

## **МЕЛИОИДОЗ И САП: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА**

Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт

*Burkholderia pseudomallei* и *Burkholderia mallei* являются этиологическими агентами особо опасных инфекций животных и людей, сапа и мелиоидоза и отнесены к потенциальным агентам биотерроризма. Проявления заболеваний варьируются от острой септицемии до хронической инфекции, поражаются любые органы и ткани, лечение требует длительных внутривенных и пероральных курсов антибиотиков. Зона эндемичности сапа и мелиоидоза охватывает значительные регионы мира, возрастает число случаев завоза инфекции в страны умеренных широт. Для Российской Федерации сап и мелиоидоз являются «забытой» и «неизвестной» инфекциями, и в настоящем обзоре представлены современные данные об их распространении в мире, эпидемиологических аспектах и особенностях лабораторной диагностики.

Журн. микробиол., 2018, № 6, С. 103—109

Ключевые слова: мелиоидоз, сап, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia mallei*, сепсис, завоз инфекции

*I.B.Zakharova, A.V.Toporkov, D.V.Viktorov*

## **MELIOIDOSIS AND GLANDERS: CURRENT STATE AND ACTUAL ISSUES OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE**

Volgograd Research Institute for Plague Control, Russia

*Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* are etiologic agents of glanders and melioidosis, the particularly dangerous infections of animals and humans, and are attributed to potential agents of bioterrorism. The manifestation of diseases ranges from acute septicemia to chronic infection, any organs and tissues are affected, and treatment requires long intravenous and oral antibiotic courses. The endemic zone of glanders and melioidosis covers spacious regions in the world, and the number of imported cases to temperate regions is constantly increasing. For the Russian Federation, glanders and melioidosis are «forgotten» and «unknown» infections, and this review presents current data on their distribution in the world, epidemiological aspects, and laboratory diagnosis features.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2018, No. 6, P. 103—109

Key words: melioidosis, glanders, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia mallei*, sepsis, imported cases

Мелиоидоз и сап — инфекционные заболевания людей и животных с высокой летальностью, вызываемые *Burkholderia pseudomallei* и *Burkholderia mallei*, соответственно. Для обоих заболеваний характерен первичный или вторичный сепсис и множественные абсцессы внутренних органов. *B. pseudomallei* по своей природе сапрофит и его естественная среда обитания — тропические и субтропические почвы и стоячие воды [35], а также ризосфера и надземные части растений [20]. *B. mallei* является облигатным паразитом, не способным размножаться вне организма теплокровного хозяина [10]. *B. mallei* и *B. pseudomallei* филогенетически очень близки, более того, предполагают, что *B. mallei* эволюционировал в строгий патоген из *B. pseudomallei* путем редукции генома под воздействием селективного давления в организме млекопитающих [1].

Оба микроорганизма способны паразитировать внутриклеточно, что в сочетании с их необычайно высокой естественной резистентностью к большинству антибиотиков обуславливает сложность антибактериальной терапии вызываемых ими заболеваний. Для обеих инфекций до настоящего времени не разработаны средства специфической профилактики, а аэрогенное заражение, как правило, ведет к фатальному исходу, в связи с чем возбудители мелиоидоза и сапа относятся ко второй группе патогенных для человека микроорганизмов. Высокая вирулентность возбудителей, низкая инфицирующая доза, возможность доставки инфекционных агентов в форме аэрозоля определили включение *B. mallei* и *B. pseudomallei* в категорию «В» потенциальных средств биотерроризма [2, 15, 18].

Сап — высококонтагиозное зооантропонозное инфекционное заболевание, поражающее в естественных условиях преимущественно непарнокопытных (лошади, ослы, мулы, верблюды), а также представителей семейств кошачьих, псовых и медведей. Резервуаром и основным источником инфекции для человека являются больные животные с острыми формами болезни. При хронической и субклинической формах возбудитель выделяется с испражнениями, слюной, молоком, контаминируя внешнюю среду, в которой возбудитель может сохраняться при высокой влажности и отсутствии прямой инсоляции до 5 недель, в подсохших выделениях и воде до 3 месяцев, что также создает риск инфицирования как животных, так и людей [12, 21, 36]. Люди к сапу высоковосприимчивы, заражение человека чаще происходит контактным путем, реже алиментарным и аэрогенно. Заболевание носит, как правило, профессиональный характер у лиц, работающих с животными, также не исключена передача инфекции от человека к человеку [33].

