

ГЕНОСИСТЕМАТИКА РИККЕТСИЙ

С.Н. Шпынов¹, Н.Н. Поздниченко², А.С. Гуменюк², А.А. Скиба²

¹ ФГБУ Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва, Россия

² Омский государственный технический университет, г. Омск, Россия

Резюме. Определение термина «геном» было дано немецким ученым-ботаником Г. Винклером почти сто лет назад, в 1920 году. Недавно было представлено определение генома для бактерий (риккетсий) с одной хромосомой с позиции теории информации, биологии и биоинформатики как информационной цепи нуклеотидов. Систематика риккетсий, являющихся облигатными внутриклеточными микроорганизмами, основана на ограниченном количестве фенотипических признаков. Классификации, построенные при анализе генов, фрагментов геномов и их конкатенаций вызывают дискуссии. Применение разработанного аппарата формального анализа строя (<http://foarlab.org>) при изучении полноразмерных геномов позволило представить систематику риккетсий и *Orientia tsutsugamushi* из семейства *Rickettsiaceae*. Использование этого подхода подтвердило существование групп сыпного тифа, клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ) и «предковой» группы внутри рода *Rickettsia* и позволило выделить внутри этого рода группу *Rickettsia felis*, располагающуюся между «предковой» группой и группой КПЛ, и группу *R. akari* на границе между группой КПЛ и родом *Orientia*. Разработка инструментов формального анализа строя — «Карта генов» и «Матрица сходства» — помогла провести углубленное изучение полноразмерных геномов риккетсий с учетом характеристик их генов и некодирующих последовательностей. Применение данных инструментов позволило подтвердить с помощью полученной классификации представление об экологических особенностях риккетсий, структуре нозологических форм и эпидемиологических закономерностях риккетсиозов, а также оценить вирулентность штаммов двух наиболее патогенных видов риккетсий — *R. prowazekii* и *R. rickettsii*. В данной работе впервые удалось осуществить целостное, согласованное и многоаспектное рассмотрение совокупности близкородственных бактерий (семейства бактерий) и связанных с ними проявлений. В основу разработанного и описанного здесь системного подхода к изучению бактерий положена новая математическая модель — расположение нуклеотидов в полноразмерном геноме и его чувствительные однозначные числовые характеристики. Предложенный методологический подход назван «геномсистематика» и основывается на математическом моделировании полноразмерных геномов риккетсий (бактерий) с помощью средств формального анализа строя. Классификация риккетсий и риккетсиозов, полученная с помощью этого подхода, соответствует экологическим, эпидемиологическим и этиологическим принципам. Применение геномсистематики может послужить выполнению задач и целей профилактической медицины. Публикация является завершением этапа серии научных исследований по разработке методологии комплексного подхода, основанного на применении новых средств математического моделирования при изучении объектов и закономерностей естественнонаучных дисциплин биологического и медицинского профиля.

Ключевые слова: риккетсии, риккетсиозы, систематика, экология, эпидемиология, вирулентность, геном, формальный анализ строя, геномсистематика.

Адрес для переписки:

Шпынов Станислав Николаевич
123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, 18, ФГБУ ФНИЦ
эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ.
Тел./факс: 8 (499) 193-61-85 (служебн.).
E-mail: stan63@inbox.ru

Contacts:

Stanislav N. Shpynov
123098, Russian Federation, Moscow, Gamaleya str., 18,
N.F. Gamaleya Federal Center of Epidemiology and Microbiology.
Phone/fax: +7 (499) 193-61-85 (office).
E-mail: stan63@inbox.ru

Библиографическое описание:

Шпынов С.Н., Поздниченко Н.Н., Гуменюк А.С., Скиба А.А.
Геномсистематика риккетсий // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 2.
С. 107–118. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-107-118

Citation:

Shpynov S.N., Pozdnicenko N.N., Gumenyuk A.S., Skiba A.A.
Genomosystematics of rickettsiae // Russian Journal of Infection
and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 2, pp. 107–118.
doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-107-118

GENOMOSYSTEMATICS OF RICKETTSIAE

Shpynov S.N.^a, Pozdnichenko N.N.^b, Gumenyuk A.S.^b, Skiba A.A.^b

^a N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

^b Omsk State Technical University, Omsk, Russian Federation

Abstract. The definition of the term genome was given by the German botanist G. Winkler almost one hundred years ago in 1920. A genome definition for bacterial (rickettsia) with a single chromosome was recently presented from the perspective of information theory, biology and bioinformatics as the information chain of nucleotides. The systematics of rickettsiae (obligate intracellular microorganisms) is based on a limited number of phenotypic characters. Classifications built on the analysis of genes, fragments of genomes and their concatenations cause discussion. Application of the Formal Order Analysis (FOA, <http://foarlab.org>) in the study of complete genomes allowed to submit the systematics of representatives of the family *Rickettsiaceae*. This approach confirmed the existence of typhus group (TG), spotted fever group (SFG), and an «ancestral» group within the genus *Rickettsia*, and allowed the isolation of the *Rickettsia felis* group within this genus, located between the «ancestral» group and the SFG and the *R. akari* group on the border between the SFG group and the genus *Orientia*. The development of the tools of FOA — «Map of Genes» and «Matrix of Similarity» — helped to conduct an in-depth study of the complete genomes of rickettsia, taking into account the characteristics of their genes and non-coding sequences. Application of these instruments, with the help of the obtained classification, confirmed the notion of ecological features of rickettsia, the structure of nosological forms and the epidemiological patterns of rickettsiosis, and made it possible to assess the virulence of the strains of the two most pathogenic species of rickettsia, *R. prowazekii* and *R. rickettsia*. In this work, for the first time, a holistic, consistent and multidimensional observation of a set of closely related bacteria (a family of bacteria) and the manifestations associated with them was carried out. The basis of the developed and herein described systematic approach to the study of bacteria is a new mathematical model — the arrangement of nucleotides in a complete genome and its sensitive unambiguous numerical characteristics. A new methodological approach named genomosystematics and based on mathematical modeling of complete genomes of rickettsiae (bacteria) using FOA. Classification of rickettsiae and rickettsioses obtained with the help of this approach corresponds to ecological, epidemiological and etiological principles. Application of the genomosystematics can serve the goals and objectives of preventive medicine. The publication completes a series of scientific works presenting the methodology of an integrated approach based on the application of mathematical analysis tools in the study of objects and laws of natural science disciplines of biological and medical profile.

Key words: *rickettsiae*, *rickettsioses*, *systematics*, *ecology*, *epidemiology*, *virulence*, *genome*, *formal order analysis*, *genomosystematics*.

Введение

Риккетсии (представители рода *Rickettsia*) — облигатные внутриклеточные бактерии, передающиеся членистоногими, которые могут вызывать у человека риккетсиозы — лихорадочные заболевания, от легкой степени тяжести до летального исхода, характеризующиеся сыпью [41]. В настоящее время 29 видов риккетсий имеют валидные названия, из них 20 видов являются патогенными [45], включая этиологические агенты эпидемического сыпного тифа (ЭСТ) — *Rickettsia prowazekii* и пятнистой лихорадки Скалистых гор (ПЛСГ) — *R. rickettsii*. Систематика и номенклатура риккетсий основана на ограниченном количестве фенотипических характеристик, связанных с облигатной внутриклеточной локализацией.

Исторически на основании фенотипических характеристик представители рода *Rickettsia* были классифицированы на группы: I) клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ); II) сыпного тифа (СТ) и III) группу кустарникового тифа (КТ), с единственным представителем — *R. tsutsugamushi* [40, 59]. Применение молекулярно-биологического анализа гена 16S рРНК рик-

кетсий подтвердило наличие групп СТ, КПЛ и позволило выделить «предковую» группу в роде *Rickettsia* [55], однако *R. tsutsugamushi* была реклассифицирована как *Orientia tsutsugamushi*, образовав новый род *Orientia* [56]. При изучении геномов риккетсий и плазмид было предложено создать «переходную» группу в составе *R. felis* и *R. akari* [30].

