

DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-37-47

УДК 616.98:579.841.95(470)

Т.Ю. Кудрявцева¹, В.П. Попов², А.Н. Мокриевич¹, Е.С. Куликалова³, А.В. Холин³, А.В. Мазепа³,
М.А. Борзенко³, Н.Л. Пичурина⁴, Н.В. Павлович⁴, А.К. Носков⁴, Д.В. Транквилевский⁵, М.В. Храмов¹,
И.А. Дятлов¹

Множественная лекарственная устойчивость клеток *F. tularensis* subsp. *holarctica*, анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по туляремии на территории Российской Федерации в 2022 г. и прогноз на 2023 г.

¹ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», р.п. Оболensk, Российская Федерация; ²ФКУЗ «Противочумный центр», Москва, Российская Федерация; ³ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока», Иркутск, Российская Федерация; ⁴ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону, Российская Федерация; ⁵ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии», Москва, Российская Федерация

В обзоре кратко изложена информация о врожденной способности клеток возбудителя туляремии *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* сопротивляться противомикробным препаратам с помощью разнообразных механизмов, приводящей к его мультирезистентности. Всего, с учетом новых территорий, в 2022 г. в Российской Федерации зарегистрировано 120 случаев инфицирования человека возбудителем туляремии. Эпизоотические проявления инфекции различной степени интенсивности выявлены в 58 субъектах РФ. На этом фоне спорадические случаи заболевания людей туляремией зарегистрированы в 18 регионах страны. Вспышка туляремии произошла в Ставропольском крае, заболевание легкой и средней степени тяжести обнаружили у 76 человек. Продолжается повышенная заболеваемость туляремией на территории Республики Карелия с тяжелыми случаями болезни при отсутствии иммунопрофилактики этой инфекции в регионе. Всего выделена 61 культура возбудителя туляремии *F. tularensis* subsp. *holarctica*, из которых 20 эритромицин-устойчивых штаммов изолировано на территории Ставропольского края. Кроме этого, выделено 8 культур *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* из пробы ила и клещей *Dermacentor silvarum* и *Haemaphysalis concinna*, отловленных в Республике Алтай. На территории Российской Федерации в 2022 г. вакцинировано и ревакцинировано против туляремии 930999 человек. На основании анализа данных, полученных в 2022 г., наиболее вероятны в 2023 г. эпидемические осложнения в виде спорадических случаев заболевания среди невакцинированного населения на территориях: Центрального федерального округа – во Владимирской, Рязанской и Смоленской областях; Северо-Западного федерального округа – в Архангельской области и Республике Карелия; Южного федерального округа – в Волгоградской и Ростовской областях; на территории Северо-Кавказского федерального округа будет оставаться сложной ситуация в Ставропольском крае; в Приволжском федеральном округе – на территориях Саратовской области, а также в Кировской области и Республике Мордовия; Уральского федерального округа – в Ханты-Мансийском и Ямало-Ненецком автономных округах; Сибирского федерального округа – на территориях отдельных районов Омской, Кемеровской, Томской, Новосибирской, Иркутской областей, Алтайского, Красноярского краев; в Дальневосточном федеральном округе эпизоотическая активность природных очагов туляремии наиболее интенсивная на территории Приморского края.

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

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

Для цитирования: Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н., Куликалова Е.С., Холин А.В., Мазепа А.В., Борзенко М.А., Пичурина Н.Л., Павлович Н.В., Носков А.К., Транквилевский Д.В., Храмов М.В., Дятлов И.А. Множественная лекарственная устойчивость клеток *F. tularensis* subsp. *holarctica*, анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по туляремии на территории Российской Федерации в 2022 г. и прогноз на 2023 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2023; 1:37–47. DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-37-47

Поступила 14.03.2023. Отправлена на доработку 16.03.2023. Принята к публ. 17.03.2023.

T.Yu. Kudryavtseva¹, V.P. Popov², A.N. Mokrievich¹, E.S. Kulikalova³, A.V. Kholin³, A.V. Mazepa³,
M.A. Borzenko³, N.L. Pichurina⁴, N.V. Pavlovich⁴, A.K. Noskov⁴, D.V. Trankvilevsky⁵,
M.V. Khramov¹, I.A. Dyatlov¹

Multidrug Resistance of *F. tularensis* subsp. *holarctica*, Epizootiological and Epidemiological Analysis of the Situation on Tularemia in the Russian Federation in 2022 and Forecast for 2023

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

²Plague Control Center, Moscow, Russian Federation;

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

⁴Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation;

⁵Federal Center of Hygiene and Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Abstract. The review provides concise information on the innate ability of cells of the tularemia pathogen, *Francisella tularensis* subsp. *Holarctica*, to resist antimicrobials through a variety of mechanisms, leading to its multi-resistance. In total, taking into account new territories, 120 cases of human infection were registered in the Russian Federation in 2022. Epizootic manifestations of the infection of varying degrees of intensity were detected in 58 constituent entities.

Against this background, sporadic cases of tularemia in humans were reported in 18 regions of the country. An outbreak of tularemia occurred in the Stavropol Territory; the disease of mild and moderate severity was found in 76 people. The increased incidence of tularemia persists in the Republic of Karelia with severe cases of the disease in the absence of immunoprophylaxis of this infection in the region. A total of 61 cultures of the tularemia pathogen *F. tularensis* subsp. *holarctica*, out of which 20 erythromycin-resistant strains were isolated in the Stavropol Territory. In addition, 8 cultures of *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* from a silt sample and mites *Dermacentor silvarum* and *Haemaphysalis concinna* caught in the Republic of Altai were isolated. On the territory of the Russian Federation in 2022, 930 999 people were vaccinated and revaccinated against tularemia. Based on the analysis of the data obtained in 2022, epidemic complications in the form of sporadic cases of the disease among the unvaccinated population are most likely to occur in the territories of the Central Federal District – in the Vladimir, Ryazan and Smolensk Regions; Northwestern Federal District – in the Arkhangelsk Region and the Republic of Karelia; Southern Federal District – in the Volgograd and Rostov Regions. The situation in the North Caucasian Federal District will remain tense in the Stavropol Territory; in the Volga Federal District – in the territories of the Saratov Region, as well as in the Kirov Region and the Republic of Mordovia; Ural Federal District – in Khanty-Mansi and Yamalo-Nenets Autonomous Districts; Siberian Federal District – in certain territories of Omsk, Kemerovo, Tomsk, Novosibirsk, Irkutsk Regions, Altai, Krasnoyarsk Territories; in the Far Eastern Federal District, the most intense epizootic activity of natural tularemia foci is in Primorsky Krai.

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

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

Funding: The study was carried out within the framework of the sectoral program of the Rospotrebnadzor and the efforts of the Reference Center of the FBSI SRC AMB to monitor tularemia.

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

Citation: Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kulikalova E.S., Kholin A.V., Mazepa A.V., Borzenko M.A., Pichurina N.L., Pavlovich N.V., Noskov A.K., Trankvilevsky D.V., Khramov M.V., Dyatlov I.A. Multidrug Resistance of *F. tularensis* subsp. *holarctica*, Epizootiological and Epidemiological Analysis of the Situation on Tularemia in the Russian Federation in 2022 and Forecast for 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 1:37–47. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2023-1-37-47

Received 14.03.2023. Revised 16.03.2023. Accepted 17.03.2023.

Kudryavtseva T.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0707-2376>
 Popov V.P., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4476-7831>
 Mokrievich A.N., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3675-8780>
 Kulikalova E.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7034-5125>
 Kholin A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9344-3542>
 Mazepa A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0843-4757>
 Borzenko M.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-6201>

Pichurina N.L., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1876-5397>
 Pavlovich N.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8287-4294>
 Noskov A.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>
 Trankvilevsky D.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4896-9369>
 Khramov M.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1816-0462>
 Dyatlov I.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1078-4585>

На территории Европы, Азии и, соответственно, Российской Федерации распространены в основном штаммы голарктического подвида возбудителя туляремии – *Francisella tularensis* subsp. *holarctica*, – которые имеют природную устойчивость ко многим видам противомикробных препаратов. Напомним, этот подвид имеет врожденную устойчивость к пенициллинам, полимиксидам, цефалоспоридам, линкозамидам (клиндамицину), ко-тримоксазолу (сульфометоксазолу триметоприму). К макролидам, карбопенемам, монобактамам (азтреонеми) наблюдается штамм-зависимая устойчивость изолятов голарктического подвида.

