

51. Zhang Y., Murtha J., Roberts M.A. et al. Type III secretion decreases bacterial and host survival following phagocytosis of *Yersinia pseudotuberculosis* by macrophages. *Infect. Immun.* 2008, 76 (9): 4299-4310.
52. Zheng Y., Lilo S., Mena P., Bliska J.B. YopJ-induced caspase-1 activation in *Yersinia*-infected macrophages: independent of apoptosis, linked to necrosis, dispensable for innate host defense. *PLoS One.* 2012, 7: e36019.
53. Viboud G.I., Bliska J.B. *Yersinia* outer proteins: role in modulation of host cell signaling responses and pathogenesis. *Annu. Rev. Microbiol.* 2005, 59: 69-89.

Поступила 10.05.16

Контактная информация: Сомова Лариса Михайловна, д.м.н., проф.,  
690087, Владивосток, ул. Сельская, 1, р.т. (8-423)244-14-48

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

*В.И.Ефременко<sup>1</sup>, А.А.Ефременко<sup>2</sup>, Д.В.Ефременко<sup>1</sup>*

## **ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА И КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ**

<sup>1</sup>Ставропольский противочумный институт, <sup>2</sup>Ставропольский государственный медицинский университет

Рассматриваются проблемные вопросы создания и практического внедрения специфических иммунобиологических препаратов, отсутствующих до настоящего времени, для лечения и профилактики природно-очаговых арбовирусных инфекций — лихорадки Западного Нила (ЛЗН) и Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ). На территориях Южного и Северо-Кавказского федеральных округов России сформировались стойкие природные очаги ЛЗН и КГЛ с эпидемическими проявлениями. В центральных регионах России и в Сибири обнаруживаются маркеры вируса Западного Нила, а среди здорового населения также определяется наличие иммунной прослойки к этой инфекции. Проведенный анализ литературных источников формирует теоретическую основу для создания новых специфических препаратов для этиотропной терапии и профилактики ЛЗН и КГЛ. В качестве сырья возможно использование крови здоровых доноров с достаточно высокими титрами иммуноглобулинов класса G, проживающих в некоторых субъектах Российской Федерации на территории природных очагов с наиболее интенсивным эпидемическим процессом.

Журн. микробиол., 2016, № 6, С. 85—93

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила, Крымская геморрагическая лихорадка, лечение, профилактика, иммунобиологические препараты

*V.I.Efremenko<sup>1</sup>, A.A.Efremenko<sup>2</sup>, D.V.Efremenko<sup>1</sup>*

## **THEORETICAL ASPECTS OF CREATION OF SPECIFIC PREPARATIONS FOR ETIOTROPIC THERAPY AND PROPHYLAXIS OF WEST NILE FEVER AND CRIMEAN HAEMORRHAGIC FEVER**

<sup>1</sup>Stavropol Institute for Plague Control, <sup>2</sup>Stavropol State Medical University, Russia

Problematic issues on creation and practical introduction of specific immune biologic preparations for therapy and prophylaxis of natural-foci arbovirus infections — West Nile fever (WNF) and Crimean hemorrhagic fever (CHF), that are not available until now, are examined. Persistent natural foci of WNF and CHF with epidemic manifestations have formed in Southern and North Caucasian Federal Districts of Russia. Markers of West Nile virus are being detected in central regions of Russia and Siberia, and the presence of fraction of population immune to this infection

is also detected. Analysis of literature sources that has been carried out forms a theoretical basis for creation of novel specific preparations for etiotropic therapy and prophylaxis of WNF and CHF. Use of blood from healthy donors with sufficiently high titers of class G immunoglobulins residing in certain subjects of Russian Federation in natural foci territories with the most intensive epidemic process is possible as raw material.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 6, P. 85–93

Key words: West Nile fever, Crimean hemorrhagic fever, therapy, prophylaxis, immune biological preparations

