

УДК 616.9-036.21

## ПРИРОДНАЯ ОЧАГОВСТЬ ИНФЕКЦИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

© 2010 г. Э. И. Коренберг

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН,  
Москва 123098, Россия

e-mail: ekorenberg@stream.ru

Поступила в редакцию 10.09.2009 г.

Рассмотрены основные понятия природной очаговости, которые остаются дискуссионными (природный очаг, эпизоотический и эпидемический процессы), а также наиболее актуальные современные проблемы (применение молекулярно-биологических методов при изучении природных очагов, способы и формы существования возбудителей в фазе их резервации, пути появления “новых” природноочаговых инфекций, современная стратегия профилактики), которые в значительной мере определяют дальнейшее развитие исследований в этой области.

Академик Е.Н. Павловский впервые представил свою теорию о природной очаговости инфекционных и паразитарных болезней, 70-летию которой посвящен этот номер журнала, на Общем собрании Академии наук СССР в конце мая 1939 г. С годами становится ясно, что эта теория – одно из наиболее значительных общебиологических обобщений прошлого века. Теперь общепризнано, что оно сыграло важную роль в становлении и развитии фундаментальных представлений паразитологии, экологии, эпидемиологии, медицинской географии, а также ряда смежных с ними научных дисциплин и продолжает стимулировать массу разнообразных теоретических, экспериментальных и прикладных исследований. Они отражены во многих тысячах публикаций. В связи с каждым юбилеем учения о природной очаговости болезней или ее творца, а подчас и независимо от этих событий, подводились итоги его развития и вклада в науку. Накопилось внушительное количество таких работ. Так, по меньшей мере, пять публикаций на эту тему были приурочены к 60-летию учения (Балашов, 1999; Литвин, 1999; Литвин, Коренберг, 1999; Львов, Никитин, 1999; Коренберг, 2000). В двух из них проанализировано содержание краеугольных положений концепции на разных этапах ее развития (Литвин, 1999; Литвин, Коренберг, 1999). В специальном сборнике, посвященном юбилею Отдела природноочаговых инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, – наиболее крупного в нашей стране центра этого направления науки, который создал академик Е.Н. Павловский, подведены итоги его 70-летних исследований (Коренберг, 2003). Нет необходимости и смысла в прямом повторении того, что изложено в этих публикациях.

Вместе с тем, в последние два десятилетия во всем мире принципиально изменились представления о разнообразии, широте распространения и эпидемической значимости природноочаговых инфекций. Были открыты возбудители “новых” лиссавирусных (Могилевский, 1997; Arai et al., 2001), хантавирусных (Tkachenko et al., 1999; Слонова, Иванис, 2003) флави- и других вирусных инфекций (Львов, 1997), риккетсиозов клещевой группы (Тарасевич, 2002; Telford III, Goethert, 2004; Рудаков, 2008), бартонеллезов (Boulouis et al., 2005) и боррелиозов (Коренберг, 1996; Gray et al., 2002). Получили известность бабезиоз, моноцитарный эрлихиоз и гранулоцитарный анаплазмоз человека (Коренберг, 1999; Dumler, Walker, 2001; Telford III, Goethert, 2004). Серьезную тревогу вызывает продолжающаяся периодическая активизация в разных странах эпизоотий и эпидемического проявления природных очагов Крымской-Конго геморрагической лихорадки (Бутенко, 2003; Онищенко, Ефременко, 2004; Смирнова, 2007), лихорадки Западного Нила (White, Morse, 2001), чумы (Онищенко и др., 2003; Онищенко, Кутырев, 2004), туляремии (Eliasson, 2002; Reintjes et al., 2002; Мещерякова, 2003; Государственный доклад, 2006; Kantardjiev et al., 2006), лептоспирозов (Ананьина, 2003). Далека от благополучия обстановка по японскому энцефалиту в Юго-Восточной Азии (Erlanger et al., 2009). На высоком уровне остаются показатели заболеваемости клещевым энцефалитом: во время двух последних подъемов заболеваемости (в 1996 и 1999 гг.) в Российской Федерации были достигнуты “рекордные” показатели за всю историю его изучения (Коренберг, 2003а). В последние годы в мире выявляется около 25–30 тыс. случаев иксодовых клещевых боррелиозов, причем в России их реги-

стрируется заметно больше, чем случаев клещевого энцефалита (Коренберг, 2003б). Получили развитие представления о природной очаговости гельминтозов (Беэр, 1999, 2005; Галактионов, Добровольский, 1999; Беэр, Воронин, 2007).

Принципиальное значение имеет всестороннее обоснование природной очаговости большой группы сапронозных инфекций, возбудители которых существуют в почвенных и (или) водных экосистемах, причем многие сочлены почвенных и водных биот могут быть их естественными хозяевами (Сомов, 1985, 2001; Литвин, 1986, 1997, 1999; Сомов, Литвин, 1988; Литвин и др., 1998, 2004; Литвин, Коренберг, 1999). Это позволило, в частности, с новых позиций оценить экологические основы существования возбудителей таких особоопасных инфекций, как чума (Дятлов, 1988; Литвин, 1997, 2003; Бренева и др., 2005) и холера (Литвин, 1996, 2003; Литвин и др., 2001). Высказана гипотеза о сапронозной природе вирусов гриппа “А” (Коренберг, 2006, 2008).

Перечисленные события вызвали во всем мире широчайший интерес к различным аспектам проблемы природноочаговых зоонозов, что совпало с развитием молекулярно-биологических методов, применяемых для их изучения и диагностики. В последнее время созданы два специальных международных научных журнала, которые фактически предназначены для публикации результатов исследований по различным аспектам проблемы природной очаговости инфекций: “Vector-Borne and Zoonotic Diseases” (VBZD) – с 2001 г. и “Ticks and Tick-Borne Diseases” (TTBD) – с 2009 г. Это объясняется тем, что многие биоценотические закономерности существования даже сравнительно давно открытых возбудителей, а также причины, определяющие динамику эпизоотического процесса и эпидемического проявления природных очагов, остаются неясными.

Цель данной статьи – изложение позиций автора, касающихся основных понятий природной очаговости, которые остаются дискуссионными, а также некоторых наиболее актуальных современных проблем, в значительной мере определяющих дальнейшее развитие исследований. При этом неизменным остается понимание сущности концепции природной очаговости. Как уже неоднократно подчеркивалось (Павловский, 1946; Коренберг, 1983; Korenberg, 1989; Литвин, Коренберг, 1999; Коренберг, 2000), она заключается в том, что возбудители ряда болезней, как любые другие биологические виды, возникли и существуют в природе под влиянием основных факторов эволюции, первоначально независимо от человека и являются естественными сочленами экосистем. При таком подходе определенный субъективизм и возврат к некоторым соображениям, высказанным ранее, причем не только автором, просто неизбежны.

## ГЛАВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ПОНЯТИЯ

На протяжении многолетней истории исследований по проблеме природной очаговости болезней неоднократно предпринимались попытки унификации употребляемых в этой области терминов и, главное, их толкования. Последняя такая попытка принадлежит Балашову (2009). В задачу данной статьи совершенно не входит сравнение этих словарей, хотя уместно отметить, что наиболее совершенным из них остается словарь, который четверть века назад создали Кучерук и Росицкий (1984). Однако значение ряда терминов менялось по мере развития самой теории природной очаговости инфекций (Литвин, Коренберг, 1999). В этой связи важно четко представлять сегодняшний смысл ключевых терминов: “природный очаг”, “эпизоотический процесс” и “эпидемический процесс”.