Описаны четыре клинические формы сапа: острая локализованная инфекция, легочная, септическая и хроническая, а также их сочетания [34]. Кроме того, выделяют латентную (субклиническую) форму [10]. Инкубационный период варьирует от 1 суток до 12 недель. Симптомы острой локализованной инфекции проявляются в интервале от одного до пяти дней после заражения и без соответствующей терапии осложняются развитием сепсиса в течение двух недель. Первичный сепсис и сапная пневмония развиваются быстро с высокой летальностью в интервале 10-30 дней после заражения.

Локализованные инфекции характеризуются узелками, абсцессами и язвами на слизистых оболочках, коже или подкожной жировой клетчатке в месте инокуляции. Узелковые конкреции твердые, белого или серого цвета с казеозным или кальцинированным центром, окружены областями воспаления. При назальной локализации образуются узелки и глубокие язвы с серозными или кровоточащими выделениями. Поражения сопровождаются лихорадкой, отеком и воспалением регионарных лимфатических узлов. Распространение инфекции сопровождается появлением папулезной или пустулезной сыпи и приводит к колонизации внутренних органов с образованием множественных дискретных абсцессов печени, селезенки, легких, подкожных тканей и мышц [17]. Легочная форма может быть первичной при аэрогенном заражении или вторичной при гематогенном распространении инфекции с развитием септического шока и, как следствие, высокой смертности [36]. Летальность при легочной форме сапа составляет 90-95% при отсутствии или неадекватной терапии и 40 % при лечении; при септицемии — превышает 95% без лечения и 50% при лечении; для кожной формы сапа, без лечения приобретающей системный характер, смертность составляет 90-95% и 50% при надлежащем лечении. Для хронической формы смертность может составлять 50%, несмотря на лечение [28].

Анализ задокументированных восьми случаев лабораторного заражения сапом в США в 40-х годах прошлого века выявил временное (от нескольких дней до двух месяцев) субъективное и объективное улучшение состояния при остром сапе, по крайней мере, у половины пациентов, получавших лечение сульфаниламидами, в течение определенного периода времени после первой и до второй волны симптомов [33]. Лечение последнего описанного случая сапа показало неэффективность применения цефалоспоринов первого поколения, а также кларитромицина, курсы которых были проведены, исходя из ошибочных данных идентификации выделенной культуры автоматическим анализатором как *Pseudomonas* spp. После определения вида возбудителя как *B. mallei* генодиагностическими методами была использована схема лечения, включающая имипенем и доксициклин внутривенно в течение месяца с последующим пероральным приемом азитромицина и доксициклина в течение 6 месяцев, после чего состояние пациента значительно улучшилось [31].

В развитых странах Европы, Северной Америки и в СССР сап был ликвидирован уже к середине XX века. В настоящее время болезнь встречается в ряде регионов Африки, Азии, Ближнего и Среднего Востока, Центральной и Южной Америки и охватывает территории 23 стран мира [3, 10], среди которых сопредельные с Россией Монголия, Турция, Иран, Китай [5].

В последние 15 лет наблюдается тенденция к увеличению числа вспышек сапа среди породистых лошадей и других сельскохозяйственных и диких животных в Азии (Турция, Иран, Ирак, Ливан, Сирия, ОАЭ, Кувейт, Бахрейн, Монголия, Индия, Пакистан), Африке (Эфиопия) и Центральной и Латинской Америке (Мексика, Бразилия) [5]. В Российской Федерации были отмечены вспышки сапа лошадей в 2007 и 2013 гг. в Читинской области [25]. В 2000 г. в США был зарегистрирован случай заболевания сапом человека, вызванный внутрилабораторным заражением [31], в 2017 г. произошло заражение фермера от больной лошади в Бразилии (ProMED-mail, archiveno. 20170824.5272067) [5]. В связи с этим, в настоящее время сап отнесен к «возвращающимся инфекциям» [16, 21].