Знание систематики риккетсий необходимо для выяснения их положения среди бактерий и представления о фенотипических и генотипических характеристиках, определяющих их экологию, эпидемиологию, диагностику и этиотропное лечение вызываемых ими заболеваний. Объективная систематика риккетсий должна базироваться на комплексном подходе, основанном на применении традиционных методов риккетсиологии, изучающих фенотипические характеристики, и прогрессивных молекулярно-биологических технологиях, подкрепленных методами биоинформационного анализа, дополненных подходами, учитывающими информацию, содержащуюся в полноразмерных геномах, и соответствовать экологическим, эпидемиологическим и этиологическим принципам.

Биоинформационные программы, включая BLAST [13], MEGA [37] основаны на математических и статистических методах сравнения только ортологичных генов, гомологичных фрагментов геномов или их конкатенаций и учитывают только локальные характеристики изучаемых объектов, но не являются результатом анализа и сравнения полноразмерных геномов риккетсий характеризующих весь комплекс их структурных и функциональных особенностей.

В целях создания новой, альтернативной модели для изучения генетического аппарата риккетсий, основанной на анализе первичной структуры ДНК, был разработан подход — формальный анализ строя (Formal Order Analysis — FOA), который преобразует расположение нуклеотидов в изучаемой последовательности произвольной длины в числовую последовательность фиксированной длины с учетом оригинального расположения нуклеотидов в полноразмерном геноме [3]. Для углубленного изучения структуры геномов (хромосом и плазмид) были разработаны инструменты FOA карты генов [5] и матрица сходства [4].

В результате проведения серии исследований была получена систематика представителей семейства *Rickettsiaceae*, основанная на анализе полноразмерных геномов, что подтвердило существование трех групп в роде *Rickettsia*: СТ, КПЛ, «предковой», и позволило выделить группы *R. felis* и *R. akari*, исключая возможность образования «переходной» группы [50]. Там же было дано определение генома с позиции теории информации, биологии и биоинформатики как информационной цепи нуклеотидов.

Фундаментальный аспект выполненных работ был направлен на разработку нового методологического подхода — геномосистематики риккетсий, основанного на применении инструментов FOA, для получения и анализа информации содержащейся в кодирующих и не кодирующих регионах полноразмерных геномов для построения систематики риккетсий, отражающей их экологические особенности, эпидемиологические и нозологические аспекты вызываемых ими заболеваний. Это особенно актуально в прикладном значении для классификации некультивируемых в лабораторных условиях видов, анализа вирулентности штаммов патогенных видов риккетсий и компактного представления информации, содержащейся в генетических текстах полноразмерных геномов.

Числовые характеристики строя цепи

Применение числовой характеристики FOA — средней удаленности — позволяет произвести значительное сокращение объема ин-

формации, содержащейся в геномах риккетсий, депонированных в Genbank. Например, референсный геном *R. prowazekii* NMRC Madrid E (NCBI: NC_020992) в формате FASTA состоит из 1 111 520 символов нуклеотидов, а содержащаяся в нем информация представлена 1 111 520 байтами. Эта информация может быть отображена на 249 страницах формата А4 содержащих по 4480 символов нуклеотидов. При перекодировке с помощью инструментария FOA эта информация может быть редуцирована и представлена всего 8 байтами (одним числом, имеющим 14 знаков после запятой: 1,41848807421873), что позволяет сократить объем информации в 138 940 раз.

Этот инструмент может найти применение в качестве технологии для эффективного уменьшения объема информации в массивах данных, хранения ее в таком виде в базах данных (Genbank) и идентификации генетических текстов.

Систематика представителей семейства *Rickettsiaceae*

В данной работе представлена верификация классификации прокариот из семейства *Rickettsiaceae* [49, 50], построенная на основании сравнения показателей одной характеристики строя — средней удаленности нуклеотидов в полноразмерных геномах, с учетом таксономии их хозяев — членистоногих (*Arthropoda*), классификации вызываемых ими нозологических форм и особенностей механизма передачи этиологических агентов при эпидемиологических проявлениях (рис.).

Полученная классификация продемонстрировала значительную дивергенцию родов *Rickettsia* и *Orientia* в семействе *Rickettsiaceae* (рис.) [49]. Род *Rickettsia* образован двумя надгруппами: СТ и КПЛ. Надгруппа СТ включает в себя группу СТ (*R. prowazekii* и *R. typhi*) и «предковую» группу, состоящую из двух подгрупп: *R. bellii* (*Rickettsiales bacterium* и *R. bellii*) и подгруппу *R. canadensis* (*R. canadensis* и *R. monacensis*). Образование надгруппы СТ может быть объяснено перекрестными серологическими реакциями между антигенами *R. canadensis* и риккетсиями группы СТ [7, 38]. Положение *R. monacensis* рядом с *R. canadensis* McKiel из «предковой» группы может быть связано с расположением на периферии группы КПЛ вместе с другими изолятами ассоциированными с видом клещей *Ixodes ricinus* [33]. Часть кандидатов в новые виды риккетсий, экологически связанных с клещами из рода *Ixodes*, недавно генотипированных в Старом и Новом Свете, имеют наибольшую филогенетическую близость с *R. canadensis* [15]. После

