/s41591-018-0145-0
 40. Stubbendieck RM, Straight PD. Multifaceted interfaces of bacterial competition. *J Bacteriol.* 2016;198(16):2145–55. doi: 10.1128/JB.00275-16
 41. Colameco S, Elliot MA. Non-coding RNAs as antibiotic targets. *Biochem Pharmacol.* 2017;133:29–42. doi: 10.1016/j.bcp.2016.12.015
 42. Zhang F, Wen Y, Guo X. CRISPR/Cas9 for genome editing: progress, implications and challenges. *Hum Mol Genet.* 2014;23(R1):R40–6. doi: 10.1093/hmg/ddu125
 43. Bikard D, Euler CW, Jiang W, et al. Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials. *Nat Biotechnol.* 2014;32(11):1146–50. doi: 10.1038/nbt.3043
 44. Joshi AS, Singh P, Mijakovic I. Interactions of gold and silver nanoparticles with bacterial biofilms: molecular interactions behind inhibition and resistance. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7658. doi: 10.3390/ijms21207658
 45. Vallet-Regí M, González B, Izquierdo-Barba I. Nano-materials as promising alternative in the infection treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15):3806. doi: 10.3390/ijms20153806
 46. Santos LM, Stanisic D, Menezes UJ, et al. Biogenic silver nanoparticles as a post-surgical treatment for *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in small ruminants. *Front Microbiol.* 2019;10:824. doi: 10.3389/fmicb.2019.00824
 47. Tripathy A, Pahal S, Mudakavi RJ, Raichur AM, Varma MM, Sen P. Impact of bioinspired nanotopography on the antibacterial and antibiofilm efficacy of chitosan. *Biomacromolecules.* 2018;19(4):1340–1346. doi: 10.1021/acs.biomac.8b00200
 48. Xia MY, Xie Y, Yu CH, et al. Graphene-based nano-materials: the promising active agents for antibiotics-independent antibacterial applications. *J Control Release.* 2019;307:16–31. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.06.011
 49. Bonilla-Gameros L, Chevallier P, Sarkissian A, Mantovani D. Silver-based antibacterial strategies for healthcare-associated infections: Processes, challenges, and regulations. An integrated review. *Nanomedicine.* 2020;24:102142. doi: 10.1016/j.nano.2019.102142
 50. Gupta A, Holoiovsky L, Thamaraiselvan C, et al. Silver-doped laser-induced graphene for potent surface antibacterial activity and anti-biofilm action. *Chem Commun (Camb).* 2019;55(48):6890–6893. doi: 10.1039/c9cc02415h

© Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А., Крылова Н.В., Макаренко И.Д., Гажа А.К., Смолина Т.П., Иванушко Л.А., Персиянова Е.В., 2021

УДК 615.32. 577.2:577.114: 574: 615.2

Биологически активные вещества из морских гидробионтов Тихого океана как основа для разработки новых лекарственных препаратов

Н.Н. Беседнова, Т.С. Запорожец, Т.А. Кузнецова, Н.В. Крылова, И.Д. Макаренко, А.К. Гажа, Т.П. Смолина, Л.А. Иванушко, Е.В. Персиянова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, ул. Сельская, д. 1, г. Владивосток, 690087, Российская Федерация

Резюме: *Введение.* С 70-х годов XX века в лаборатории иммунологии ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора сформировалась и развивается научная школа по управлению системами врожденного и приобретенного иммунитета с использованием биологически активных веществ Дальнего Востока морского происхождения. Особый интерес в качестве потенциальных кандидатов в лекарственные формы представляют биополимеры, составляющие структурную основу живых морских организмов и обеспечивающие многочисленные процессы жизнедеятельности. *Цель исследования* – подведение итогов многолетних исследований лаборатории иммунологии по изучению биологически активных веществ (БАВ) из морских гидробионтов Тихого океана как основы для разработки лекарственных препаратов с целью профилактики и лечения инфекционных и соматических заболеваний, БАД к пище и продуктов функционального питания. *Материалы и методы:* были отобраны и проанализированы основные научные работы сотрудников по поисковым электронным базам данных (Web of Science, PubMed, eLIBRARY) согласно ключевым словам. В настоящий обзор включено 46 источников. *Результаты.* В процессе работы были изучены биологические свойства свыше 500 веществ из различных гидробионтов Тихого океана: беспозвоночных, рыб, водорослей, морских бактерий (поликатионных и полианионных полисахаридов бурых и красных водорослей), пектинов (коллоидных углеводов высокой молекулярной массы и сложного строения), липополисахаридов и полисахаридов из морских протеобактерий, гликопротеинов, протеогликанов, гликолипидов, низкомолекулярных соединений морского происхождения (сульфатированных полиоксистероидов, пептидов, β-глюканов, нуклеиновых кислот, комплексов аминокислот, нафтохинонов и спинохромов морских ежей). В результате исследований были получены новые данные об иммуномодулирующих, антибактериальных, антивирусных, противоопухолевых, антиадгезивных, антиэндотоксических, проапоптотических, гепатопротективных, гиполипидемических свойствах БАВ, обоснована возможность конструирования инновационных лекарственных средств на их основе, разработаны экологически безопасные продукты функционального питания и БАД к пище. *Выводы.* БАВ из морских гидробионтов являются перспективными источниками для разработки новых отечественных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: биологически активные вещества, морские гидробионты Тихого океана, профилактика и лечение инфекционных заболеваний.

Для цитирования: Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А., Крылова Н.В., Макаренко И.Д., Гажа А.К., Смолина Т.П., Иванушко Л.А., Персиянова Е.В. Биологически активные вещества из морских гидробионтов Тихого океана как основа для разработки новых лекарственных препаратов // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 5 (338). С. 78–83. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-78-83>

Информация об авторах:

Беседнова Наталья Николаевна – академик РАН, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: besednoff_lev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2760-9778>.

✉ **Запорожец** Татьяна Станиславовна – д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе, глав. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: nien_vl@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8879-8496>.

Кузнецова Татьяна Алексеевна – д-р мед. наук, зав. и гл. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: takuznets@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-6959>.

Крылова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, зав. и вед. науч. сотр. лаборатории экспериментальной вирусологии; e-mail: krylovanatalya@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9048-6803>.

Макаренко Илона Дамировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: ilona_m@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6450-840X>.

Гажа Анна Константиновна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: angazha@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2672-1629>.

Смолина Татьяна Павловна – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: tsmol@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4505-3627>.

Иванушко Людмила Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: l.iva_57@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9525-668X>.

Персиянова Елена Викторовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории иммунологии; e-mail: helen-pers@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5686-8672>.