Причиной всех современных зарегистрированных завозных случаев сапа животных в Европе и Северной Америке являлся импорт инфицированных особей. В 2006 г. завозной случай сапа был зарегистрирован в Германии (импортированная лошадь, место заражения установить не удалось) [14], в 2011 г. — в Швейцарии (импорт лошадей из Ливана), в 2015 г. — в США (импорт осла из Мексики) [5]. В 2015 г. в Германии зарегистрирован случай заболевания сапом у местной лошади, причем источник инфекции установлен не был, предполагаемо, имел место контакт с животными, импортированными из Южной Америки [13]. Эти факты показывают, что на фоне возрастающего уровня международной торговли и перевозок породистых лошадей потенциальный риск завоза сапа в свободные от этой инфекции регионы получает реальные подтверждения. В странах, где сап был искоренен многие десятилетия назад, ветеринарные службы не имеют настороженности в отношении данного заболевания, и случаи заражения местного поголовья животных могут быть своевременно не распознаны, что создает опасность заражения людей и реинтродукции инфекции.

В ряде сопредельных с Россией стран и в странах — торговых партнерах РФ ежегодно фиксируются случаи и вспышки сапа животных. Согласно правилам проведения лабораторных исследований при осуществлении ветеринарного контроля на таможенной границе Евразийского экономического союза, регламентированными методами контроля инфицированности животных сапом являются: тест «малеиновая проба», РСК, РА с сапным антигеном. Однако, описаны факты недостаточной надежности перечисленных тестов, часто показывающих ложно негативный результат, что позже было установлено при вскрытии и методом ПЦР [13, 14]. В связи с этим, перечень регламентированных средств контроля целесообразно дополнить быстрыми и более точными генодиагностическими методами.

Полиморфизм клинических проявлений заболевания мелиоидозом настолько велик, что даже в эндемичных регионах поставить диагноз на основании клинической картины крайне проблематично, дифференциация между мелиоидозом и другими острыми и хроническими бактериальными инфекциями часто невозможна. Больным нередко диагностируют вирусные лихорадки, туберкулез, онкологические и другие заболевания. Смертность при мелиоидозе зависит от многих факторов (инфицирующей дозы и свойств штамма, общего состояния организма, своевременной диагностики и лечения) и варьирует от 90% при отсутствии или неадекватной терапии, в случаях септического шока до 80% даже при соответствующем лечении, до практически нулевой при вовремя диагностированных кожных формах. Средние показатели смертности варьируют от 10% при доступности надлежащей интенсивной терапии до 50% в регионах с недостаточно развитой системой здравоохранения [8, 35]. Инкубационный период заболевания варьирует в пределах 21 суток, однако при высокой инфицирующей дозе может составлять даже менее суток. Описаны случаи латентной инфекции, длившейся несколько десятков лет. Лечение мелиоидоза состоит из интенсивной фазы, длящейся 10-14 дней — цефтазидим или карбапенемы внутривенно в максимальных дозировках, затем 3-6 месяцев эрадикации возбудителя одним из следующих препаратов: триметоприм/сульфаметоксазол, доксицилин или амоксициллин/клавуланат, при этом частота рецидивов составляет примерно 5% [8].

В последние годы показано, что границы распространения *V. pseudomallei* значительно шире традиционно считавшихся эндемичными по мелиоидозу Юго-Восточной Азии и Северной Австралии и охватывают тропические и субтропические

области Южной и Юго-Восточной Азии, Западной и Центральной Африки, Южной и Центральной Америки, а также Северо-Восточной Австралии [22].

В естественных условиях источниками инфекции, прежде всего, являются почва и вода. Известны случаи заражения людей от больных животных [7]. В перечень животных, подверженных инфекции, обусловленной *B. pseudomallei*, входят более чем 50 видов тепло- и холоднокровных животных (наземные и водные млекопитающие, сумчатые, птицы, рептилии и рыбы, в том числе домашние и сельскохозяйственные животные), которые выделяют возбудитель с экскрементами, контаминируя внешнюю среду. Основными механизмами передачи мелиоидоза являются инокуляция, аэрогенный и алиментарный пути заражения [8]. Традиционно считалось, что заражение людей связано преимущественно с проникновением возбудителя через поврежденные кожные покровы. К настоящему времени показано, что во время природных катаклизмов, сопровождаемых ураганскими ветрами или цунами, преобладающим путем заражения становится ингаляционный [8, 24], также значительную роль играют алиментарный путь заражения, в том числе с грудным молоком [32]. Описаны случаи половой [8], а также нозокомиальной передачи мелиоидоза [9]. Среди факторов риска заражения мелиоидозом самым распространенными являются сахарный диабет (у 23-60% заболевших), хронический алкоголизм (в 12-39% случаев), хронические заболевания легких, почек (до 27% случаев), талассемия (7%), онкологические заболевания (<5%) и терапия глюкокортикоидами (<5%) [35].