“Природный очаг” – это центральное важнейшее понятие теории Е.Н. Павловского, которому сам ее создатель и другие известные ученые, в 40–60-е гг. дали несколько различных определений. Они подробно проанализированы в двух известных публикациях Кучерука (1972, 1982), в которых изложена новая трактовка термина, принадлежащая самому автору этих работ. В последней из них четко сформулировано, что природный очаг как относительно автономная биоценотическая система есть “явление индивидуальное, существующее в природе в одном экземпляре”, причем его границы “могут быть установлены на местности и показаны на карте”. Поскольку наличие определенного возбудителя – это единственный специфический отличительный биоценотический компонент природного очага любой конкретной инфекции, в развитие этих постулатов отдельным природным очагом было предложено называть участок земной поверхности, занятый популяцией возбудителя (Коренберг, 1979, 1983; Korenberg, 1989 и др.). Эти публикации содержат и обоснование такого определения. Дальнейшие исследования экологии возбудителей сапронозов показали, как отмечено во введении, что значительная часть из них – сочлены не только почвенных (т.е. наземных), но и водных экосистем. Это привело к осознанию неуниверсальности приведенного определения (как, кстати, и определения Балашова (2009): “очаг природный – наименьшая территория одного или нескольких ландшафтов ...”), т.к. оно не подходит для природного очага многих сапронозов. Поэтому *под природным очагом заразной болезни предложено понимать любые естественные экосистемы, компонентом которых является популяция возбудителя* (Литвин и др., 1998; Литвин, Коренберг, 1999).

Ключевые слова этого определения, как и предыдущего, – “популяция возбудителя”, причем термин “популяция” употреблен в его обще-

биологическом значении (Биологический..., 1986; Yablokov, 1986; Тимофеев-Ресовский и др., 1973). Вопреки расхожим и мало обоснованным мнениям, оно подходит не только для эукариот, но и для прокариот (Бондаренко, Яблочков, 1986). Показательно в этой связи, что эпидемиологи Беляков и Яфаев (1989) называют эпидемическим очагом “популяцию возбудителя вместе с поддерживающими ее существование людьми” (стр. 402).

Определенные трудности возникают при разграничении популяций возбудителя (т.е. конкретных природных очагов), как и любых других популяций. Наиболее реальный путь — выявление пространственно-территориальных преград, которые обеспечивают относительную автономность популяции (Yablokov, 1986; Тимофеев-Ресовский и др., 1973). Уже показано, что этим способом можно определить границы конкретных природных очагов. Несомненно, применительно к различным природноочаговым инфекциям требуется специальная методическая проработка такого подхода. Но ее сегодняшнее несовершенство — не повод, чтобы связывать популяционно-биоценотический характер понятия природный очаг с административно-территориальными единицами любого ранга и называть Кировскую обл., например, природным очагом клещевого энцефалита, Ростовскую обл. — природным очагом лептоспироза или весь Дальний Восток — природным очагом листериоза. Подобными формулировками, к сожалению, продолжает пестрить научная литература последних лет.

Странно звучит утверждение, что “...очаговые по Крымско — Конго геморрагической лихорадке участки на территории 7 административных субъектов ЮФО представляют собой единый природный очаг...” (Онищенко, Ефременко, 2004). Многие специалисты противочумной службы называют природным очагом огромную территорию со сходным основным носителем. Например: Прикаспийский Северо-западный степной очаг суслиного типа или Прикаспийский песчаный очаг песчаночного типа (Онищенко, Кутырев, 2004). Такой подход, как уже неоднократно отмечено, в том числе и в последнее время (Каримова, Неронов, 2007), нивелирует различия между разными хорологическими задачами: а) выделением автономных очагов, б) типизацией природных очагов, которая может осуществляться по различным руководящим признакам, и в) районированием очаговой территории.

Требуют внимания и некие “революционные” воззрения, автор которых (Болотин, 2002) рассматривает природный очаг как биосоциальную систему. По его мнению “...эпизоотические процессы, не затрагивающие человека, не создают еще природного очага заболевания”, которым он называет “...антропоэкосистему определенного иерархического уровня, в которой обеспечивается

существование и проявление возбудителя болезни и реализуется тот или иной уровень заражения людей” (стр. 20–21; выделено мной — Э.К.). Идея соэкоэкологического уровня в структуре эпидемического процесса сама по себе совсем не нова (Черкасский, 1988). Она приложима к антропонозам и даже к значительному числу зоонозов, которыми человек заражается от домашних животных, но не к природноочаговым зоонозам. И дело как раз именно в том, что определяющий признак природного очага и природноочаговой инфекции, их принципиальное отличие от эпидемического очага антропонозов — независимая от человека циркуляция возбудителя в природе, для которого человек за редким исключением является биологическим тупиком. Это “сердцевинное” положение теории природной очаговости никогда не вызывало никаких сомнений (Павловский, 1946; Елкин, 1958; Коренберг, 1983; Беляков, Яфаев, 1989; Покровский, Черкасский, 1993; Сергиев и др., 2003). Его переоценка с позиции толкования эпидемиологии антропонозов выглядит как попытка дискредитации (вольная или невольная) основ теории Е.Н. Павловского. Другое дело, что интенсифицирующаяся антропогенная деятельность и биосоциальные факторы способны резко изменить структуру и функционирование паразитарных систем, интенсивность и формы контакта человека с природными очагами и даже пути передачи возбудителя человеку, о чем еще будет сказано ниже.

Смысл понятия “эпизоотический процесс” за последние 20–25 лет практически оставался неизменным. Это процесс непрерывного взаимодействия популяции возбудителя с популяциями его естественных хозяев и внешней средой, обеспечивающий существование возбудителя (Коренберг, 1983; Kogenberg, 1989, 2000). Однако принципиально изменились представления о его “структуре” и динамике. Долгие годы полагали, что эпизоотический процесс имеет место лишь пока и поскольку происходит непрерывная передача возбудителя. В наиболее концентрированной форме этот взгляд отразился в формулировке: “нет непрерывной передачи возбудителя — нет и не может быть эпизоотического процесса” (Бакулов, Третьяков, 1979; стр. 5). По современным представлениям любой эпизоотический процесс складывается из последовательных эпизоотических циклов. Каждый цикл включает фазу резервации и фазу эпизоотического распространения (циркуляции) возбудителя. Любая цепь циркуляции возбудителя (эпизоотическая цепь) неизбежно ограничена во времени и пространстве, т.е. в принципе конечна. Иными словами, циркуляция возбудителя — это лишь определенная фаза конкретного эпизоотического цикла (Литвин, 1999; Литвин, Коренберг, 1999).

Эпидемический процесс при природноочаговых инфекциях принципиально отличается от такового при антропонозах, поскольку в первом случае, как правило, отсутствует цепочка передачи возбудителя от больного человека здоровому, а случайно заразившийся человек, как уже отмечено выше, — это биологический тупик для возбудителя (Павловский, 1946; Беляков, Яфаев, 1989; Покровский, Черкасский, 1993). Это означает, что взаимодействие возбудителя (паразита) и человека как его случайного хозяина не может иметь никаких коэволюционных последствий и ни один из описанных исходов такого взаимодействия (Smith, Moggow, 1991) в случаях природноочаговых инфекций просто не может реализоваться. Эпидемия, связанная непосредственно с природными очагами, — это сумма разрозненных заболеваний, возникающих в разных местах независимо друг от друга, причем заражения людей могут происходить от одного источника или от разных источников инфекции, не связанных с остальными больными (Кучерук, 1982). Такая “базовая” трактовка эпидемического процесса природноочаговых инфекций остается неизменной. Нужно только учитывать условия для проникновения возбудителей из природных экосистем в свое непосредственное окружение и для их интенсивного размножения в таких условиях. Эпидемические осложнения по геморрагическим лихорадкам с почечным синдромом, например классическим природноочаговым зоонозам, связаны главным образом с заносом возбудителей их резервуарными хозяевами, мигрирующими в населенные пункты, и благоприятными условиями для размножения вируса, которые здесь создаются при высокой численности мышевидных грызунов (Tkachenko et al., 1999). Осложнения эпидемической ситуации, связанные с массовым размножением возбудителей в благоприятных, а нередко даже оптимальных для них условиях, созданных деятельностью (или бездеятельностью) человека, характерны для легионеллеза (Тартаковский, 2001; Онищенко, 2008), псевдотуберкулеза (Сомов и др., 2001), листериоза (Тартаковский и др., 2002), муковисцедоза (Шагинян, Чернуха, 2007) и других сапронозов, причем могут существенно изменяться факторы и пути передачи возбудителя. Но даже при этом контагиозность, свойственная антропонозам, как правило не возникает и имеет место лишь в редких и весьма специфических ситуациях. Это означает, что сапронозным инфекциям свойственны главные черты эпидемического процесса природноочаговых инфекций.

