

Современные подходы к диагностике сочетанных очагов туляремии на территории Алтая

Е.Н.Рождественский, Г.Х.Базарова, Е.С.Полковников, Е.Е.Бжитских, Н.Ю.Красавина, А.А.Киреев

ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора, Горно-Алтайск, Республика Алтай,
Российская Федерация

Туляремия – это природно-очаговое острое инфекционное заболевание с трансмиссивным путем передачи. Заболеваемость туляремией населения Республики Алтай и Алтайского края в последние годы занимает весьма скромное место, последние два случая заболевания были зарегистрированы в 2010 г. Благополучная эпидемическая ситуация в немалой степени определена высоким уровнем иммунизации населения. С 2015 г. отмечается тенденция к расширению ареала этой инфекции на территории Алтая. С 2016 г. в природных очагах туляремии начал циркулировать штамм, характерный для Средней Азии, – *Francisella tularensis mediasiatica*. В 2017–2023 гг. изолирован 61 штамм туляремийного микроба, из них 51 *F. tularensis mediasiatica* и 10 *F. tularensis holarctica*. Основным источником выделения культур являются эктопаразиты (*Haemaphysalis concinna* и *Dermacentor silvarum*). Они являются резервуаром и переносчиками туляремии, что соответствует ареалу распространения этих двух видов клещей. Выделенные штаммы подвида *mediasiatica* вирулентны для лабораторных животных (белые мыши), но не вызывают значительной заболеваемости в естественных условиях, т.к. циркулируют в очаге среди клещей. Современным подходом к изучению природных очагов туляремии, где имеет место сочетанная циркуляция возбудителя туляремии двух подвидов – *mediasiatica* и *holarctica*, является разработанная и широко внедренная совместно со специалистами ФБУН ГНЦ ПМБ (Оболонск) методика определения подвидовой принадлежности на базе станции.

Ключевые слова: природно-очаговая инфекция, возбудитель туляремии, *Francisella tularensis mediasiatica*, *Francisella tularensis holarctica*, вирулентность

Для цитирования: Рождественский Е.Н., Базарова Г.Х., Полковников Е.С., Бжитских Е.Е., Красавина Н.Ю., Киреев А.А. Современные подходы к диагностике сочетанных очагов туляремии на территории Алтая. Бактериология. 2023; 8(4): 51–57. DOI: 10.20953/2500-1027-2023-4-51-57

Modern approaches to the diagnosis of combined foci of tularemia in Altai

E.N.Rozhdestvensky, G.Kh.Bazarova, E.S.Polkovnikov, E.E.Bzhitskikh, N.Yu.Krasavina, A.A.Kireev

Altai Anti-Plague Station of Rosпотребнадзор, Gorno-Altai, Altai Republic, Russian Federation

Tularemia is a naturally occurring acute infectious disease with transmissible transmission. The incidence of tularemia in the population of the Altai Republic and the Altai Territory in recent years has occupied a very modest place; the last two cases of the disease were registered in 2010. The favorable epidemic situation is to a large extent determined by the high level of immunization of the population. Since 2015, there has been a tendency to expand the range of this infection in Altai. Since 2016, a strain characteristic of Central Asia, *Francisella tularensis mediasiatica*, began to circulate in natural foci of tularemia. From 2017–2023 61 strains of the tularemia microbe were isolated, including *F. tularensis mediasiatica* (51) and *F. tularensis holarctica* (10). The main source of crop isolation is ectoparasites (*Haemaphysalis concinna* and *Dermacentor silvarum*). They are reservoirs and vectors of tularemia, which corresponds to the distribution range of these two types of ticks. The isolated strains *F. mediasiatica* are virulent for laboratory animals (white mice), but do not cause significant morbidity in natural conditions, because circulates in the outbreak among ticks. A modern approach to study natural foci of tularemia with combined circulation of the pathogen *F. tularensis mediasiatica* and *F. tularensis holarctica* (in 2017–2023) is a station-based subspecies methodology developed and widely implemented jointly with specialists from the SCRAMB (Obolensk).