Профилактика и лечение природно-очаговых инфекций продолжает оставаться актуальной проблемой здравоохранения. В конце XX века в России активизировались такие заболевания как лихорадка Западного Нила (ЛЗН) и Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ), имеющие тенденции к расширению ареалов обитания их возбудителей и, как следствие, территорий природных очагов. До настоящего времени отсутствуют специфические препараты для этиотропного лечения и профилактики ЛЗН и КГЛ, относящихся к группе арбовирусных инфекций, зачастую протекающих в тяжелой форме и приводящих к смертельному исходу. При этом на эндемичных по данным инфекциям территориях наблюдается увеличение иммунной прослойки среди населения и, как результат, снижение количества тяжелых форм заболеваний. Это создает предпосылки для использования крови здоровых доноров с достаточно высокими титрами IgG в качестве сырья для приготовления специфических иммунобиологических препаратов для лечения и профилактики ЛЗН и КГЛ.

Эта работа не претендует на обобщение и анализ эпидемиологических особенностей ЛЗН и КГЛ на территории России, а подчеркивает их природную очаговость, имеющую тенденцию к расширению ареала обитания циркулирующих там вирусов с вовлечением в эпидемический процесс человека и появлением у населения иммунной прослойки.

Цель данной публикации: анализ проблемных вопросов и научное обоснование возможности разработки новых специфических препаратов для этиотропного лечения и профилактики природно-очаговых арбовирусных инфекций — ЛЗН и КГЛ.

Вирус Западного Нила (ВЗН), относящийся к роду *Flavivirus*, семейства *Flaviviridae*, впервые был изолирован в 1937 г. от лихорадящей женщины в провинции Западный Нил (Северная Уганда). В настоящее время известно 5 генотипов этого вируса, вызывающего заболевания людей на Африканском континенте, в Юго-Западной и Южной Азии, Центральной и Южной Европе, Северной, Центральной и Южной Америке [26, 36, 37, 39]. Доминирующие вирусные популяции на территории России относятся к 1 и 2 генотипу, также встречается 4 генотип вируса, при котором заболевание обычно протекает в относительно легкой форме [1].

В течение двух последних десятилетий крупные вспышки ЛЗН зарегистрированы в России, США, Канаде, Алжире, Греции, Израиле, Италии, Румынии, Сербии, Судане, Тунисе, ЮАР. Спорадические случаи и незначительная заболеваемость фиксировались в ряде стран Северной и Южной Америки, Ближнего Востока, Европы, а также в некоторых странах постсоветского пространства — Азербайджан, Армения, Белоруссия, Казахстан, Молдавия, Таджикистан, Туркмения, Украина [1, 26, 32, 35, 36, 39].

Основными переносчиками ВЗН являются различные виды комаров рода *Culex*, а также клещи, передающие человеку вирус от птиц водного и околоводного комплексов, в организме которых он способен сохранять жизнеспособность до 120 суток [44]. Изучение популяционных взаимодействий ВЗН выявило, что в его циркуляцию также вовлечены многие виды сельскохозяйственных животных и других млекопитающих [25, 28]. Ареал распространения ВЗН занимает огромные территории, находящиеся за пределами стран, в которых фиксируются эпидемические проявления вызываемой им болезни. Вирус обнаруживался в различных регионах Южной Африки, Юго-Восточной Азии, Индии, Австралии и Океании, странах Карибского бассейна [37].

Среди клинических форм ЛЗН встречаются инаппарантная, лихорадочная, менингеальная и эпидемическая. Преобладание инаппарантных форм болезни на некоторых территориях, по всей видимости, обусловлено наличием у местного населения высокой иммунной прослойки [26 — 28, 36].

Через несколько суток после попадания ВЗН в организм человека в крови начинают формироваться IgM, перестающие обнаруживаться примерно через 2 месяца. IgG продолжают циркулировать в кровяном русле в течение нескольких лет [24]. Постинфекционный иммунитет у переболевших ЛЗН напряженный и стойкий [19, 31].