Biologically Active Substances from Marine Hydrobionts of the Pacific Ocean as the Basis for Developing New Medicines

N.N. Besednova, T.S. Zaporozhets, T.A. Kuznetsova, N.V. Krylova, I.D. Makarenkova, A.K. Gazha, T.P. Smolina, L.A. Ivanushko, E.V. Persyanova

Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 1 Selskaya Street, Vladivostok, 690087, Russian Federation

Summary. *Introduction:* Since 1970s, a school of thought on management of innate and acquired immunity systems using biologically active substances of the Far East marine origin has been developed by the Immunology Laboratory of Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor). Biopolymers, which constitute the structural basis of live marine organisms and sustain numerous vital processes, draw special attention as potential candidates for pharmaceutical forms. The *objective* of our study was to summarize the results of long-term research on biologically active substances (BAS) from marine aquatic organisms (hydrobionts) of the Pacific Ocean as the basis for developing medicinal preparations for infectious disease prevention and treatment and dietary supplements for food and functional food products. *Methods:* We have selected and analyzed 46 principal published works of the researchers of the Institute found in electronic databases (Web of Science, PubMed, and eLibrary) using appropriate keywords. *Results:* We established that over 500 substances from various hydrobionts of the Pacific Ocean including invertebrates, fish, algae, marine bacteria (polycationic and polyanionic polysaccharides of brown and red algae), pectins (colloidal carbohydrates of high molecular weight and complex structure), lipopolysaccharides and polysaccharides from marine proteobacteria, glycoproteins, proteoglycans, glycolipids, low-molecular compounds of marine origin (sulfated polyoxysteroids, peptides, beta-glucans, nucleic acids, amino acid complexes, naphthoquinones and spinochromes of sea urchins) have been studied for their biological properties over the past almost half a century. The studies produced abundant new data on immunomodulatory, antibacterial, antiviral, antitumor, anti-adhesive, anti-endotoxic, pro-apoptotic, hepatoprotective, and hypolipidemic properties of biologically active substances, substantiated feasibility of designing innovative BAS-based

medicines, and developed environmentally safe functional food products and dietary supplements. *Conclusions:* Biologically active substances from marine hydrobionts are a promising source for the development of novel domestic pharmaceuticals.

Keywords: biologically active substances, marine hydrobionts of the Pacific Ocean, prevention and treatment of infectious diseases.

For citation: Besednova NN, Zaporozhets TS, Kuznetsova TA, Krylova NV, Makarenkova ID, Gazha AK, Smolina TP, Ivanushko LA, Persyanova EV. Biologically active substances from marine hydrobionts of the Pacific Ocean as the basis for developing new medicines. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (5(338)):78–83. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-338-5-78-83>

Author information:

Natalia N. **Besednova**, Academician of the Russian Academy of Sciences, D.M.Sc., Professor, Chief Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor); e-mail: besednoff_lev@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2760-9778>.

✉ Tatyana S. **Zaporozhets**, D.M.Sc., Deputy Director for Research; Senior Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: niiem_vl@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8879-8496>.

Tatyana A. **Kuznetsova**, D.M.Sc., Chief Researcher, Head of the Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: takuznets@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4315-6959>.

Natalya V. **Krylova**, D.M.Sc., Leading Researcher, Head of the Laboratory of Experimental Virology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: krylovanatalya@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9048-6803>.

Ilona D. **Makarenkova**, D.M.Sc., Leading Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: ilona_m@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6450-840X>.

Anna K. **Gazha**, Candidate of Medical Science, Senior Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: angazha@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2672-1629>.

Tatyana P. **Smolina**, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: tsmol@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4505-3627>.

Ludmila A. **Ivanushko**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: l.iva_57@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9525-668X>.

Elena V. **Persyanova**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Immunology Laboratory, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor; e-mail: helen-pers@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5686-8672>.

Введение. С 70-х годов XX века в лаборатории иммунологии ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора под руководством академика РАН Н.Н. Беседновой сформировалась и развивается научная школа по управлению системами врожденного и приобретенного иммунитета с использованием биологически активных веществ Дальнего Востока морского происхождения. Особый интерес в качестве потенциальных кандидатов в лекарственные формы представляют биополимеры, составляющие структурную основу живых морских организмов и обеспечивающие многочисленные процессы жизнедеятельности.

В течение полувека Н.Н. Беседнова и ее последователи совместно с учеными Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, ФГУП «ТИНРО-Центр», ТГМУ, ДВФУ развивают концепцию о направленной регуляции иммунного ответа природными лигандами рецепторов клеток, имитирующих действие эндогенных факторов и участвующих в важных биологических процессах, включая структурную организацию внеклеточного матрикса в соединительных тканях, контроль гомеостаза, специфическое связывание белков плазмы крови с сосудистой стенкой, регуляцию клеточного метаболизма, дифференцировки и агрегации клеток, что обеспечивает возможность модулировать влияние многих сигнальных молекул на клетку.

Цель исследования — подведение итогов исследований лаборатории иммунологии по изучению биологически активных веществ (БАВ) из морских гидробионтов Тихого океана как основы для разработки лекарственных препаратов с целью профилактики и лечения инфекционных и соматических заболеваний, БАД к пище и продуктов функционального питания.

Методы. Были отобраны и проанализированы основные научные работы сотрудников по поисковым электронным базам данных (Web of Science, PubMed, eLIBRARY) согласно ключевым словам. В настоящий обзор было включено 46 источников.

Результаты. В результате многолетних исследований были изучены биологические свойства свыше 500 веществ из различных гидробионтов: беспозвоночных, рыб, водорослей, морских бактерий — поликатионных и полианионных полисахаридов бурых (*Fucus evanescens*, *Laminaria cichorioides*, *Laminaria japonica*) и красных (*Chondrus armatus*, *Tichocarpus crinitus*, *Ahnfeltiopsis flabelliformis*) водорослей, пектинов — коллоидных углеводов высокой молекулярной массы и сложного строения, липополисахаридов и полисахаридов из морских протеобактерий *Cobetia litoralis* KMM 3890T, *Idiomarina abyssalis* KMM 227T и *Pseudalteromonas nigrifaciens*, гликопротеинов, протеогликанов, гликолипидов, низкомолекулярных соединений морского происхождения (сульфатированных полиоксистероидов, пептидов, β-глюканов, нуклеиновых кислот, комплексов аминокислот, нафтохинонов и спинохромов морских ежей). Полученные результаты позволили обосновать возможность разработки инновационных лекарственных средств на их основе, включая препараты с целенаправленным действием на мишени, участвующие в реализации реакций врожденного и адаптивного иммунитета.

Было установлено, что базовым механизмом иммуномодулирующей активности БАВ морских гидробионтов является регулируемая модификация ключевых сигнал-передающих систем клеток, формирующих цепную реакцию генетически детерминированных биохимических механизмов функционального ответа. Общие механизмы иммуномодулирующего действия, детерминированные универсальностью углеводов-углеводных и углевод-белковых взаимодействий, не исключают различий векторных и количественных характеристик конечных эффекторных реакций, обусловленных особенностями химического состава и структурой веществ, а также исходным состоянием иммунокомпетентных клеток. Было показано, что БАВ из морских гидробионтов оказывают разнонаправленные эффекты на реакции клеточного иммунного ответа, зависящие от используемого вещества, дозы, исходного состояния клеток (активация, покой).

