

ერთობლივი ბიოლოგიური კვლევა

პროექტის წინადადება

GG-19 – ფორმა A/სამეცნიერო გეგმა

რედაქტირებული ვერსია

CH2MHILL-ის მიერ DTRA-სთვის წარდგენა მოხდა 2012 წლის 01 ივნისს

პროექტის სახელწოდება

ტულარემიის ეპიდემიოლოგია და ეკოლოგია საქართველოში

პროექტის შეჯამება

ამ კვლევის ძირითად სამეცნიერო მიზანს წარმოადგენს საქართველოში ადამიანის და ცხოველის ტულარემიის ეპიდემიოლოგიის შესწავლა. ამ მიზნის მისაღწევად ჩვენ შევასრულებთ რამდენიმე კონკრეტულ ამოცანას. პირველ რიგში, გამოვიკვლევთ ტულარემიის სეროპრევალენტობას ექსპოზირებულ (მოსახლეობას, რომლებიც ცხოვრობენ გეოგრაფიულ რაიონებში, რომლებიც ითვლება ტულარემიის ბუნებრივ კერებად) და ჯანმრთელ პირებს შორის; განვსაზღვრავთ სეროდადებითობის რისკ ფაქტორებს. პარალელურად ჩავატარებთ აქტიურ ეპიდზედამხედველობას ადამიანის ტულარემიის კლინიკურ შემთხვევებზე, რომლის მიზანს წარმოადგენს დაავადების იდენტიფიკაციისთვის საჭირო დიაგნოსტიკური საშუალებების ეფექტურობის გაზრდა; ჩვენ შევაგროვებთ იზოლატებს ადამიანის შემთხვევებიდან მათ შესადარებლად ისტორიულ იზოლატებთან (რომლებიც ამჟამად ინახება დეკ-ის კოლექციაში). გარემოში პრევალენტობაზე ყურადღების გამახვილებით, ჩვენ განვახორციელებთ *F. tularensis*-ზე აქტიურ ეპიდზედამხედველობას გარემოში, რაც მოიცავს მცირე ზომის მღრღნელებზე და მათთან დაკავშირებულ ვექტორებზე დაკვირვებას, რისი მიზანია ადამიანებში ეპიდემიოლოგიის წყაროს იდენტიფიცირება. ეს ძალისხმევა ასევე მოიცავს გარემოში აღმოჩენილი და ცხოველთა შემთხვევების დაკავშირებას ადამიანის შემთხვევებთან. გარდა ამისა, მოპოვებული იზოლირებული შტამების გამოყენებით ჩვენ შევაფასებთ *F. tularensis*-ის აღმოსაჩენ დიაგნოსტიკურ მეთოდებს და დავაკვირდებით ამ იზოლატების ანტიმიკრობული პრეპარატების მიმართ რეზისტენტობას. ამ პროექტში გამოყენებული იქნება ბაქტერიოფაგული კომპონენტი და შესწავლილი იქნება იზოლირებული *Francisella tularensis*-ის შტამები გენომური სეკვენსინგის, პროტეომული ანალიზის და ფაგური აღმოჩენის საშუალებით (რისთვისაც გამოყენებული იქნება ჩვენს მიერ აღმოჩენილი *Francisella* ბაქტერიოფაგი). ამ პროექტის შედეგი იქნება ადამიანებში და ცხოველებში *F. tularensis*-ის პათოგენის საბაზისო პრევალენტობის და გეოგრაფიული გაზრდილობის უფრო ზუსტი შეფასების მეთოდის შექმნა და რეგიონში ამ დაავადების ამოცნობის და აღმოჩენის მეთოდის გაუმჯობესება. ორივე მიზნის მიღწევა შესაძლებელი გახდება უკეთესი ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის, გაუმჯობესებული GIS მონაცემების და *F. tularensis*-ის ლაბორატორიაზე დაფუძნებული თანამედროვე მეთოდების საშუალებით.