Штаммы вирулентных для человека и животных подвидов *F. tularensis* отличаются от многих грам-отрицательных микроорганизмов тем, что не содержат плазмид [1]. Множественная природная устойчивость к различным токсическим веществам в клетках возбудителя туляремии обусловлена не приобретением плазмид, а является результатом мутаций, которые произошли в генах, кодирующих регуляторы, мишени и переносчики лекарственных средств, а также определена наличием ферментов, модифицирующих противомикробные препараты [2]. По-видимому, широкое распространение возбудителя туляремии *F. tularensis* subsp. *holarctica* в окружающей среде, в различных биосистемах привело к значительно более высокой способности сопротивляться противомик-

робным препаратам и отбору разнообразных, наиболее эффективных и универсальных механизмов.

Наиболее распространенными бактериальными механизмами, вовлеченными в резистентность возбудителя туляремии, являются снижение проницаемости наружной мембраны и естественная и индуцированная активность эффлюксных насосов, посредством которых осуществляется выкачивание молекул антибиотиков всех классов и детергентов из цитоплазмы, как через внутреннюю, так и внешнюю мембрану [2–4].

Природная устойчивость возбудителя туляремии к бета-лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспоридам, карбопенемам, монобактамам) обусловлена изменением проницаемости внешней мембраны, взаимодействием с пенициллин-связывающими белками и ферментативным разложением лекарственного средства тремя сериновыми бета-лактамазами класса А [5–8].

Устойчивость к полимиксидам связывают с уникальным строением эндотоксина возбудителя туляремии, а именно с отсутствием одной или двух анионных фосфатных групп в структуре липида А и модификацией 1'-фосфата, если он присутствует, путем связывания с галактозамином, что приводит к уменьшению отрицательного поверхностного заряда и отталкиванию катионных противомикробных препаратов [9–11].

Механизмом устойчивости к эритромицину является модификация гена *rml* 23S рибосомальной РНК. Введение нуклеотидной замены в положении 2059 этого гена сделало чувствительные к эритромицину штаммы *F. tularensis* устойчивыми. Эта мутация оказалась генетической основой биоварной, фенотипической и таксономической дифференциации *F. tularensis* subsp. *holarctica* биовара II или основной филогенетической группы B.12 [12].

Возбудитель туляремии, *F. tularensis*, проявляет значительную чувствительность только к трем основным классам антибиотиков (тетрациклинам, аминогликозидам и фторхинолонам). Однако о неэффективности лечения этими классами антибиотиков сообщалось в 25 % случаев туляремии [13–15].

Частичная устойчивость к антибиотикам, которые используются для лечения туляремии, обусловлена разными причинами. В случае фторхинолонов – это индуцированные антибиотиком мутации в бактериальных гиразах и топоизомеразах (мишенях лекарственного средства), которые придают повышенную устойчивость патогену [16–19].

Тетрациклин оказывает лишь бактериостатическое действие на *F. tularensis*, и лечение туляремии этим антибиотиком может привести к рецидивам, особенно если оно не будет проводиться в течение как минимум 14 дней [13, 20, 21].

Гентамицин не способен проникать через мембрану, поэтому внутриклеточная локализация возбудителя в организме человека или животного – это защита от данного лекарственного средства, но любые внеклеточные, нефагоцитированные бактерии будут уничтожены гентамицином [22, 23].

Поскольку *F. tularensis* является факультативной внутриклеточной бактерией, любой предлагаемый антибиотик предпочтительно должен обладать внутриклеточной активностью. Способностью концентрироваться внутри макрофагов примерно в 1000 раз выше концентрации в сыворотке крови хозяина обладают азитромицин и рифампицин, вследствие чего бактерии возбудителя туляремии могут быть убиты во внутриклеточном состоянии этими антибиотиками, особенно в сочетании с другими антибиотиками, например с ципрофлоксацином [24, 25].

В Российской Федерации с 2000 по 2022 год зарегистрирован 3641 случай туляремии в 67 субъектах, в 2022 г. – 120 случаев в 18 субъектах РФ семи федеральных округов (рис. 1).

С 2000 г. 58,8 % от всех заболевших туляремией зарегистрировано в Центральном и Уральском федеральных округах (рис. 1). При этом в 53,4 % от всех случаев заражения происходили в основном трансмиссивным путем в летние периоды 2005 и 2013 гг. В 2013 г. в Ханты-Мансийском автономном

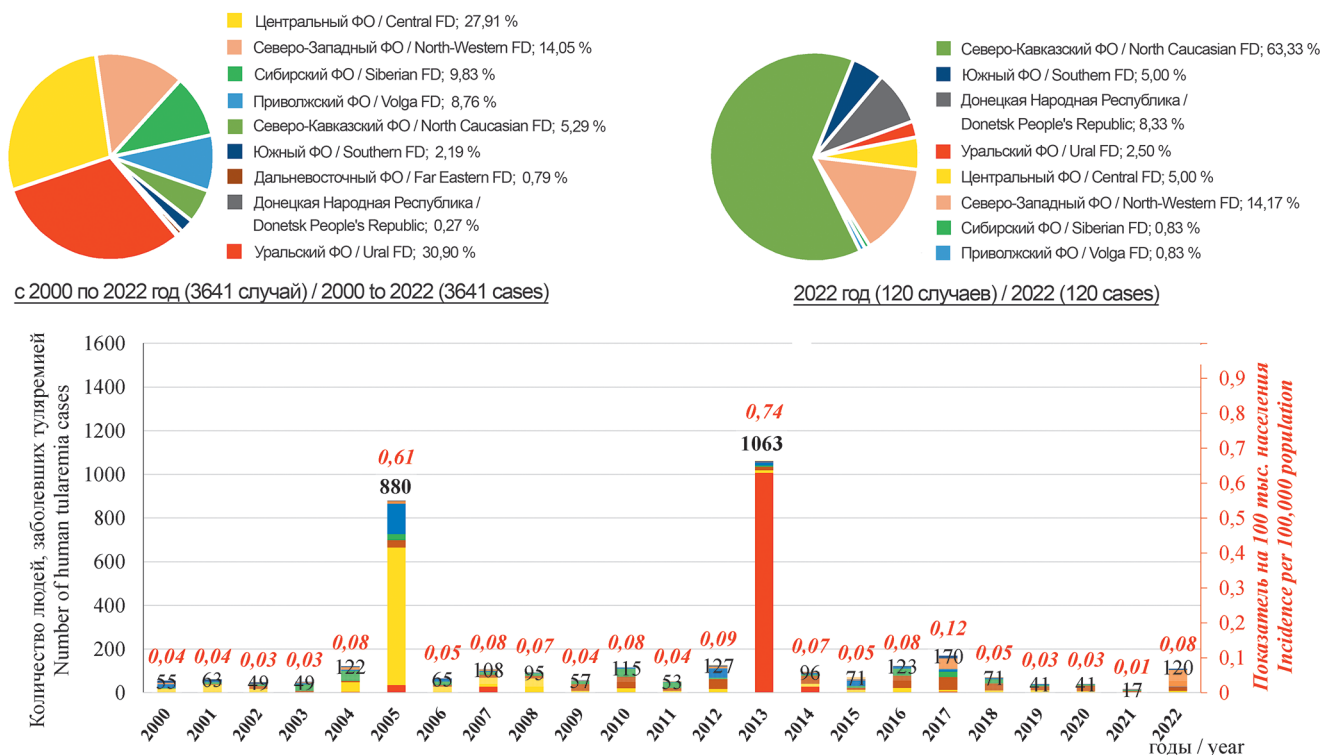


Рис. 1. Число случаев туляремии с 2000 по 2022 год на территориях Российской Федерации (информация по Донецкой Народной Республике – за 2022 г., данные формы государственной статистической отчетности № 2 «Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости», в том числе по Республике Крым – с 2014 г.). По основной оси ординат приведено число случаев заболеваний, по вспомогательной оси ординат – относительные значения заболеваемости (курсив)

Fig. 1. The number of tularemia cases in the territories of the Russian Federation over the period of 2000-2022 (evidence on the Donetsk People's Republic – for 2022, data from the state statistical reporting form No. 2 "Information on infectious and parasitic morbidity", including for the Republic of Crimea – since 2014). The main y-axis shows the number of cases of the disease, the secondary y-axis shows the relative incidence rates per 100 thousand of the population (in italics)

округе – Югре (ХМАО) зарегистрировано 1005 случаев (63,90 на 100 тыс. населения), в 2005 г. – 880 (0,61 на 100 тыс. населения), в том числе в Московской области – 402 случая (включая больных из Москвы), Рязанской – 135, Владимирской – 40, Воронежской – 35.