Основные термины, связанные с природной очаговостью, были рассмотрены в связи с тем, что от их трактовки зависит понимание закономерностей функционирования отдельного природ-

ного очага, всех природных очагов той или иной инфекции, а также их эпидемического проявления. Кроме того, с этих позиций будут изложены проблемы, затронутые в следующих разделах этой статьи.

### МЕХАНИЗМЫ И ФОРМЫ РЕЗЕРВАЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПРИРОДНООЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

Несмотря на бурные дискуссии, периодически возобновлявшиеся, например, по поводу причин возникновения и угасания эпизоотий чумы или туляремии, при которых межэпизоотический период выражен особенно четко, фаза резервации возбудителей всегда была и остается наименее изученной частью эпизоотических циклов. Разным природноочаговым инфекциям свойственна различная продолжительность фазы резервации возбудителя: она может быть, например, сезонной или многолетней. В общей форме ее значение, а также механизмы и формы резервации возбудителей рассмотрены ранее (Литвин и др., 1998; Литвин, 1999; Литвин, Коренберг, 1999; Литвин, Гинцбург, 2002; Коренберг, 2000; Сергиев и др., 2003). Приходится констатировать, что за последние годы принципиально новая информация по этой важнейшей проблеме эпизоотологии не появилась. Обобщая и дополняя соображения, изложенные в приведенных работах, с определенной долей достоверности можно говорить о существовании следующих процессов, приводящих к резервации возбудителей в эпизоотических циклах: переживание возбудителя во внешней среде (Ку-риккетсиоз, туляремия); — переживание сезонов, неблагоприятных для циркуляции возбудителя, в организме переносчиков или в цистах простейших (клещевой энцефалит, моноцитарный эрлихиоз, гранулоцитарный анаплазмоз, иксодовые клещевые боррелиозы и другие облигатно-трансмиссивные инфекции, экологически связанные с иксодовыми клещами, чума, псевдотуберкулез); — существование в организме длительно голодающих переносчиков (аргасовые клещевые боррелиозы); — длительное переживание неблагоприятных условий в виде спор у бактерий и цист у простейших (сибирская язва, токсоплазмоз); — персистенция возбудителей в организме позвоночных — резервуарных хозяев, в том числе в неинфекционной форме, с последующим переходом в инфекционную форму (бешенство, геморрагические лихорадки с почечным синдромом, ряд клещевых и комариных арбовирусных инфекций, чума, туляремия); — клонально-селекционные процессы в генетически гетерогенной популяции возбудителя, приводящие, в частности, к появлению аллельных вариантов, авирулентных или слабо вирулентных для основных носителей (туляремия); — L-трансформация бак-

терий с последующей реверсией в обычную вегетативную форму (аргасовые клещевые боррелиозы); – переход неспорообразующих бактерий в покоящееся (некультивируемое) состояние, их сохранение во внешней среде, в цистах простейших, а также в водорослях с последующей реверсией (холера, чума, псевдотуберкулез, листериоз, сальмонеллез и другие сапронозы).

После каждого изложенного выше пункта в скобках обозначены инфекции, при которых циркуляция возбудителей может прерываться той или иной формой его резервации. Эпизоотическому процессу некоторых инфекций (чума, туляремия, ряд классических сапронозов), видимо, могут быть свойственны две и более формы резервации возбудителя. По всей видимости, это определяется его экологической пластичностью, выражающейся в способности существовать в экосистемах различного типа (наземных, водных, наземно-водных). Только первые четыре феномена можно отнести к числу твердо доказанных. Остальные основаны, главным образом, на экспериментах, подтвердивших в лабораторных условиях возможность данного явления. Значение каждого из них в динамике реальных эпизоотий нуждается во всесторонних обоснованиях.

#### МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ИЗУЧЕНИЕ ФЕНОМЕНА ПРИРОДНОЙ ОЧАГОВСТИ ИНФЕКЦИЙ

ДНК-ДНК гибридизация, полимеразная цепная реакция (ПЦР) и ее модификации, включая ПЦР в режиме реального времени, полиморфизм длины фрагментов рестрикции (ПЦР-ПДРФ), секвенирование генома или, чаще, его различных участков и другие современные молекулярно-биологические методы, несомненно, открыли совершенно новые возможности для исследования феномена природной очаговости. Их активное применение в этих целях – очень отрадное явление. В конечном счете оно выведет изучение паразитарных систем на совершенно другой уровень. Однако приходится констатировать, что появилась некоторая эйфория, основанная на убеждении, что эти методы сами по себе прояснят ключевые проблемы эпизоотологии и эпидемиологии природноочаговых инфекций. Как и в случаях с лекарственными препаратами, эту надежду явно или скрыто поддерживают производители различных тест-систем. Как дань научной моде уже возникло словосочетание “молекулярная эпидемиология природноочаговых инфекций” (Злобин, 2000; Карань и др., 2007 и др.). Применение ПЦР стало своеобразной “индulgенцией” для совершенно неадекватных заключений, а “ампликоновая” система доказательств нередко сочетается с забвением или игнорированием сути ряда базовых понятий эпизоотологии и эпиде-

миологии. Колоссальная литература, накопившаяся по этому поводу за последние 10–15 лет, нуждается в обстоятельном критическом анализе. Он не может быть проделан в рамках данной статьи в связи с ограничением ее объема. Вместе с тем, невозможно обойти молчанием эту актуальную проблему, поскольку ее недооценка приводит к быстрому накоплению “информационного шума”. Поэтому ниже в самом общем тезисном стиле при использовании ограниченного числа необходимых ссылок будут лишь обозначены “болевые точки” и “подводные камни”, которые, как правило, остаются без внимания при обсуждении данных, полученных молекулярно-биологическими методами применительно к различным аспектам проблемы природной очаговости болезней. Каждый метод имеет лабораторно-технические достоинства и недостатки, подробно рассмотренные во многих специальных публикациях, которые следует принимать во внимание при оценке полученных результатов. Для решения конкретной задачи, разумеется, очень важен правильный выбор адекватных ей методов и их модификаций (Wang et al., 1999; Шагинян, 2000).

Современная систематика прокариот уже немыслима без анализа данных, полученных молекулярно-биологическими методами (Ludwig, Klenk, 2001). Тем не менее, их обработка программно-математическими способами для построения так называемых филогенетических деревьев – это, по мнению некоторых исследователей (Martin, Embley, 2004), по ряду причин не лучший путь познания родства между различными таксонами микроорганизмов. Тем не менее, при обосновании видового таксономического ранга вновь описываемых микроорганизмов именно такой подход стал не просто главенствующим, но и практически единственным (Relman, 2002). В последние годы прибегают к сравнению результатов секвенирования локусов нескольких генов (их набор может быть различным, но обычно включает так называемые гены “домашнего хозяйства”) с сиквенсами аналогичных локусов уже известных видов. Этот подход называют мультилокусным сиквенс-анализом (MLSA или МЛСА), и он все чаще применяется, например, при описании новых видов бактерий (Baranton, Postic, 2006). Его преимуществом по сравнению с выводами, которые прежде основывали на сравнении нуклеотидных последовательностей переменных участков одного-двух генов, считают большую объективность. Однако отсутствуют научные обоснования количества и конкретного набора генов, локусы которых следует секвенировать при изучении таксономии микроорганизмов определенного рода, включающего (реально или потенциально) возбудителей природноочаговых инфекций. Решение этой задачи осложняется несогласованностью критериев вида применитель-

но к некоторым из них (например, хантавирусы, лептоспиры). Важно также помнить, что возбудители зоонозов — это лишь часть известных сегодня микроорганизмов той или иной таксономической группы. Патогенность для человека совершенно не нужна для их существования в естественных экосистемах. Это свойство возникает у них в значительной степени случайно в процессе адаптаций к природным биотическим и абиотическим условиям существования (Коренберг, 2006). “Микроорганизмы — как точно подметили Сергиев и Филатов (2006, стр. 10) — появились не для того, чтобы вызывать болезни, а для своего собственного существования”. Трудно предугадать, сколько непатогенных и патогенных форм микроорганизмов определенной таксономической группы еще будет вновь описано, и в чем будет заключаться видоспецифичность структуры их генома. В результате сегодняшней подбор генов для МЛСА с целью описания новых видов уже завтра может оказаться нерезультативным. Поэтому все настойчивее раздаются призывы использовать наряду с генетическими критериями физиологические и экологические (Telford III, Goethert, 2004).