Key words: natural focal infection, causative agent of tularemia, *Francisella tularensis mediasiatica*, *Francisella tularensis holarctica*, virulence

For citation: Rozhdestvensky E.N., Bazarova G.Kh., Polkovnikov E.S., Bzhitskikh E.E., Krasavina N.Yu., Kireev A.A. Modern approaches to the diagnosis of combined foci of tularemia in Altai. Bacteriology. 2023; 8(4): 51–57. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2023-4-51-57

Для корреспонденции:

Базарова Галина Хамроевна, кандидат медицинских наук, заведующая бактериологической лабораторией, врач-бактериолог высшей квалификационной категории ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора

Адрес: 649002, Горно-Алтайск, ул. Заводская, 2

Статья поступила 07.08.2023, принята к печати 25.12.2023

For correspondence:

Galina Kh. Bazarova, PhD, MD, head of the bacteriological laboratory, bacteriologist of the highest qualification category of the Altai Anti-Plague Station of Rosпотребнадзор

Address: 2 Zavodskaya str., Gorno-Altai, 649002, Russian Federation

The article was received 07.08.2023, accepted for publication 25.12.2023

Туляремия – это природно-очаговое острое инфекционное заболевание с трансмиссивным путем передачи. Источниками возбудителя инфекции являются мелкие млекопитающие, а переносчиками – иксодовые клещи и некоторые двукрылые насекомые [1, 2]. Одно из важнейших стратегических приоритетных направлений деятельности противочумных учреждений – организация и проведение мониторинга туляремии природно-очаговой инфекционной болезни. Внедрение в практику эпизоотологического мониторинга современных информационных и диагностических технологий, в т.ч. направленных на расшифровку генома возбудителя, позволило повысить эффективность профилактических мероприятий, во многом опирающихся на качество прогнозов развития эпидемиологической и эпизоотологической ситуации.

На современном этапе зоонозная природно-очаговая инфекция (туляремия) занимает относительно низкое место в структуре инфекционной заболеваемости на территории России. Значимость возбудителя туляремии, относящегося по классификации CDC к категории А патогенных биологических агентов, определяется различными факторами и особенностями эпидемиологического проявления инфекции [3]. Возбудитель туляремии обладает высокой патогенностью для человека: инокуляция или ингаляция 10–50 бакте-

рий приводит к развитию инфекционного процесса при практически 100%-й восприимчивости организма человека к инфекции [4].

В связи с актуальностью расширения ареала возбудителя туляремии ФКУЗ «Алтайская ПЧС» Роспотребнадзора обеспечивает готовность к проведению диагностических исследований территорий Республики Алтай и Алтайского края. Заболеваемость туляремией населения курируемой территории в последние годы занимает весьма скромное место, последние два случая заболевания были зарегистрированы в 2010 г. Благополучная эпидемическая ситуация в немалой степени определена высоким уровнем иммунизации населения.

Основной задачей, выполняемой Алтайской противочумной станцией на современном этапе, является мониторинг за изменениями эпидемиологической активности природных очагов и структуры заболеваемости. Важным стратегическим элементом наблюдения за эпизоотическим состоянием очагов и прогнозирования эпидемиологического проявления является внедрение новых технологий в процессе многолетних наблюдений и совершенствование диагностических подходов. Правильно выбранная тактика эпизоотологического мониторинга и лабораторного анализа позволяет получить информацию о состоянии активности природного очага и предпринять необходимые меры профилактики.



Рис. 1. Места выделения культур туляремиального микроба в 2015–2023 гг.
 Fig. 1. Places of isolation of tularemia microbe cultures in 2015–2023.

Таблица 1. Культуры туляремийного микроба, выделенные в 2015–2023 гг.