В 2022 г. в Российской Федерации вакцинировано и ревакцинировано против туляремии 930999 человек (в 2021 г. – 914158 человек, в 2020 г. – 856056, максимальное количество вакцинированных и ревакцинированных – в 2000 г. – 2212673 человека). В недостаточном объеме осуществляли вакцинацию и ревакцинацию в 2022 г. в Красноярском крае, Кировской, Кемеровской и Томской областях, не проводили – в Республике Карелия.

В летне-осенний период 2022 г. на большинстве территорий России сложились благоприятные погодные условия, произошло увеличение численности мелких млекопитающих в природных местах обитания. На отдельных территориях и станциях во второй половине 2022 г. зарегистрированы максимальные показатели численности мелких млекопитающих за последние 10 лет, которые превышали 15 % попаданий на 100 ловушко-суток, в том числе: в открытых луго-полевых станциях на 10 территориях – в Ставропольском и Камчатском краях, в Брянской, Архангельской, Ростовской, Пензенской, Саратовской и Кемеровской областях, Кабардино-Балкарской Республике и Еврейской автономной области (в 2021 г. – на 3 территориях); в лесокустарниковых станциях на 7 территориях – в Брянской, Архангельской и Кемеровской областях, Республике Башкортостан, Кабардино-Балкарской, Удмуртской и Чувашской республиках (в 2021 г. – на 2 территориях); в околородных станциях на 7 территориях – в Брянской, Архангельской, Пензенской, Кемеровской и Томской областях, Кабардино-Балкарской Республике и Республике Башкортостан (в 2021 г. – на 1 территории).

С целью выяснения состояния природных очагов туляремии – полигостальной и поливекторной инфекционной болезни – пробы зоолого-энтмологического материала исследовали при помощи бактериологических, иммунологических и молекулярно-биологических методов.

Лабораторные исследования зоолого-энтмологического материала не проводили только в трех субъектах Российской Федерации: в Ненецком автономном округе и в республиках Дагестан и Ингушетия. Не исследовали зоолого-энтмологический материал от млекопитающих только в Карачаево-Черкесской Республике; от иксодовых клещей – на 16 территориях их распространения; из погадок хищных птиц – на 23 территориях; из воды и ила открытых водоемов – на 20 территориях.

Остальной зоолого-энтмологический материал ежегодно исследовали менее чем в половине субъектов Российской Федерации. В 2022 г. подснежные гнезда мелких млекопитающих исследовали только

на 40 территориях, пробы соломы – на 23, помет хищных млекопитающих – на 18, помет грызунов – на 11, комаров – на 35, слепней – на 35, блох – на 12, мошек – на 11, гамазовых клещей – на 8, мокрецов – на 2 территориях, аргасовых клещей исследовали только в Краснодарском крае.

Анализ результатов зоолого-энтмологического и эпизоотологического мониторинга, представленных в соответствии с формой отраслевой статистической отчетности № 29-2, показал, что за обзорный период эпизоотические проявления туляремийной инфекции различной степени интенсивности имели место в 58 субъектах РФ (в 2021 г. – в 54).

Инфицированные пробы от мелких млекопитающих (рис. 2) выявлены в 45 субъектах РФ (в 2021 г. – в 43). Отрицательные результаты лабораторных исследований получены на 30 территориях: Москва, Белгородская, Ивановская, Московская, Ярославская, Астраханская, Самарская, Саратовская, Ульяновская, Курганская, Свердловская, Челябинская, Амурская, Магаданская и Сахалинская области, республики Калмыкия, Северная Осетия – Алания, Башкортостан, Марий Эл, Алтай, Тыва, Хакасия, Бурятия и Саха (Якутия), Кабардино-Балкарская, Чеченская и Чувашская республики, Забайкальский край, Еврейская автономная область, Чукотский АО.

Инфицированные иксодовые клещи обнаружены в 16 субъектах РФ (в 2021 г. – в 17), в 6 федеральных округах (кроме Уральского и Дальневосточного). При исследовании более 20 тыс. проб от иксодовых клещей 22 видов выявлено 339 инфицированных, что составляет 1,7 % (в 2021 г. – 1,0 %). Видовой состав исследованных и инфицированных иксодовых клещей был разнообразным (рис. 3).

Из 35 территорий, на которых исследовали комаров (в 2021 г. – 28), на 5 территориях выявлены положительные пробы (в 2021 г. – на 3): в Воронежской (р. *Anopheles*), Архангельской (р. *Aedes*), Волгоградской (р. *Aedes* и *Culex*) и Новосибирской (р. *Aedes*) областях, Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО) (р. *Ochlerotatus*).

При исследовании слепней положительные результаты получены на 5 территориях (в 2021 г. – на 3): в Архангельской (р. *Tabanus*, *Chrysops*, *Haematopota*, *Hybomitra*), Саратовской (р. *Tabanus*), Самарской (р. *Tabanus*) и Томской (р. *Haematopota*) областях, ЯНАО (р. *Hybomitra*).

Мошек исследовали на 11 территориях (в 2021 г. – на 5), при этом инфицированные пробы выявили в Республике Татарстан и ЯНАО.

Блох исследовали на 12 территориях. За последние три года получены отрицательные результаты.

Положительные результаты получены при исследовании проб: погадок хищных птиц на 27 территориях (в 2021 г. – на 23): в г. Санкт-Петербурге, Красноярском, Приморском и Ставропольском краях, Вологодской, Воронежской, Иркутской, Калужской, Липецкой, Московской, Нижегородской, Новосибирской, Омской, Орловской, Пензенской,

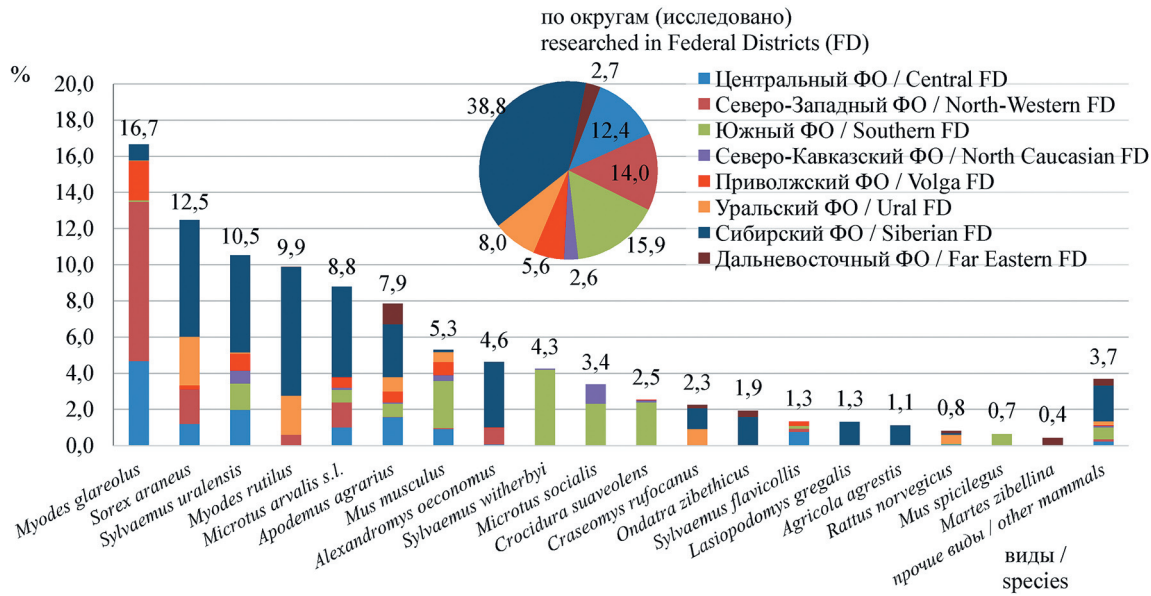


Рис. 2. Структура инфицированных возбудителем туляремии проб от различных видов млекопитающих в Российской Федерации в 2022 г. Прочие 23 вида: восточная полевка, равнозубая бурозубка, кустарниковая полевка, серый хомячок, американская норка, восточноазиатская мышь, обыкновенная кутора, азиатский бурундук, обыкновенная лисица, средняя бурозубка, белозубка сибирская, малая бурозубка, водяная полевка, обыкновенный хомяк, мышь-малютка, алтайская мышовка, европейский крот, белобрюхая белозубка, крошечная бурозубка (Черского), плоскочерепная (бурая) бурозубка, лесная мышовка, крысовидный хомячок, алтайский крот