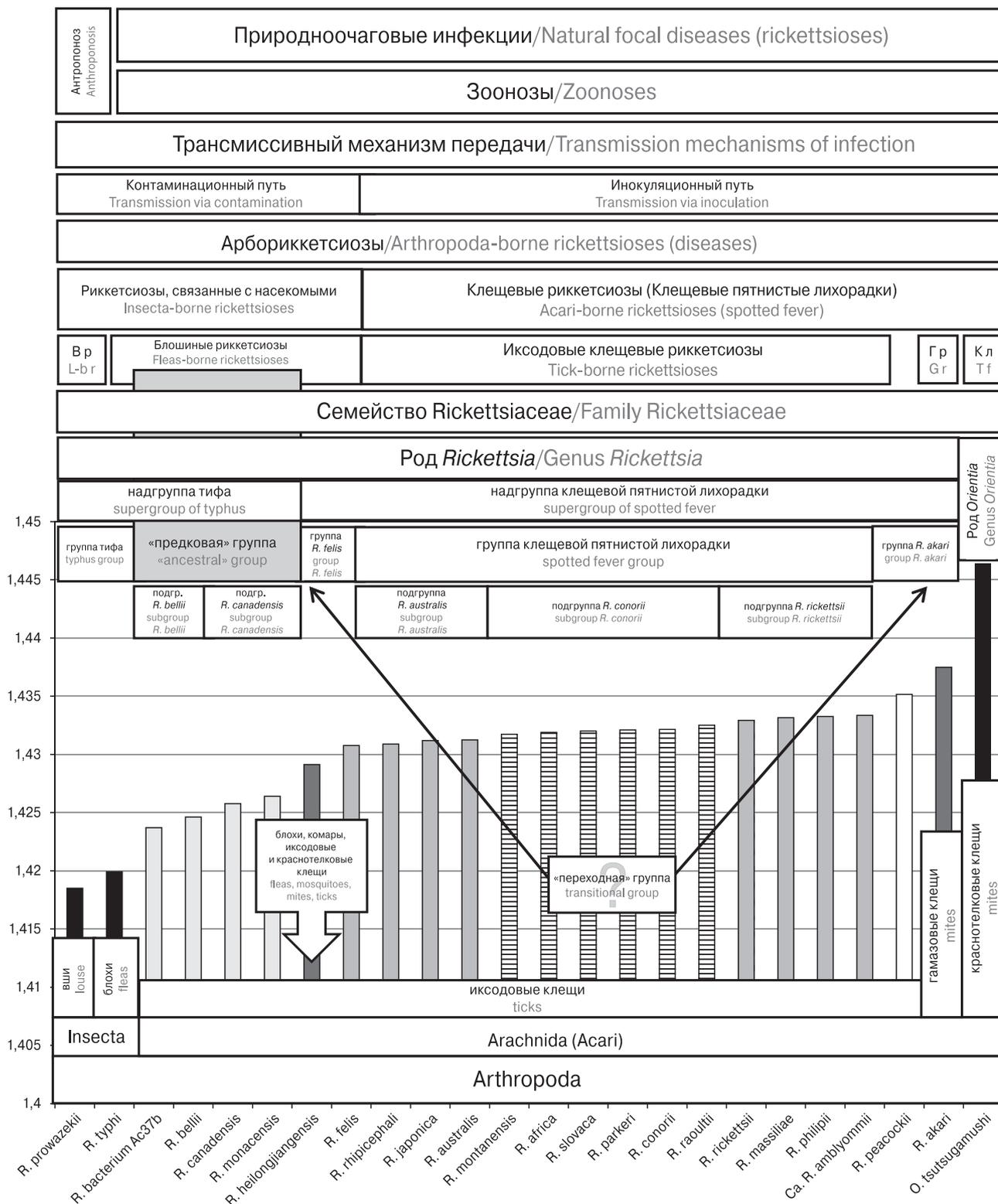


Рисунок. Систематика риккетсий и *O. tsutsugamushi*, построенная на основании анализа характеристики FOA средней удаленности — *g* (геномосистематика риккетсий)

Figure. The systematics of rickettsiae and *O. tsutsugamushi*, based on analyses of characteristics of FOA an average remoteness — *g* (genomosystematics of rickettsiae)

По оси абсцисс расположены геномы риккетсий, а по оси ординат — характеристика средней удаленности.

В р — вшивый риккетсиоз; Г р — гамазовый (клещевой) риккетсиоз; К л — краснотелковая (клещевая) лихорадка.

Genomes of rickettsiae are located along the X-axis, and their average remoteness characteristic values are located on the Y-axis.

L-b r — Louse-borne rickettsiosis; G r — gamasid (mite) rickettsiosis; T f — chiggers-borne (tsutsugamushi) fever.

формирования надгруппы КПЛ в ней сначала произошла дивергенция группы *R. akari*, с последующим разделением на группы *R. felis* [50] и КПЛ. В группе КПЛ первоначально произошло выделение подгруппы *R. rickettsii* (*R. massiliae*, *R. philipii* и *R. amblyommatidis*), представители которой выявлены преимущественно в Северной и Центральной Америке в иксодовых клещах (рода *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Amblyomma* и *Haemaphysalis*). Позже произошла дивергенция на подгруппы *R. conorii* (*R. raoultii*, *R. montanensis*, *R. africa*, *R. slovaca* и *R. parkeri*) и *R. australis* (*R. heilongjiangensis*, *R. rhipicephali* и *R. japonica*). Представители подгруппы *R. conorii* выявлены на всех континентах, кроме Австралии (Европа, Азия, Северная Африка, острова Тихого океана, Северная и Центральная Америка) в иксодовых клещах (рода *Dermacentor*, *Rhipicephalus* и *Amblyomma*). Виды риккетсий из подгруппы *R. australis* имеют распространение преимущественно в Азиатско-Австралийском регионе (рода *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis* и *Ixodes*). Группа *R. akari* была сформирована на границе между группой КПЛ и родом *Orientia*, что соответствует таксономическому положению их хозяев (Arachnida: Acari) [11]. Позицию апатогенного вида *R. peacockii* по соседству с *R. akari* можно объяснить отсутствием синтении с геномом близкородственного патогенного вида *R. rickettsii* вследствие больших геномных реорганизаций, в результате приведших к потере вирулентности [27, 51]. Геномы двух штаммов *O. tsutsugamushi* продемонстрировали выраженную дивергенцию в отношении представителей рода *Rickettsia*, что поддерживает формирование отдельного рода *Orientia* внутри семейства *Rickettsiaceae* [56].

Представленная систематика не противоречит филогенетической конструкции основанной на анализе конкатенации 640 общих генов риккетсий, показавшей что первоначально произошло формирование «предковой» группы и СТ, затем произошла дивергенция двух видов *R. akari* и *R. felis* от остальных представителей группы КПЛ [29]. Также систематика показала большое сходство с филодендрограммой, построенной на основании изучения гена 16S рРНК риккетсий [28], за исключением позиции *R. akari*, которая по нашим данным расположилась ближе к *O. tsutsugamushi*.

Экологические аспекты геномосистематики

Риккетсии и *O. tsutsugamushi* являются этиологическими агентами различных нозологических форм риккетсиозов и лихорадки цуцугамуши, которые имеют разные эколого-эпидемио-

логические и клинические особенности (хозяин, механизм передачи, сезонные проявления, клиническая картина и т. д.). Классификация представителей семейства *Rickettsiaceae* продемонстрировала тесную экологическую связь между патогенными видами (группами) риккетсий с различными таксонами членистоногих, в высокой степени коррелирующей с их таксономическим положением.

Расположение видов риккетсий и формирование групп были осуществлены в соответствии с показателем характеристики средней удаленности (*g*) [49]. Риккетсии, экологически связанные с насекомыми (вши, блохи), образовали группу СТ ($g = 1,418232-1,419908$) отдельную от видов риккетсий из «предковой» группы ($g = 1,424610-1,425761$) и группы КПЛ ($g = 1,431179-1,435146$), связанных с иксодовыми клещами (рис.). *R. akari* ($g = 1,437473$), экологически связанная с гамазовыми клещами, расположилась на границе между группой КПЛ и *O. tsutsugamushi* ($g = 1,445994-1,446423$) из рода *Orientia*, которая связана с краснотелковыми клещами. В связи с этим *R. akari* была выделена в отдельную группу в пределах рода *Rickettsia* на основании характеристики средней удаленности нуклеотидов в геноме и таксономического положения хозяев — гамазовых клещей. В соответствии с полученными данными, показатель *g*, подсчитанный для *R. felis* ($g = 1,429118$), значительно отличался от такового для *R. akari*. Применение показателя *g* как ранжирующего (а здесь и классифицирующего) параметра позволило поместить *R. felis* между «предковой» группой и КПЛ, в то время как *R. akari* была помещена между группой КПЛ и родом *Orientia*. Таким образом, результаты нашего анализа не поддерживают создание «переходной» группы [30] в составе *R. felis* и *R. akari* (рис.). В то же время наше представление не противоречит существующим [28, 29, 41], так как по сути демонстрирует только то, что *R. felis* и *R. akari* раньше отделились от группы КПЛ, но при этом дополнительно информирует, что их дивергенция происходила в разных направлениях, исходя из существующих экологических условий: у *R. felis* в сторону группы СТ, а у *R. akari* в направлении *O. tsutsugamushi*. Это демонстрирует ограниченность интерпретации результатов, полученных с помощью применяемых филогенетических программ. Размер генома *R. felis* является большим, чем у всех других *Rickettsia* spp., включая *R. akari*, за исключением *R. bellii*, и, видимо, *R. felis* ближе к «предковой» группе, а не является эволюционным шагом между группой КПЛ и СТ [41]. Хозяином *R. felis* считался только представитель класса насекомых — кошачья блоха (*Ctenocephalides felis*).

Недавно этот вид риккетсий был генотипирован в различных членистоногих из классов *Insecta* (блохи, комары) [41, 54] и *Arachnida* (иксодовые и краснотелковые клещи) [12, 21, 32, 44, 52]. *Candidatus R. senegalensis* была недавно выявлена в *C. felis* и образовала компактный изолированный клад с видами *R. felis* и *R. hoogstraalii* [39]. *Candidatus R. asemboensis* была недавно определена, как близкая к *R. felis* [34]. Таким образом, можно считать, что *R. felis* вместе с *Candidatus R. senegalensis* и *Candidatus R. asemboensis* представляют собой отдельную группу и филогенетическую линию внутри рода *Rickettsia*, экологически связанную с кошачьей блохой [50]. *R. felis* была выявлена у более чем 20 различных видов-гематофагов: блох, иксодовых, краснотелковых клещей и комаров в разных регионах планеты [14]. Этот вид на основании изучения структуры геномов отнесен к наиболее древним видам риккетсий [9]. Уникальность *R. felis* обусловленная экологической связью с представителями обоих классов членистоногих подтверждает ее обособленное положение по отношению к другим видам и выделение в классификации в самостоятельную группу.