Table 1. Cultures of the tularemia microbe isolated in 2015–2023

Адрес / Address		Вид материала / Type of material	Кол-во выделенных культур / Number of isolated cultures	Подвид штамма / Strain subspecies	Зараженность, % / Contamination, %
2015 г.					
Республика Алтай / Altai Republic	Майминский район / Maiminsky district	<i>H. concina</i>	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	10,0
	Чойский район / Choysky district	<i>H. concina</i>	4	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	40,0
		<i>D. silvarum</i>	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	14,3
2016 г.					
Республика Алтай / Altai Republic	Чойский район / Choysky district	<i>H. concina</i>	3	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	20,0
		Вода / Water	1	<i>F. tularensis holarctica</i>	25,0
	Майминский район / Maiminsky district	<i>D. silvarum</i>	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	2,4
Алтайский край / Altai region	Алтайский район / Altai region	Вода / Water	2	<i>F. tularensis holarctica</i>	10,5
		<i>D. silvarum</i>	2	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	22,2
		<i>H. concina</i>	3	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	27,3
	Красногорский район / Krasnogorsk district	Вода / Water	6	<i>F. tularensis holarctica</i>	24,0
		<i>D. reticulatus</i>	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	4,2
2017 г.					
Республика Алтай / Altai Republic	Майминский район / Maiminsky district	<i>D. silvarum</i>	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	3,2
		<i>H. concina</i>	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	6,7
	Чойский район / Choysky district	<i>D. silvarum</i>	2	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	11,2
2018 г.					
Алтайский край / Altai region	Красногорский район / Krasnogorsk district	<i>D. silvarum</i>	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	100,0
	Алтайский район / Altai region	<i>H. concina</i>	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	25,0
Республика Алтай / Altai Republic	Чойский район / Choysky district	<i>H. concina</i>	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	16,7
2019 год					
Республика Алтай / Altai Republic	Чойский район / Choysky district	<i>H. concina</i>	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	11,2
		<i>D. silvarum</i>	4	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	14,8
Алтайский край / Altai region	Алтайский район / Altai region	<i>D. silvarum</i>	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	11,2
2021 г.					
Республика Алтай / Altai Republic	Чойский район / Choysky district	<i>H. concina</i>	2	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	28,5
		<i>D. silvarum</i>	2	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	20,0
Алтайский край / Altai region	Алтайский район / Altai region	<i>D. reticulatus</i>	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	25,0
2022 г.					
Республика Алтай / Altai Republic	Шебалинский район / Shebalinsky district	<i>D. silvarum</i>	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	11,2
	Чойский район / Choysky district	<i>D. silvarum</i>	4	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	36,4
		<i>H. concina</i>	2	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	33,4
	Майминский район / Maiminsky district	Ил / Silt	1	<i>F. tularensis holarctica</i>	1,4
2023 г.					
Республика Алтай / Altai Republic	Чойский район / Choysky district	<i>H. concina</i>	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	16,7
		<i>D. silvarum</i>	8	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	47,0
	Шебалинский район / Shebalinsky district	<i>H. concina</i>	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	50,0
Подвидовая принадлежность определена по биохимическим свойствам. / Subspecies have been determined by biochemical properties.					

Материалы и методы

Объектами исследований традиционно являются: зверьки, вода, ил, иксодовые клещи, а также комары, слепни и др. Учетом охватывались типичные биотопы предгорной зоны: луго-полевые (суходолы), занимающие основное положение по площади, влажные и околородные. Два последних биотопа наиболее важны для эпизоотологии туляремии в распространенных здесь очагах предгорно-ручьевого типа.

В основу работы положены изолированные штаммы туляремии микроба и положительные ПЦР-находки, полученные в ходе эпизоотологического мониторинга курируемых территорий на базе Алтайской противочумной станции (2015–2023 гг.).

Результаты и обсуждение

Предгорно-ручьевые природные очаги туляремии Алтай поддерживаются в основном водяной полевкой, но в эпизоотию вовлекаются и другие околородные животные. Переносчиками и длительными хранителями инфекции являются иксодовые клещи. Природные очаги приурочены к ручьям и мелким речкам в предгорьях и низкогорьях Алтай. В некоторых горных системах они занимают не только предгорья, но и глубоко проникают в горно-таежную зону по долинам ручьев и рек [5].

Несмотря на благополучную эпидемическую ситуацию на Алтае, при изменениях в эпизоотическом процессе эти очаги по-прежнему могут служить источниками заражения людей туляремией. Трансформация предгорно-ручьевого природного очага туляремии обуславливает актуальность совершенствования научно-методического обеспечения и внедрения информационных технологий, позволяющих повысить точность и оперативность прогноза развития эпизоотологической ситуации [6, 7].

С 2015 г. отмечается тенденция к расширению ареала этой инфекции на территории Алтай (рис. 1).

С 2015 г. в природных очагах туляремии начал циркулировать штамм, характерный для Средней Азии, – *Francisella tularensis mediasiatica*. С 2015–2023 гг. изолирована 61 культура туляремии микроба, из них 51 штамм *F. tularensis mediasiatica* и 10 штаммов *F. tularensis holarctica* (табл. 1).

Для решения проблемы подвидовой принадлежности выделенных штаммов традиционно использовались культуральные и биохимические методы, но они требуют работы с живыми культурами, что не позволяет определить подвидовую принадлежность в положительных ПЦР-пробах [8, 9].