Возбудители с обширным ареалом (например, вирус клещевого энцефалита, туляреминый микроб, некоторые геновиды боррелий и др.) обычно имеют несколько генотипов, различающихся по вариациям структуры определенных консервативных генов. Генотип нередко включает несколько генетических вариантов возбудителя. В природном очаге одновременно могут циркулировать микроорганизмы нескольких таких внутривидовых таксономических категорий, но их встречаемость в разных частях ареала возбудителя не одинакова (Korenberg et al., 2006). Обычно они не определяют характер инфекционного процесса и патогенез заболевания у людей.

Для динамики эпизоотического и эпидемического процессов, а также для патогенеза природноочагового заболевания большое значение имеет внутривидовая гетерогенность возбудителя по вариациям генетическим маркерам, контролирующим проявления его адгезивности, вирулентности, иммуногенности и других свойств, определяющих течение и исход инфекционного процесса на популяционном и организменном уровнях. Популяция возбудителя в природном очаге может иметь одновременно несколько аллельных вариантов определенного гена (Korenberg et al., 2006), а в сумме она включает множество таких вариантов. Всем микроорганизмам в большей или меньшей мере свойственна клональная изменчивость, которая имеет адаптивный характер, проявляющийся в ходе этих процессов и оказывающий сильное влияние на их течение. Все это позволяет микроорганизму быстро адаптироваться к совершенно разным условиям

внутренней среды его естественных резервуарных хозяев и переносчиков, а также к прямому и косвенному воздействию факторов внешней среды. Динамический полиморфизм генетической структуры популяции возбудителя — это нормальное явление, обеспечивающее природным очагам большую устойчивость, в частности и при усиливающемся воздействии антропогенных факторов. Его изучение — одна из наиболее важных задач. Поэтому нужно четко понимать, что анализ небольшого числа изолятов возбудителя, даже если он проведен самыми современными молекулярными методами, не отражает генетическую структуру его популяции и не дает возможности делать выводы о любых формах ее изменчивости. Для этого нужны репрезентативные данные (первичные изоляты), полученные в природном очаге по продуманному плану от всех его компонентов, включая для необлигатно-трансмиссивных возбудителей внешнюю среду. Примеров таких масштабных исследований пока просто нет. Сегодняшние публикации пестрят “филогенетическими деревьями”, отражающими степень сходства нуклеотидных последовательностей определенного участка генома сравнительно небольшого числа изолятов того или иного микроорганизма, которые зачастую получены в разные годы и в разных регионах. Такие данные не отражают генетическую структуру популяции возбудителя, а построенные по ним дендрограммы, как и во многих других случаях, не имеют отношения к филогении (см. Биологический..., 1986) и не могут называться “филогенетическими деревьями”.

Применение молекулярно-биологических методов открыло большие дополнительные возможности для выявления самого факта существования различных возбудителей (т.е. природных очагов) на определенной территории. Для этого, как полагают, достаточно обнаружить специфичный генетический материал (РНК или ДНК) в любом биоматериале или в пробах, взятых из внешней среды. Таким образом, достоверность результатов зависит, прежде всего, от специфичности методики исследования, что особенно важно, когда речь идет о микроорганизмах, которые впервые индентифицированы в данном географическом регионе. Она низка, если выводы сделаны на основании анализа нуклеотидных последовательностей какого-то одного гена и существенно возрастает с применением МЛСА, поскольку велика вероятность наличия неизвестных или генетически недостаточно охарактеризованных непатогенных видов, близких к возбудителю (см. выше). Бартонеллы, например, обширная группа близких бактерий — симбионтов млекопитающих. Лишь меньшая часть из них патогенны для человека, но их распространение еще плохо изучено, и новые достоверные данные по этому поводу представляют большой интерес. На основании результатов се-

квенирования продуктов ПЦР участка одного гена были сделаны выводы о высокой зараженности иксодовых клещей патогенными бартоanelлами в Западной Сибири (Rag et al., 2005; Morozova et al., 2006) и мелких млекопитающих на Дальнем Востоке (Mediannikov et al., 2005). Однако даже при наличии изолятов о видовой принадлежности бартоanelл можно достоверно судить лишь по нуклеотидным последовательностям на определенных участках минимум четырех генов (Марков и др., 2006; Кириллов и др., 2007). Не меньшее недоумение вызывают сенсационные находки РНК хантавирусов, которые не связаны с открытыми ландшафтами, в аридной зоне на территории Астраханской обл.: вируса Добрава у грызунов ряда видов и вируса Пуумала у гребеншиковых песчанок (*Meriones tamariscinus*), тем более, что сами авторы (Журавлев и др., 2007) отметили значительное отличие полученных ими образцов от известных изолятов вируса Добрава.

Обнаружение ДНК или РНК того или иного возбудителя у членистоногих или позвоночных все чаще трактуют как достаточный и убедительный аргумент для признания их переносчиками или резервуарными хозяевами, что совершенно неправомерно. Один из множества таких примеров — недавнее обнаружение кДНК и антигена вируса Западного Нила (ВЗН) у иксодовых клещей (Москвитина и др., 2008). Как признают авторы, полученные ими факты “...не дают строгого ответа на вопрос о роли клещей в формировании природного очага этой инфекции” (стр. 220), но, тем не менее, считают, что “активная передача ВЗН клещами осуществляется в течение всего сезона их активности” (стр. 219). Между тем, давно и хорошо известно, что возбудители природно-очаговых инфекций, особенно арбовирусы, регулярно передаются по трофическим цепям и, следовательно, могут быть обнаружены в организме самых различных облигатных и факультативных кровососов и их хозяев. Поэтому были предложены критерии для оценки способности членистоногих и позвоночных конкретного вида осуществлять регулярную передачу возбудителя (Павловский, 1947, 1964), которые остаются в силе. Переносчики и резервуарные хозяева возбудителя могут быть основными (или главными), дополнительными (или второстепенными) и случайными. Эти элементарные понятия эпизоотологии, на которые недавно еще раз обратил внимание Балашов (2009), сейчас почти преданы забвению. В значительной степени это происходит потому, что геноиндикация возбудителя не дает возможности отнести животное к той или иной из этих категорий и, следовательно, сама по себе не позволяет понять его истинную роль в эпизоотологии природноочаговой инфекции.

При укусе насекомое или клещ могут ввести человеку множество различных патогенных и не-

патогенных для него микроорганизмов. Кроме того, реципиент может, как известно, получить субклиническую дозу возбудителя, недостаточную для развития инфекционного процесса. Поэтому нужно с большой осторожностью подходить к результатам ПЦР-индикации возбудителя при оценке его роли в этиологии заболеваний, возникших после укуса членистоногих, особенно в тех случаях, когда речь идет о не диагностированных ранее инфекциях, а другие четкие доказательства (серологические, микробиологические, клинические и др.) отсутствуют. Недопустимо, например, только на основании обнаружения в продуктах ПЦР небольшого участка одного гена (см. выше) нуклеотидных последовательностей, сходных с последовательностями в геноме бартоanelл и полученных при анализе проб крови пациентов, утверждать, что впервые в Новосибирской обл. обнаружена новая бартоanelлезная инфекция (Морозова и др., 2005). Обнаружение ДНК вновь описанного микроорганизма “Montezuma” в клещах и образцах крови от больных людей (Медяников и др., 2004) не доказывает, что он ассоциирован с новым трансмиссивным заболеванием человека. Подобные факты сиквенс-идентификации возбудителя не отвечают рекомендациям и требованиям к современным доказательствам этиологии инфекционного заболевания (Fredricks, Relman, 1996; Лашкевич и др., 2002), но, к сожалению, могут иметь прямые медицинские последствия.