При исследовании сульфатированных полисахаридов водорослей (фукоиданов) были установлены механизмы иммуномодулирующего, антибактериального, адьювантного, антикоагулянтного, противоопухолевого, анти- и проапоптотического, противовирусного, про- и противовоспалительного действия. Доказано, что фукоиданы являются лигандами для TLR-2, гетеродимера TLR-2/6 и TLR-4 дендритных клеток, связывание с которыми индуцирует активацию транскрипционного ядерного фактора NF- κ B через MyD88 сигнальный путь и через адаптерную пару TRIF/TRAM, что ведет к увеличению продукции про- и противовоспалительных цитокинов с последующей активацией и усилением функциональной активности клеток врожденного и адаптивного иммунитета. Установлено также, что исходом активации Т-лимфоцитов при действии на них фукоидана и митогена может служить как пролиферация, так и апоптоз. Ключевые события, определяющие выбор между этими формами, связаны с внутриклеточными механизмами (активацией NF- κ B, экспрессией Bcl-xL, снижением трансмембранного митохондриального потенциала) и зависят от интенсивности стимулирующего сигнала (дозы фукоидана), исходного состояния клетки (активация, покой) и ее внутренних потенций (пролиферативного потенциала) [1–3].

Адьювантные свойства сульфатированных полисахаридов были подтверждены в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что фукоидан из *F. evanescens* и его структурные аналоги (нативный фукоидан в комплексе с полифенолами, высокоочищенный фукоидан и стандартизованный фрагмент, полученный путем ферментативного гидролиза фукоидана) повышают иммуногенность стандартного антигена овальбумина, вируса гепатита В (HBs-АГ) и инактивированного вируса гриппа А/Калифорния, активируя клетки врожденного и адаптивного иммунитета и стимулируя продукцию провоспалительных цитокинов. Адьювантный эффект фукоидана и его структурных аналогов сопоставим с действием традиционного лицензированного адьюванта — гидроксида алюминия [4–8].

В клинических исследованиях была подтверждена эффективность применения фукоидана при вакцинации против сезонного гриппа у пожилых людей [9].

В тестах *in vitro* и *in vivo* было показано, что фукоиданы, выделенные из *F. evanescens* и *L. cichorioides*, обладают свойствами антикоагулянтов прямого типа действия, оказывая влияние на факторы внутреннего и внешнего путей свертывания, а также на конечный этап свертывания, или превращение фибриногена в фибрин под воздействием тромбина. Исследованные фукоиданы демонстрируют ингибиторную активность в отношении тромбина (фактора IIa) и фактора Ха. Эти результаты открывают перспективы конструирования на основе фукоидана лекарственной формы с иммуномодулирующими и антикоагулянтными свойствами [10–13].

При изучении противовирусной активности нативного фукоидана из *F. evanescens* и его стандартизованного фрагмента, полученного с помощью ферментативного гидролиза, в отношении ДНК- и РНК-вирусов (вирусов

герпеса HSV-1, HSV-2, энтеровируса ECHO-1 и вируса иммунодефицита человека HIV-1) показано значительное ингибирование репликации. Фукоидан из *F. evanescens* защищал более 50 % животных от летальной интравагинальной HSV-2-инфекции [14]. Фукоидан из *L. japonica* был эффективен при инфицировании мышей высокопатогенным штаммом вируса клещевого энцефалита *in vivo* [15].

В серии работ, выполненных совместно с МО ДВО РАН и ТГМУ, была доказана эффективность применения фукоидана из *F. evanescens* в составе БАД «Фуколам» в комплексе с базовой терапией пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [16–19], метаболическим синдромом [20], хроническим вирусным гепатитом С [21, 22], у пациентов с атеросклерозом сосудов нижних конечностей [23, 24]. Пребиотические свойства фукоидана из *Fucus evanescens* были подтверждены при оценке клинко-иммунологической эффективности разработанного и запатентованного синбиотического продукта «Бифидомарин» при хронических заболеваниях гастроэнтерологического профиля [25–27].

При исследовании компонентов клеточной стенки морских бактерий *Cobetia litoralis* KMM 3890^T, *Idiomarina abyssalis* KMM 227^T и *Pseudoalteromonas nigrifaciens* (липополисахаридов и экстрацеллюлярных полисахаридов) установлены механизмы иммуномодулирующей и иммуноадьювантной активности *in vitro* и *in vivo*. Иммуноадьювантная активность ПС из морских бактерий показана также в условиях иммуносупрессии, индуцированной дексаметазоном. Эта активность связана с усилением продукции Th1 (IL-2, IL-12, IFN- γ) и Th2 (IL-10) цитокинов, регенерацией иммунокомпетентных органов, восстановлением функциональной активности клеток врожденного иммунитета [28–32]. Экспериментально подтверждена противовирусная активность ПС морских бактерий в отношении вируса клещевого энцефалита, обусловленная увеличением цитотоксического потенциала NK- и NKT-клеток и стимуляцией процесса дегрануляции клеток [33]. Эти результаты определяют перспективы использования морских микроорганизмов в качестве источника биологически активных соединений для будущих лекарств.

Цикл исследований был направлен на изучение тинростима — комплекса пептидов из оптических ганглиев кальмара [34]. В экспериментах *in vitro* были установлены механизмы иммуномодулирующего, антибактериального, антиинфекционного, антикоагулянтного, анти- и проапоптотического действия препарата, а в клинических испытаниях, выполненных совместно с МО ДВО РАН и ТГМУ, показана эффективность применения БАД «Тинростим» в комплексе с базисной терапией у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и другими соматическими и инфекционными заболеваниями [35, 36]. Также дана комплексная оценка клинической эффективности БАВ из икры морских ежей в составе БАД к пище «Маристим» у пациентов с ишемической болезнью сердца [37] и заболеваниями желудочно-кишечного тракта [38], хитозана в составе БАД «Хитозан приморский» при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [39].

На обширном экспериментальном материале доказаны иммуномодулирующие и радиозащитные свойства низкомолекулярной дезоксирибонуклеиновой кислоты из молок лососевых рыб и гидролизата из гонад гребешка [40, 41], транслама — 1,3;1,6-β-D-глюкана из бурой водоросли *L. cichorioides* [42].

На основе хитозана и кальциевой соли альгиновой кислоты для лечения инфицированных и гнойных ран различной локализации и генеза разработаны биосовместимые гелевые формы раневых покрытий, содержащие в качестве биологически активных компонентов БАВ из морских гидробионтов (фукоидан, тинростим, моллюскам) [43–46].

Заключение. В результате многолетних исследований лаборатории иммунологии были отобраны наиболее перспективные для создания лекарственных препаратов, БАД к пище и продуктов функционального питания биологически активные вещества, изучены клеточные и молекулярные механизмы их действия, установлены взаимосвязи между структурой веществ и их биологической активностью.

Полученные результаты показывают перспективность разработки лекарственных препаратов, новых БАД к пище и функциональных продуктов питания на основе биотехнологических субстанций из морских гидробионтов, а также открывают новые возможности для развития морской биотехнологии в Дальневосточном регионе, создания биотехнологических производств, направленных на комплексную переработку гидробионтов.