ინსტიტუტები

1. წამყვანი ინსტიტუტი

სახელწოდება: საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ცენტრალური რეფერალური ლაბორატორია

მისამართი:

კახეთის გზატკეცილი 16

ქალაქი: თბილისი

რეგიონი: კავკასია

ქვეყანა: საქართველო

Zip კოდი: 0109

უფლებამოსილი პირი:

ანა ჯვანია/CPHRL დირექტორი, ელ-ფოსტა: anna.zhvania@iliauni.edu.ge

2. წამყვანი ინსტიტუტი

სახელწოდება: დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი (NCDC)

მისამართი:

ასათიანის ქ. №9

ქალაქი:

თბილისი

რეგიონი: კავკასია

ქვეყანა:

საქართველო

Zip კოდი:

0177

უფლებამოსილი პირი:

გიორგი

კანდელაკი

ტელ: +995 595509993 ფაქსი: ელ-ფოსტა : gkandelaki@ncdc.ge

3. კოლაბორატორი ინსტიტუტი

სახელწოდება: გ. ელიაშვილი სახ. პაქტერიოფაგების, პაქტერიოლოგიის და ვირუსოლოგიის ინსტიტუტი
მისამართი: გოთუას ქ. 3. ქალაქი: თბილისი
რეგიონი: კავკასია ქვეყანა: საქართველო Zip 0160
უფლებამოსილი პირი: რევაზ ადამია

ტელ: (+995 32) 238 1604 ფაქსი: (995 32) 237 4910 ელ-ფოსტა: radamia@gmail.com

4. კოლაბორატორი ინსტიტუტი

სახელწოდება: Life Sciences Research Center (LSRC)
მისამართი: გოთუას 14 ქალაქი: თბილისი

რეგიონი: კავკასია ქვეყანა: საქართველო Zip კოდი: 0160

უფლებამოსილი პირი: დ. ნადარეიშვილი/რევაზ სოლომონია

ტელ: +995 32 237 12 31 ელ-ფოსტა: d.nadareishvili@lifescience.org.ge;
revaz_solomonias@iliauni.edu.ge

პროექტის მენეჯმენტი

სახელი: მაია ბუტაშვილი
თანამდებობა: სამეცნიერო ხელმძღვანელი
ინსტიტუტი: დეკ
მისამართი: ასათიანის ქ. 9, თბილისი 0177, საქართველო

ტელ: (99532) 2311754 ელ-ფოსტა : maia.butsashvili@ncdc.ge

სახელი: მარინა თოფურიძე
თანამდებობა: პროექტის მენეჯერი
ინსტიტუტი: დეკ
მისამართი: ასათიანის ქ. 9, თბილისი 0177, საქართველო

ტელ: (99532) 2311754 ელ-ფოსტა: topuridze.marina@gmail.com

სახელი: გიორგი კანდელაკი
თანამდებობა: კვლევითი ჯგუფის ხელმძღვანელი
ინსტიტუტი: დეკ
მისამართი: ასათიანის ქ. 9, თბილისი 0177, საქართველო

ტელ: (99532) 2311754 ელ-ფოსტა: gkandelaki@ncdc.ge

სახელი: კონსტანტინე გვრიტაძე
თანამდებობა: კვლევითი ჯგუფის ხელმძღვანელი
ინსტიტუტი: დეკ
მისამართი: ასათიანის ქ. 9, თბილისი 0177, საქართველო

ტელ: (995595) 909676 ელ-ფოსტა: phdregimer@mail.ru

სახელი: ზაზა ბერიშვილი
თანამდებობა: კვლევითი ჯგუფის ხელმძღვანელი
ინსტიტუტი: დეკ
მისამართი: ასათიანის ქ. 9, თბილისი 0177, საქართველო

ტელ: (99532) 2311754 ელ-ფოსტა: zberishvili@yahoo.com

კოლაბორატორები

სახელი: რობერტ რივარდი
თანამდებობა: თანამკვლევარი
ინსტიტუტი: USAMRIID
მისამართი: 1425 Porter Street, Fort Detrick, MD 21702-5011

ტელ: 001-301-619-8244 ელ-ფოსტა: robert.g.rivard@us.army.mil

სახელი: ჯეისონ ფარლოუ, PhD თანამდებობა: მკვლევარი-მეცნიერი-CPHRL

თანამდებობა: თანამკვლევარი
ინსტიტუტი: საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ცენტრალური რეგერალური ლაბორატორია
მისამართი: კახეთის გზატკეცილი 16, ალექსევეკის დასახლება #3 თბილისი
რეგიონი: კავკასია ქვეყანა: საქართველო Zip კოდი: 0109
ტელ: +1480 293 4749 ფაქსი : NA ელ-ფოსტა: JasonFarlow@hotmail.com