По ходу эпизоотического процесса генетически гетерогенная популяция возбудителя взаимодействует с гетерогенными по степени чувствительности к возбудителю популяциями резервуарных хозяев, а в случае трансмиссивных инфекций — и с гетерогенными по степени восприимчивости к возбудителю популяциями переносчиков. В общей форме значение таких отношений для взаимодействующих популяций и динамики эпизоотий было рассмотрено ранее (Эфроимсон, 1971; Korenberg, 1989 и др.). Именно они представляют наибольший популяционно-генетический и популяционно-экологический интерес, причем разнообразие природных очагов предоставляет большие и пока мало использованные возможности для изучения фундаментальных экологических закономерностей (Коренберг, 1983; Korenberg, 1989; Литвин, Коренберг, 1999). К их числу в первую очередь по-прежнему относятся: изучение генотипической гетерогенности популяций возбудителей, резервуарных хозяев и переносчиков как факторов возникновения и угасания эпизоотий; — изучение экологических факторов и предпосылок, влияющих на соотношение между геновариантами возбудителя, различающимися по уровню “инвазивности”, а также факторов, воздействующих на соотношение между различными по уровню резистентности к

возбудителям геновариантами резервуарных хозяев и переносчиков; — изучение влияния резервуарных хозяев, переносчиков и внешней среды на состояние популяции возбудителя, которое способствует переходу эпизоотического процесса из одной фазы в другую.

Современные молекулярно-биологические методы при условии их продуманного применения будут способствовать решению этих задач.

### ПУТИ ПОЯВЛЕНИЯ “НОВЫХ” ПРИРОДНООЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

В условиях, соответствующих экологическим требованиям возбудителя, природные очаги существуют длительное время, во многих случаях, очевидно, веками, демонстрируя при этом большую устойчивость к воздействию на паразитарную систему абиотических, биотических и антропогенных факторов. Мысль о том, что так называемые “новые” природноочаговые зоонозы начинают привлекать к себе внимание обычно только после того, как обнаруживается этиологическая роль соответствующих возбудителей в инфекционной патологии, уже давно ясно сформулировал Павловский (1946). В последние годы приобрели большую популярность и широкое распространение термины “emerging” и “re-emerging infectious diseases” (Рудаков, 2008 и многие др.). Сергиев с соавторами (2000) справедливо отметил, что эти термины были неудачно переведены на русский язык как “новые и возвращающиеся инфекции”, что привело к определенной путанице. На самом деле термин “emerging infectious diseases” было предложено применять по отношению к любым заболеваниям, число которых увеличилось в течение двух последних десятилетий или грозит увеличиться в ближайшем будущем, а “re-emerging diseases” — к заболеваниям, борьба с которыми ранее была успешной, но которые снова распространились (Lederberg et al., 1992). Под эти определения в западной литературе попадают практически все природноочаговые зоонозы (Childs et al., 1998; Gubler, 1998 и др.). Такой подход, имеющий некоторый полезный утилитарный смысл для практического здравоохранения, по сути лишен строгого эпидемиологического содержания, поскольку причины и факторы, способствующие возникновению “emerging” и “re-emerging” болезней, относящихся к разным группам (антропонозов, зоонозов, сапронозов и др.), совершенно различны (Korenberg, 2000; Telford III, Goertert, 2004). Уровень зараженности природноочаговыми инфекциями определяет взаимодействие двух величин (Коренберг, Юркова, 1983): а) потенциальной угрозы заражения людей, которая зависит от обилия непосредственных источников инфекции и наличия условий для передачи возбудителя (по: Мошковский, 1950 — лоймопо-

тенциал очага); б) интенсивности контакта людей с природными очагами. Лоймопотенциал, как правило, нестабилен. Он определяется экологическими процессами, происходящими в экосистеме и влияющими на динамику эпизоотического процесса. Каждый его цикл, как уже говорилось выше, включает фазу резервации возбудителя, причем для некоторых природноочаговых инфекций эта фаза может затягиваться на годы или даже десятилетия. Поэтому во многих случаях речь должна идти не о мифическом “появлении” той или иной инфекции, а об активизации ее природных очагов, т.е. о переходе фазы резервации возбудителя в фазу его эпизоотического распространения (интенсивной циркуляции). Даже при активной циркуляции возбудителя эпидемическое проявление природных очагов может отсутствовать, если численность населения невелика и люди редко контактируют с ними. Поэтому термины “emerging” и “reemerging” в их истинном значении не отражают сущность эпизоотического и эпидемического процессов при природноочаговых инфекциях (Korenberg, 2000). Возможные пути выявления новых для науки возбудителей (или новых заболеваний) были рассмотрены ранее (Сергиев и др., 2000, 2003). Несколько модифицированные применительно к природноочаговым инфекциям, они выглядят следующим образом: установление неизвестного этиологического агента ранее описанного заболевания (например, клещевой энцефалит, Лайм боррелиоз, окопная лихорадка и др.); описание нового, ранее неизвестного возбудителя болезни, появившейся в результате возросшего контакта человека с природными очагами или с больными домашними животными (например, геморрагические лихорадки Ласа, Марбург, Эбола, некоторые хантавирусные инфекции, астраханская пятнистая лихорадка и др.); описание возбудителя новой болезни, появившейся в результате создания человеком условий для его существования в урбанизированной среде (например, легионеллез, муковисцероз и др.); описание нового возбудителя или варианта известного возбудителя, позволяющего выделить “новую” инфекционную болезнь из группы клинически сходных заболеваний, ранее трактовавшихся как единая нозоформа (иксодовые клещевые боррелиозы, некоторые иерсиниозы и хантавирусные инфекции и др.).

Быстрое расселение возбудителей природноочаговых зоонозов и увеличение их ареалов происходит в полном соответствии с общими экологическими закономерностями, описанными для животных и растений (Elton, 1958). Общеизвестный пример — занос миксоматоза в Австралию и его быстрое распространение на этом континенте среди кроликов. Пример последнего десятилетия — занос птицами в США вируса лихорадки Западного Нила, его быстрое распространение почти

по всей стране и, по всей видимости, укоренение на ее территории (White, Morse, 2001; Черкасский, 2008).

### СТРАТЕГИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПРИРОДНООЧАГОВЫХ ИНФЕКЦИЙ

Ежегодно с различными природными очагами контактируют и подвергаются риску заражения десятки миллионов человек. Нужно различать две взаимосвязанные, но не тождественные задачи: а) защиту или временную защиту от заболевания одного человека или ограниченной группы людей, б) влияние того или иного профилактического мероприятия на уровень заболеваемости определенной инфекцией в стране или хотя бы в пределах крупной административной территории. При этом пора в полной мере осознать, что все паразиты выполняют определенную биоэкологическую функцию и, в частности, представляют собой постоянно действующие факторы естественного отбора (Шмальгаузен, 1968; Сергиев, 2003). Микроорганизмы, включая возбудителей заболеваний, интегрируя фрагменты своего генома в геном хозяев, выполняют важную роль в их эволюции (Воронцов, 1975; Сергиев, 2003; Сергиев, Филатов, 2006). Поэтому современная стратегия профилактики природноочаговых заболеваний должна, в конечном счете, сводиться не к элиминации возбудителя, а к сохранению его роли в экосистеме при безусловной защите людей от заражений (Коренберг, 1983, 2000).