Информация о вкладе авторов: Н.Н. Беседнова, Т.С. Запорожец, Т.А. Кузнецова — разработка дизайна, обзор публикаций; Н.В. Крылова, И.Д. Макаренкова, А.К. Гажа, Т.П. Смолина, Л.А. Иванушко, Е.В. Персиянова — написание текста рукописи.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (пп. 4, 12, 14 см. References)

1. Запорожец Т.С., Гажа А.К., Звягинцева Т.Н., Маляренко О.С., Беседнова Н.Н. Клеточные и молекулярные механизмы иммуномодулирующего действия фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* // Тихоокеанский медицинский журнал. 2018. № 4 (74). С. 49–52.
2. Макаренкова И.Д., Ахматова Н.К., Ермакова С.П. и др. Морфофункциональные изменения дендритных клеток под действием сульфатированных полисахаридов бурых водорослей // Биомедицинская химия. 2017. Т. 63. № 1. С. 39–46.
3. Гажа А.К., Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А. и др. Влияние сульфатированных полисахаридов бурых водорослей на апоптоз лимфоцитов периферической крови человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159. № 5. С. 573–576.
5. Кузнецова Т.А., Иванушко Л.А., Персиянова Е.В. и др. Оценка адъювантных эффектов фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* и его структурных аналогов для усиления эффективности вакцин // Биомедицинская химия. 2017. Т. 63. № 6. С. 553–558.
6. Кузнецова Т.А., Степанова Л.А., Ермакова С.П. Повышение иммуногенности инактивированного вируса гриппа А/Калифорния/7/09 (h1n1) при использовании в качестве адъюванта фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. Т. 70. № 3. С. 57–59.
7. Персиянова Е.В., Кузнецова Т.А., Сильченко А.С. Влияние сульфатированных полисахаридов морских гидробионтов на гуморальный иммунный ответ мышей к овальбумину // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020. Т. 169. № 2. С. 207–210.
8. Кузнецова Т.А., Персиянова Е.В., Шутикова А.Л. и др. Адъювант для противовирусных вакцин. Патент РФ на изобретение № RU 2676266 С2. 27.12.2018. Доступно по https://yandex.ru/patents/doc/RU2676266C2_20181227. Ссылка активна на 17 марта 2021.
9. Запорожец Т.С., Крыжановский С.П., Персиянова Е.В. и др. Эффективность применения фукоидана из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* при вакцинации против сезонного гриппа у пожилых людей // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64. № 5–6. С. 32–38.
10. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Мамаев А.Н. и др. Антикоагулянтная активность фукоидана из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. Т. 136. № 11. С. 532–534.
11. Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А., Смолина Т.П. и др. Иммуноотропные и антикоагулянтные свойства фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens*: перспективы применения в медицине // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2006. № S3. С. 54–58.
13. Лапикова Е.С., Дрозд Н.Н., Макаров В.А. и др. Влияние внутривенного введения фукоидана из бурой водоросли *Fucus evanescens* на антикоагулянтную активность плазмы кроликов и нейтрализация сульфатом протамина антитромбиновой активности фукоиданов in vitro // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2012. Т. 56. № 2. С. 42–44.
15. Макаренкова И.Д., Крылова Н.В., Леонова Г.Н. и др. Протективное действие фукоидана из морской бурой водоросли *Laminaria japonica* при экспериментальном клещевом энцефалите // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 3(37). С. 89–92.
16. Крыжановский С.П., Кузнецова Т.А., Гельцер Б.И. и др. Фукоидан из бурой водоросли *Fucus evanescens*: новые перспективы в лечении атеросклероза // Российский биотерапевтический журнал. 2017. Т. 16. № 1. С. 82–87.
17. Иванушко Л.А., Беседнова Н.Н., Крыжановский С.П. Полисахариды бурых водорослей как средство сопровождения базисной терапии у пациентов ишемической болезнью сердца с дислипидемией // Российский иммунологический журнал. 2015. Т. 9. № 2. С. 784–786.
18. Крыжановский С.П., Гельцер Б.И., Кузнецова Т.А. и др. Эффективность комбинированной терапии дислипидемии аторвастатином и биологически активными веществами из морских гидробионтов // Российский биотерапевтический журнал. 2017. Т. 16. № 2. С. 97–102.
19. Иванушко Л.А., Крыжановский С.П. Коррекция цитокинового статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца, сопровождающейся дислипидемией сульфатированным полисахаридом из бурой водоросли *Fucus evanescens* // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. № 3 (57). С. 27–28.
20. Беседнова Н.Н., Крыжановский С.П., Звягинцева Т.Н. и др. Полисахариды морских водорослей в коррекции нарушений, связанных с метаболическим синдромом // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64. № 3–4. С. 59–70.
21. Филонова Н.В., Запорожец Т.С., Ермолицкая С.А. и др. Влияние фукоидана из *Fucus evanescens* на показатели цитокинового статуса у пациентов с хроническим гепатитом С // Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10. № 4. С. 105–110.
22. Филонова Н.В., Запорожец Т.С., Звягинцева Т.Н. Влияние фукоидана из *Fucus evanescens* на гуморальные факторы естественной резистентности у больных хроническим вирусным гепатитом С // Журнал инфекционной патологии. 2010. Т. 17. № 3. С. 203.
23. Запорожец Т.С., Майстровский К.В., Раповка В.Г. и др. Оценка системной воспалительной реакции у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 1 (47). С. 72–77.
24. Майстровский К.В., Раповка В.Г., Запорожец Т.С. Применение полисахаридов бурых водорослей в комплексном лечении облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей. Владивосток: Дальнаука, 2014. 124 с.
25. Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. и др. Эффективность нового синбиотического напитка при лечении хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта с сопутствующим дисбактериозом кишечника