В целом, заболеваемость мелиоидозом в мире имеет тенденцию к повышению. Согласно опубликованным в 2016 г. результатам прогнозно-аналитических исследований специалистов ряда исследовательских центров, современная заболеваемость мелиоидозом в мире может быть оценена на уровне 430 000 случаев в год при уровне смертности достигающем 58%, что превышает смертность от туберкулеза (15%), лептоспироза (6%) и лихорадки денге (2,5%) [23].

В последние годы интерес к мелиоидозу возрос и из-за регулярного завоза инфекции больными людьми или с инфицированными животными в страны умеренных широт [5, 11]. Впервые такие случаи были зарегистрированы в США среди ветеранов войны во Вьетнаме. В середине 70-х годов прошлого века вспышка мелиоидоза среди животных парижского зоопарка привела к гибели двух людей, большого количества животных, а также обширному загрязнению окружающей среды возбудителем, который, несмотря на проведенную дезинфекцию, сохранялся в пораженной почве в течение многих лет [8]. Источник заражения достоверно определен не был, вместе с тем, анализ сведений, размещенных в базе данных *Burkholderia pseudomallei* MLST database (<https://pubmlst.org/bpseudomallei/>) показал, что штаммы, выделенные во Франции от животных и из внешней среды в период вспышки (1976-1978 гг.), представлены, как минимум, четырьмя сиквенс-типами: ST1, ST57, ST82 и ST27. Кроме того, в PubMLST представлены еще два французских изолята из почвы и воды, для которых отсутствуют данные по году выделения, относящиеся к ST 347 и ST 348, что свидетельствует в пользу неоднократного завоза возбудителя и возможности его выживания во внешней среде на широтах выше 30 параллелей.

На основании филогеографической реконструкции происхождения и путей распространения *B. pseudomallei* считается, что в исторической перспективе центральную роль в глобальном распространении мелиоидоза сыграл антропогенный фактор [30]. Наиболее правдоподобным объяснением передачи *B. pseudomallei* между континентами является завоз контаминированных возбудителем почвы и воды, или инфицированных животных, или растений [6]. Данные филогеномного анализа показали наибольшую вероятность, что *B. pseudomallei* имеет австралийское происхождение, а на территорию Юго-Восточной Азии она была занесена во время последнего ледникового периода. Африканские штаммы возбудителя намного моложе, чем австралийские и азиатские, и обладают генетическими особенностями, свидетельствующими об их азиатских корнях. Предполагается, что крупномасштабная трансатлантическая работоторговля в XV—XIX столетиях и стала причиной распространения *B. pseudomallei* из Африки в Америку [6, 30].

Уже в современное время произошла обратная передача возбудителя из Юго-Восточной Азии в Северную Австралию [26]. В 2005 году в г. Дарвине (Северная тер-

ритория Австралии) зарегистрирован первый случай мелиоидоза, вызванный штаммом генотипа ST-562, ранее штаммы данного сиквенс-типа выделяли только в Китае и на Тайване. Клинические случаи мелиоидоза на гиперэндемичной территории окрестностей г. Дарвин внимательно отслеживаются с 1989 года, и ретроспективное исследование показало, что ранее не было случаев заболеваний, вызванных штаммами этого сиквенс-типа, а филогенетический анализ подтвердил азиатское происхождение этого клона [26, 27]. И хотя точный способ интродукции азиатского штамма в окрестности Дарвина неизвестен, данный пример демонстрирует относительную легкость межконтинентальной передачи *B. pseudomallei* в современный период, когда глобальная торговля и массовые миграции людей стали обычным явлением.