Широко распространено мнение, основанное, по всей видимости, на достижениях специфической профилактики антропонозов (Сергиев и др., 2003), что единственный надежный способ профилактики природноочаговых заболеваний — вакцинация. Эта мера дает эпидемический эффект в том случае, если однократное введение препарата приводит к возникновению у пациента многолетнего и стойкого протективного иммунитета. При большинстве зоонозов даже после контакта человека с возбудителем в природном очаге, закончившегося заболеванием, уровень протективных антител довольно быстро снижается или они вообще утрачиваются. Это объясняется отсутствием коадаптаций организма человека и возбудителей природноочаговых инфекций. Описаны повторные заболевания хантавирусными инфекциями, клещевым энцефалитом, аргасовым и иксодовым клещевым боррелиозом. Каким бы путем ни создавались вакцины, трудно рассчитывать на появление препаратов, которые будут длительно защищать от этих и других природноочаговых заболеваний (Ананьина, Коренберг, 2002). Исключения немногочисленны и они подтверждают высказанные соображения. После переболевания туляремией, например, очень долго сохраняются протективные антитела; созданная

вакцина также длительно защищает от возможного заболевания, что предопределяет успех ее широкого применения.

Именно отсутствие длительного протективного иммунитета после вакцинации вынуждает прибегать к частым ревакцинациям. Например, для поддержания иммунитета против вируса клещевого энцефалита ревакцинацию необходимо делать через каждые 2–3 года. Следовательно, жителю эндемичной зоны только против этого заболевания вакцину нужно вводить на протяжении жизни примерно 20 раз, не пропуская при этом точные сроки ревакцинации. Это само по себе мало реально и, кроме того, не может оставаться безвредным для иммунной системы человека, что вообще не принимают во внимание сторонники массовой вакцинации. К тому же, один клещ, как правило, содержит несколько различных возбудителей, и после его укуса человек рискует заразиться несколькими возбудителями в отдельности или заболеть микстинфекцией (Алексеев, 1993; Коренберг, 2001 и др.). Поскольку становятся известны все новые и новые широко распространенные и опасные возбудители (см. введение), сложно представить количество вакцинных препаратов, которое должен получать человек для защиты от природноочаговых инфекций. Тем не менее, вакцинация остается важным средством их специфической профилактики, особенно среди ограниченных групп населения, подверженных повышенному риску заражения. Поэтому важно иметь отсутствующие в настоящее время комбинированные вакцины, применение которых могло бы одновременно защитить от комплекса наиболее распространенных инфекций.

Неспецифическая профилактика обычно проводится с целью снижения численности тех или иных видов позвоночных — резервуарных хозяев возбудителя и (или) членистоногих — переносчиков. Применительно к жилым и хозяйственным постройкам человека такой подход вполне оправдан. Однако по отношению к природным экосистемам, несмотря на положительные результаты, достигнутые в подавлении природных очагов этими путями в прежние годы (например, чумы, клещевого энцефалита, кожного лейшманиоза), он в большинстве случаев недопустим. Истребление животных, и особенно ландшафтообразующих видов, в конечном счете, приводит к разрушению экосистемы в целом. Один из наиболее демонстративных примеров — глубочайшая деструкция степных экосистем, последовавшая за истреблением сурков и сусликов с целью подавления природных очагов чумы.

Главные перспективы защиты от природноочаговых инфекций связаны, на наш взгляд, не со средствами и методами специфической или неспецифической профилактики, современные возможности которых весьма ограничены, а с разра-

боткой и массовым применением эффективных мер индивидуальной защиты. В этом направлении уже достигнуты большие успехи в отношении инфекций, передающихся иксодовыми клещами: разработаны, апробированы и производятся в количестве, удовлетворяющем спрос, стойкие аэрозольные препараты, которые наносят на одежду. Они убивают напавших на человека клещей, предотвращая их укусы и, следовательно, любую передающуюся ими инфекцию (Шашина, 2007). На очереди разработка отечественной технологии производства тканей с фабричной пропиткой репеллентами и инсектицидами.

Ключевыми проблемами эпизоотологии и эпидемиологии природноочаговых инфекций по-прежнему остаются выявление биоценотических закономерностей существования возбудителей, а также причин, определяющих динамику эпизоотического процесса и эпидемического проявления природных очагов. Дальнейший прогресс в познании феномена природной очаговости может быть достигнут только путем продуманного использования возможностей, которые представляют современные молекулярно-биологические методы для решения традиционных и вновь возникающих популяционно-экологических задач.

Практически на глазах происходят проникновение возбудителей из природных экосистем в сильно урбанизированные, а также созданные руками человека экосистемы, и их быстрая адаптация к новым условиям существования. Меняются формы контакта человека с возбудителями и пути их передачи, что приводит к серьезным эпидемическим последствиям, масштаб которых будет нарастать. Особую опасность представляют в этом отношении возбудители сапронозов. Исследователи и практическое здравоохранение должны быть готовы к новым вызовам нашего времени. Перспективы дальнейшего развития учения о природной очаговости болезней связаны с познанием фундаментальных общебиологических закономерностей, которые лежат в основе этих процессов и устойчивого существования “классических” природных очагов.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке РФФИ (07-04-00286).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алексеев А.Н.*, 1993. Система клещ — возбудитель и ее эмерджентные свойства. СПб.: ЗИН РАН. 203 с.
- Ананьина Ю.В.*, 2003. Лептоспирозы. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. М.: Медицина. С. 167–183.
- Ананьина Ю.В., Коренберг Э.И.*, 2002. Клещевые боррелиозы. Ижевск: Ижтехносервис. С. 55–59.
- Бакулов И.А., Третьяков А.Д.* (ред.), 1979. Руководство по общей эпизоотологии. М.: Колос. 424 с.
- Балашов Ю.С.*, 1999. Роль кровососущих клещей и насекомых в природных очагах инфекций // *Паразитология*. Т. 33. № 3. С. 210–222. — 2009. — *Паразитизм клещей и насекомых на наземных позвоночных*. С.-Петербург: Наука. 357 с.
- Беляков В.Д., Яфаев Р.Х.*, 1989. Эпидемиология. М.: Медицина. 416 с.
- Безр С.А.*, 1999. Проблемы природной очаговости. С.-Петербург. С. 40–56. — 2005. *Биология возбудителя описторхоза*. М.: Товарищество научных изданий КМК. 336 с.
- Безр С.А., Воронин М.В.*, 2007. Церкариозы в урбанизированных экосистемах. М.: Наука. 240 с.
- Биологический энциклопедический словарь, 1986. М.: Советская энциклопедия. 831 с.
- Болотин Е.И.*, 2002. Функциональная организация природных очагов зоонозных инфекций. Владивосток: ДВГТУ. 149 с.
- Бондаренко В.М., Яблочков А.Л.*, 1986. Эволюция генома и генофонд бактериальных популяций // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. № 8. С. 92–99.
- Бренева Н.В., Марамович А.С., Климов В.Т.*, 2005. Экологические закономерности существования патогенных иерсиний в почвенных экосистемах // *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. № 6. С. 82–88.
- Бутенко А.М.*, 2003. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. М.: Медицина. С. 365–376.
- Воронцов Н.Н.*, 1975. Роль вирусов в видообразовании животных // *Природа*. № 4. С. 107–118.
- Галактионов К.В., Добровольский А.А.*, 1999. Проблемы природной очаговости. С.-Петербург. С. 57–71.
- Государственный доклад “О санитарно эпидемической обстановке в Российской Федерации в 2005 году”, 2006. 287 с.
- Дятлов А.Н.*, 1988. Экология возбудителей сапронозов. М. С. 105–116.
- Елкин И.И.* (ред.), 1958. Курс эпидемиологии. М.: Медгиз. 432 с.
- Журавлев В.И., Гаранина С.Б., Платонов А.Е.*, 2007. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: Гриф и К. С. 104–105.
- Злобин В.И.*, 2000. Молекулярная эпидемиология как новое научное направление в изучении природно-очаговых инфекций // *Вестник РАМН*. № 12. С. 12–15.
- Карань Л.С., Платонов А.Е., Смирнова С.Е., Вышемирский О.И., Журавлев В.И. и др.*, 2007. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: Гриф и К. С. 57–61.
- Каримова Т.Ю., Неронов В.М.*, 2007. Природные очаги чумы Палеарктики. М.: Наука. 199 с.
- Кириллов М.Ю., Марков А.П., Лопырев И.В., Панкратов В.Н., Левицкий С.А. и др.*, 2007. Молекулярно-генетические методы типирования бартоanelл // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. № 1. С. 8–15.