Fig. 2. Structure of tularemia-infected samples from various mammalian species in the Russian Federation in 2022. Other 23 species: *Alexandromys fortis*, *Sorex isodon*, *Microtus majori*, *Cricetulus migratorius*, *Neovison vison*, *Apodemus peninsulae*, *Neomys fodiens*, *Eutamias sibiricus*, *Vulpes vulpes*, *Sorex caecutiens*, *Crocidura sibirica*, *Sorex minutus*, *Arvicola amphibius*, *Cricetus cricetus*, *Micromys minutus*, *Sicista napaea*, *Talpa europaea*, *Crocidura leucodon*, *Sorex minutissimus*, *Sorex roboratus*, *Sicista betulina*, *Tscherskia triton*, *Talpa altaica*

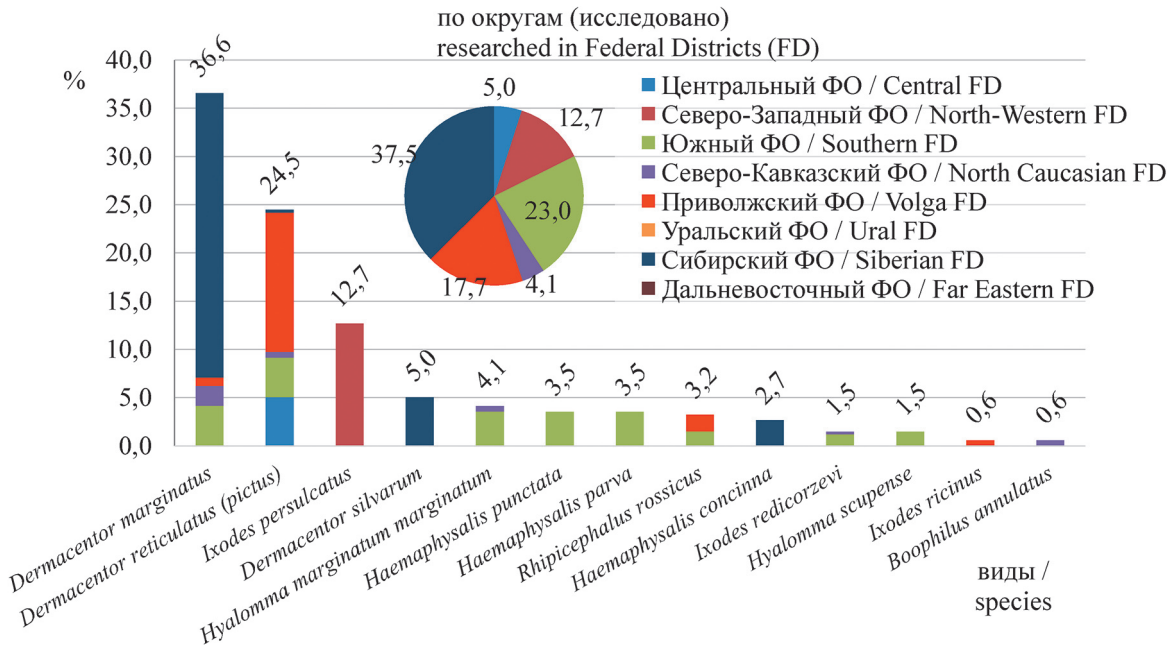


Рис. 3. Структура инфицированных возбудителем туляремии проб иксодовых клещей в Российской Федерации в 2022 г.

Fig. 3. Structure of ixodid tick samples infected with tularemia in the Russian Federation in 2022

Ростовской, Рязанской, Саратовской, Смоленской, Томской и Ярославской областях, республиках Крым, Мордовия, Саха (Якутия), Татарстан и Хакасия, Чувашской Республике; помета хищных млекопитающих на 7 территориях (в 2021 г. – на 7): в Саратовской, Рязанской, Ленинградской, Смоленской и Волгоградской областях, Республике Хакасия

и Камчатском крае; помета грызунов на 4 территориях (в 2021 г. – на 3): в Ленинградской и Томской областях, Республике Татарстан и Камчатском крае; воды и ила из открытых водоемов на 14 территориях (в 2021 г. – на 6): в Санкт-Петербурге и Алтайском крае, Архангельской, Вологодской, Ивановской, Ленинградской, Московской, Новосибирской,

Омской и Орловской областях, республиках Алтай, Мордовия и Татарстан, ЯНАО; гнезд грызунов на 13 территориях (в 2021 г. – на 10): в Алтайском и Красноярском краях, Санкт-Петербурге, Республике Татарстан, Архангельской, Ленинградской, Новосибирской, Омской, Ростовской, Рязанской, Самарской, Смоленской и Ульяновской областях; сена и соломы на 4 территориях (в 2021 г. – на 3): в Орловской и Нижегородской областях, Красноярском крае и Республике Мордовия; прочих объектов на 5 территориях (в 2021 г. – на 3): в Санкт-Петербурге, Новосибирской, Архангельской и Орловской областях, Республике Татарстан.

В течение 2022 г. выделена 61 культура *F. tularensis* subsp. *holarctica*. В Ивановской области из воды р. Вязьмы выделено 2 эритромицин-чувствительных штамма. В Московской области из проб воды выделено 7 эритромицин-чувствительных и 1 эритромицин-устойчивый штамм. В Вологодской области также из проб воды выделено четыре эритромицин-чувствительных культуры *F. tularensis* subsp. *holarctica* биовар I *EryS*. Из проб воды проточных водоемов Санкт-Петербурга (Колпинский, Московский, Фрунзенский районы) выделено 10 культур возбудителя туляремии, а также 4 культуры – от трупов обыкновенных и рыжих полевых, подобранных в Московском и Пушкинском районах города. Изолированы 2 культуры возбудителя в Республике Крым при исследовании материала от степных мышей (*Sylvaemus witherbyi*), отловленных в Джанкойском и Нижнегорском районах Керченского полуострова. В 2022 г. при исследовании проб полевого материала, полученного на территории Новоазовского района Донецкой Народной Республики (ДНР) и переданного во ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», выделены 4 эритромицин-устойчивых культуры *F. tularensis* subsp. *holarctica* от домовых мышей, белозубки и лесной мыши. При исследовании материала от отловленных в Ростовской области мелких млекопитающих и собранных трупов мелких млекопитающих изолировано 7 эритромицин-устойчивых культур возбудителя туляремии, в том числе: от мыши курганчиковой – 1, домовой мыши – 1, серой полевки – 2, павших домовых мышей – 2, малой белозубки – 1. Специалистами Ростовского-на-Дону противочумного института проведено сравнение геномов штаммов, выделенных от мелких млекопитающих в ДНР и Ростовской области. Установлено, что на территории Ростовской области циркулируют как общие, так и генетически отличающиеся от «донецких» штаммы. В Ставропольском крае в ноябре 2022 г. при исследовании проб от мелких млекопитающих и эктопаразитов, очесанных с отловленных млекопитающих, воды родниковых каптажей и воды открытых водоемов выявлена ДНК туляремийного микроба. Изолировано 20 культур возбудителя туляремии (*F. tularensis* subsp. *holarctica* биовар II *EryR* [эритромицин резистентный]), в том числе от мле-

копитающих – 18 (от зайцев – 2, полевки обыкновенной – 7 [отловленные и павшие], белозубки малой – 6, белозубки белобрюхой – 1, малой лесной мыши – 2), из воды каптажа – 1, из мазка с миндалин больного человека – 1.