За последние 15 лет значительно увеличилось число лабораторно подтвержденных случаев мелиоидоза в странах умеренного климата, подавляющее большинство из которых являются завозными. Только для троих заболевших в США отсутствует история посещений эндемичных регионов [4]. Так, по данным N. Saidani et al. за 1986-2002 годы зафиксировано только 22 случая, среди которых подавляющее большинство (85,7%) имели начало в традиционно эндемичной Юго-Восточной Азии и были отмечены первые случаи заражения на территориях, ранее эндемичными не считавшимися: по одному случаю из Шри Ланка, Бангладеш, Индии, Карибских островов и Сьерра Леоне [29]. Тогда как за период 2003—2017 гг. зарегистрировано 120 случаев, что в 5,5 раза больше по сравнению с предшествующим аналогичным периодом. Смертность среди заболевших путешественников составила около 17%. Расширилась также и география регионов инфицирования: страны Юго-Восточной Азии по-прежнему преобладают по количеству заразившихся туристов (62,5%), впервые зарегистрированы случаи инфицирования в Китае, Мексике, странах Карибского бассейна и Южной Америки, в Восточной Африке и на Мадагаскаре, а также в Океании.

Не вызывает сомнения, что существенное увеличение числа регистрируемых в разных странах мира случаев мелиоидоза связано не только с расширением ареала возбудителя в мире, но и с возросшей настороженностью в отношении этой инфекции и хорошо налаженной в развитых странах лабораторной службой. Согласно рекомендациям, разработанным в итоге обсуждения проблем лабораторной диагностики на 7 Всемирном конгрессе по мелиоидозу (Бангкок, Таиланд, 2013), диагноз «мелиоидоз» следует рассматривать для каждого пациента с сепсисом, имеющего в эпидемиологическом анамнезе посещение эндемичных регионов, причем независимо от срока давности [19]. Поскольку клинические проявления заболевания весьма разнообразны и установление диагноза на основании их анализа весьма затруднительно, ключевую роль в диагностике инфекции имеют результаты лабораторных исследований.

Лабораторная диагностика заболевания сочетает применение разнообразных методов анализа фенотипических и молекулярно-генетических особенностей возбудителя. Стандартная схема лабораторной диагностики мелиоидоза и сапа, принятая в Российской Федерации (МУ 4.2.2787-10, МУ 4.2.2831-11), предусматривает проведение ускоренной диагностики, направленной на выявление специфических антигенов и ДНК возбудителей, а также определение специфических антител в крови пациентов и выделение культуры с последующим определением видовой принадлежности.

Быстрая и точная идентификация бактериальных изолятов является фундаментальной задачей лабораторной диагностики, решение которой обеспечивает представление об этиологии инфекционного заболевания и, как следствие, адекватно назначенное лечение. В настоящее время диагностическим стандартом сапа и мелиоидоза у людей и животных продолжает оставаться выделение чистой культуры, вопреки установленному факту низкой вероятности ее выделения (60,2%) [23]. Кроме того, наиболее распространенные варианты колоний в R-форме имеют вид, нетипичный для грамотрицательных бактерий, вследствие чего *B. pseudomallei* часто может быть принят за постороннюю микрофлору и остаться нераспознанным. Соответственно, диагностические проблемы бактериологически неподтвержденных случаев остаются нерешенными. Также необходимо принимать во внимание, что ни одна из существующих систем биохимической идентификации не дифференцирует *B. pseudomallei* и филогенетически близкую *B. thailandensis*, значительно менее

патогенную для млекопитающих. Кроме того, описаны случаи ошибочной идентификации возбудителя мелиоидоза как *B. seracía*, *Pseudomonas* spp., *Comamonas testosteroni* [37]. Процент корректно идентифицированных штаммов возбудителя мелиоидоза для систем API 20 NE и Vitek 2 GN является сопоставимым и составляет в среднем 87 и 86%, соответственно. Также при постановке диагноза следует учитывать, что результаты серологической диагностики мелиоидоза не являются однозначными в связи с возможным отсутствием сероконверсии при тяжелых формах инфекции (в 30% случаев), иммунологические методы, направленные на выявление антигена возбудителя не обладают достаточной специфичностью, а диагностическая чувствительность культурального метода не превышает 60%, что определяет решающую роль в лабораторной диагностике этой инфекции молекулярно-генетических методов, при обязательном учете данных эпидемиологического анамнеза.