В Российской Федерации, начиная с 1999 г., крупные вспышки ЛЗН возникали преимущественно на территории юга европейской части страны в Волгоградской, Астраханской и Ростовской областях. В период с 1997 по 2014 гг. в этих трех регионах ЛЗН заболели соответственно 1265, 555 и 203 человека [1, 20, 28, 35, 36, 39, 40]. Показатель смертности при этом составил около 10% от общего количества заболевших.

Помимо вышеперечисленных территорий случаи заболевания ЛЗН в разные годы в количестве не более 10 человек регистрировались в республиках Адыгея, Калмыкия, Карелия, Мордовия, Татарстан, Краснодарском, Пермском, Ставропольском краях, Белгородской, Калужской, Курской, Московской, Новосибирской, Омской, Оренбургской, Пензенской, Самарской, Тамбовской, Ульяновской областях, а также в Москве и Санкт-Петербурге. В Воронежской области, граничащей с территориями Волгоградской и Ростовской областей, в 2010 г. было выявлено 27 больных ЛЗН (интенсивный показатель — ИП 1,2), в 2011 г. — 50 (ИП 2,1), а в 2012 г. — 38 (ИП 1,6). В соседней Липецкой области в 2012 г. заболевание диагностировано сразу у 35 человек (ИП 3,0). В Саратовской области, граничащей с Волгоградской областью, в 2014 г. зарегистрирован 31 случай ЛЗН (ИП 1,2). Всего за период 1999 — 2013 гг. маркеры ВЗН были обнаружены в 61 субъекте Российской Федерации [1, 35, 36, 39 — 41].

В последние годы начал осуществляться систематический контроль иммунной прослойки к ВЗН среди здорового населения. Результаты проведенных исследований сильно варьировали для различных территорий, в т.ч. в составе одного субъекта, а также в некоторых случаях отличались во времени в зависимости от фазы жизненного цикла популяции возбудителя, определяющего развитие эпидемического процесса. Например, при исследовании сывороток крови доноров, проведенном в 2002 г. в Лиманском районе Астраханской области, IgG к ВЗН были обнаружены у 71,4% лиц, тогда как в целом по региону этот показатель был более чем в 3 раза ниже — 20,8% [18]. Эти данные согласуются с результатами комплексных исследований по экологии вируса,

определивших нахождение эпицентра эндемичной для ЛЗН территории в среднем поясе дельты р. Волги [25].

Исследования крови здорового населения, проведенные в 2013 и 2014 гг., продемонстрировали, что IgG к ВЗН обнаруживались у людей, проживающих в различных регионах Российской Федерации: Астраханская область — 26,5% обследованных лиц в 2013 г. и 78,0% в 2014 г.; Волгоградская область — 14,0% в 2013 г. и 13,0% в 2014 г.; Ростовская область — 15,0% в 2014 г.; Самарская область — 12,5% в 2013 г.; Удмуртская Республика — 16,0% в 2013 г. и 17,0% в 2014 г.; Челябинская область — 32,0% в 2013 г.; Тюменская область — 34,0% в 2014 г.; Красноярский край — 18,0% в 2013 г. и 31,0% в 2014 г.; Кемеровская область — 10,5% в 2013 г. и 12,0% в 2014 г.; Республика Хакасия — 51,0% в 2014 г.; Республика Алтай — 64,0% в 2014 г. Существенные отличия в показателях за 2013 и 2014 гг. в некоторых субъектах могли быть связаны с выборкой доноров для обследования, проживающих на разных территориях внутри одного региона, о чем у авторов данной публикации отсутствуют сведения. Еще в ряде субъектов иммунная прослойка населения к ВЗН не превышала 10%: республики Адыгея, Бурятия, Дагестан, Калмыкия, Коми, Марий Эл, Татарстан, Забайкальский, Краснодарский, Ставропольский края, Архангельская, Брянская, Вологодская, Воронежская, Ивановская, Калининградская, Калужская, Курганская, Курская, Липецкая, Мурманская, Нижегородская, Новгородская, Новосибирская, Омская, Оренбургская, Орловская, Рязанская, Саратовская, Сахалинская, Смоленская, Ульяновская, Ярославская области, Еврейская автономная область, Санкт-Петербург [1, 2, 12, 35 — 39, 49]. При этом необходимо отметить, что встречаются сообщения об имеющих место перекрестных реакциях между различными флавивирусными инфекциями при выявлении к ним антител, что могло оказать определенное влияние (особенно в некоторых регионах, эндемичных, например, по клещевому энцефалиту) на специфичность результатов экспериментов.