- // Антибиотики и химиотерапия. 2013. Т. 58. № 9–10. С. 21–26.
26. Кузнецова Т.А., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. и др. Способ немедикаментозного лечения больных с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Патент РФ на изобретение № 2489157 С1. 10.08.2013. Бюл. № 22. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2489157C1_20130810.pdf.html. Ссылка активна на 17 марта 2021.
 27. Запорожец Т.С., Кузнецова Т.А., Крыжановский С.П. и др. Функциональные пищевые продукты на основе полисахаридов из морских водорослей. Владивосток: Дальнаука, 2020. 364 с.
 28. Кузнецова Т.А., Персиянова Е.В., Иванушко Л.А. Адьювант. Патент РФ на изобретение № 2736933. 23.11.2020. Бюл. № 33. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2736933C1_20201123.pdf.html. Ссылка активна на 18 марта 2021.
 29. Гажа А.К., Кузнецова Т.А., Смолина Т.П. и др. Биологическая активность полисахаридов из морских бактерий // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2019. № 3 (79). С. 23–27.
 30. Смолина Т.П., Кузнецова Т.А., Иванушко Л.А. и др. Фенотипические изменения субпопуляций НК- и НКТ-клеток человека сульфатированными полисахаридами // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64, № 9–10. С. 3–7.
 31. Смолина Т.П., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. Изменение уровня экспрессии молекул адгезии клеток врожденного иммунитета человека гликополимерами морских бактерий // Антибиотики и химиотерапия. 2015. Т. 60, № 3–4. С. 37–41.
 32. Смолина Т.П., Запорожец Т.С., Беседнова Н.Н. Активация клеток врожденного иммунитета человека липополисахаридом и экстрацеллюлярным полисахаридом морских бактерий // Антибиотики и химиотерапия. 2017. Т. 62, № 7–8. С. 3–7.
 33. Крылова Н.В., Смолина Т.П., Берлизова М.В. и др. Иммунокорригирующая и противовирусная активность полисахаридов из морских бактерий в отношении вируса клещевого энцефалита // Антибиотики и химиотерапия. 2019. Т. 64, № 11–12. С. 16–24.
 34. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С. и др. Сравнительное исследование иммуномодулирующей активности пептидов – тинростима и тималина // Антибиотики и химиотерапия. 2013. Т. 58. № 11–12. С. 8–12.
 35. Кузнецова Т.А., Киняйкин М.Ф., Суханова Г.И. и др. Применение тинростима для коррекции нарушений иммунитета и гемостаза в комплексном лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. 2010. № 1. С. 106–109. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2010-1-106-109>
 36. Беседнова Н.Н., Эпштейн Л.М. Биологически активная добавка к пище тинростим (в помощь практическому врачу). Владивосток: ТИНРО-Центр, 2007. 72 с.
 37. Крыжановский С.П., Яцкова М.А., Головачева В.Д. Гиполипидемическое действие биологически активной добавки к пище из икры морских ежей в монотерапии и комбинации с аторвастатином // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 1 (47). С. 29–31.
 38. Добряков Е.Ю., Персиянова Е.В., Запорожец Т.С., и др. Применение биологически-активных веществ из морских ежей в качестве средства сопровождения лечения и профилактики заболеваний пищеварительной системы // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. Т. 70, № 3. С. 84–87. DOI: 10.5281/zenodo.817781
 39. Киваева И.Ф., Головачева В.Д., Яцкова М.А. и др. Комплексная биологически активная добавка к пище из хитозана и моллюска как средство сопровождения базисной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 123–125.
 40. Беседнова Н.Н., Ковалев Н.Н., Федянина Л.Н. и др. Дезоксирибонуклеиновая кислота про- и эукариот: медицинские аспекты применения. Владивосток: Дальнаука, 2018. 254 с.
 41. Потапова В.В., Иванушко Л.А., Беседнова Н.Н., и др. Влияние БАД из тканей и органов морских гидробионтов на кроветворение при острой лучевой болезни // Известия ТИНРО-центра. 2004. Т. 139. С. 418–425.
 42. Беседнова Н.Н., Иванушко Л.А., Звягинцева Т.Н. и др. Иммуотропные свойства I-3; I-6-beta-D-глюканов // Антибиотики и химиотерапия. 2000. Т. 45. № 2. С. 37–44.
 43. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Усов В.В., Андрюков Б.Г. Биосовместимые и биодеградируемые раневые покрытия на основе полисахаридов из морских водорослей // Вестник хирургии им. Грекова. 2020. Т. 179. № 4. С. 109–115.
 44. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Ковалев Н.Н. и др. Экспериментальная оценка эффективности раневых покрытий на основе биологически активных веществ из морских гидробионтов // Биология моря. 2016. Т. 42. № 5. С. 387–392.
 45. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Запорожец Т.С. и др. Биологически активные вещества из морских гидробионтов с антибактериальным действием в составе новых раневых покрытий // Антибиотики и химиотерапия. 2016. Т. 61. № 3–4. С. 14–18.
 46. Кузнецова Т.А., Беседнова Н.Н., Ковалев Н.Н. и др. Способ приготовления геля для лечения ран и ожогов. Патент РФ на изобретение № 2545893. 26.02.2015. Бюл. № 10. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2545893C1/ru>. Ссылка активна на 17 марта 2020 г.

References

1. Zaporozhets TS, Gazha AK, Zvyagintseva TN, Malyarenko OS, Besednova NN. Cellular and molecular mechanisms of immunomodulatory action of fucoidan from brown alga *Fucus evanescens*. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2018;(4(74)):49–52. (In Russian). doi: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.4.49-52
2. Makarenkova ID, Akhmatova NK, Ermakova SP, Besednova NN. Morphofunctional changes of dendritic cells induced by sulfated polysaccharides of brown algae. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2017;63(1):39–46. (In Russian). doi: 10.18097/PBMC2017630139
3. Gazha AK, Zaporozhets TS, Kuznetsova TA, Besednova NN, Zvyagintseva TN. Effect of sulfated polysaccharides from brown algae on apoptosis of human peripheral blood lymphocytes. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 2015;159(5):573–576.
4. Kuznetsova TA, Smolina TP, Makarenkova ID, et al. Immunoadjuvant activity of fucoidans from the brown alga *Fucus evanescens*. *Mar Drugs*. 2020;18(3):155. doi: 10.3390/md18030155
5. Kuznetsova TA, Ivanushko LA, Persiyanova EV, et al. Evaluation of adjuvant effects of fucoidane from brown seaweed *Fucus evanescens* and its structural analogues for the strengthening vaccines effectiveness. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2017;63(6):553–558. (In Russian). doi: 10.18097/PBMC20176306553
6. Kuznetsova TA, Stepanova LA, Ermakova SP. Increasing the immunogenicity of the inactivated influenza virus A/California/7/09 (H1N1) using as adjuvant fucoidan from brown alga *Fucus evanescens*. *Zdorov'e. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka*. 2017;(3(70)):57–59. (In Russian). doi: 10.5281/zenodo.818164
7. Persiyanova EV, Kuznetsova TA, Silchenko AS. Effect of sulfated polysaccharides from marine hydrobionts on humoral immune response to ovalbumin in mice. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 2020;169(2):207–210.
8. Kuznetsova TA, Persiyanova EV, Shutikova AL, Besednova NN, Ermakova SP, Stepanova LA. Adjuvant for Anti-viral Vaccines. Patent RU 2676266 C2 issued on December 27, 2018. (In Russian). Accessed on March 17, 2021. https://yandex.ru/patents/doc/RU2676266C2_20181227
9. Zaporozhets TS, Kryzhanovskiy SP, Persianova EV, et al. Efficacy of fucoidan from brown algae of the Okhotsk Sea *Fucus evanescens* in vaccination against seasonal influenza in the elderly people. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(5-6):32–38. (In Russian). doi: 10.24411/0235-2990-2019-100028
10. Kuznetsova TA, Besednova NN, Mamaev AN, Mornot AP, Shevchenko NM, Zvyagintseva TN. Anticoagulant activity of fucoidan from brown algae *Fucus evanescens* of the Okhotsk Sea. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*. 2003;136(11):532–534. (In Russian).
11. Zaporozhets TS, Kuznetsova TA, Smolina TP, Shevchenko NM, Zvyagintseva TN, Besednova NN. Immunotropic and anticoagulant properties of fucoidan from brown seaweed *Fucus evanescens*: perspectives of application in medicine. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2006;(S3):54–58. (In Russian).
12. Lapikova ES, Drozd NN, Tolstikov AS, et al. Inhibition of thrombin and factor Xa by *Fucus evanescens* fucoidan and its modified analogs. *Bull Exp Biol Med*. 2008;146(3):328–33. doi: 10.1007/s10517-008-0267-3