Для нашей страны мелиоидоз является экзотической инфекцией, признаки которой незнакомы клиницистам и персоналу клинических лабораторий. Не исключено, что именно по этой причине в России официально не зарегистрировано ни одного случая мелиоидоза. Тем не менее, в связи с развитием международного туризма, в том числе и экологического, возрастает вероятность завоза в Россию самых разных экзотических инфекций, в частности мелиоидоза. В связи с вышеизложенным, в отношении мелиоидоза и сапа обоснованы следующие основные эпидемиологические риски: завоз в РФ инфекции с животными, имеющими субклинические формы заболеваний; появление больных, заразившихся на эндемичных территориях; также следует учитывать преднамеренное использование возбудителей в целях биотерроризма. Осуществление мониторинга за появлением заболеваний мелиоидозом и сапом на территории РФ требует организации эффективного взаимодействия между медицинскими учреждениями и учреждениями, осуществляющими функции санитарно-эпидемиологического и ветеринарного надзора. Рекомендуется акцентировать внимание всех заинтересованных служб и специалистов на случаях возникновения тяжелых инфекционных заболеваний у лиц, посещавших или длительно находившихся на эндемичных по мелиоидозу и сапу территориях. Врачам общей медицинской сети и врачам-инфекционистам, сталкивающимся со случаями тяжело протекающих инфекций с неустановленной этиологией у лиц с настораживающим эпиданамнезом, для уточнения и окончательной постановки диагноза рекомендуется направлять материал от больных (кровь, мокроту, мочу, мазки из зева, язва), а также неидентифицированные при первичном лабораторном исследовании культуры в специализированные центры диагностики, в частности, референс-центр по мониторингу за возбудителями мелиоидоза и сапа (ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский институт Роспотребнадзора).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мелиоидоз и сап. Под ред. Топоркова А. В. Волга-пресс, Волгоград, 2016.
2. Онищенко Г.Г., Топорков А.В., Липницкий А.В., Викторов Д.В. Проблемы противодействия биологическому терроризму на современном этапе. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2016, 1 (14): 24-31.
3. Al-Ani F.K., Roberson J. Glanders in horses: a review of the literature. *Veterinarski Arh.* 2007, 77:203-218.
4. Benoit T.J., Blaney D.D., Doker T.J. et al. A review of melioidosis cases in the Americas. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2015, 93(6): 1134-1139.
5. Berger S. *Melioidosis and Glanders: Global Status: 2018 edition.* GIDEON Informatics, Inc, Los Angeles, California, USA. 2018.
6. Chewapreecha C., Holden M.T., Vehkala M. et al. Global and regional dissemination and evolution of *Burkholderia pseudomallei*. *Nature microbiology.* 2017, 2(4):16263.
7. Choy J.L., Mayo M., Janmaat A. Animal melioidosis in Australia. *Acta tropica.* 2000, 74(2-3):153-158.
8. Currie B.J. *Melioidosis: evolving concepts in epidemiology, pathogenesis, and treatment.* Thieme Medical Publishers. 2015, 36(1):111-125.
9. Douglas M.W., Lum G., Roy J. et al. Epidemiology of community acquired and nosocomial bloodstream infections in tropical Australia: a 12 month prospective study. *Trop Medicine International Health.* 2004, 9(7):795-804.
10. Dvorak G.D., Spickler A.R. Glanders. *Journal of the American Veterinary Medical Association.* 2008, 233(4): 570-577.