Тем не менее, приведенные данные свидетельствуют об активности природных очагов ЛЗН и циркуляции ВЗН не только на территориях Южного и Приволжского федеральных округов, но и в Сибирском и Уральском федеральных округах. Наличие высокой иммунной прослойки у населения в некоторых регионах объясняет низкие показатели заболеваемости ЛЗН, а также преобладание инapparантной формы течения болезни.

Впервые КГЛ описана как отдельная нозологическая единица в 1945 — 1947 гг. по материалам эпидемической вспышки 1944 г., когда в степных районах Крыма было зарегистрировано свыше 200 случаев тяжелого острого лихорадочного заболевания с резко выраженными геморрагическими проявлениями. Инфекционный агент передавался через укусы иксодовых клещей. Позже было установлено, что сходные патологии отмечались и в других регионах СССР: в республиках Азербайджан, Армения, Казахстан, Киргизия, Таджикистан, Туркмения, а также в южной части РСФСР — в Краснодарском и Ставропольском краях, в Астраханской и Ростовской областях [33].

Возбудитель КГЛ — вирус из семейства Bunyaviridae, рода Nairovirus. Природные очаги инфекции расположены в Европе, Азии и Африки, в местностях полупустынной, степной, лесостепной и пойменной зон [33, 42]. Кратковременное появление IgM у больных КГЛ в кровяном русле позволяет диагностировать заболевание на начальных его этапах, спустя 1 — 3 недели в

крови накапливаются IgG, сохраняющиеся длительное время, а в единичных случаях до 10 — 20 лет [42].

На юге европейской части России находится единый природный очаг КГЛ, охватывающий территории 10 субъектов Южного и Северо-Кавказского федеральных округов [22, 30]. В 2014 г. вновь отмечено наличие природного очага в Крымском федеральном округе [13]. Установлено, что в распространении на большие расстояния клещей — переносчиков инфекции, их личинок участвуют птицы из семейства врановых, в первую очередь грачи [15, 29, 33, 46].

Эпидемические проявления КГЛ на юге России регистрировались с 1999 г. Общее количество заболевших в регионе за период 1999 — 2014 гг. составило 1745 чел. (в т.ч. Ставропольский край — 631 чел., Ростовская область — 486, Республика Калмыкия — 303, Астраханская область — 148, Волгоградская область — 121, Республика Дагестан — 48, Республика Ингушетия — 6, Карачаево-Черкесская Республика — 2), из них 75 летальных случаев [6, 7, 9, 10, 11, 17, 21, 22, 33].

Анализируя заболеваемость населения КГЛ на территориях Южного и Северо-Кавказского федеральных округов, следует отметить, что эпицентр эпидемического процесса находится на территории Республики Калмыкия, численность жителей в которой примерно в 10 и 15 раз меньше, чем в Ставропольском крае и Ростовской области соответственно. Эта тенденция отмечена и в 2015 г., когда ИП в Республике Калмыки составил 3,18 на 100 тыс. населения, а в Ставропольском крае — 1,54.