Сочетанная циркуляция подвидов туляремии микроба *F. tularensis* subsp. *holarctica* и *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* в природных очагах Алтай представляет научно-практический интерес для специалистов, занимающихся санитарно-эпидемиологическим надзором, так как для оценки полного объема эпизоотологической ситуации, помимо эпизоотологического мониторинга наличия возбудителей туляремии на курируемой территории, требуется определение ареала циркуляции возбудителя и по полученным положительным ПЦР-результатам [9].

Идентификация изолированных культур возбудителей туляремии, выделенных на территориях Республики Алтай и Алтайского края, проводится (согласно приказу Роспотребнадзора от 01.12.2017 №1116 «О совершенствовании системы мониторинга, лабораторной диагностики инфекционных и паразитарных болезней и индикации патогенных биологических агентов в Российской Федерации») на базе Референс-центра ФБУН ГНЦ ПМБ, а полученные результаты методом ПЦР без выделения культуры не позволяли определить подвидовую принадлежность.

F. tularensis subsp. *mediasiatica* в лабораторных опытах демонстрирует крайне высокую вирулентность и патогенность, а по способности преодолевать поствакцинальный иммунитет даже превосходит *F. tularensis* subsp. *holarctica* [10]. Но в то же время, насколько нам известно, до сих пор в регионах не было зафиксировано ни одного случая туляремии у людей, вызванной среднеазиатским подвидом, что может быть следствием не только недостаточной диагностики, но и сниженной вирулентности этого подвида для человека.

Современным подходом к изучению природных очагов туляремии, где имеет место сочетанная циркуляция *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* и *F. tularensis* subsp. *holarctica*, в период 2017–2023 гг. является использование разработанной специалистами ФБУН «ГНЦ ПМБ», Оболенск, и широко внедренной в исследовательскую практику Алтайской противочумной станции методика определения подвидовой принадлежности туляремии микроба [9, 10].

Возможность определения подвидовой принадлежности штаммов туляремии микроба позволила с 2017 г. провести анализ пространственной циркуляции и укоренения возбудителя *F. tularensis mediasiatica* (2017–2023 гг. – 51 культура) на территории Алтай, где длительное время циркулировал подвид *F. tularensis holarctica* (10 культур). При проведении эпизоотологического мониторинга методику определения подвидовой принадлежности методом ПЦР использовали как на этапе индикации при исследовании на-

Таблица 2. Объем проведенных исследований за 2015–2023 гг.
 Table 2. Scope of research conducted during 2015–2023

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023 (I полугодие) / (1 st half of the year)
Объекты / Objects	11772	7826	8515	4758	11680	10423	8696	4833	7519
Пробы / Samples	552	617	747	952	1408	987	962	805	416
Пробы ПЦР / PCR samples	336	315	602	952	1408	987	962	805	416
«+»-результаты / «+» results	6	19	4	7	22	1	12	25	16
Выделенные культуры / Selected cultures	6	19	4	3	6	0	5	8	10

Таблица 3. Результаты применения апробированной методики определения подвидовой принадлежности в положительных пробах ПЦР в 2015–2023 гг.

Table 3. Results of applying the tested method for determining subspecies in positive PCR samples in 2015–2023

Вид материала / Type of material	Кол-во ПЦР-результатов «+» / Number of PCR results «+»	Определение подвидовой принадлежности / Determination of subspecies	Кол-во выделенных культур / Number of isolated cultures	Подвид штамма / Strain subspecies
2015 г.				
Эктопаразиты / Ectoparasites	6	-	6	<i>F. tularensis mediasiatica</i>
2016 г.				
Эктопаразиты / Ectoparasites	10	-	10	<i>F. tularensis mediasiatica</i>
Вода / Water	9	-	9	<i>F. tularensis holarctica</i>
2017 г.				
Эктопаразиты / Ectoparasites	4	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	4	<i>F. tularensis mediasiatica</i>
2018 г.				
Эктопаразиты / Ectoparasites	3	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	3	<i>F. tularensis mediasiatica</i>
2019 г.				
Эктопаразиты / Ectoparasites	6	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	6	<i>F. tularensis mediasiatica</i>
2020 г.				
Эктопаразиты / Ectoparasites	1	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	0	-
2021 г.				
Эктопаразиты / Ectoparasites	6	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	5	<i>F. tularensis mediasiatica</i>
Вода / Water	2	<i>F. tularensis holarctica</i>	0	-
Ил / Silt	2	<i>F. tularensis holarctica</i>	0	-
Грызуны / Rodents	2	<i>F. tularensis holarctica</i>	0	-
2022 г.				
Эктопаразиты / Ectoparasites	18	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	7	<i>F. tularensis mediasiatica</i>
Ил / Silt	2	<i>F. tularensis holarctica</i>	1	<i>F. tularensis holarctica</i>
Грызуны / Rodents	5	<i>F. tularensis holarctica</i>	0	-
2023 г.				
Эктопаразиты / Ectoparasites	14	<i>F. tularensis mediasiatica</i>	10	<i>F. tularensis mediasiatica</i>
Грызуны / Rodents	2	<i>F. tularensis holarctica</i>	0	-