11. Elschner M.C., Hnizdo J., Stamm I. Isolation of the highly pathogenic and zoonotic agent *Burkholderia pseudomallei* from a pet green Iguana in Prague, Czech Republic. *BMC veterinary research*. 2014, 10(1): 283.
12. Elschner M.C., Neubauer H., Sprague L.D. The Resurrection of Glanders in a new Epidemiological Scenario: A Beneficiary of «Global Change». *Current Clinical Microbiology Reports*. 2017, 4(1): 54-60.
13. Elschner M., Liebler-Tenorio E., Brüggemann M. et al. Re-appearance of glanders into Western Europe: clinical, laboratory and pathological findings in a German horse. *OIE Bulletin report about recent glanders case in a free region*. 2016, 1:76-9.
14. Elschner M.C., Klaus C.U., Liebler-Tenorio E. et al. *Burkholderia mallei* infection in a horse imported from Brazil. *Educ Equine Vet. Educ*. 2009, 21(3):147-50.
15. Gilad J., Harary I., Dushnitsky T. et al. *Burkholderia mallei* and *Burkholderia pseudomallei* as bioterrorism agents: national aspects of emergency preparedness. *IMAJ-RAMAT GAN*. 2007, 9: 499-503.
16. Go P.C., Sansthan A. Glanders-A re-emerging Zoonotic disease. *J. Biol. Sci*. 2014, 14:38-51.
17. Gregory B.C., Waag D.M. Glanders. In: *Medical aspects of biological warfare*. 2007, 121: 146.
18. Guilhot A., Bricaire F., Bossi P. Glanders, melioidosis and biowarfare. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*. 2005, 34(2 Pt 2): 185-188.
19. Hoffmaster A.R., Au Coin D., Baccam P. et al. Melioidosis diagnostic workshop, 2013. *Emerging infectious diseases*. 2015, 21(2). DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2102.141045>.
20. Kaestli M., Schmid M., Mayo M. Out of the ground: aerial and exotic habitats of the melioidosis bacterium *Burkholderia pseudomallei* in grasses in Australia *Environmental microbiology*. 2012, 14(8):2058-2070.
21. Khan I., Wieler L.H., Melzer F. et al. Glanders in animals: a review on epidemiology, clinical presentation, diagnosis and countermeasures. *Transboundary and emerging diseases*. 2013, 60 (3): 204-221.
22. Limmathurotsakul D., Golding N., Dance D.A. et al. Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis. *Nature microbiology*. 2016, 1(1):15008 <http://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2015.8>.
23. Limmathurotsakul D., Jansen K., Arayawichanont A. et al. Defining the true sensitivity of culture for the diagnosis of melioidosis using Bayesian latent class models. *PloS one*. 2010, 5(8):e12485.
24. Lo T.J., Ang L.W., James L. et al. Melioidosis in a tropical city state, Singapore *Emerging infectious diseases*. 2009, 15(10):1645.
25. OIE. World Animal Health Information Database (WAHIS) Interface (2018) [http://www.oie.int/wahis\\_2/public/wahid.php/Diseaseinformation](http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Diseaseinformation).
26. Price E.P., Sarovich D.S., Smith E.J. et al. Unprecedented melioidosis cases in northern Australia caused by an Asian *Burkholderia pseudomallei* strain identified by using large-scale comparative genomics. *Applied and environmental microbiology*. 2016, 82(3):954-963.
27. Price E.P., Smith M.L., Paxinos E.E. et al. Whole-genome sequences of *Burkholderia pseudomallei* isolates exhibiting decreased meropenem susceptibility. *Genome announcements*. 2017, 5(14):e00053-17.
28. Rega P.P. CBRNE — Glanders and melioidosis. *eMedicine (online)*. 2015. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/830235-overview>.
29. Saidani N., Griffiths K., Million M. et al. Melioidosis as a travel-associated infection: case report and review of the literature. *Travel medicine and infectious disease*. 2015, 13(5):367-381.
30. Sarovich D.S., Garin B., De Smet B. et al. Phylogenomic analysis reveals an Asian origin for African *Burkholderia pseudomallei* and further supports melioidosis endemicity in Africa. *MSphere*. 2016, 1(2): e00089-15.
31. Srinivasan A., Kraus C.N., Deshazer D. et al. Glanders in a military research microbiologist. *New England Journal of Medicine*. 2001, 345(4): 256-258.
32. Thatrimontrichai A., Maneenil G. Neonatal melioidosis: systematic review of the literature *The Pediatric infectious disease journal*. 2012, 31(11):1195-97.
33. Van Zandt K.E., Greer M.T., Gelhaus H.C. Glanders: an overview of infection in humans. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013, 8:131. doi:10.1186/1750-1172-8-131.
34. Waag D.M., DeShazer D. Glanders: new insights into an old disease. In: Lindler L.E., Lebeda F.J., Korch G.W. eds. *Biological weapons defense: infectious diseases and counter bioterrorism*. Totowa, NJ: Humana Press, 2004.
35. Wiersinga W.J., Virk H.S., Torres A.G. et al. Melioidosis. *Nature reviews Disease primers*. 2018, 4:17107.
36. Wittig M.B., Wohlsein P., Hagen R.M. et al. Glanders — a comprehensive review. *DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*. 2006, 113(9):323-330.
37. Zakharova I.B., Lopasteyskaya Y.A., Toporkov A.V., Viktorov D.V. Influence of Biochemical Features of *Burkholderia pseudomallei* Strains on Identification Reliability by Vitek 2 System. *Journal of global infectious diseases*. 2018, 10(1): 7-10.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕБИОТИЧЕСКИХ, ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ФУКОЗЫ И ЕЕ ВЛИЯНИЯ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ

<sup>1</sup>Воронежский государственный университет инженерных технологий, <sup>2</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко; <sup>3</sup>НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, Москва

*Цель.* Исследование влияния фукозы в рационе питания на микрофлору ЖКТ опытных животных с экспериментальным дисбиозом, гуморальные факторы неспецифического иммунитета, а также степень фукозилирования ооцитов и долю способных к оплодотворению яйцеклеток. *Материалы и методы.* Пребиотические свойства фукозы изучали путем анализа просветной микрофлоры опытных мышей на фоне экспериментального дисбиоза. Исследование факторов неспецифического иммунитета проводили после иммунизации мышей по уровню антителообразования в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Степень фукозилирования ооцитов оценивали по интенсивности их свечения при микроскопировании яйцеклеток опытных мышей на флуоресцентном микроскопе. *Результаты.* Применение фукозы во всех испытанных дозах приводило к восстановлению состава и численности микрофлоры ЖКТ. Для коррекции дисбиоза оптимальной являлась концентрация фукозы 0,02% от массы тела опытных животных. Включение фукозы в диету опытных животных в дозировке 0,008 % от массы тела обеспечивало самый высокий уровень иммунного ответа. При добавлении в рацион мышей фукозы в дозировке 0,008 % наблюдалось увеличение степени фукозилирования ооцитов, доли способных к оплодотворению яйцеклеток. *Заключение.* Установлена бифидогенная и лактогенная активность фукозы. Показана способность фукозы стимулировать повышение уровня антител в сыворотке крови. Выявлена тенденция положительного влияния фукозы в рационе мышей на степень фукозилирования ооцитов.

Журн. микробиол., 2018, № 6, С. 110—114

Ключевые слова: фукоза, пребиотики, иммунитет, ооцит, фукозилирование

## INVESTIGATION OF PREBIOTIC, IMMUNOSTIMULATING PROPERTIES OF FUCOSE AND ITS EFFECT ON REPRODUCTIVE FUNCTION

<sup>1</sup>Voronezh State University of Engineering Technologies, <sup>2</sup>Burdenko Voronezh State Medical University; <sup>3</sup>Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

*Aim.* Investigation of the effect of fucose in the diet on the gastrointestinal microflora of experimental animals with experimental dysbiosis, the humoral factors of nonspecific immunity, as well as the degree of fucosylation of oocytes and the proportion of oocytes that can be fertilized. *Materials and methods.* Prebiotic properties of fucose were studied by analyzing the luminal microflora of experimental mice against the background of experimental dysbiosis. Investigation of factors of nonspecific immunity was carried out after immunization of mice according to the level of antibody formation in blood serum by the method of enzyme immunoassay. The degree of fucosylation of oocytes was assessed by the intensity of their luminescence upon microscopy of oocytes of experimental mice on a fluorescent microscope. *Results.* The use of fucose in all tested doses led to the restoration of the composition and quantity of the gastrointestinal microflora. For the correction of dysbiosis, the optimal concentration of fucose was 0.02% of the body weight of the experimental animals. Inclusion of fucose in a diet of experimental animals in the amount of 0.008% to the body weight provided the highest level of immune response. The degree of fucosylation of oocytes, the proportion of oocytes capable of fertilization was increased when fucose were introduced in the amount of 0.008% to the body weight of the mice. *Conclusion.* Bifidogenic and lactogenic activity of fucose is established. The ability of fucose to stimulate an increase in the level of antibodies in in blood serum is shown. The tendency of positive effect of fucose in the diet of mice on the degree of fucosylation of oocytes was revealed.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2018, No. 6, P. 110—114

Key words: fucose, prebiotics, immunity, oocyte, fucosylation