Иммунная прослойка к вирусу Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ) среди здорового населения, проживающего на территории природного очага, не столь выражена, как в очагах ЛЗН. При исследовании в 2003 г. крови доноров, жителей юга России, специфические IgG были обнаружены в 1,5% проб. Данные по отдельным субъектам и территориям колебались в пределах 1,5 — 5,0% (Республика Ингушетия — 5,0% по результатам срининговых анализов 2005 — 2009 гг.; Ставропольский край — 4,7% в 2011 г.; Ростовская область — 1,9% в 2011 г. в целом по региону, а в Волгодонском районе области — 3,84%). В результате проведенных в 2011 г. исследований крови доноров, проживающих в Саратовской области, IgG к вирусу ККГЛ обнаружены в 5,9% проб, при этом была установлена зависимость показателя иммунной прослойки населения от ландшафтно-географической зоны проживания [3, 5, 8, 14, 16, 43, 49].

Наличие иммунной прослойки к ВЗН и вирусу ККГЛ у здорового населения в различных субъектах свидетельствует о распространенности природных очагов этих опасных инфекций на территории России, однако сведения о количестве IgG в крови встречаются лишь в единичных работах по оценке напряженности иммунитета. В 2010 — 2012 гг. проведен ряд экспериментов по определению специфических антител у доноров, проживающих в регионе Кавказских Минеральных Вод Ставропольского края. В итоге IgG к ВЗН был выявлен у 4,1% лиц в титрах от 1:1600 до 1:51200, IgG к вирусу ККГЛ — у 4,8% в титрах от 1:200 до 1:51200 [5, 14]. Исследования сывороток крови доноров, проведенные в Республике Ингушетия в 2002 — 2009 гг., показали наличие в пробах IgG к вирусу ККГЛ в титрах от 1:100 до 1:6400 [16]. Сравнение результатов количественной оценки антител к ВЗН у здорового населения Ставропольского края выявило, что в районах с высокими показателями за-

болеваемости титры IgG в сыворотке крови составили от 1:3200 до 1:12800, тогда как в районах с низкой заболеваемостью они были на уровне от 1:100 до 1:3200 [2].

Таким образом, существующая иммунная прослойка к ВЗН и вирусу ККГЛ среди здорового населения, проживающего на территории ареалов обитания патогенов, способствует снижению показателей заболеваемости ЛЗН и КГЛ. Эти сведения, на наш взгляд, могут использоваться в качестве базовой основы для получения из имеющих достаточно высокий титр антител сывороток крови доноров новых специфических иммунобиологических препаратов для этиотропного лечения и профилактики данных заболеваний.

В настоящее время препараты, созданные на основе специфических анти-вирусных иммуноглобулинов, широко применяются в практической медицине, особенно в отношении инфекций, к которым отсутствуют вакцины для формирования искусственного активного иммунитета. При этом многочисленные клинические наблюдения показали преимущества человеческих иммуноглобулинов по сравнению с аналогами, полученными из сыворотки крови животных, в связи с тем, что при использовании последних увеличивается риск развития у людей различных патологических состояний [31, 48].

Еще в середине XX века М.П. Чумаков для лечения КГЛ использовал сыворотки реконвалесцентов, которые оказывали лечебный эффект только на 1 — 3 сутки после появления первых симптомов заболевания. Однако определение специфических антител и их титров в данных сыворотках не проводилось. Имеется ряд работ по разработке экспериментальных препаратов для пассивной и активной иммунизации против вируса ККГЛ [4, 34]. Проведенные исследования свидетельствуют, что благоприятное влияние на течение инфекционного процесса при КГЛ оказывает введение больным неиммунного человеческого иммуноглобулина, стимулирующего биосинтез тромбоцитов, число которых резко снижается при данном заболевании [47].