тивного материала, так и при идентификации выделенных культур возбудителя чумы. Полученные результаты свидетельствовали о высокой информативности при работе с полевым материалом и культурами возбудителя для поиска эпизоотийных участков. Анализ распределения положительных ПЦР-проб (2017–2023 гг. – 87 проб) по секторам позволил скорректировать направление поиска активных участков, повышая вероятность выделения культуры возбудителя. Быстрота получения ответа при использовании ПЦР-метода дала возможность координировать работу зоологических групп, осуществляющих эпизоотологический мониторинг, своевременно и оперативно вносить коррективы в календарно-территориальные планы (рис. 2).

За анализируемый период (2017–2023 (I полугодие) гг.) протестировано 5716 проб из предгорно-ручьевого природного очага туляремии Алтая, где при исследовании коммерческой ПЦР-тест-системой производства «ДНК-Технологии» было получено 87 положительных результатов. Во всех пробах определена подвидовая принадлежность. Из 87 положительных проб, полученных методом ПЦР, изолировано 37 (42,5%) штаммов туляреминого микроба (табл. 2).

Разработанная методика дифференциации подвидов туляреминого микроба позволила провести быструю диффе-



Рис. 2. Схема применения методики определения подвидовой принадлежности в положительных ПЦР-пробах.
Fig. 2. Scheme of application of the method for determining subspecies in positive PCR samples.

Таблица 4. Выделенные культуры туляремийного микроба по объектам исследований (2015–2023 гг.)
 Table 4. Isolated cultures of the tularemia microbe by research objects (2015–2023)

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023 (I полугодие) / (1 st half year)
«+»-результаты методом ПЦР / «+» results by PCR method	6	19	4	7	22	1	12	25	16
Выделенные культуры / Isolated cultures	6	19	4	3	6	0	5	8	10
Эктопаразиты / Ectoparasites	6	10	4	3	6	0	5	7	0
Вода / Water	0	9	0	0	0	0	0	0	0
Ил / Silt	0	0	0	0	0	0	0	1	0

ренциацию *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* от subsp. *holarctica* на ранних этапах диагностики (табл. 3).

Несмотря на существенный объем исследований полевого материала и положительных находок ДНК туляремийного микроба за все периоды наблюдений, в 2020 г. возбудитель туляремийного микроба не был обнаружен (табл. 4).

Учитывая необходимость расширения молекулярно-генетического мониторинга возбудителей особо опасных и природно-очаговых инфекционных болезней в 2022 г. при изучении выделенных штаммов туляремии, на станции появилось новое направление для изучения молекулярно-генетической характеристики возбудителей туляремии – секвенирование (полногеномное). В 2022 г. нами впервые проведено молекулярно-генетическое исследование методом полногеномного секвенирования 8 штаммов *F. tularensis mediasiatica*, полученные нуклеотидные последовательности сопоставляли с последовательностями ДНК *F. tularensis*, представленными в международной базе данных NCBI. Просеквенированные штаммы показывают, что этот подвид демонстрирует низкое генетическое разнообразие, и относятся к одной генетической группе Средней Азии.

Полученные результаты при таких расширенных границах природного очага туляремии позволяют более точно определить оседлость *mediasiatica* в Сибири.