Выделено также 8 культур *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* из пробы ила и клещей *Dermacentor silvarum*, *Haemaphysalis concinna*, отловленных на территории Республики Алтай.

К территории России в 2022 г. добавились земли Донецкой и Луганской (ЛНР) народных республик, Херсонской и Запорожской областей. Это свыше 100 тыс. кв. км и 8 млн человек населения. На территории Украины, еще в составе СССР, был зафиксирован 51 природный очаг туляремии, из них наиболее активные – в Волынской, Ровенской, Полтавской, Черниговской и Сумской областях [26]. Вакцинация против туляремии прекратилась в стране в 1991 г. с распадом Советского Союза. При этом в 2014 г. кабинет министров Украины своим решением ликвидировал Государственную санитарно-эпидемиологическую службу. В 2016 г. были упразднены санитарные нормы, которые действовали на ее территории с советских времен (их действие прекратилось с 1 января 2017 г.). В последние годы иммунопрофилактика проводилась только гражданским лицам, а также военным, находящимся в эпидемически неблагоприятных районах ДНР и ЛНР [27].

В 2022 г. в ДНР и ЛНР, Херсонской и Запорожской областях остались необработанные поля зерновых и масличных культур, разрушены хранилища продуктов, пекарни и магазины, что могло способствовать росту численности грызунов. Во время сезонных миграций мышевидных грызунов (в дома, блиндажи, траншеи) у людей на этих территориях возрастает вероятность инфицироваться зоонозными инфекциями.

По информации Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора Государственной санитарно-эпидемиологической службы министерства здравоохранения ДНР, в 2022 г. в республике зарегистрировано 10 случаев туляремии – у жителей Амвросиевского района, г. Донецка, работающих взрослых жителей сел Порохня, Кузнецы, Розы Люксембург Новоазовского района ДНР. Нет данных по заболеваемости туляремией, сведений об изменении численности грызунов и насекомых за обзорный период и исследований зоолого-энтомологического материала на туляремию на территориях ЛНР, а также Херсонской и Запорожской областей.

По информации Новоазовской центральной районной больницы составлены списки подлежащих вакцинации 693 человек, проживающих как на вновь выявленных энзоотических территориях, так и на ранее зарегистрированных.

Центральный федеральный округ (ЦФО). В 2022 г. зарегистрировано 6 случаев туляремии на территории ЦФО: по 1 больному в Калужской и

Ивановской областях и по 2 случая во Владимирской и Московской областях (в 2021 г. – 2 случая).

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 10,1 % попаданий на 100 ловушко-суток (в 2021 г. – 7,5 %).

Во Владимирской области серологическими методами исследованы мелкие млекопитающие, получены 26,1 % положительных проб, добытых в г. Гусь-Хрустальный, Камешковском и Собинском районах. Положительные результаты получены от рыжих полевок, обыкновенных бурозубок, серой крысы, лесных и полевых мышей.

Эпизоотии туляремии выявлены в Кораблинском, Пронском, Рязанском, Спасском, Старожиловском, Шиловском, Чучковском районах Рязанской области. Самый высокий показатель инфицированности мелких млекопитающих туляремией отмечен в Спасском районе (33,8 %). Наиболее высокий процент инфицирования выявлен у обыкновенной бурозубки (46,4 %). Из объектов внешней среды антиген к туляремии выявлен в погадках. Из 27 исследованных погадок хищных птиц, собранных в Пронском, Рыбновском, Старожиловском районах, в г. Рязани, получено 10 положительных результатов.

В Смоленской области эпизоотии туляремии обнаружены в Духовщинском, Ермицком, Кардымовском, Смоленском, Шумячском и Ярцевском районах. Также были получены положительные результаты от погадок хищных птиц, гнезд и помета грызунов из Руднянского и Смоленского районов.

Традиционно недостаточный уровень иммунопрофилактики туляремии у москвичей, выезжающих на выходные дни и в отпускное время в другие регионы России на отдых, на природу и на дачи.

Наиболее неблагоприятная ситуация по туляремии прогнозируется в 2023 г. на территориях Владимирской, Рязанской и Смоленской областей.

Северо-Западный федеральный округ (СЗФО). В 2022 г. на территории СЗФО зарегистрировано 17 больных туляремией (в 2021 г. – 6). В Республике Карелия заболели 9 человек, 4 – в Архангельской области и по 1 заболевшему в Вологодской и Мурманской областях, Республике Коми и Санкт-Петербурге.

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 7,2 % попаданий на 100 ловушко-суток (в 2021 г. – 6,8 %).

Неблагоприятная эпидемическая обстановка по туляремии в Республике Карелия продолжается с 2016 г. На ее территории в 2022 г. туляремией заболели 9 человек. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в Республике Карелия превышает в последние годы показатель по Российской Федерации в десятки раз (таблица). Несмотря на высокий уровень заболеваемости в Карелии в течение последних 7 лет, первоначальный правильный диагноз «туляремия» в 2022 г. поставлен только двум из девяти заболевших туляремией. Двум пациентам 17 лет первоначально поставлены диагнозы «ОРВИ» и «паратонзиллярный абсцесс» (затем мезаденит, гастроэнтерит), в конечном итоге выяснилось, что дети болеют желудочно-кишечной формой туляремии тяжелой степени тяжести. Четырём пациентам пенсионного возраста диагностировали лимфаденит и отправили на консультацию к онкологам, а также были поставлены диагнозы «пневмония» и «дерматит».

Ни в 2020, ни в 2021, ни в 2022 гг. в Республике Карелия не вакцинировано ни одного человека. Сравнение динамики заболеваемости в республике показало, что в последние годы повышение числа инфицированных людей в соседней Финляндии через некоторое время повторяется в Карелии, чего не было в предыдущие десятилетия, когда количество вакцинированных в Карелии составляло десятки тысяч [28]. Анализ заболеваемости туляремией в Республике Карелия с 1950 г. показал распространение инфекции на всю территорию субъекта Федерации, значительный рост случаев инфекции среди населения и сильное сокращение количества вакцинированных в последние годы, однако автор статьи не делает вывода о необходимости существенного расширения контингента населения для иммунизации вакциной против туляремии на всех территориях республики, в том числе детей и пенсионеров, занимающихся садоводством [28].

В СЗФО заметный уровень иммунопрофилактики туляремии только в Вологодской области (вакцинировано – 1037, ревакцинировано – 6813 человек),

Данные по заболеваемости туляремией в Республике Карелия (2016–2022 гг.)
Data on the incidence of tularemia in the Republic of Karelia (2016–2022)

Год Year	Число случаев Number of cases	Показатель заболеваемости по Карелии Morbidity rate in Karelia	Показатель заболеваемости по РФ Morbidity rate in the Russian Federation	Количество вакцинированных Number of vaccinated people
2016	25	3,95	0,08	30
2017	40	6,34	0,11	30
2018	14	2,07	0,04	15
2019	9	1,44	0,03	865
2020	23	3,73	0,03	0
2021	4	0,65	0,01	0
2022	9	1,62	0,08	0
<i>Всего Total</i>	124	–	–	940

а также в Республике Коми и Ненецком АО. Снижен в три раза уровень вакцинации в Архангельской области, нулевой – в Республике Карелия и Мурманской области.

Наиболее неблагоприятная ситуация по туляремии прогнозируется в 2023 г. на территориях Архангельской области и Республики Карелия.

Южный федеральный округ (ЮФО). В 2022 г. на территории ЮФО зарегистрировано 7 больных туляремией (в 2021 г. – 2). По 2 заболевания туляремией зарегистрировано в Ростовской области и Республике Крым и 3 – в Краснодарском крае.

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 10,0 % попаданий на 100 ловушко-суток (в 2021 г. – 10,2 %).

Согласно данным Ростовского-на-Дону противочумного института, специалистами зоогруппы в ходе эпизоотологического мониторинга установлена высокая численность грызунов в Ростовской области: в Неклиновском районе (средняя численность мелких млекопитающих составила 52,5 % попадания), Родионово-Несветайском (43,5 %), Матвеево-Курганском (19,5 %) и Куйбышевском районе (23,3 %), что значительно превышает показатели 2021 г.