Таким образом, в настоящее время существует теоретическая основа для разработки специфических препаратов для лечения и профилактики ЛЗН и КГЛ с последующим их внедрением в практику. В качестве сырья могут быть использованы сыворотки крови здоровых доноров, проживающих на территории природных очагов с наиболее интенсивным эпидемическим процессом: для ЛЗН — это Астраханская и Волгоградская области; для КГЛ — Республика Калмыкия, Ставропольский край и Ростовская область. Величина титров IgG в отобранных сыворотках, на наш взгляд, должна быть не ниже аналогичных коммерческих препаратов, например, «Имуноглобулин человека против клещевого энцефалита» («НПО «Микроген»), который получают при иммунизации людей соответствующей вакциной [45]. Титры антител в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) к вирусу клещевого энцефалита в данном препарате не менее 1:80, а титры в иммуноферментном анализе превышают соответствующие показатели в РТГА в 10 — 40 раз [23]. Следовательно, для получения из сывороток крови доноров иммуноглобулиновых препаратов против ЛЗН и КГЛ титры специфических IgG в ИФА должны быть от 1:800 и выше. При этом выделенные иммуноглобулины будут представлять концентрированный препарат в титрах, значительно превышающих исходные показатели.

Использование в качестве сырья крови здоровых доноров позволит также

существенно упростить этап доклинических испытаний созданных препаратов, что будет способствовать их скорейшей коммерциализации. Актуальность специфических иммуноглобулинов для лечения и профилактики ЛЗН и КГЛ несомненна как на территории нашей страны, так и за рубежом, где подобные препараты также отсутствуют.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов В.А., Смелянский В.Ю., Путинцева Е.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по лихорадке Западного Нила в 2011 году на территории Российской Федерации и прогноз ее развития. Проблемы особо опасных инфекций. 2012, 1: 17-21.
2. Афанасьева Е.Е. Лихорадка Западного Нила на юге России: современные эпидемиологические проявления и совершенствование методов выявления возбудителя. Дисс. канд. мед. наук. Ставрополь, 2010.
3. Варфоломеева Н.Г., Ермаков А.В., Василенко Н.Ф. и др. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым вирусным инфекциям на территории Ставропольского края. Проблемы особо опасных инфекций. 2011, 2: 16-18.
4. Василенко Н.Ф., Ефременко В. И., Тюменцева И.С. и др. Способ выявления вируса Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) в биологическом и полевом материале. Патент РФ № 2276362, 2006.
5. Василенко Н.Ф., Малецкая О.В., Ермаков А.В. и др. Серологический мониторинг арбовирусных инфекций на территории Ставропольского края. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013, 8 (1): 70-72.
6. Василенко Н.Ф., Малецкая О.В., Тохов Ю.М. и др. Эпидемиологическая обстановка по Крымской геморрагической лихорадке на юге России в 2010 г. и прогноз на 2011 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2011, 1: 13-15.
7. Василенко Н.Ф., Смоленский В.Ю., Волынкина А.С. и др. Особенности эпидемиологической обстановки по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации в 2011 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2012, 1: 22-23.
8. Водяницкая С.Ю. Крымская геморрагическая лихорадка в современный период (на примере Ростовской области). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Саратов, 2005.
9. Волынкина А.С., Котенев Е.С., Лисицкая Я.В. и др. Крымская геморрагическая лихорадка в Российской Федерации в 2014 г., прогноз эпидемиологической обстановки на 2015 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2015, 1: 42-45.
10. Волынкина А.С., Котенев Е.С., Малецкая О.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации в 2012 г. и прогноз на 2013 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2013, 1: 30-33.
11. Волынкина А.С., Пакскина Н.Д., Яценко Е.В. и др. Анализ эпидемической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации в 2013 г. и прогноз на 2014 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2014, 2: 40-43.
12. Галкина И.В. Распространение арбовирусов в Поволжье. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 1991.
13. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в республике Крым и городе Федерального значения Севастополе в 2014 году». Симферополь, 2015. <http://82.gospotrebnadzor.ru/s/82/files/documents/Gosdoklad/132866.pdf> (дата обращения 20.01.16).
14. Ермаков А.В. Совершенствование эпидемиологического надзора за трансмиссивными природно-очаговыми инфекциями в регионе Кавказских Минеральных Вод. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ставрополь, 2013.
15. Ефременко В.И., Брюханова Г.Д., Бейер А.П. и др. Актуальные проблемы профилактики Крымской геморрагической лихорадки. Журн. микробиол. 2005, 4 (приложение): 34-38.
16. Картоев А.А. Эпидемиологические и эпизоотологические аспекты Крымской геморрагической лихорадки в республике Ингушетия. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ставрополь, 2011.
17. Картоев А.А., Василенко Н.Ф., Малецкая О.В. и др. Изучение природной очаговости Крымской геморрагической лихорадки в республике Ингушетия. Проблемы особо опасных инфекций. 2009, 2: 14-16.