- Коренберг Э.И.*, 1979. Биохорологическая структура вида (на примере таежного клеща). М.: Наука. 171 с. — 1983. Что такое природный очаг. М.: Знание. 64 с. — 1996. Таксономия, филогенетические связи и области формообразования спирохет рода *Borrelia*, передающихся иксодовыми клещами // Успехи современной биологии. Т. 116. № 3. С. 389–406. — 1999. Эрлихиозы — новая для России проблема инфекционной патологии // Мед. паразитология и паразитарные болезни. № 4. С. 10–16. — 2000. Проблемы биомедицины на рубеже XXI века. М.: РАЕН. С. 116–120. — 2001. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами // Вестник РАМН. № 11. С. 41–46. — 2003. Природная очаговость болезней: исследования института Гамалеи РАМН. М.: Русаки. 255 с. — 2003а. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. М.: Медицина. С. 387–404. — 2003б. Там же. С. 376–386. — 2006. Происхождение возбудителей природноочаговых болезней // Природа. № 10. С. 33–40. — 2008. Гипотеза: грипп А (“птичий грипп”) — природноочаговый сапроноз // Вестник Российской Военно-медицинской Академии. № 2. Приложение (ч. II). С. 360–362.
- Коренберг Э.И., Юркова Е.В.*, 1983. Проблема прогнозирования эпидемического проявления природных очагов болезней человека // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. № 3. С. 3–10.
- Кучерук В.В.*, 1972. Итоги развития учения о природной очаговости болезней и дальнейшие задачи. М.: Медицина. С. 180–212. — 1982. Теоретические и прикладные аспекты биогеографии. М.: Наука. С. 122–134.
- Кучерук В.В., Росицкий Б.*, 1984. Природная очаговость инфекций — основные термины и понятия // Мед. паразитология и паразитарные болезни. № 2. С. 7–16.
- Лашкевич В.А., Королева Г.А., Лукашев А.Н.*, 2002. Современные доказательства инфекционной этиологии болезней и постулаты Коха // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. № 6. С. 117–121.
- Литвин В.Ю.*, 1986. Экологическая специфика природной очаговости сапронозов // Вопросы природной очаговости болезней. № 14. С. 114–124. — 1996. Экосистемный пусковой механизм эпидемического проявления сапронозов (на примере холеры эльтор) // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. № 3. С. 11–16. — 1997. Механизмы устойчивого сохранения возбудителя чумы в окружающей среде (новые факты и гипотезы) // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. № 4. С. 26–31. — 1999. Природноочаговые инфекции: ключевые вопросы и новые позиции // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиол. № 5. С. 26–33. — 2003. Сапронозные аспекты энзоотии чумы // Успехи современной биологии. Т. 123. № 6. С. 543–551. — 2003а. Природная очаговость болезней: исследования института Гамалеи РАМН. М.: Русаки. С. 187–220.
- Литвин В.Ю., Гинцбург А.Л.*, 2002. Интегративные процессы в современной эпидемиологии // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. № 4. С. 63–72.
- Литвин В.Ю., Гинцбург А.Л., Пушкарева В.И., Романова Ю.М., Боев Б.В.*, 1998. Эпидемиологические аспекты экологии бактерий. М.: Фармарус принт. 256 с.
- Литвин В.Ю., Коренберг Э.И.*, 1999. Природная очаговость болезней: развитие концепции к исходу века // Паразитология. Т. 33. № 3. С. 179–191.
- Литвин В.Ю., Марамович А.С., Гинцбург А.Л.*, 2001. Стратегия адаптивной изменчивости холерных вибрионов в природных водоемах // Вестник РАМН. № 11. С. 20–25.
- Литвин В.Ю., Пушкарева В.И., Емельяненко Е.Н.*, 2004. Биоценотические основы природной очаговости сапронозов (итоги 15-летних наблюдений) // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. № 4. С. 102–108.
- Львов Д.К.*, 1997. Проблема нерегистрируемых и непредсказуемых инфекций // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. № 5. С. 104–109.
- Львов Д.К., Никитин А.Ф.*, 1999. Проблемы природной очаговости. С.-Петербург. С. 9–15.
- Марков А.П., Лопырев И.В., Ирхин А.И., Хляп Л.А., Левицкий С.А. и др.*, 2006. Мелкие млекопитающие как резервуарные хозяева бактерий рода *Bartonella* на юге Московской области // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. № 4. С. 8–12.
- Медяников О.Ю., Иванов Л.И., Nishikawa M., Saito R., Сидельников Ю.Н. и др.*, 2004. Микроорганизм “Montezuma” из порядка Rickettsiales: потенциальный возбудитель клещевого трансмиссивного заболевания на Дальнем Востоке России // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. № 1. С. 7–13.
- Мещерякова И.С.*, 2003. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. М.: Медицина. С. 432–450.
- Могилевский Б.Ю.*, 1997. Практическая рабиология. Херсон: Приднепровье. 143 с.
- Морозова О.А., Черноусова Н.Я., Морозов И.В.*, 2005. Детекция ДНК бартонолл методом двухраундовой ПЦР у пациентов после укусов клещами в Новосибирской области // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. № 4. С. 14–17.
- Москвитина Н.С., Романенко В.Н., Терновой В.А., Иванова Н.В., Протопопова Е.В. и др.*, 2008. Выявление вируса Западного Нила и его генотипирование в иксодовых клещах (Acari: Ixoidae) в Томске и его пригородах // Паразитология. Т. 42. № 3. С. 210–225.
- Мошковский Ш.Д.*, 1950. Основные закономерности эпидемиологии малярии. М.: АМН СССР. 323 с.
- Онищенко Г.Г.* (ред.), 2008. Противоэпидемические мероприятия по локализации очага легионеллеза в г. Верхняя Пышма Свердловской области // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. № 4. С. 128 с.
- Онищенко Г.Г., Ефременко В.И.*, 2004. Крымская — Конго геморрагическая лихорадка на юге России // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. № 4. С. 86–90.
- Онищенко Г.Г., Кутырев В.В.* (ред.), 2004. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири. М.: Медицина. 191 с.

- Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Кутырев В.В., Топорков В.П., Куклев Е.В., Куличенко А.Н., 2003. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. М.: Медицина. С. 450–474.
- Павловский Е.Н., 1946. Основы учения о природной очаговости трансмиссивных болезней человека // Журн. общей биологии. Т. 7. № 1. С. 3–33. — 1947. Микроорганизм, переносчик и внешняя среда в их соотношениях // Зоол. журн. Т. 26. Вып. 4. С. 294–312. — 1964. Природная очаговость трансмиссивных болезней. М.: Наука. 211 с.
- Покровский В.И., Черкасский Б.Л., 1993. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Т. 1. М.: Медицина. С. 5–25.
- Рудаков Н.В., 2008. Таксономия, экология и эволюционные связи риккетсий // Вестник РАМН. № 7. С. 10–15. — 2008а. Новые и возвращающиеся природно-очаговые инфекции и проблемы эндоцитоза клещевых микроорганизмов // Медицина в Кузбассе. Спецвыпуск № 5. С. 129–133.
- Сергиев В.П., 2003. Актовая речь // Болезни человека как отражение межвидовой борьбы. М.: Русский врач. 55 с.
- Сергиев В.П., Литвин В.Ю., Диденко Л.В., Малышев Н.А., Дрынов И.Д., 2003. Эволюция эпидемиологии // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. № 2. С. 75–83.
- Сергиев В.П., Малышев Н.А., Дрынов И.Д., 2000. Инфекционные болезни и цивилизация // Прошлое, настоящее, будущее. М.: П-Центр. 207 с.
- Сергиев В.П., Филатов Н.Н., 2006. Инфекционные болезни на рубеже веков // Осознание биологической угрозы. М.: Наука. 571 с.
- Слонова Р.А., Иванис В.А. (ред.), 2003. Хантавирусы и хантавирусные инфекции (к 70-летию изучения ГЛПС на Дальнем Востоке России. Владивосток: Примполиграфкомбинат. 232 с.
- Смирнова С.Е., 2007. Крымская-Конго Геморрагическая лихорадка. М.: АТиСО. 303 с.
- Сомов Г.П., 1985. Еще раз о сапронозах // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. № 5. С. 98–104. — 2001. Современные представления о сапронозах (основные итоги изучения проблемы) // Тихоокеанский медицинский журн. № 2. С. 67–70.
- Сомов Г.П., Литвин В.Ю., 1988. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий. Новосибирск: Наука. 207 с.
- Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н., Антоненко Ф.Ф., 2001. Псевдотуберкулез. М.: Медицина. 254 с.
- Тарасевич И.В., 2002. Астраханская пятнистая лихорадка. М.: Медицина. 171 с.
- Тартаковский И.С., 2001. Болезнь легионеров: итоги 25-летнего изучения инфекции, проблемы и перспективы исследования // Вестник РАМН. № 11. С. 11–14.
- Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А., 2002. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. М.: Медицина для всех. 195 с.
- Тимофеев-Ресовский Н.В., Яблоков А.В., Готов Н.В., 1973. Очерк учения о популяции. М.: Наука. 277 с.
- Ткаченко Е.А., Слонова Р.А., Иванов Л.И., Морозов В.Г., Якименко В.В. и др., 2001. Природноочаговые болезни человека. Омск. С. 22–32.
- Черкасский Б.Л., 1988. Системный подход в эпидемиологии. М.: Медицина. 286 с. — 2008. Глобальная эпидемиология. М.: Практическая медицина. 446 с.
- Шагинян И.А., 2000. Идентификация и типирование патогенных бактерий // Вестник РАМН. № 1. С. 22–28.
- Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., 2007. Неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы в этиологии внутрибольничных инфекций: клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Т. 7. № 3. С. 271–285.
- Шашина Н.И., 2007. Неспецифическая профилактика клещевого энцефалита и других клещевых инфекций в современных условиях // Вопросы вирусологии. № 6. С. 36–39.
- Шмальгаузен И.И., 1968. Кибернетические вопросы биологии. Новосибирск: Наука. 224 с.
- Эфроимсон В.П., 1971. Иммуногенетика. М.: Медицина. 336 с.
- Arai Y.T., Ruzmin I.V., Kurane I., 2001. Природноочаговые болезни человека. Омск: С. 65–69.
- Baranton G., Postic D., 2006. Molecular Biology of Spirochetes. Amsterdam: IOS Press. P. 135–145.
- Boulouis H.J., Chang C.C., Henn J.B., Kasten R.W., Chomel B.B., 2005. Factors associated with the rapid emergence *Bartonella* infections // Vet. Res. V. 36. P. 383–410.
- Childs J., Shope R.E., Fish D., Meslin F.X., Jonson K., et al., 1998. Emerging zoonoses // Emerging Infectious Diseases. V. 4. № 2. P. 453–454.
- Dumler J.S., Walker D.H., 2001. Tick-borne ehrlichioses // Lancet Infect Dis. V. 1. P. 21–28.
- Eliasson H., Lindbäck J., Nuorti P., Arneborn M., Giesecke J., Tegnell A., 2002. The 2000 tularemia outbreak: a case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden // EID. V. 8. № 9. P. 956–960.
- Elton Ch.S., 1958. The Ecology of Invasions by Animals and Plants. L.: Methuen and Co LTD. 181 p.
- Erlanger T.E., Weiss S., Keiser J., Utzinger J., Wiedenmayer K., 2009. Past, present, and future of Japanese Encephalitis // EID. V. 15. № 1. P. 1–7.
- Fredricks D.N., Relman D.A., 1996. Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates // Clin. Microb. Rev. V. 9. № 1. P. 18–33.
- Gray J., Kahl O., Lane R.S., Stanek G. (eds.), 2002. Lyme Borreliosis // Biology, Epidemiology and Control. N.Y.: CABI Publishing. 347 p.
- Gubler D.J., 1998. Resurgent vector-borne diseases as a global health problem // Emerging Infectious Diseases. V. 4. № 2. P. 442–449.
- Kantardjiev T., Ivanov I., Velinov T., Padeshki P., Popov B., et al., 2006. Tularemia outbreak, Bulgaria, 1997–2005 // EID. V. 12. № 4. P. 678–680.

- Korenberg E.I.*, 1982. Zoonoses control. M.: GKNT. V. 1. P. 36–43. — 1989. Soviet Scientific Reviews. F. Physiology. Genetics. Biology. Herwood.: Academic Publishers GmbH. V. 3. P. 301–351. — 2000. Ticks and Tick-borne Pathogens into 21<sup>st</sup> Century. Bratislava. Slovak Acad. Scie. P. 43–46.
- Korenberg E.I., Nefedova V.V., Fadeeva I.A., Gorelova N.B.*, 2006. Molecular Biology of Spirochetes. Amsterdam: IOS Press. P. 174–199.
- Lederberg J., Shope R.E., Oaks S.C.J.* (eds.), 1992. Emerging Infections: Microbial Threats to Health in the United State. Washington. National Academy Press. 380 p.
- Ludw W., Klenk H.-P.*, 2001. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Second Edition. V. 1. P. 49–65.
- Martin W., Embley T.M.*, 2004. Early evolution comes full circle // *Nature*. V. 431. № 9. P. 134–135.
- Mediannikov O., Ivanov L., Zdanovskaya N., Vysochina N., Fournier P-E. et al.*, 2005. Molecular screening of *Bartonella* species in rodents from the Russian Far East // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* V. 1063. P. 3008–311.
- Morozova O., Rar V., Igolkina Y., Dobrotvorsky A., Morozov I., Cabello F.*, 2006. Molecular Biology of Spirochetes. Amsterdam: IOS Press. P. 221–231.
- Rar V.A., Fomenko N.V., Dobrotvorsky A.K., Livanova N.N., Rudakova S.A. et al.*, 2005. Tickborne pathogen detection, Western Siberia, Russia // *Emerging Infectious Diseases*. V. 11. № 11. P. 1708–1715.
- Reintjes R., Dedushaj I., Gjini A., Jorgensen T.R., Cotter B. et al.*, 2002. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies // *EID*. V. 8. № 1. P. 69–73.
- Relman D.A.*, 2002. Mining the world for new pathogens // *Americ. J. Trop. Med. Hyg.* V. 67. 133–134.
- Smith P.G., Morrow R.H.* (eds.), 1991. Methods for Field Trials of Interventions against Tropical Diseases. N. Y.: Oxford University Press. 326 p.
- Telford III S.R., Goethert H.K.*, 2004. Emerging tick-borne infections: rediscovered and better characterized, or truly “new”? // *Parasitology*. V. 129. P. 301–327.
- Tkachenko E., Dekonenko A., Ivanov A., Dzagurova T., Ivanov L. et al.*, 1999. Factors in the Emergence and Control of Rodent-borne Viral Diseases (Hantaviral and Arenal Diseases). L.: Elsevier SAS. P. 63–72.
- Wang G., van Dam A.P., Schwartz I., Dankert J.*, 1999. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: taxonomic, epidemiological, and clinical implications // *Clin. Microbiol. Rev.* V. 12. № 4. P. 633–653.
- White D.S., Morse D.L.* (eds.), 2001. West Nile Virus. Detection, Surveillance, and Control. N.Y.: The N.Y. Acad. Sci. 374 p.
- Yablokov A.V.*, 1986. Population Biology. Progress and Problems of Studies on Natural Populations. M.: MIR Publishers. 303 p.

## NATURAL FOCALITY OF INFECTIONS: CURRENT PROBLEMS AND PROSPECTS OF INVESTIGATIONS

**E. I. Korenberg**

*Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow 123098, Russia*  
*e-mail: ekorenberg@stream.ru*

The content of principal definitions for natural focality of infections (natural infection foci, epizootic and endemic processes) is considered. Some topical current problems (use of molecular-biological methods for studying natural foci, forms of existing infectious agents at the phase of their reservation, ways of appearance of new natural infection foci, and modern strategy of prophylaxis) that mainly determine the further development of studies in this field are discussed.