В соответствии с полученными данными, представители родов *Rickettsia* и *Orientia* из семейства *Rickettsiaceae* были сгруппированы [49] и продемонстрировали экологические связи с представителями класса *Insecta* (вши, блохи) и подкласса *Acari* (иксодовые, гамазовые и краснотелковые клещи) класса *Arachnida* типа членистоногих (*Arthropoda*). Вши и блохи из класса *Insecta* являются хозяевами видов риккетсий из группы СТ (*R. prowazekii* и *R. typhi*) и *R. felis*. Платяная вошь (*Pediculus hominis corporis*) является основным резервуаром и переносчиком *R. prowazekii*. *C. felis* и другие виды блох являются переносчиками *R. typhi* и *R. felis*. Подкласс *Acari* класса *Arachnida* включает надотряды *Parasitiformes* и *Acariformes* [36]. Риккетсии «предковой» группы, группы КПЛ, *R. akari* и *O. tsutsugamushi* экологически связаны с представителями надотрядов *Parasitiformes* и *Acariformes*. Иксодовые клещи семейства *Ixodidae* (рода *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Amblyomma*, *Haemaphysalis* и *Ixodes*) надсемейства *Ixodoidea* отряда *Ixodida* надотряда *Parasitiformes* являются хозяевами риккетсий «предковой» группы и группы КПЛ, а гамазовые клещи из отряда *Mesostigmata* являются хозяевами *R. akari*. Краснотелковые клещи (тромбикулиды) отряда *Trombidiformes* надотряда *Acariformes* [36] служат переносчиками и хозяевами *O. tsutsugamushi*.

R. felis заняла центральную позицию в полученной классификационной схеме, что, по видимому, связано с ее высокой экологичес-

кой пластичностью, проявляющейся связями с представителями членистоногих как класса *Insecta* (вши, блохи, книжная вошь, комары), так и *Arachnida* (иксодовые, гамазовые и краснотелковые клещи). Другие виды риккетсий и *O. tsutsugamushi* проявляют более узкую специализацию в отношении своих хозяев — клещей.

Систематика риккетсий была верифицирована на основании выраженной экологической связи между представителями каждой группы риккетсий с разными таксонами *Arthropoda* (рис.). Членистоногие из класса *Insecta* являются хозяевами *R. prowazekii* (платяная вошь) и *R. typhi* (блохи) из группы СТ. Членистоногие из класса *Arachnida* служат хозяевами для видов риккетсий из «предковой» группы (иксодовые клещи), группы КПЛ (иксодовые клещи), группы *R. akari* (гамазовые клещи) и единственного представителя рода *Orientia* — *O. tsutsugamushi* (краснотелковые клещи). Членистоногие (блохи, комары, иксодовые и краснотелковые клещи) из обоих классов являются хозяевами *R. felis* из одноименной группы.

Этиологические и нозологические аспекты геномосистематики

В соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) раздел «Риккетсиозы» (A75-A79) представлен следующими нозологическими формами: A75.0 Эпидемический вшивый тиф, вызываемый *R. prowazekii*; A75.1 Рецидивирующий тиф [болезнь Брилла]; A75.2 Тиф, вызываемый *R. typhi*; A75.3 Тиф, вызываемый *R. tsutsugamushi*; A77 Пятнистая лихорадка (ПЛ) [клещевые риккетсиозы]: A77.0 ПЛ, вызываемая *R. rickettsii*; A77.1 ПЛ, вызываемая *R. conorii*; A77.2 ПЛ, вызываемая *R. siberica*; A77.3 ПЛ, вызываемая *R. australis*; A77.8 Другие ПЛ.

Систематика представителей семейства *Rickettsiaceae*, полученная на основе применения ФОА, продемонстрировала высокую степень сходства с классификацией риккетсий и риккетсиозов, полученной П.Ф. Здродовским и Е.М. Голиневич на основе комплексной характеристики этой группы инфекций [6]: I. Группа вшиво-блошиного сыпного тифа (группа сыпного тифа): 1. Эпидемический (вшивый сыпной тиф) — *R. prowazeki*; 2. Эндемический (крысиный) сыпной тиф — *R. typhi* (*R. mooseri*). II. Группа клещевой пятнистой лихорадки: а) подгруппа Нового Света: 1. Пятнистая лихорадка Скалистых гор — *R. rickettsii*; 2. Сыпной тиф Сан-Пауло — *R. rickettsii*; б) подгруппа Старого Света: 1. Марсельская (средиземноморская) лихорадка

ка — *R. conorii*; 2. Клещевой риккетсиоз (клещевой сыпной тиф Северной Азии — КСТСА) — *R. sibirica*; 3. Североавстралийский клещевой сыпной тиф — *D. rickettsi* var (?); в) подгруппа гамазовых риккетсиозов: 1. Осповидный, или везикулезный, риккетсиоз, возбудитель — *R. akari*. III. Группа краснотелково-клещевой лихорадки (цуцугамуши): 1. Лихорадка цуцугамуши (японская речная лихорадка) — *R. orientalis*.

В МКБ-10 и классификации риккетсий и риккетсиозов по П.Ф. Здродовскому и Е.М. Голинович [6] в названиях нозологических форм риккетсиозов, как правило, отражены названия членистоногих-переносчиков с которыми связана их эпидемиология. Если применить этот принцип по отношению к нозологическим формам риккетсиозов, то их можно систематизировать в соответствии с полученной классификацией (рис.).

Этиологические агенты риккетсиозов и лихорадки цуцугамуши экологически связаны с членистоногими (*Arthropoda*) и вызывают группу заболеваний, которые могут быть объединены по эколого-эпидемиологическому принципу в название арбориккетсиозы (арбо — arbo, от лат. arthropoda — членистоногие и англ. borne — передающийся, происходящий). Эту большую группу заболеваний можно подразделить на две группы (рис.): заболевания, возбудители которых передаются через насекомых — риккетсиозы, ассоциированные с насекомыми (insecta-borne rickettsioses), и заболевания, возбудители которых передаются через клещей — клещевые риккетсиозы (acariborne rickettsioses). К группе риккетсиозов, ассоциированных с насекомыми, относятся: 1) вшивый (эпидемический сыпной тиф, вызываемый *R. prowazekii*) и 2) блошинные риккетсиозы (эндемический, или крысиный, сыпной тиф, вызываемый *R. typhi* и риккетсиоз, вызываемый *R. felis*). К группе клещевых риккетсиозов относятся: 3) иксодовые (клещевые) риккетсиозы (ПЛСГ — *R. rickettsii*, средиземноморская пятнистая лихорадка — *R. conorii*, КСТСА или сибирский клещевой тиф — *R. sibirica*, Квинслендский клещевой тиф — *R. australis* и др.); 4) гамазовый (клещевой) риккетсиоз, вызываемый *R. akari*. Также к этой группе можно отнести: 5) краснотелковую (клещевую) лихорадку — лихорадку цуцугамуши, вызываемую *O. tsutsugamushi*.

Таким образом, систематика риккетсий, основанная на анализе полноразмерных геномов, подтверждает формирование групп нозологических форм риккетсиозов (рис.), сформированных в соответствии с классификацией этиологических агентов (риккетсий и *O. tsutsugamushi*).

Эпидемиологические и эпизоотологические аспекты геномосистематики

Считается, что, в отличие от других риккетсиозов, ЭСТ, очевидно, не имеет резервуара возбудителя в природе, но, распространяясь через вшей от человека к человеку (антропоноз), при завшивленности населения и соответствующих условиях может вызывать эпидемии и пандемии [6]. Факт описания в США редкого, потенциально опасного для жизни человека зоонозного заболевания, напоминающего ЭСТ и связанного с белками летягами [46], может расширить наше представление об эпидемиологии инфекции, вызываемой *R. prowazekii*. Сибирский клещевой тиф, гамазовый риккетсиоз и краснотелковый сыпной тиф (лихорадка цуцугамуши) являются трансмиссивными зоонозами с природной очаговостью [6, 10].