Выводы

Разработанный и апробированный метод определения подвидовой принадлежности туляремийного возбудителя при обнаружении фрагмента гена *F. tularensis* показал высокую чувствительность ($1 \cdot 10^3$ м.к./мл) и специфичность (100%) при исследовании выделенных культур туляремийного микроба, а также образцов полевого материала. Полагаем, что разработанный ПЦР-тест в режиме реального времени может быть эффективно использован для мониторинга активности природных очагов туляремии, выявления циркуляции возбудителя на новых эпизоотических участках. Появление технологии высокопроизводительного секвенирования предоставляет возможность для серьезного улучшения инструментов оценки разнообразия возбудителя. Полученные результаты свидетельствуют о том, что используемый метод полногеномного секвенирования выделенных штаммов возбудителя туляремии в ходе эпизоотологического мониторинга курируемой территории эффективен для изучения генетического разнообразия циркулирующих возбудителей туляремии.

Авторы выражают особую признательность специалистам ФБУН ГНЦ ПМБ (Оболensk) Бахтеевой И.В., Тимофееву В.С., Мокриевичу А.Н., за оказанную помощь при разработке и внедрении методики определения подвидовой принадлежности возбудителя туляремии, применяемой в настоящее время для прогноза и профилактики активизации эпидемиологического процесса в природных очагах туляремии Алтая.

The authors express special gratitude to the specialists of the Scientific Research Center of for Applied Microbiology and Biotechnology (Obolensk) I.V.Bakhteeva, V.S.Timofeev, A.N.Mokrievich, for their assistance in the development and implementation of a method for determining the subspecies of the tularemia causative agent, which is currently used for prognosis and prevention of intensification of the epidemiological process in natural foci of tularemia in Altai.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Funding information

The work was carried out within the framework of the industry program of Rosпотребнадзор.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература

- Бахтеева ИВ, Кравченко ТБ, Рябко АК, Титарева ГМ, Лев ИО, Мокриевич АН, и др. Особенности β-лактамазной активности среднеазиатского подвида туляремийного микроба. Инфекция и иммунитет. 2018;1:33-42. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-1-33-42
- Бондаренко ЕИ, Щучинова ЛД, Швалов АН, Щучинов ЛВ. Циркуляция возбудителей туляремии среди клещей в природных очагах Республики Алтай. Сборник трудов X юбилейной международной научно-практической конференции. Том 2. Молекулярная диагностика. 2021;2:16-18.
- Иванов ЛИ, Бондаренко ЕИ, Гуляко ЛФ. Молекулярная диагностика и эпидемиология природно-очаговых и паразитарных инфекций. Сборник трудов X юбилейной международной научно-практической конференции. Том 2. Молекулярная диагностика. 2021;2:7-8.
- Кудрявцева ТЮ, Мокриевич АН. Туляремия в мире. Инфекция и иммунитет. 2021;2:249-264. DOI: 10.15789/2220-7619-TTW-1380

5. Куликалова ЕС, Мазепа АВ, Холин АВ, Сынгеева АК, Полковников ЕС, Шестаков ВА, и др. Современные эпидемиолого-эпизоотологические особенности природных очагов туляремии на Алтае. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2019;18(3):25-33. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-25-33
6. Лапин АА, Павлов ВМ, Мокриевич АН, Домотенко ЛВ, Храмов МВ. Простая жидкая питательная среда для молекулярно-генетических исследований *Francisella tularensis*. Проблемы особо опасных инфекций. 2009;4(102):66-67.
7. Мокриевич АН, Тимофеев ВС, Кудрявцева ТЮ, Уланова ГИ, Карбышева СБ, Миронова РИ, и др. Выделение среднеазиатского подвида туляремийного микроба на территории Алтайского края. Проблемы особо опасных инфекций. 2013;1:66-69.
8. Rodionova IV. Differentiation of geographic races of *Francisella tularensis* on the basis of citrulline ureidase activity. Lab Delo. 1970;1:42-3. (In Russian).
9. Бахтеева ИВ, Евсеева ВВ, Титарева ГМ, Миронова РИ, Рождественский ЕН, Базарова ГХ, и др. Использование технологии MELT-MAMA ПЦР для дифференциации подвидов туляремийного и чумного микробов, циркулирующих на территории горного Алтая. Клиническая лабораторная диагностика. 2023;68(8):496-505. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-8-496-505
10. Timofeev V, Bakhteeva I, Mokrievich A, Vakhrameeva G, Gritskova E, Anisimov Y, et al. The First Finding of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* in Krasnoyarsk Territory, Siberia, and an Update of the Subspecies Genetic Diversity. Bacteria. 2022;1:242-250. DOI: 10.3390/bacteria1040018
6. Lapin AA, Pavlov VM, Mokrievich AN, Domotenko LV, Khramov MV. Simple liquid nutrient medium for molecular genetic investigations of *Francisella tularensis*. Problemy osobo opasnykh infektsii (Problems of Particularly Dangerous Infections). 2009;4(102):66-67. (In Russian).
7. Mokrievich AN, Timofeev VS, Kudryavtseva TYu, Ulanova GI, Karbysheva SB, Mironova RI, et al. Isolation of central asian subspecies of tularemia agent in the Altai territory. Problemy osobo opasnykh infektsii (Problems of Particularly Dangerous Infections). 2013;1:66-69. (In Russian).
8. Rodionova IV. Differentiation of geographic races of *Francisella tularensis* on the basis of citrulline ureidase activity. Lab Delo. 1970;1:42-3. (In Russian).
9. Bakhteeva IV, Evseeva VV, Titareva GM, Mironova RI, Rozhdestvensky EN, Bazarova GH, et al. The use of MELT-MAMA PCR technology to differentiate the subspecies of tularemia and plague microbes circulating in the territory of the Altai mountains. Russian Clinical Laboratory Diagnostics (Klinicheskaya laboratornaya diagnostika). 2023;68(8):496-505. DOI: 10.51620/0869-2084-2023-68-8-496-505 (In Russian).
10. Timofeev V, Bakhteeva I, Mokrievich A, Vakhrameeva G, Gritskova E, Anisimov Y, et al. The First Finding of *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* in Krasnoyarsk Territory, Siberia, and an Update of the Subspecies Genetic Diversity. Bacteria. 2022;1:242-250. DOI: 10.3390/bacteria1040018