Наиболее неблагоприятная ситуация по туляремии прогнозируется в 2023 г. в Волгоградской и Ростовской областях.

Северо-Кавказский федеральный округ (СКФО). В 2022 г. на территории СКФО зарегистрировано 76 больных туляремией в Ставропольском крае (в 2021 г. – 1 больной).

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 16,2 % попадания на 100 ловушко-суток (в 2021 г. – 9,7 %).

В конце ноября 2022 г., по данным Минприроды Ставропольского края, в 6 районах был отмечен массовый падеж зайцев. Вспышка туляремии произошла в 2022 г. в Петровском городском округе Ставропольского края. Осложнение эпидемической ситуации связано с активизацией природного очага туляремии степного типа, произошедшей на фоне увеличения численности мелких млекопитающих в луго-полевых стациях и возникновения эпизоотии. Из-за неудовлетворительного состояния водозаборных сооружений произошло инфицирование воды водопроводной сети в одном из сел. Инфекция обнаружена в источниках питьевой воды «Ставрополькрайводоканала» в с. Сухая Буйвола Петровского городского округа. Там проведена дезинфекция источников и водопроводных сетей.

Заболевание легкой и средней степени тяжести получили 76 человек из 14 районов края и г. Ставрополя, из них 29 человек – дети до 17 лет. В целом по краю заражения людей происходили при употреблении сырой водопроводной воды из родниковых каптажей, при разделке зайцев, добытых на охоте в энзоотичных районах, при контакте с предметами, инфицированными выделениями грызунов,

при работе с зерносмесью и комбикормами, инфицированными выделениями грызунов, а также при укусе кровососущим членистоногим (клещом) – 1 случай.

Подобная вспышка происходила в 2017 г., когда заболели туляремией 49 человек, большая часть которых заразились в селах Донская Балка и Константиновское того же Петровского района Ставропольского края, в основном при употреблении питьевой водопроводной воды. Естественный вывод заключается в том, что инфраструктура водоснабжения района требует совершенствования и постоянного санитарно-гигиенического контроля.

В 2022 г. высокий уровень иммунопрофилактики туляремии на территории СКФО был исключительно в Ставропольском крае (вакцинировано – 5286, ревакцинировано – 27068 человек), что, однако, не исключило групповую вспышку туляремии, но, возможно, позволило избежать тяжелых случаев этого особо опасного заболевания.

Наиболее неблагоприятная ситуация по туляремии прогнозируется в 2023 г. в Ставропольском крае.

Приволжский федеральный округ (ПФО). В 2022 г. на территории ПФО зарегистрирован 1 больной туляремией в Кировской области (в 2021 г. – 2 больных в Самарской области).

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 17,3 % попаданий на 100 ловушко-суток (в 2020 г. – 13,8 %).

В ПФО значительные уровни иммунопрофилактики туляремии только в Саратовской (вакцинировано – 1783, ревакцинировано – 7442 человека) и Пензенской (вакцинировано – 811, ревакцинировано – 4664 человека) областях.

Эпидемические осложнения по туляремии в виде sporadических случаев заболевания среди невакцинированного населения наиболее вероятны в 2023 г. на территории Саратовской области, а также в Кировской области и Республике Мордовия, где, помимо высокой численности мелких млекопитающих, отмечена высокая инфицированность проб органов грызунов, насекомых и объектов внешней среды, выявленных на значительных территориях регионов, а также низкий объем профилактических мероприятий.

Уральский федеральный округ (УФО). В 2022 г. на территории УФО зарегистрировано 3 случая туляремии на территории ХМАО (в 2021 г. больных туляремией не зарегистрировано).

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 6,3 % попаданий на 100 ловушко-суток (в 2021 г. – 6,3 %).

На территории ХМАО уровень серопозитивных мелких млекопитающих в околородных биотопах колебался от 24,59 до 65,91 % в июне – сентябре с понижением в октябре до 8,11 %. Возбудитель и его антиген в пробах воды из открытых водоемов и в кровососущих двукрылых не выявлены. На Ямале

специфические антитела выявлены у 45,97 % мелких млекопитающих, антиген – у 15,32 % мелких млекопитающих, также антиген обнаружен в пробах воды (75,0 %) и у кровососущих двукрылых (53,85 %).

Таким образом, эпизоотическая активность природных очагов туляремии в 2022 г. была наиболее интенсивной на территориях ХМАО и ЯНАО.

Заметная вакцинопрофилактика туляремии проводится только в Тюменской области (вакцинировано – 10254, ревакцинировано – 31101 человек) и ХМАО (вакцинировано – 15328, ревакцинировано – 24093 человека).

Спорадические случаи заболевания среди невакцинированного населения наиболее вероятны в 2023 г. на территориях ХМАО и ЯНАО.

Сибирский федеральный округ (СФО). В 2022 г. на территории СФО зарегистрирован 1 больной туляремией в Омской области (в 2021 г. – 4).

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 9,6 % попаданий на 100 ловушко-суток (в 2021 г. – 8,3 %).

Лабораторный анализ доставленного материала свидетельствовал об активизации эпизоотического процесса в пределах всех ландшафтных зон Новосибирской области. Подтверждено наличие антител у 32,67 % отловленных мелких млекопитающих в 6 районах, получены положительные серологические результаты исследования проб воды (5,88 %) из 3 водоемов в 2 районах области (Купинский и Баганский), на территории 4 районов отмечены положительные серологические находки в пробах из гнезд грызунов (12,5 %), в 3 районах выявлен антиген возбудителя в погадках птиц (11,36 %) и кровососущих двукрылых (23,33 %).

Эпизоотическая активность различной степени интенсивности установлена на территории Кемеровской области.

Эпизоотологическое обследование природных очагов туляремии в Алтайском крае проведено на 7 административных территориях. Антитела выявлены в организме мелких млекопитающих (60,07 %) в 5 районах, антиген – в воде открытых водоемов (14,14 %) в 2 районах, иле (12,35 %) в 3 районах, иксодовых клещах (0,38 %) в 1 районе.

На территории Красноярского края эпизоотическая активность отмечена в 12 районах. Антитела к возбудителю туляремии выявлялись в организме мелких млекопитающих (41,79 %), антиген туляремийного микроба обнаружен в погадках птиц (до 10,44 %) и гнездах грызунов (32,14 %).

В Иркутской области эпизоотическая активность наблюдалась на территориях Иркутского (у 23,21 % мелких млекопитающих выявлены антитела и у 50 % – туляремийный антиген), Заларинского (10,0 и 20 % соответственно) и Нижнеудинского (8,82 и 20,63 % соответственно) районов.

В Омской области в организме отловленных мелких млекопитающих выявлены антитела к возбу-

дителю туляремии в 9,66 % проб, антиген – в 29,21 %, также антиген возбудителя выявлен в погадках птиц (9,09 %) и воде открытых водоемов (36,36 %).

Проводится вакцинация и ревакцинация населения от туляремии согласно принятым планам. К декабрю 2022 г. в Омской области иммунизация выполнена на 90,10 %; Красноярском крае – вакцинация и ревакцинация на 100 %; Томской области – вакцинация на 78,7 %, ревакцинация на 84,6 %; Кемеровской области – вакцинация на 86,5 %, ревакцинация на 64,3 %; Республике Алтай – вакцинация и ревакцинация на 100 %.

Таким образом, эпизоотическая активность природных очагов туляремии во второй половине 2022 г. была наиболее интенсивной на территориях Омской, Кемеровской, Томской, Новосибирской, Иркутской областей, Алтайского, Красноярского краев. При благоприятных погодных условиях есть вероятность продолжения эпизоотического процесса на этих территориях в зимне-весенний период 2023 г. и возникновения спорадических случаев заболевания туляремией среди невакцинированного населения.

Дальневосточный федеральный округ (ДФО). В 2022 г. на территории ДФО больных туляремией не зарегистрировано, так же как и в 2021 г.

Уровень иммунопрофилактики туляремии явно недостаточный, объем профилактических прививок не превышает 100 человек на территориях всего округа, кроме Республики Саха (Якутия).

Средняя численность мелких млекопитающих на территории округа составила 8,7 % попаданий на 100 ловушко-суток (в 2021 г. – 8,7 %).