С позиции эпидемиологии специфическая локализация возбудителей заразных болезней в организме, соответствующий ей механизм передачи и определяемая ими сумма основных биологических свойств возбудителя представляют собой комплексный объективный признак, который может быть положен в основу рациональной классификации инфекционных болезней человека [2]. При риккетсиозах и лихорадке цуцугамуши осуществляется трансмиссивный механизм передачи через эктопаразитов-членистоногих (рис.), который может быть реализован двумя путями передачи возбудителя: контаминационным — возбудитель выделяется с фекалиями переносчика, и инокуляционным, когда возбудитель вводится со слюной переносчика при кровососании. Факторами передачи являются фекалии и слюна членистоногих: насекомых и клещей соответственно.

При ЭСТ источником возбудителя инфекции является больной человек. Переносчик *R. prowazekii* — платяная вошь (*P. hominis corporis*) является ее основным резервуаром [59], которая сама погибает от инфекции. В триаде «источник инфекции — переносчик — неиммунное население», получившей наименование «сыпнотифозный» потенциал [60], наибольшее эпидемиологическое значение отводится как источнику, так и переносчику, без которого эпидемический процесс не осуществляется. Механизм передачи *R. prowazekii* — трансмиссивный (возможен аэрогенный), путь передачи — через контаминацию ранки при кровососании (укусе) вши, фактор передачи — фекалии инфицированной вши. Таким образом, передача риккетсий происходит не сразу через укус, а вследствие контаминации (заражения) при контакте — втирании в место укуса фекалий

или раздавленных тел инфицированных вшей [18]. Подобный механизм имеет место и при зоонозах, ассоциированных с другими насекомыми — блохами, как при заражении *R. typhi* и *R. felis*, передаваемых *C. felis* [17, 22]. Передача *R. typhi* человеку может осуществляться путем контаминации кожи, возможно аспирационно через дыхательные пути в виде аэрозоли, содержащей инфекционный материал, или путем заражения конъюнктивы человека инфицированными фекалиями блох [47]. До недавнего времени считалось, что *C. felis* является единственным переносчиком *R. felis*, однако экспериментальные данные указывают на возможную роль комаров *Anopheles gambiae* в передаче этого вида риккетсий [24]. *R. felis* была выявлена в слюнных железах, кишечнике и яичниках *A. gambiae* [24], в эксперименте доказан путь передачи через укус насекомого с фактором передачи через слюну инфицированного насекомого (комара), а также аэрогенный механизм с вовлечением другого насекомого — книжной вши (*Liposcelis bostrychophila*) [14].

Таким образом, механизм передачи возбудителя при эпидемическом и эндемическом тифе, а также риккетсиозе, вызываемом *R. felis*, связан с контаминацией экскрементами (фактор передачи), содержащими риккетсии, инокулированных или травмированных кожных покровов человека и является трансмиссивным с контаминационным путем заражения (рис.).

Возбудители трансмиссивных инфекций с природной очаговостью, таких как эндемические риккетсиозы и лихорадка цуцугамуши [6, 10], циркулируют в природной экосистеме, включающей членистоногих-переносчиков, мелких и крупных диких или домашних животных и птиц, на которых они паразитируют [43, 48, 58]. Присутствие и персистенция риккетсий в клещах и блохах обеспечивается за счет процессов вертикальной и горизонтальной передачи [16, 53]. При вертикальной передаче риккетсии передаются трансвариально зараженной самкой, откладывающей зараженные яйца, и на следующих этапах развития при линьке зараженных ларв и нимф. В случае горизонтальной трансмиссии клещи и блохи заражаются риккетсиями при кормлении на животных с высоким уровнем риккетсиемии или при совместном кормлении зараженных и незараженных членистоногих на незараженном животном [61]. Заражение человека клещевыми риккетсиозами происходит случайным образом при кровососании зараженного клеща и не оказывает влияния на циркуляцию риккетсий в природном очаге.

Иксодовые клещи являются основными переносчиками и резервуаром риккетсий группы КПЛ [6, 10]. Заражение риккетсиями

происходит во время кровососания из слюнных желез клеща и, таким образом, они могут передаваться позвоночному хозяину, включая человека [1, 47]. *R. akari* вызывает везикулезный риккетсиоз, который регистрируется в населенных пунктах с вовлечением гамазовых клещей рода *Allodermanyssus* (*Liponyssoides*), домовых мышей (*Mus musculus*) и — случайно — человека [42]. Человек заражается *R. akari* в результате присасывания инфицированного клеща, а не от мышей. *O. tsutsugamushi* передается во время питания личинок краснотелковых клещей (*Leptotrombidium deliense*), которые являются резервуаром возбудителя и только на этой фазе жизненного цикла питаются на позвоночном хозяине [57]. Механизм передачи возбудителя при риккетсиозах группы КПЛ (включая везикулезный риккетсиоз) и лихорадке цуцугамуши осуществляется путем инокуляции во время кровососания членистоногого и является трансмиссивным с инокуляционным путем заражения (рис.), фактор передачи — слюна клеща.

Таким образом, при риккетсиозах и лихорадке цуцугамуши реализуется общий трансмиссивный механизм передачи возбудителя инфекции с принципиальным различием в путях и факторах передачи возбудителя при вшиво-блошиных и клещевых риккетсиозах. Источником возбудителя при вшивом риккетсиозе (антропоноз) является больной человек. При блошиных и клещевых риккетсиозах (зоонозы) источником возбудителя является прокормитель (резервуар), как правило, мелкое млекопитающее. Переносчиком служит членистоногое: при эпидемическом сыпном тифе — вошь, при эндемическом сыпном тифе и риккетсиозе, вызываемом *R. felis*, — блоха, при клещевых риккетсиозах — иксодовые, гамазовые и краснотелковые клещи.

Оценки степени вирулентности штаммов *R. prowazekii* и *R. rickettsii*

Матрица сходства [4] была использована для углубленного анализа геномов штаммов двух патогенных видов риккетсий, характеризующихся широким спектром степени вирулентности: *R. prowazekii* (10 штаммов) из группы СТ и *R. rickettsii* (11 штаммов) из группы КПЛ [49]. Геномы штаммов были ранжированы в пределах этих видов риккетсий в соответствии с уменьшением значения меры сходства по отношению к штаммам *R. prowazekii* Breinl и *R. rickettsii* Sheila Smith, характеризующимся наибольшей степенью вирулентности.

Штаммы *R. prowazekii* расположились в соответствии с убыванием процента компонентов геномов имеющих полную гомологию: Breinl

(100%) > Chernikova (85,7%) > Naples (80,37%) > Rp22 (80,11%) > BuV67-CWPP (74,42%) > Katsinyan (73,9%) > NMRC Madrid E (64,55%) > Madrid E (60,08%) > RpGvF24 (52,31%) > GvV257 (50,88%). Штаммы *R. rickettsii* расположились в следующем порядке: Sheila Smith (100%) > R (98,75%) > Brazil (80,79%) > Colombia (79,23%) > Arizona (75,68%) > Hino (75,05%) > Morgan (75,01%) > Iowa (74,31%) > Iowa isolate Large Clone (63,32%) > Iowa isolate Small Clone (63,32%) > Hlp # 2 (26,22%) [49].

Полученные с помощью матрицы сходства результаты подтверждают существующее представление о степени вирулентности штаммов риккетсий, полученное на основании фенотипических и генотипических характеристик [19, 20, 23, 26, 49].