18. Ковтунов А.И., Колобухина Л.В., Москвина Т.М. и др. Заболеваемость и зараженность населения Астраханской области лихорадкой Западного Нила в 2002 г. Вопросы вирусологии. 2003, 5: 9-11.
19. Колобухина Л.В., Львов Д.К. Лихорадка Западного Нила. Руководство по медицинской вирусологии. Д.К. Львов (ред.). М., МИА, 2008.
20. Красовская Т.Ю., Щербакова С.А., Шарова И.Н. и др. Изучение циркуляции вируса Западного Нила на территории Саратовской области в 2010 году. Проблемы особо опасных инфекций. 2011, 3: 13-17.
21. Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Антоненко А.Д. и др. Актуальные вопросы эпиднадзора за Крымской геморрагической лихорадкой. Проблемы особо опасных инфекций. 2008, 1: 5-9.
22. Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Василенко Н.Ф. и др. Крымская геморрагическая лихорадка в Евразии в XXI веке: эпидемиологические аспекты. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012, 3: 42-53.
23. Ладыженская И.П., Воробьева М.С., Саркисян К.А. и др. Выявление специфических иммуноглобулинов класса G в препарате иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита методом ИФА. Биопрепараты, профилактика, диагностика, лечение. 2013, 3 (47): 26-35.
24. Ларичев В.Ф., Бутенко А.М., Русакова Н.В. и др. Показатели специфических антител у реконвалесцентов, перенесших лихорадку Западного Нила. Вопросы вирусологии. 2002, 6: 11-13.
25. Львов Д.К., Ковтунов А.И., Яшкулов К.Б. и др. Особенности циркуляции вируса Западного Нила (Flaviviridae, Flavivirus) и некоторых других арбовирусов в экосистемах дельты Волги, Волго-Ахтубинской поймы и сопредельных аридных ландшафтах (2000 — 2002 гг.). Вопросы вирусологии. 2004, 3: 45-51.
26. Львов Д.К., Савченко С.Т., Алексеев В.В. и др. Эпидемиологическая ситуация и прогноз заболеваемости лихорадкой Западного Нила на территории Российской Федерации. Проблемы особо опасных инфекций. 2008, 1: 10-12.
27. Львов Д.Н. Популяционные взаимодействия возбудителей лихорадки Западного Нила и других арбовирусных инфекций с членистоногими переносчиками, позвоночными животными и людьми в среднем и нижнем поясах дельты Волги. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2008.
28. Львов Д.Н., Щелканов М.Ю., Джаркенов А.Ф. и др. Популяционные взаимодействия вируса Западного Нила (Flaviviridae, Flavivirus) с членистоногими переносчиками, позвоночными животными, людьми в среднем и нижнем поясах дельты Волги. Вопросы вирусологии. 2009, 2: 36-43.
29. Малеев В.В., Галимзянов Х.М., Бутенко А.М., Черенов И.В. Крымская геморрагическая лихорадка. М., 2003.
30. Малецкая О.В., Щербакова С.А., Бейер А.П. и др. Принципы стандартизации диагностики и современные особенности Крымской геморрагической лихорадки на территории Российской Федерации. Проблемы особо опасных инфекций. 2012, 2 (112): 55-58.
31. Медицинская вирусология. Руководство. Д.К. Львов (ред.). М., МИА, 2008.
32. Москвитина Э.А., Забашта М.В., Пичурина Н.Л. и др. Лихорадка Западного Нила в Ростовской области: эколого-эпидемиологические особенности вспышки 2010 года. Проблемы особо опасных инфекций. 2011, 4: 31-35.
33. Онищенко Г.Г., Ефременко В.И., Бейер А.П. Крымская геморрагическая лихорадка. М., ГОУ ВУНМЦ, 2005.
34. Платонов А.Е., Малеев В.В., Санникова И.В. и др. Крымская геморрагическая лихорадка в Евразии в XXI веке: вопросы патогенеза и лечения. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012, 6: 46-58.
35. Путинцева Е.В., Антонов В.А., Викторов Д.В. и др. Особенности эпидемической ситуации по лихорадке Западного Нила в 2012 г. на территории Российской Федерации. Проблемы особо опасных инфекций. 2013, 1: 25-29.
36. Путинцева Е.В., Антонов В.А., Смелянский В.П. и др. Особенности эпидемической ситуации по лихорадке Западного Нила в 2013 г. в мире и на территории Российской Федерации.