13. Lapikova ES, Drozd NN, Makarov VA, *et al.* Influence of intravenous injection of fucoidan from brown seaweed *Fucus evanescens* by plasma rabbits anticoagulant activity and neutralisation by sulphate protamin of fucoidans antithrombin activity in vitro. *Patologicheskaya Fiziology i Eksperimental'naya Terapiya*. 2012;56(2):42–44. (In Russian).
14. Krylova NV, Ermakova SP, Lavrov VF, *et al.* The comparative analysis of antiviral activity of native and modified Fucoidans from brown algae *Fucus evanescens* in vitro and in vivo. *Mar Drugs*. 2020;18(4):224. doi: 10.3390/md18040224
15. Makarenkova ID, Krylova NV, Leonova GN, Besednova NN, Zvyagintseva TN, Shevchenko NM. Protective effects of fucoidan derived from brown algae *Laminaria japonica* under experimental tick-borne encephalitis. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2009;(3(37)):89–92. (In Russian).
16. Krizhanovsky SP, Kuznetsova TA, Geltser BI, Zaporozhets TS, Ermakova SP, Besednova NN. Fucoidan from brown algae *Fucus evanescens*: new perspectives in the treatment of atherosclerosis. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*. 2017;16(1):82–87. (In Russian). doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-82-87
17. Ivanushko LA, Besednova NN, Kryzhanovsky SP. [Polysaccharides of brown algae as a means of accompanying basic therapy in patients with ischemic heart disease with dyslipidemia.] *Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal*. 2015;9(2):784–786. (In Russian).
18. Krizhanovsky SP, Geltser BI, Kuznetsova TA, Persyanova EV, Zaporozhets TS. The effectiveness of combined therapy for dyslipidemia with atorvastatin and biologically active substances from marine hydrobionts. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal*. 2017;16(2):97–102. (In Russian). doi: 10.17650/1726-9784-2017-16-2-97-102
19. Ivanushko LA, Kryzhanovsky SP. Correction cytokine status in patients with coronary heart disease dyslipidemia accompanied sulfated polysaccharide from the brown alga *Fucus evanescens*. *Zdorov'e. Meditsinskaya Ekologiya*. Nauka. 2014;(3(57)):27–28. (In Russian).
20. Besednova NN, Kryzhanovsky SP, Zvyagintseva TN, Persyanova YeV, Korneeva IA. Polysaccharides of marine algae in the correction of disorders associated with metabolic syndrome. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(3-4):59–70. (In Russian).
21. Filonova NV, Zaporozhets TS, Ermolitskaya SA, *et al.* Effect of fucoidan from *Fucus evanescens* on the parameters of cytokine status in patients with chronic hepatitis C. *Tsitokiny i Vospalenie*. 2011;10(4):105–110. (In Russian).
22. Filonova NV, Zaporozhets TS, Zvyagintseva TN. [Influence of fucoidan from *Fucus evanescens* on humoral factors of natural resistance in patients with chronic viral hepatitis C.] *Zhurnal Infektsionnoy Patologii*. 2010;17(3):203. (In Russian).
23. Zaporozhets TS, Maistrovsky KV, Rapovka VG, Ivanushko LA, Smolina TP, Gazha AK. Estimating systemic inflammatory response in patients with obliterating arterial sclerosis of lower limb arteries. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2012;(1(47)):72–77. (In Russian).
24. Maistrovsky KV, Rapovka VG, Zaporozhets TS. [The Use of Brown Algae Polysaccharides in Complex Treatment of Obliterating Atherosclerosis of Vessels of the Lower Extremities.] *Vladivostok: Dalnauka Publ.*, 2014. (In Russian).
25. Kuznetsova TA, Zaporozhets TS, Besednova NN, *et al.* Efficiency of a new synbiotic drink in treatment of chronic diseases of gastrointestinal tract and concomitant dysbacteriosis. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2013;58(9-10):21–26. (In Russian).
26. Kuznetsova TA, Zaporozhets TS, Besednova NN, *et al.* *Method of Drug-free Therapy of Patients with Chronic Gastrointestinal Diseases*. Patent RU 2489157 C1 issued on August 10, 2013. Accessed on March 17, 2021. https://patents.s3.yandex.net/RU2489157C1_20130810.pdf.html
27. Zaporozhets TS, Kuznetsova TA, Kryzhanovsky SP, Ermakova SP, Besednova NN. [Functional Food Products Based on Seaweed Polysaccharides.] *Vladivostok: Dalnauka Publ.*, 2020. (In Russian).
28. Kuznetsova TA, Persyanova EV, Ivanushko LA. *Adjuvant*. Patent RU 2736933 issued on November 23, 2020. Accessed on March 18, 2021. https://patents.s3.yandex.net/RU2736933C1_20201123.pdf
29. Gazha AK, Kuznetsova TA, Smolina TP, Kokoulin MS. Biological activity of polysaccharides from sea bacteria. *Zdorov'e. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka*. 2019;(3(79)):23–27. (In Russian). doi: 10.5281/zenodo.3559614
30. Smolina TP, Kuznetsova TA, Ivanushko LA, Gazha AK, Silchenko AS, Besednova NN. Phenotypic changes in subpopulations of human NK and NKT cells induced by sulfated polysaccharides. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(9-10):3–7. (In Russian). doi: 10.24411/0235-2990-2019-10049
31. Smolina TP, Zaporozhets TS, Besednova NN. Modification of levels of adhesion molecules expression of human innate immunity cells by glycopolymers of marine bacteria. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2015;60(3-4):37–41. (In Russian).
32. Smolina TP, Zaporozhets TS, Besednova NN. Activation of innate immunity human cells by lipopolysaccharide and extracellular polysaccharide produced by marine bacteria. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2017;62(7-8):3–7. (In Russian).
33. Krylova NV, Smolina TP, Berlizova MV, Leonova GN. Immunocorrective and antiviral activity of polysaccharide from marine bacteria against tick-borne encephalitis virus. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(11-12):16–24. (In Russian). doi: 10.1016/0235-2990-2019-64-11-12-16-24
34. Kuznetsova TA, Besednova NN, Zaporozhets TS, Smolina TP, Gazha AK, Ivanushko LA. Comparative study of immunomodulatory activity of peptides, tinrostim and thymalin. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2013;58(11-12):8–12. (In Russian).
35. Kuznetsova TA, Kinyaikin MF, Sukhanova GI, Besednova NN. Use of tinrostim for treatment of immune and hemostasis disorders as a part of combined therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2010;(1):106–109. (In Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2010-1-106-109
36. Besednova NN, Epshtein LM. [Biologically Active Food Supplement Tinrostim (Guidelines for Practitioners).] *Vladivostok: TINRO-Center Publ.*, 2007. (In Russian).
37. Kryzhanovsky SP, Yatskova MA, Golovacheva VD. Hypolipidemic effects of sea urchin-derived bioactive food additives in monotherapy and in combination with atorvastatin. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2012;(1(47)):29–31. (In Russian).
38. Dobryakov EYu, Persyanova EV, Zaporozhets TS, Vitkovskaya DV. Application of biologically active substances from sea urchins as a means of support of treatment and prevention of diseases of the digestive system. *Zdorov'e. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka*. 2017;(3(70)):84–87. (In Russian). doi: 10.5281/zenodo.817781
39. Kivaeva IF, Golovacheva VD, Yatskova MA, Dobryakov EYu, Kryzhanovsky SP, Lvanushko LA. Integrated chitosan and molluskam based dietary supplement as a maintenance medication for baseline therapy of gastric and duodenal ulcer. *Tikhookeanskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2009;(3):123–125. (In Russian).
40. Besednova NN, Kovalev NN, Fedyanina LN, Pozdnyakova YuM, Kryzhanovsky SP, Zaporozhets TS. [Deoxyribonucleic Acid of Pro- and Eukaryotes: Medical Aspects of Application.] *Vladivostok: Dalnauka Publ.*, 2018. (In Russian).
41. Potapova VV, Ivanushko LA, Besednova NN, *et al.* The influence of BASF from tissue and organs of marine hydrobionts on blood formation at acute radiation sickness. *Izvestiya TINRO*. 2004;139:418–425. (In Russian).
42. Besednova NN, Ivanushko LA, Zvyagintseva TN, Yelyakova LA. [Immunotropic properties of 1,3;1-6-β-D-glucans.] *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2000;45(2):37–44. (In Russian).
43. Kuznetsova TA, Besednova NN, Usov VV, Andryukov BG. Biocompatible and biodegradable wound dressings on the basis of seaweed polysaccharides (review of literature). *Vestnik Khirurgii im. I.I. Grekova*. 2020;179(4):109–115. (In Russian). doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-109-115
44. Kuznetsova TA, Besednova NN, Kovalev NN, *et al.* Experimental evaluation of the effectiveness of wound dressings based on biologically active substances from marine hydrobionts. *Biologiya Morya*. 2016;42(5):387–392. (In Russian).
45. Kuznetsova TA, Besednova NN, Zaporozhets TS, Kovalev NN, Usov VV, Zemlyanoi AB. Biologically active substances from marine hydrobionts with antibacterial activity in composition of new wound dressings. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2016;61(3-4):14–18. (In Russian).
46. Kuznetsova TA, Besednova NN, Kovalev NN, *et al.* Method for preparing gel for wound and burn healing. Patent RU 2545893 issued on February 26, 2015. (In Russian). Accessed on March 17, 2021. <https://patents.google.com/patent/RU2545893C1/ru>