Методологический подход «Геномосистематика»

Одна из первых попыток сравнить геномы прокариот (бактерии и археи) была отражена в работе E. Koonin et al. в 1997 г. [35]. Термин «филогеномика» охватывает систематику, основанную на изучении генов и анализе эволюции семейств генов в геномах [29, 31]. Классификация риккетсий, основанная на изучении пяти генов [28], является по своей сути геномосистематикой.

Предлагаемый методологический подход «Геномосистематика» основан на анализе полноразмерных геномов, аннотаций геномов и их компонентов посредством применения инструментов ФОА. При этом нуклеотидные последовательности геномов рассматриваются только с точки зрения теории информации М. Мазура [8] и моделируются как информационные цепи [3]. В результате применения этого подхода была решена проблема «оцифровки» геномов, что поддерживает принципы нумерической (численной) таксономии, основывающейся

на использовании максимального количества сопоставляемых признаков и математическом учете степени соответствия.

Существующие разноаспектные методы и подходы к исследованию бактерий дают преимущественно качественное их описание и нечеткие узкоаспектные, несогласованные систематики. В данной работе впервые удалось осуществить многоаспектное, согласованное и целостное рассмотрение совокупности близкородственных бактерий (семейства бактерий) и связанных с ними проявлений. В основу разработанного и описанного здесь системного подхода к изучению бактерий положена новая математическая модель — расположение нуклеотидов в полноразмерном геноме и его чувствительные однозначные числовые характеристики. Разработанные характеристики строя генома — это количественные меры, представляющие сложность геномов микроорганизмов, а также их сходство. Эти меры близки по свойствам математическим понятиям метрики (расстояния) и нормы (веса) для сложных объектов, что допускает принципиальную возможность их формального анализа.

Заключение

Новый подход назван геномосистематикой риккетсий и основывается на применении инструментов ФОА, экологических связях риккетсий с переносчиками-членистоногими, этиологии и эпидемиологии риккетсиозов. Применение этого методологического подхода позволяет осуществлять комплексную оценку генотипических и фенотипических характеристик для определения позиции изучаемого изолята в систематике риккетсий и прогнозировать его вирулентность. Применение геномосистематики может послужить выполнению задач и целей профилактической медицины.

Список литературы/References

1. Балашов Ю.С., Дайтер А.Б. Кровососущие членистоногие и риккетсии. Л.: Наука, 1973. 251 с. [Balashov Yu.S., Daiter A.B. Krovososushchie chlenistonogie i rikketsii [Blood-sucking arthropods and rickettsias]. *Leningrad: Nauka, 1973. 251 p.*]
2. Громашевский Л.В. Общая эпидемиология. М.: Медицина, 1965. 290 с. [Gromashevskii L.V. Obshchaya epidemiologiya [General epidemiology]. *Moscow: Meditsina, 1965. 290 p.*]
3. Гуменюк А.С., Поздниченко Н.Н., Родионов И.Н., Шпынов С.Н. О средствах формального анализа строя нуклеотидных цепей // Математическая биология и биоинформатика. 2013. Т. 8, № 1. С. 373–397. [Gumenyuk A.S., Postnichenko N.N., Rodionov I.N., Shpynov S.N. On the formal analysis of the building of nucleotide chains. *Matematicheskaya biologiya i bioinformatika = Mathematical Biology and Bioinformatics, 2013, vol. 8, no. 1, pp. 373–397. doi: 10.17537/2013.8.373 (In Russ.)*]
4. Гуменюк А.С., Поздниченко Н.Н., Скиба А.А., Шпынов С.Н. Программа ЭВМ «Матрица сходства нуклеотидных последовательностей по их компонентам». Свидетельство о Государственной регистрации программы ЭВМ в Реестре программ ЭВМ № 2017616679 от 09.06.2017 г. [Gumenyuk A.S., Pozdnichenko N.N., Skiba A.A., Shpynov S.N. Computer Program «Matrix of similarity of nucleotide sequences by their components». Certificate of State Registration of the Computer Program in the Register of Computer Programs № 2017616679, 09.06.2017]
5. Гуменюк А.С., Поздниченко Н.Н., Скиба А.А., Шпынов С.Н. Программа ЭВМ «Карта генов». Свидетельство о Государственной регистрации программы ЭВМ в Реестре программ ЭВМ № 2017616730 от 13.06.2017 г. [Gumenyuk A.S.,