- Федерации и прогноз ее развития в 2014 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2014, 2: 33-39.
37. Путинцева Е.В., Липницкий А.В., Алексеев В.В. и др. Распространение лихорадки Западного Нила в мире и Российской Федерации в 2010 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2011, 1: 38-41.
  38. Путинцева Е.В., Смелянский В.П., Антонов В.А. и др. Прогноз эпидемиологической ситуации по лихорадке Западного Нила на территории Российской Федерации на 2010 год. Проблемы особо опасных инфекций. 2010, 2: 14-17.
  39. Путинцева Е.В., Смелянский В.П., Пак В.П. и др. Эпидемическая ситуация по лихорадке Западного Нила в 2014 г. в мире и на территории Российской Федерации и прогноз ее развития в 2015 году. Проблемы особо опасных инфекций. 2015, 1: 36-41.
  40. Распространение лихорадки Западного Нила на территории Российской Федерации за период 1997-2010 гг. (по данным Управлений Роспотребнадзора по субъектам РФ, статистические материалы). [http://entomologs.ru/lzn\\_podrobno.php](http://entomologs.ru/lzn_podrobno.php) (дата обращения 12.01.16).
  41. Сборник материалов по вспышке лихорадки Западного Нила в Российской Федерации в 2010 году. Г.Г. Онищенко (ред.). Волгоград, Волга-Паблицер, 2011.
  42. Смирнова С.Е. К 60-летию изучения Крымской-Конго геморрагической лихорадки. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005, 6: 45-51.
  43. Смирнова С.Е. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка, этиология, эпидемиология и лабораторная диагностика. Дисс. докт. мед. наук в виде научного доклада. М., 2003.
  44. Терновой В.А., Щелканов М.Ю., Шестопапов А.М. и др. Выявление вируса Западного Нила у птиц на территории Барабинской и Кулундинской низменностей (Западно-Сибирский пролетный путь) в летне-осенний период 2002 г. Вопросы вирусологии. 2004, 3: 52-56.
  45. Фармакопейная статья предприятия ЛС-001279-010811. Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита, раствор для внутримышечного введения. 2013.
  46. Харченко Т.В. Современные эпидемиологические особенности Крымской геморрагической лихорадки в Российской Федерации. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ставрополь, 2011.
  47. Черенков И.В. Особенности клиники, диагностики и лечения Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) на современном этапе. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2006.
  48. Черкасский Б.Л. Глобальная эпидемиология. М., Практическая медицина, 2007.
  49. Щербакова С.А., Найденова Е.В., Билько Е.А. и др. Выявление специфических антител к карбовирусам в сыворотках крови людей, проживающих на территории Саратовской области. Проблемы особо опасных инфекций. 2011, 2: 72-74.

*Поступила 23.06.16*

Контактная информация: Ефременко Виталий Иванович, д.м.н., проф.,  
355035, Ставрополь, ул. Советская, 13-15, р.т. (8652)26-03-12