К 80-летнему юбилею профессора Галины Николаевны Леоновой



В 2021 г. отмечает свой юбилей известный вирусолог, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией природно-очаговых трансмиссивных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора Галина Николаевна Леонова.

Галина Николаевна родилась 27 февраля 1941 г. Ровесник Института, она стала его сотрудником в 1969 г. сразу же после окончания Владивостокского государственного медицинского института. В том же году ею была организована лаборатория по изучению арбовирусных инфекций. Здесь впервые были выделены новые для Восточной Азии вирусы: Повассан (Amarillovirales: Flaviviridae, *Flavivirus*), Шотландского энцефаломиелита овец (Amarillovirales: Flaviviridae, *Flavivirus*), Хасан (Bunyavirales: Phenuiviridae, *Phlebovirus*), Иркут (Mononegavirales: Rhabdoviridae, *Lyssavirus*); создана одна из крупнейших в мире коллекций флавивирусов, циркулирующих на юге российского Дальнего Востока, основу которой составили штаммы вируса клещевого энцефалита (КЭ) от иксодовых клещей (Acari: Parasitiformes, Ixodidae) и от больных людей с различными клиническими формами инфекции.

Всестороннее изучение актуальной для здравоохранения проблемы клещевых и других трансмиссивных инфекций является основным научным направлением исследований Г.Н. Леоновой. Большим научно-практическим вкладом в изучение клещевых инфекций стали разработанные и внедренные в практическую деятельность авторские методы эколого-микробиологических исследований, с помощью которых сформированы новые представления о циркуляции и популяционных взаимодействиях вируса клещевого энцефалита. Работы Галины Николаевны посвящены наиболее актуальным вопросам вирусологии: причинам особой тяжести течения КЭ на Дальнем Востоке; генетическому разнообразию штаммов

дальневосточного субтипа этого вируса, способного вызывать широкий спектр клинических проявлений — от инанпаратной до очаговых форм; взаимосвязи между молекулярно-генетическими и фенотипическими характеристиками вируса; особенностям иммунопатогенеза КЭ у привитых и не привитых против КЭ; путям элиминации вируса; характеристикам иммунного ответа у лиц, привитых против КЭ; определению показателей иммунологической защиты; разработке эффективных схем терапии клещевого энцефалита на основе эффективных иммуномодуляторов и индукторов интерферона.

Г.Н. Леонова является крупным организатором научных исследований на Дальнем Востоке: под ее руководством успешно защищены 9 кандидатских и 3 докторские диссертации, опубликовано свыше 500 научных работ, среди которых 6 монографий, 5 глав в зарубежных монографиях, глава, посвященная КЭ, в Национальном руководстве «Вакцины и вакцинация», 5 авторских свидетельств, 1 база данных и 6 патентов на изобретения. Галина Николаевна является инициатором и активным «драйвером» плодотворных научных связей с отечественными (НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, ГНЦ ВБ «Вектор», Иркутский лимнологический институт) и зарубежными (Япония, Германия) научными учреждениями, членом проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты». Ею создана дальневосточная школа вирусологов, работающих в науке и практическом здравоохранении.

В 2002 г. Г.Н. Леонова награждена медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени. За цикл работ «Молекулярно-генетические исследования по проблеме вирусных природно-очаговых инфекций на Дальнем Востоке России» Г.Н. Леонова удостоена премии ДВО РАН имени Г.П. Сомова (2019 г.).

Ведущий отечественный вирусолог Галина Николаевна Леонова имеет высокий авторитет и признание научного медицинского сообщества как в нашей стране, так и за рубежом.

К 90-летию юбилею академика РАН
Дмитрия Константиновича Львова



26 июня 2021 года исполняется 90 лет со дня рождения крупнейшего вирусолога, директора НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского (1987–2014), лауреата Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники, доктора медицинских наук, академика РАН Дмитрия Константиновича Львова (р. 26.06.1931).