სახელი: თამარ ახვლედიანი
თანამდებობა: თანამკვლევარი
ინსტიტუტი: USAMRIID – CRU – Georgia
მისამართი: თავისუფლების მოედანი 4, თბილისი
ტელ: +995595227770 ფაქსი N/A ელ-ფოსტა: tamuna1409@access.sanet.ge

სახელი: ნინო ახვლედიანი
თანამდებობა: თანამკვლევარი
ინსტიტუტი: WRAIR/USAMRIID – CRU – Georgia
მისამართი: CPHRL, თბილისი, საქართველო
ტელ: +995595777276 ფაქსი N/A ელ-ფოსტა: nakhvlediani@access.sanet.ge

სახელი: თათია ქუჩულორია
თანამდებობა: თანამკვლევარი
ინსტიტუტი: WRAIR/USAMRIID – CRU – Georgia
მისამართი: CPHRL, თბილისი, საქართველო
ტელ: +995595227778 ფაქსი N/A ელ-ფოსტა: drkuchuloria@access.sanet.ge

სახელი: ჯონ ლი
თანამდებობა: თანამკვლევარი
ინსტიტუტი: USAMRIID
ტელ: 301-619-4912 ფაქსი: 301-619-2290 ელ-ფოსტა: john.s.lee@amedd.army.mil

სახელი: ლუიზა-ანა მაკნატი, PhD
თანამდებობა: თანამკვლევარი
ინსტიტუტი: ალბანის უნივერსიტეტი, ნიუ-იორკის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მისამართი: 1 University Place, Room 125, Rensselaer, NY 12144
ტელ: (518) 402-040 ფაქსი: N/A ელ-ფოსტა: lam08@health.state.ny.us

სახელი: ჯენინ პეტერსენი,
თანამდებობა: თანამკვლევარი
ინსტიტუტი: CDC ვექტორით გადამდები დაავადებების განყოფილება
მისამართი: 3150 Rampart Road Ft. Collins, CO 80521
ტელ: (970) 2663524 ფაქსი: ელ-ფოსტა: nzp0@cdc.gov

სახელი: ჯეისონ ბლექბერნი
თანამდებობა: თანამკვლევარი
ინსტიტუტი: ფლორიდის უნივერსიტეტი, აღმოსავლეთი პათოგენების ინსტიტუტი და გეოგრაფიის
დეპარტამენტი, პროფესორის თანაშემწე
მისამართი: PO Box 100009, Gainesville, FL
ტელ: (352) 392-0494 ელ-ფოსტა: jkblackburn@ufl.edu

DTRA-ს წარმომადგენლები

სახელი: გევინ ბრაუნშტეინი, Ph. D. თანამდებობა: სამეცნიერო მენეჯერი

მისამართი: 8725 John K. Kingman Drive, MSC 6201, Ft. Belvoir, VA, USA, 22060-6201
ტელ: +1 703-767-4862 ფაქსი: +1 703-526-7794 ელ-ფოსტა: gavin.braunstein@dtra.mil

სახელი: დევიდ უელი P. CIV თანამდებობა: BTRIC COR
მისამართი: 8725 John K. Kingman Drive, MSC 6201, Ft. Belvoir, VA, USA, 22060-6201
ტელ: +1 703 767 3518 ფაქსი: ელ-ფოსტა: David.Walley@DTRA.MIL

ინტეგრირებული კონტრაქტორის წარმომადგენლები

სახელი: რიჩარდ ობისო, PhD თანამდებობა: CBR მენეჯერი
მისამართი: 4071 Childress Road, Christiansburg, VA 24073
ტელ: +1-540-831-9234 ფაქსი: ელ-ფოსტა: obiso@themicrobecompany.com

სახელი: მაგდა მეტრეველი, MD, PhD თანამდებობა: CBR მენეჯერის მოადგილე
მისამართი: თავისუფლების მოედანი 4, GMT Plaza, 0105თბილისი, საქართველო
ტელ: +995 595 36420 ფაქსი: +995-322-92-29 ელ-ფოსტა: Magda.Metreveli@ch2m.com

დეტალური ინფორმაცია პროექტის შესახებ

პროექტის აღწერა (შესავალი და მიმოხილვა)