- Pozdnichenko N.N., Skiba A.A., Shpynov S.N. Computer Program «Map of genes». Certificate of State Registration of the Computer Program in the Register of Computer Programs No. 2017616730, 13.06.2017]
6. Здродовский П.Ф., Голиневич Е.М. Учение о риккетсиях и риккетсиозах. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1972. 496 с. [Zdrodovskii P.F., Golinevich E.M. Uchenie o rikketsiyakh i rikketsiozakh. 3-e izd., pererab. i dop. [The doctrine of rickettsias and rickettsiosis. 3rd edition revised and enlarged]. Moscow: Medicina, 1972. 496 p.]
 7. Игнатович В.Ф. Антигенные связи риккетсий Провачека и риккетсий Канада, установленные при изучении сывороток больных болезнью Брилля // Журнал гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. 1977. Т. 21, № 1. С. 48–52. [Ignatovich V.F. Antigenic relations of Rickettsia of Prowazeki and Rickettsia Canada established in the study of sera of patients with Brill's disease. Zhurnal gigieny, epidemiologii, mikrobiologii i immunologii = Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology, 1977, vol. 21, no. 1, pp. 48–52. (In Russ.)]
 8. Мазур М. Качественная теория информации. М.: Мир, 1974. 240 с. [Mazur M. Kachestvennaya teoriya informatsii. [Qualitative theory of information]. Moscow: Mir, 1974. 240 p.]
 9. Марков А.В., Захаров И.А. Использование количественных мер сходства генных порядков для построения филогенетических реконструкций на примере бактерий рода Rickettsia // Генетика. 2008. Т. 44, № 4. С. 456–466. [Markov A.V., Zakharov I.A. Application of quantitative measures of gene order similarity to phylogenetic reconstructions for bacteria's of the genus Rickettsia. Genetika = Genetics, 2008, vol. 44, no. 4, pp. 456–466. (In Russ.)]
 10. Павловский Е.Н. Основные положения учения о природной очаговости болезней. Эпидемиология и принципы борьбы с инфекционными болезнями. М.: Медицина, 1965, с. 285–308. [Pavlovskii E.N. Osnovnye polozheniya ucheniya o prirodnoi ochagovosti boleznei. Epidemiologiya i printsipy bor'by s infektsionnymi boleznyami [The main provisions of the doctrine of natural foci of disease. Epidemiology and principles of infectious disease control]. Moscow: Meditsina, 1965, pp. 285–308]
 11. Шпынов С.Н., Гуменюк А.С., Поздниченко Н.Н. Применение числовой характеристики строя нуклеотидов в геномах прокариот для рекласификации внутри рода Rickettsia // Математическая биология и биоинформатика. 2016. Т. 11, № 2. С. 87–101. [Shpynov S.N., Gumenuk A.S., Pozdnichenko N.N. Application of the numerical characteristic of formal order analysis of the prokaryotic genomes for reclassification within the genus Rickettsia. Matematicheskaya biologiya i bioinformatika = Mathematical Biology and Bioinformatics, 2016, vol. 11, no. 2, pp. 336–350. doi: 10.17537/2016.11.336 (In Russ.)]
 12. Abarca K., Lopez J., Acosta-Jamett G., Martínez-Valdebenito C. Rickettsia felis in Rhipicephalus sanguineus from two distant Chilean cities. Vector Borne Zoonotic Dis., 2013, vol. 13, iss. 8, pp. 607–609. doi: 10.1089/vbz.2012.1201
 13. Altschul S.F., Gish W., Miller W., Myers E.W., Lipman D.J. Basic local alignment search tool. J. Mol. Biol., 1990, vol. 215, no. 3, pp. 403–410. doi: 10.1016/S0022-2836(05)80360-2
 14. Angelakis E., Mediannikov O., Parola P., Raoult D. Rickettsia felis: the complex journey of an emergent human pathogen. Trends Parasitol., 2016, vol. 32, iss. 7, pp. 554–564. doi: 10.1016/j.pt.2016.04.009
 15. Anstead C.A., Chilton N.B. A novel Rickettsia species detected in vole ticks (Ixodes angustus) from Western Canada. Appl. Environ. Microbiol., 2013, vol. 79, no. 24, pp. 7583–7589. doi: 10.1128/AEM.02286-13
 16. Azad A.F. Epidemiology of murine typhus. Ann. Rev. Entomol., 1990, vol. 35, pp. 553–569. doi: 10.1146/annurev.en.35.010190.003005
 17. Azad A.F., Radulovic S., Higgins J.A., Noden B.H., Troyer J.M. Flea-borne rickettsioses: ecologic considerations. Emerg. Infect. Dis., 1997, vol. 3, no. 3, pp. 319–327. doi: 10.3201/eid0303.970308
 18. Bechah Y., Capo C., Mege J.L., Raoult D. Epidemic typhus. Lancet Infect. Dis., 2008, vol. 8, iss. 7, pp. 417–426. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70150-6
 19. Bechah Y., Karkouri K.E., Mediannikov O., Leroy Q., Pelletier N., Robert C., Médigue C., Mege J.L., Raoult D. Genomic, proteomic, and transcriptomic analysis of virulent and avirulent Rickettsia prowazekii reveals its adaptive mutation capabilities. Genome Res., 2010, vol. 20, no. 5, pp. 655–663. doi: 10.1101/gr.103564.109
 20. Bishop-Lilly K.A., Ge H., Butani A., Osborne B., Verratti K., Mokashi V., Nagarajan N., Pop M., Read T.D., Richards A.L. Genome sequencing of four strains of Rickettsia prowazekii, the causative agent of epidemic typhus, including one flying squirrel isolate. Genome Announc., 2013, vol. 1, no. 3: e00399-13. doi: 10.1128/genomeA.00399-13
 21. Choi Y.-J., Lee E.-M., Park J.-M., Lee K.-M., Han S.-H., Kim J.-K., Lee S.-H., Song H.-J., Choi M.-S., Kim I.-S., Park K.-H., Jang W.-J. Molecular detection of various Rickettsiae in mites (Acari: Trombiculidae) in southern Jeolla Province, Korea. Microbiol. Immunol., 2007, vol. 51, iss. 3, pp. 307–312. doi: 10.1111/j.1348-0421.2007.tb03912.x
 22. Civen R., Ngo V. Murine typhus: an unrecognized suburban vectorborne disease. Clin. Infect. Dis., 2008, vol. 46, iss. 6, pp. 913–918. doi: 10.1086/527443
 23. Clark T.R., Noriega N.F., Bublitz D.C., Ellison D.W., Martens C., Lutter E.I., Hackstadt T. Comparative genome sequencing of Rickettsia rickettsii strains that differ in virulence. Infect. Immun., 2015, vol. 83, no. 4, pp. 1568–1576. doi: 10.1128/IAI.03140-14
 24. Dieme C., Bechah Y., Socolovschi C., Audoly G., Berenger J.M., Faye O., Raoult D., Parola P. Transmission potential of Rickettsia felis infection by Anopheles gambiae mosquitoes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2015, vol. 112, no. 26, pp. 8088–8093. doi: 10.1073/pnas.1413835112
 25. Eisen J.A., Fraser C.M. Phylogenomics: intersection of evolution and genomics. Science, 2003, vol. 300, iss. 5626, pp. 1706–1707. doi: 10.1126/science.1086292
 26. Eremeeva M.E., Dasch G.A., Silverman D.J. Quantitative analyses of variations in the injury of endothelial cells elicited by 11 isolates of Rickettsia rickettsii. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 2001, vol. 8, no. 4, pp. 788–796. doi: 10.1128/CDLI.8.4.788-796.2001
 27. Felsheim R.F., Kurtti T.J., Munderloh U.G. Genome sequence of the endosymbiont Rickettsia peacockii and comparison with virulent Rickettsia rickettsii: identification of virulence factors. PLoS One, 2009, vol. 4, iss. 12: e8361. doi: 10.1371/journal.pone.0008361
 28. Fournier P.-E., Dumler J.S., Greub G., Zhang J., Wu Y., Raoult D. Gene sequence-based criteria for identification of new rickettsia isolates and description of Rickettsia heilongjiangensis sp. nov. J. Clin. Microbiol., 2003, vol. 41, no. 12, pp. 5456–5465. doi: 10.1128/JCM.41.12.5456-5465.2003
 29. Fournier P.-E., Raoult D. Current knowledge on phylogeny and taxonomy of Rickettsia spp. Ann. N. Y. Acad. Sci., 2009, vol. 1166, iss. 1, pp. 1–11. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04528.x