Полученные данные говорят о том, что эпизоотическая активность природных очагов туляремии во второй половине 2022 г. была наиболее интенсивной на территории Приморского края.

На основании анализа данных регулярных обзоров Федерального центра гигиены и эпидемиологии, Противочумного центра и Иркутского научно-исследовательского противочумного института, карт эпизоотолого-эпидемиологического обследования очагов зоонозных заболеваний, а также ряда форм статистического наблюдения Роспотребнадзора, эпидемические осложнения по туляремии в виде спорадических случаев заболевания среди невакцинированного населения наиболее вероятны в 2023 г. на территориях: ЦФО – во Владимирской, Рязанской и Смоленской областях; СЗФО – в Архангельской области и Республике Карелия; ЮФО – в Волгоградской и Ростовской областях; на территории СКФО продолжит оставаться сложной ситуация в Ставропольском крае; в ПФО – на территориях Саратовской области, а также в Кировской области и Республике Мордовия; УФО – в ХМАО, ЯНАО; СФО – на территориях отдельных районов Омской, Кемеровской, Томской, Новосибирской, Иркутской областей, Алтайского, Красноярского краев; в ДФО эпизоотическая активность природных очагов туляремии наиболее интенсивная на территории Приморского края.

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

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора и деятельности референс-центра ФБУН ГНЦ ПМБ по мониторингу за туляремией.

Список литературы

- Challacombe J.F., Pillai S., Kuske C.R. Shared features of cryptic plasmids from environmental and pathogenic *Francisella* species. *PLoS One*. 2017; 12(8):e0183554. DOI: 10.1371/journal.pone.0183554.
- Martinez J.L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov. Today*. 2014; 11:33–9. DOI: 10.1016/j.ddtec.2014.02.001.
- Cox G., Wright G.D. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int. J. Med. Microbiol.* 2013; 303(6–7):287–92. DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.02.009.
- Soto S.M. Role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm. *Virulence*. 2013; 4(3):223–9. DOI: 10.4161/viru.23724.
- Bina X.R., Wang C., Miller M.A., Bina J.E. The Bla2 beta-lactamase from the live-vaccine strain of *Francisella tularensis* encodes a functional protein that is only active against penicillin-class beta-lactam antibiotics. *Arch. Microbiol.* 2006; 186(3):219–28. DOI: 10.1007/s00203-006-0140-6.
- Antunes N.T., Frase H., Toth M., Vakulenko S.B. The class A beta-lactamase FTU-1 is native to *Francisella tularensis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56(2):666–71. DOI: 10.1128/AAC.05305-11.
- Biswas S., Raoult D., Rolain J.M. A bioinformatic approach to understanding antibiotic resistance in intracellular bacteria through whole genome analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2008; 32(3):207–20. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.017.
- Bodey G.P. Penicillins, monobactams, and carbapenems. *Tex. Heart Inst. J.* 1990; 17(4):315–29.
- Llewellyn A.C., Zhao J., Song F., Parvathareddy J., Xu Q., Napier B.A., Laroui H., Merlin D., Bina J.E., Cotter P.A., Miller M.A., Raetz C.R.H., Weiss D.S. NaxD is a deacetylase required for lipid A modification and *Francisella* pathogenesis. *Mol. Microbiol.* 2012; 86(3):611–27. DOI: 10.1111/mpi.12004.
- Li Y., Powell D.A., Shaffer S.A., Rasko D.A., Pelletier M.R., Leszyk J.D., Scott A.J., Masoudie A., Goodlett D.R., Wang X., Raetz C.R.H., Ernst R.K. LPS remodeling is an evolved survival strategy for bacteria. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2012; 109(22):8716–21. DOI: 10.1073/pnas.1202908109.
- Stephens M.D., Hubble V.B., Ernst R.K., van Hoek M.L., Melander R.J., Cavanagh J., Melander C. Potentiation of *Francisella* resistance to conventional antibiotics through small molecule adjuvants. *Medchemcomm*. 2016; 7(1):128–31. DOI: 10.1039/C5MD00353A.
- Karlsönn E., Golovlyov I., Lärkeryd A., Granberg M., Larsson E., Öhrman C., Niemcewicz M., Birdsall D., Wagner D.M., Forsman M., Johansson A. Clonality of erythromycin resistance in *Francisella tularensis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; 71(10):2815–23. DOI: 10.1093/jac/dkw235.
- Pérez-Castrillón J.L., Bachiller-Luque P., Martín-Luquero M., Mena-Martin F.J., Herreros V. Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33(4):573–6. DOI: 10.1086/322601.
- Boisset S., Caspar Y., Sutura V., Maurin M. New therapeutic approaches for treatment of tularaemia: a review. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014; 4:40. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00040.
- Caspar Y., Maurin M. *Francisella tularensis* susceptibility to antibiotics: a comprehensive review of the data obtained *in vitro* and in animal models. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7:122. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00122.
- Caspar Y., Siebert C., Sutura V., Villers C., Aubry A., Mayer C., Maurin M., Renesto P. Functional characterization of the DNA gyrases in fluoroquinolone-resistant mutants of *Francisella novicida*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(4):e02277-16. DOI: 10.1128/AAC.02277-16.
- Jaing C.J., McLoughlin K.S., Thissen J.B., Zemla A., Gardner S.N., Vergez L.M., Bourguet F., Mabery S., Fofanov V.Y., Koshinsky H., Jackson P.J. Identification of genome-wide mutations in ciprofloxacin-resistant *F. tularensis* LVS using whole genome tiling arrays and next generation sequencing. *PLoS One*. 2016; 11(9):e0163458. DOI: 10.1371/journal.pone.0163458.
- Sutura V., Hoarau G., Renesto P., Caspar Y., Maurin M. *In vitro* and *in vivo* evaluation of fluoroquinolone resistance associated with DNA gyrase mutations in *Francisella tularensis*, including in

- tularaemia patients with treatment failure. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2017; 50(3):377–83. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.03.022.
- Sutura V., Levert M., Burmeister W.P., Schneider D., Maurin M. Evolution toward high-level fluoroquinolone resistance in *Francisella* species. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69(1):101–10. DOI: 10.1093/jac/dkt321.
- Enderlin G., Morales L., Jacobs R.F., Cross J.T. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 19(1):42–7. DOI: 10.1093/clindis/19.1.42.
- Maurin M., Mersali N.F., Raoult D. Bactericidal activities of antibiotics against intracellular *Francisella tularensis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44(12):3428–31. DOI: 10.1128/AAC.44.12.3428-3431.2000.
- Gil H., Platz G.J., Forestal C.A., Monfett M., Bakshi C.S., Sellati T.J., Furie M.B., Benach J.L., Thanassi D.G. Deletion of TolC orthologs in *Francisella tularensis* identifies roles in multidrug resistance and virulence. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2006; 103(34):12897–902. DOI: 10.1073/pnas.0602582103.
- Loughman K., Hall J., Knowlton S., Sindeldecker D., Gilson T., Schmitt D.M., Birch J.W.-M., Gajtko T., Kobe B.N., Florjanczyk A., Ingram J., Bakshi C.S., Horzempa J. Temperature-dependent gentamicin resistance of *Francisella tularensis* is mediated by uptake modulation. *Front. Microbiol.* 2016; 7:37. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00037.
- Chen L.F., Kaye D. Current use for old antibacterial agents: polymyxins, rifamycins, and aminoglycosides. *Med. Clin. North Am.* 2011; 95(4):819–42, viii–ix. DOI: 10.1016/j.mcna.2011.03.007.
- Ahmad S., Hunter L., Qin A., Mann B.J., van Hoek M.L. Azithromycin effectiveness against intracellular infections of *Francisella*. *BMC Microbiol.* 2010; 10:123. DOI: 10.1186/1471-2180-10-123.
- Hightower J., Kracalik I.T., Vydayko N., Goodin D., Glass G., Blackburn J.K. Historical distribution and host-vector diversity of *Francisella tularensis*, the causative agent of tularemia, in Ukraine. *Parasit. Vectors*. 2014; 7:453. DOI: 10.1186/s13071-014-0453-2.
- Прилуцкий А.С., Роговая Ю.Д., Зубко В.Г. Туляремия: этиология, эпидемиология, вакцинопрофилактика. *Университетская клиника*. 2017; 3(2):231–39.
- Рубис Л.В. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по туляремии на территории Республики Карелия. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; 4:105–11. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-105-111.