Д.К. Львов родился в г. Москве в семье профессора-психолога. В 1949 г. поступил в Первый Московский медицинский институт, а после 2-го курса, в 1951 г., был переведен на 3-й курс Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (г. Ленинград), которую закончил с отличием в 1955 г. Научными учителями Д.К. Львова были Е.Н. Павловский, Ш.Д. Мошковский, М.П. Чумаков. До 1957 г. Д.К. Львов работал младшим научным сотрудником в Институте санитарии МО СССР, а после демобилизации прошел по конкурсу на должность младшего научного сотрудника в Институт медицинской паразитологии и тропической медицины Минздрава СССР, где работал до декабря 1960 г. Затем он был переведен в Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР, где последовательно прошел все стадии научного роста — от младшего научного сотрудника до заведующего лабораторией. С октября 1967 г. по настоящее время Д.К. Львов работает в Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН СССР (ныне — НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России). В 1960 г. Д.К. Львов защитил кандидатскую, а в 1965 г. — докторскую диссертацию. В 1969 г. он утвержден в звании профессора, в 1975 г. избран членом-корреспондентом, а в 1984 г. — академиком АМН СССР (с 2013 г. — РАН) по специальности «вирусология».

Д.К. Львовым разработан уникальный метод экологического зондирования территории СССР

в отношении арбовирусов. Под его руководством в стране были развернуты широкомасштабные экспедиционные исследования, во многих из них Дмитрий Константинович принимал непосредственное участие. В результате полевых эколого-вирусологических исследований на территории СССР были изолированы сотни вирусных штаммов, десятки из них были зарегистрированы в Международном каталоге арбовирусов в качестве новых для науки. С появлением современных молекулярно-генетических методов Д.К. Львов инициировал работы по идентификации ранее неклассифицированных образцов, хранящихся в Государственной коллекции вирусов Российской Федерации. Были описаны новые для науки вирусы: Алма-Арасан, Кама, Сокулук, Тюлений (Amarillovirales: Flaviviridae, *Flavivirus*); Тюлэк (Articulavirales: Orthomyxoviridae, *Quarantavirus*); Арташат, Бурана, Герань, Иссык-Куль, Каспий, Парамушир, Сахалин, Тамды, Узун-Агач, Чим (Bunyavirales: Nairoviridae, *Orthonairovirus*); Анадырь, Хурдун (Bunyavirales: Peribunyaviridae, *Orthobunyavirus*); Гиссар, Залив Терпения, Командоры, Раздан, Рукутама, Хасан (Bunyavirales: Phenuiviridae, *Phlebovirus*); Кызылагач (Martellivirales: Togaviridae, *Alphavirus*); лихорадки долины Сырдарьи (Picornavirales: Picornaviridae, *Cardiovirus*); Анива, Баку, Вад-Медани, Охотский (Reovirales: Reoviridae, *Orbivirus*). Д.К. Львов внес огромный вклад в исследования по экологии и молекулярной эпидемиологии вируса гриппа А (Articulavirales: Orthomyxoviridae, *Influenzavirus A*). Он является автором концепции природной очаговости вируса гриппа А и его связи с дикими птицами водно-околоводного экологического комплекса, которые способны интродуцировать вирус на новые территории во время сезонных миграций. Д.К. Львов внедрил методы молекулярной диагностики, генотипирования, индикации маркеров

патогенности и молекулярной эпидемиологии для изучения вируса гепатита С (*Amarillovirales: Flaviviridae, Hepacivirus*), включая исследования по распространению вируса гепатита С и его генотипов на территории Северной Евразии.

Ученый широкой эрудиции, Д.К. Львов является автором и соавтором более 800 научных трудов по общей и частной вирусологии. Д.К. Львов является идеологом, руководителем и ключевым автором создания известных монографий: «Арбовирусы и арбовирусные инфекции» (1989 г.), «Атлас распространения природноочаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации» (2001 г.), «Медицинская вирусология» (2008 г.), «Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Руководство по вирусологии» (2013 г.), «Zoonotic viruses of Northern Eurasia: taxonomy and ecology» (2015 г.).

В эпоху позднего СССР на протяжении многих лет Д.К. Львов успешно координировал масштабную всесоюзную программу по экологии арбовирусов, являясь руководителем Центра экологии возбудителей особо опасных и малоизученных вирусных инфекций. Он был организатором и председателем международных симпозиумов «Арбовирусы», «Вирусные гепатиты», «100-летие вирусологии», большого количества научных конференций, региональных совещаний, семинаров вирусологов, эпидемиологов, инфекционистов практического здравоохранения России и стран СНГ по проблемам арбовирусов и арбовирусных инфекций. Успех этих мероприятий во многом определялся энергией и харизмой Дмитрия Константиновича.

Дмитрием Константиновичем создана школа вирусологов — специалистов в области экологии вирусов и арбовирусологии. Им подготовлено более 50 кандидатов и докторов наук, многие из которых уже стали известными учеными. Многие ученики академика Д.К. Львова возглавляют научные подразделения и учреждения на всем пространстве бывшего СССР.

Д.К. Львов пользуется высоким научным авторитетом в мире. Об этом свидетельствуют его избрание членом международного комите-

та по изучению вирусов в высоких широтах, международным советником Национального американского комитета по арбовирусам, членом таксономических групп по бунья- и тогавирусам Международного комитета по таксономии вирусов. В разные годы он являлся куратором с российской стороны исследований по экологии гриппа в рамках советско-американского сотрудничества по проблеме гриппа, экспертом ВОЗ по гриппу, председателем Комитета по медицинским наукам и здравоохранению Тихоокеанской научной ассоциации, членом редколлегии двух международных журналов и научных тематических сборников. На протяжении вот уже четверти века Д.К. Львов является главным редактором одного из наиболее авторитетных отечественных научных журналов «Вопросы вирусологии».

Многолетняя научная, научно-организационная и общественная деятельность Д.К. Львова, его неоценимый вклад в становление и развитие вирусологической науки в нашей стране и за рубежом были высоко оценены руководством государства и научным сообществом. Д.К. Львов является трехкратным лауреатом премии имени Д.И. Иванковского РАМН, лауреатом премии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи РАМН, Государственной премии в области науки и техники Российской Федерации (1999 г.), национальной премии «Призвание» в номинации «За вклад в развитие медицины, внесенный представителями фундаментальной науки и немедицинских профессий», кавалером ордена «Знак Почета» (1976 г.), Ордена Ленина (1991 г.), ордена Почета (2012 г.).

Один из докторантов Д.К. Львова писал о нем в своей диссертационной работе: «Олицетворяя живую связь между легендарным прошлым и настоящим отечественной вирусологии, Дмитрий Константинович не только проявлял необходимую требовательность..., но и собственным примером демонстрировал, как следует преодолевать объективные трудности на пути к поставленной цели. И в походной палатке, и в академической обстановке Дмитрий Константинович неизменно являл собой образец блестящего ученого и строгого наставника».