References

1. Bakhteeva IV, Kravchenko TB, Ryabko AK, Titareva GM, Lev IO, Mokrievich AN, et al. Features of beta-lactamase activity in *Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica*. Russian Journal of Infection and Immunity. 2018;1:33-42. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-1-33-42 (In Russian).
2. Bondarenko EI, Shchuchina LD, Shvalov AN, Shchuchinov LV. Tsirkulyatsiya vozбудitelei tulyaremii sredi kleshchei v prirodnykh ochagakh Respubliki Altai. Sbornik trudov X yubileinoi mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Tom 2. Molekulyarnaya diagnostika. 2021;2:16-18. (In Russian).
3. Ivanov LI, Bondarenko EI, Gulyako LF. Molekulyarnaya diagnostika i epidemiologiya prirodno-ochagovykh i parazitarnykh infektsii. Sbornik trudov X yubileinoi mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii. Tom 2. Molekulyarnaya diagnostika. 2021;2:7-8. (In Russian).
4. Kudryavtseva TYu, Mokrievich AN. Tularemia in the world. Russian Journal of Infection and Immunity. 2021;2:249-264. DOI: 10.15789/2220-7619-TTW-1380 (In Russian).
5. Kulikalova ES, Mazepa AV, Kholin AV, Syngееva AK, Polkovnikov ES, Shestakov VA, et al. Present-Day Epidemiological-Epizootological Peculiarities of Natural Tularemia Foci in Altai. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019;18(3):25-33. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-25-33 (In Russian).

Информация о соавторах:

Рождественский Евгений Николаевич, директор ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора, врач-бактериолог высшей квалификационной категории

Полковников Евгений Сергеевич, зоолог высшей квалификационной категории зоологической лаборатории ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора

Бжитских Екатерина Евгеньевна, врач-бактериолог бактериологической лаборатории ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора

Красавина Наталья Юрьевна, лаборант бактериологической лаборатории ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора

Киреев Александр Александрович, медицинский лабораторный техник бактериологической лаборатории ФКУЗ «Алтайская противочумная станция» Роспотребнадзора

Information about co-authors:

Evgeny N. Rozhdestvensky, director Altai Anti-Plague Station of Rospotrebnadzor, bacteriologist of the highest qualification category

Evgeny S. Polkovnikov, zoologist of the highest qualification category of the zoological laboratory, Altai Anti-Plague Station of Rospotrebnadzor

Ekaterina E. Bzhitskikh, bacteriologist of the bacteriological laboratory, Altai Anti-Plague Station of Rospotrebnadzor

Natalya Yu. Krasavina, laboratory assistant of the bacteriological laboratory, Altai Anti-Plague Station of Rospotrebnadzor

Alexander A. Kireev, medical laboratory technician of the bacteriological laboratory, Altai Anti-Plague Station of Rospotrebnadzor