30. Gillespie J.J., Beier M.S., Rahman M.S., Ammerman N.C., Shallom J.M., Purkayastha A., Sobral B.S., Azad A.F. Plasmids and rickettsial evolution: insight from *Rickettsia felis*. *PLoS One*, 2007, iss. 3: e266. doi: 10.1371/journal.pone.0000266
31. Gillespie J.J., Williams K., Shukla M., Snyder E.E., Nordberg E.K., Ceraul S.M., Dharmannolla C., Rainey D., Soneja J., Shallom J.M., Vishnubhat N.D., Wattam R., Purkayastha A., Czar M., Crasta O., Setubal J.C., Azad A.F., Sobral B.S. Rickettsia phylogenomics: unwinding the intricacies of obligate intracellular life. *PLoS One*, 2008, vol. 3, iss. 4: e2018. doi: 10.1371/journal.pone.0002018
32. Ishikura M., Ando S., Shinagawa Y., Matsuura K., Hasegawa S., Nakayama T., Fujita H., Watanabe M. Phylogenetic analysis of spotted fever group rickettsiae based on *gltA*, 17-kDa, and *rOmpA* genes amplified by nested PCR from ticks in Japan. *Microbiol. Immunol.*, 2003, vol. 47, no. 11, pp. 823–832. doi: 10.1111/j.1348-0421.2003.tb03448.x
33. Jado I., Oteo J.A., Aldámiz M., Gil H., Escudero R., Ibarra V., Portu J., Portillo A., Lezaun M.J., García-Amil C., Rodríguez-Moreno I., Anda P. Rickettsia monacensis and human disease, Spain. *Emerg. Infect. Dis.*, 2007, vol. 13, no. 9, pp. 1405–1407. doi: 10.3201/eid1309.060186
34. Jiang J., Maina A.N., Knobel D.L., Cleaveland S., LaDiso A., Wamburu K. Molecular detection of *Rickettsia felis* and *Candidatus Rickettsia asemboensis* in fleas from human habitats, Asembo, Kenya. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 2013, vol. 13, iss. 8, pp. 550–558. doi: 10.1089/vbz.2012.1123
35. Koonin E.V., Mushegian A.R., Galperin M.Y., Walker D.R. Comparison of archaeal and bacterial genomes: computer analysis of protein sequences predicts novel functions and suggests a chimeric origin for the archaea. *Mol. Microbiol.*, 1997, vol. 25, iss. 4, pp. 619–637. doi: 10.1046/j.1365-2958.1997.4821861.x
36. Krantz G.W., Walter D.E. A manual of acarology. 3rd ed. Lubbock: Texas Tech University Press, 2009. 807 p.
37. Kumar S., Stecher G., Tamura K. MEGA7: molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets. *Mol. Biol. Evol.*, 2016, vol. 33, iss. 7, pp. 1870–1874. doi: 10.1093/molbev/msw054
38. Linnemann C.C., Petzman C.I., Peterson E.D. Acute febrile cerebrovasculitis. A non-spotted fever group rickettsial disease. *Arch. Intern. Med.*, 1989, vol. 149, no. 7, pp. 1682–1684. doi: 10.1001/archinte.1989.00390070182031
39. Mediannikov O., Aubadie-Ladrix M., Raoult D. *Candidatus Rickettsia senegalensis* in cat fleas in Senegal. *New Microbes New Infect.*, 2015, vol. 3, pp. 24–28. doi: 10.1016/j.nmni.2014.10.005
40. Merhej V., Angelakis E., Socolovschi C., Raoult D. Genotyping, evolution and epidemiological findings of *Rickettsia* species. *Infect. Genet. Evol.*, 2014, vol. 25, pp. 122–137. doi: 10.1016/j.meegid.2014.03.014
41. Merhej V., Raoult D. Rickettsial evolution in the light of comparative genomics. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, 2011, vol. 86, iss. 2, pp. 379–405. doi: 10.1111/j.1469-185X.2010.00151.x
42. Nichols E., Rindge M.E., Russell G.G. The relationship of the habits of the house mouse and the mouse mite (*Allodermanyssus sanguineus*) to the spread of rickettsialpox. *Ann. Intern. Med.*, 1953, vol. 39, no. 1, pp. 92–102. doi: 10.7326/0003-4819-39-1-92
43. Nicholson W.L., Allen K.E., McQuiston J.H., Breitschwerdt E.B., Little S.E. The increasing recognition of rickettsial pathogens in dogs and people. *Trends Parasitol.*, 2010, vol. 26, iss. 4, pp. 205–212. doi: 10.1016/j.pt.2010.01.007
44. Oliveira K.A., Oliveira L.S., Dias C.C.A., Silva Jr.A., Almeida M.R., Almada G., Bouyer D.H., Galvão M.A.M., Mafra C.L. Molecular identification of *Rickettsia felis* in ticks and fleas from an endemic area for Brazilian Spotted Fever. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2008, vol. 103, no. 2, pp. 191–194. doi: 10.1590/S0074-02762008000200011
45. Parola P., Paddock C.D., Socolovschi C., Labruna M.B., Mediannikov O., Kernif T., Abdad M.Y., Stenos J., Bitam I., Fournier P.-E., Raoult D. Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2013, vol. 26, no. 4, pp. 657–702. doi: 10.1128/CMR.00032-13
46. Prusinski M.A., White J.L., Wong S.J., Conlon M.A., Egan C., Kelly-Cirino C.D., Laniewicz B.R., Backenson P.B., Nicholson W.L., Eremeeva M.E., Karpathy S.E., Dasch G.A., White D.J. Sylvatic typhus associated with flying squirrels (*Glaucomys volans*) in New York State, United States. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 2014, vol. 14, iss. 4, pp. 240–244. doi: 10.1089/vbz.2013.1392
47. Raoult D., Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1997, vol. 10, no. 4, pp. 694–719.
48. Reif K.E., Macaluso K.R. Ecology of *Rickettsia felis*: a review. *J. Med. Entomol.*, 2009, vol. 46, no. 4, pp. 723–736.
49. Shpynov S., Fournier P.-E., Pozdnichenko N., Gumenyuk A., Skiba A. New approaches in the systematics of Rickettsiae. *New Microbes New Infect.*, 2018, vol. 23, pp. 93–102. doi: 10.1016/j.nmni.2018.02.012
50. Shpynov S., Pozdnichenko N., Gumenuk A. Approach for classification and taxonomy within family Rickettsiaceae based on the Formal Order Analysis. *Microbes Infect.*, 2015, vol. 17, iss. 11–12, pp. 839–844. doi: 10.1016/j.micinf.2015.09.012
51. Simser J.A., Rahman M.S., Dreher-Lesnick S.M., Azad A.F. A novel and naturally occurring transposon, *ISRpel* in the *Rickettsia peacockii* genome disrupting the *rickA* gene involved in actin-based motility. *Mol. Microbiol.*, 2005, vol. 58, iss. 1, pp. 71–79. doi: 10.1111/j.1365-2958.2005.04806.x
52. Soares H.S., Barbieri A.R.M., Martins T.F., Minervino A.H.H., de Lima J.T.R., Marcili A., Gennari S.M., Labruna M.B. Ticks and rickettsial infection in the wildlife of two regions of the Brazilian Amazon. *Exp. Appl. Acarol.*, 2015, vol. 65, iss. 1, pp. 125–140. doi: 10.1007/s10493-014-9851-6
53. Socolovschi C., Mediannikov O., Raoult D., Parola P. The relationship between spotted fever group Rickettsiae and ixodid ticks. *Vet. Res.*, 2009, vol. 40, no. 4: 34. doi: 10.1051/vetres/2009017
54. Socolovschi C., Pages F., Ndiath M.O., Ratmanov P., Raoult D. Rickettsia species in African Anopheles mosquitoes. *PLoS One*, 2012, vol. 7, iss. 10: e48254. doi: 10.1371/journal.pone.0048254
55. Stothard D.R., Clark J.B., Fuerst P.A. Ancestral divergence of *Rickettsia bellii* from the spotted fever and typhus groups of Rickettsia and antiquity of the genus Rickettsia. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1994, vol. 44, iss. 4, pp. 798–804. doi: 10.1099/00207713-44-4-798
56. Tamura A., Ohashi N., Urakami H., Miyamura S. Classification of *Rickettsia tsutsugamushi* in a new genus, *Orientia* gen. nov., as *Orientia tsutsugamushi* comb. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1995, vol. 45, iss. 3, pp. 589–591. doi: 10.1099/00207713-45-3-589
57. Traub R., Wisseman C.L.Jr. The ecology of chigger-borne rickettsiosis (scrub typhus). *J. Med. Entomol.*, 1974, vol. 11, iss. 3, pp. 237–303. doi: 10.1093/jmedent/11.3.237
58. Traub R., Wisseman C.L.Jr, Farhang-Azad A. The ecology of murine typhus: a critical review. *Trop. Dis. Bull.*, 1978, vol. 75, no. 4, pp. 237–317.

59. Weiss E., Moulder J.W. Order I. Rickettsiales, Gieszczkiewicz 1939. Bergey's manual of systematic bacteriology. *Baltimore: Williams and Wilkins, 1984, vol. 1, pp. 687–703.*
60. Wisseman Ch.L.Jr. Observation on global aspects of louse-borne typhus transmission and potential. Proc. Intern. Symp. The control of lice and louse-borne diseases. *Washington, 1973, pp. 60–66.*
61. Zemtsova G., Killmaster L.F., Mumcuoglu K.Y., Levin M.L. Co-feeding as a route for transmission of *Rickettsia conorii israelensis* between *Rhipicephalus sanguineus* ticks. *Exp. Appl. Acarol., 2010, vol. 52, no. 4, pp. 383–392. doi: 10.1007/s10493-010-9375-7*

Авторы:

Шпынов С.Н., д.м.н., руководитель лаборатории экологии риккетсий ФГБУ ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва, Россия;
Поздниченко Н.Н., старший преподаватель кафедры информатики и вычислительной техники Омского государственного технического университета, г. Омск, Россия;
Гуменюк А.С., к.т.н., доцент кафедры информатики и вычислительной техники Омского государственного технического университета, г. Омск, Россия;
Скиба А.А., инженер-программист кафедры информатики и вычислительной техники Омского государственного технического университета, г. Омск, Россия.

Authors:

Shpynov S.N., PhD, MD (Medicine), Head of Laboratory of Ecology of Rickettsiae, N.F. Gamaleya Federal Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;
Pozdnichenko N.N., Senior Lecturer, Informatics and Computer Engineering Department, Omsk State Technical University, Omsk, Russian Federation;
Gumenyuk A.S., PhD (Engineering Sciences), Associate Professor, Informatics and Computer Engineering Department, Omsk State Technical University, Omsk, Russian Federation;
Skiba A.A., Software Developer, Informatics and Computer Engineering Department, Omsk State Technical University, Omsk, Russian Federation.

Поступила в редакцию 21.09.2017
Отправлена на доработку 18.04.2018
Принята к печати 25.05.2018

Received 21.09.2017
Revision received 18.04.2018
Accepted 25.05.2018