References

- Challacombe J.F., Pillai S., Kuske C.R. Shared features of cryptic plasmids from environmental and pathogenic *Francisella* species. *PLoS One*. 2017; 12(8):e0183554. DOI: 10.1371/journal.pone.0183554.
- Martinez J.L. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov. Today*. 2014; 11:33–9. DOI: 10.1016/j.ddtec.2014.02.001.
- Cox G., Wright G.D. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *Int. J. Med. Microbiol.* 2013; 303(6–7):287–92. DOI: 10.1016/j.ijmm.2013.02.009.
- Soto S.M. Role of efflux pumps in the antibiotic resistance of bacteria embedded in a biofilm. *Virulence*. 2013; 4(3):223–9. DOI: 10.4161/viru.23724.
- Bina X.R., Wang C., Miller M.A., Bina J.E. The Bla2 beta-lactamase from the live-vaccine strain of *Francisella tularensis* encodes a functional protein that is only active against penicillin-class beta-lactam antibiotics. *Arch. Microbiol.* 2006; 186(3):219–28. DOI: 10.1007/s00203-006-0140-6.
- Antunes N.T., Frase H., Toth M., Vakulenko S.B. The class A beta-lactamase FTU-1 is native to *Francisella tularensis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56(2):666–71. DOI: 10.1128/AAC.05305-11.
- Biswas S., Raoult D., Rolain J.M. A bioinformatic approach to understanding antibiotic resistance in intracellular bacteria through whole genome analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2008; 32(3):207–20. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.03.017.
- Bodey G.P. Penicillins, monobactams, and carbapenems. *Tex. Heart Inst. J.* 1990; 17(4):315–29.
- Llewellyn A.C., Zhao J., Song F., Parvathareddy J., Xu Q., Napier B.A., Laroui H., Merlin D., Bina J.E., Cotter P.A., Miller M.A., Raetz C.R.H., Weiss D.S. NaxD is a deacetylase required for lipid A modification and *Francisella* pathogenesis. *Mol. Microbiol.* 2012; 86(3):611–27. DOI: 10.1111/mpi.12004.
- Li Y., Powell D.A., Shaffer S.A., Rasko D.A., Pelletier M.R., Leszyk J.D., Scott A.J., Masoudie A., Goodlett D.R., Wang X., Raetz C.R.H., Ernst R.K. LPS remodeling is an evolved survival strategy for bacteria. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2012; 109(22):8716–21. DOI: 10.1073/pnas.1202908109.
- Stephens M.D., Hubble V.B., Ernst R.K., van Hoek M.L., Melander R.J., Cavanagh J., Melander C. Potentiation of *Francisella* resistance to conventional antibiotics through small molecule

adjuvants. *Medchemcomm.* 2016; 7(1):128–31. DOI: 10.1039/C5MD00353A.

12. Karlsson E., Golovliov I., Lärkeryd A., Granberg M., Larsson E., Ohrman C., Niemcewicz M., Birdsell D., Wagner D.M., Forsman M., Johansson A. Clonality of erythromycin resistance in *Francisella tularensis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; 71(10):2815–23. DOI: 10.1093/jac/dkw235.

13. Pérez-Castrillón J.L., Bachiller-Luque P., Martin-Luquero M., Mena-Martin F.J., Herreros V. Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33(4):573–6. DOI: 10.1086/322601.

14. Boisset S., Caspar Y., Sutura V., Maurin M. New therapeutic approaches for treatment of tularaemia: a review. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014; 4:40. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00040.

15. Caspar Y., Maurin M. *Francisella tularensis* susceptibility to antibiotics: a comprehensive review of the data obtained *in vitro* and in animal models. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7:122. DOI: 10.3389/fcimb.2017.01022.

16. Caspar Y., Siebert C., Sutura V., Villers C., Aubry A., Mayer C., Maurin M., Renesto P. Functional characterization of the DNA gyrases in fluoroquinolone-resistant mutants of *Francisella novicida*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(4):e02277-16. DOI: 10.1128/AAC.02277-16.

17. Jaing C.J., McLoughlin K.S., Thissen J.B., Zemla A., Gardner S.N., Vergez L.M., Bourguet F., Mabery S., Fofanov V.Y., Koshinsky H., Jackson P.J. Identification of genome-wide mutations in ciprofloxacin-resistant *F. tularensis* LVS using whole genome tiling arrays and next generation sequencing. *PLoS One.* 2016; 11(9):e0163458. DOI: 10.1371/journal.pone.0163458.

18. Sutura V., Hoarau G., Renesto P., Caspar Y., Maurin M. *In vitro* and *in vivo* evaluation of fluoroquinolone resistance associated with DNA gyrase mutations in *Francisella tularensis*, including in tularaemia patients with treatment failure. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2017; 50(3):377–83. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.03.022.

19. Sutura V., Levert M., Burmeister W.P., Schneider D., Maurin M. Evolution toward high-level fluoroquinolone resistance in *Francisella* species. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014; 69(1):101–10. DOI: 10.1093/jac/dkt321.

20. Enderlin G., Morales L., Jacobs R.F., Cross J.T. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularaemia: review of the literature. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 19(1):42–7. DOI: 10.1093/clinids/19.1.42.

21. Maurin M., Mersali N.F., Raoult D. Bactericidal activities of antibiotics against intracellular *Francisella tularensis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44(12):3428–31. DOI: 10.1128/AAC.44.12.3428-3431.2000.

22. Gil H., Platz G.J., Forestal C.A., Monfett M., Bakshi C.S., Sellati T.J., Furie M.B., Benach J.L., Thanassi D.G. Deletion of TolC orthologs in *Francisella tularensis* identifies roles in multidrug resistance and virulence. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2006; 103(34):12897–902. DOI: 10.1073/pnas.0602582103.

23. Loughman K., Hall J., Knowlton S., Sindeldecker D., Gilson T., Schmitt D.M., Birch J.W.-M., Gajtka T., Kobe B.N., Florjanczyk A., Ingram J., Bakshi C.S., Horzempa J. Temperature-dependent gentamicin resistance of *Francisella tularensis* is mediated by uptake modulation. *Front. Microbiol.* 2016; 7:37. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00037.

24. Chen L.F., Kaye D. Current use for old antibacterial agents: polymyxins, rifamycins, and aminoglycosides. *Med. Clin. North Am.* 2011; 95(4):819–42, viii–ix. DOI: 10.1016/j.mcna.2011.03.007.

25. Ahmad S., Hunter L., Qin A., Mann B.J., van Hoek M.L. Azithromycin effectiveness against intracellular infections of *Francisella*. *BMC Microbiol.* 2010; 10:123. DOI: 10.1186/1471-2180-10-123.

26. Hightower J., Kracalik I.T., Vydayko N., Goodin D., Glass G., Blackburn J.K. Historical distribution and host-vector diversity of *Francisella tularensis*, the causative agent of tularaemia, in Ukraine. *Parasit. Vectors.* 2014; 7:453. DOI: 10.1186/s13071-014-0453-2.

27. Prilutsky A.S., Rogovaya Yu.D., Zubko V.G. [Tularaemia: etiology, epidemiology, vaccinal prevention]. *Universitetskaya Klinika [University Clinic]*. 2017; 13(2):231–39.

28. Rubis L.V. [Epizootiological and epidemiological situation on tularaemia in the Republic of Karelia]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; (4):105–11. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-4-105-111.

Authors:

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

Popov V.P. Plague Control Center. 4, Musorgskogo St., Moscow, 127490, Russian Federation. E-mail: protivochym@nlm.ru.

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

Pichurina N.L., Pavlovich N.V., Noskov A.K. Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute. 117/40, M. Gor'kogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: plague@aanet.ru.

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

Об авторах:

Кудрявцева Т.Ю., Мокриевич А.Н., Храмов М.В., Дятлов И.А. Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии. Российская Федерация, 142279, Московская обл., р.п. Оболensk, E-mail: nfo@obolensk.org.

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

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

Пичурина Н.Л., Павлович Н.В., Носков А.К. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40. E-mail: plague@aanet.ru.

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