შესავალი

ტულარემია წარმოადგენს ზოონოზურ ინფექციას, რომელსაც იწვევს *Francisella tularensis* – მცირე ზომის, შედეგის სუსტი უნარის მქონე, გრამ-უარყოფითი, არამოძრავი, სპორების ფორმირების უნარის არამქონე პლეომორფული ბაქტერია, რომელიც წარმოადგენს ჩვეულებრივ ჩხირს ან კოკოიდურ ფორმას¹. *F. tularensis* არის აერობული ბაქტერია და ზრდისთვის მას სჭირდება ცისტეინი. *F. tularensis*-ის გეოგრაფიული გავრცელების არეალი მოიცავს მთელ ჩრდილოეთ ნახევარსფეროს. ამჟამად აღმოჩენილია *F. tularensis*-ის ოთხი ქვესახეობა: *tularensis*, *holarctica*, *mediaasiatica*, და *novicida*. თითოეული ქვესახეობა დაკავშირებულია კონკრეტულ გავრცელების არეალთან. *F. tularensis*-ის ქვესახეობა *tularensis* ძირითადად გავრცელებულია ჩრდილოეთ ამერიკაში, თუმცა ცოტა ხნის წინ ის აღმოჩენილ იქნა ცენტრალურ ევროპაში. *F. tularensis*-ის ქვესახეობა *holarctica* გავრცელებულია ჩრდილოეთ ნახევარსფეროს უმეტეს ტერიტორიაზე მაშინ, როდესაც *F. tularensis*-ის ქვესახეობა *mediaasiatica* მხოლოდ ცენტრალური აზიის რესპუბლიკებშია თავმოყრილი. *F. tularensis* -ის ქვესახეობა *novicida*-ს აღმოჩენა იშვიათად ხდება და 2003 წლამდე მხოლოდ ჩრდილოეთ ამერიკაში იყო დაფიქსირებული. *F. tularensis* შედის იმ ექვს აგენტს შორის, რომელთაც გააჩნიათ საზოგადოებრივი ჯანმრთელობისთვის ყველაზე დიდი ზიანის მიყენების პოტენციალი იმ შემთხვევაში, თუ ისინი გამოყენებული იქნებიან ბიოტერორიზმის იარაღად.

საქართველო იძლევა უნიკალურ შესაძლებლობას შესწავლილი იქნას *holarctica* ქვესახეობის ეპიდემიოლოგია, რადგან ბაქტერიის ეს ვარიანტი (ტიპი B) დიდი ხანია გავრცელებულია ამ რეგიონში, გარდა ამისა, ჩატარებულია დეტალური კვლევები სამხრეთ და აღმოსავლეთ საქართველოში არსებულ ენდემურ კერებში. არსებული რისკები და აღმკვეთი ღონისძიებების პოტენციალი არის აუცილებელი და საჭირო იმ მდგომარეობის შესაფასებლად, რაც მდგომარეობს ადგილობრივი ვაქცინაციის შეწყვეტასა და მღრნელების კონტროლის პროგრამების შეჩერებასთან. ადამიანები შეიძლება დაინფიცირდნენ და გახდნენ მასპინძელი ამ ინფექციის; მაგალითისათვის დაინფიცირება ხდება ინფიცირებულ ცხოველთან ან უხერხემლო ცხოველებთან კონტაქტით. 2-10 დღიანი ინკუბაციის პერიოდის გავლის შემდეგ, პაციენტს ჩვეულებრივ ეწყება ცხელება, თავის ტკივილი, სისუსტე, რასაც შეიძლება თან ახლდეს კანის დაწვლულობა, ლიმფადენოპათია, ჰეპატოსპლენომეგალია, ფარინგიტი და ა.შ.² იმის

ტულარემიის აფეთქებები და ეპიზოტიური შემთხვევები სპორადულად გვხვდება ჩრდილოეთ ნახევარსფეროს გაფანტულ, მაგრამ ფართოდ გავრცელებულ რეგიონებში. მაშინ, როდესაც *F. tularensis* კერების გეოგრაფიული გავრცელება შედარებით კარგად არის დოკუმენტირებული, ტულარემიის ეპიდემიოლოგიის ზოგიერთი ლოკალური ასპექტი გაურკვეველი რჩება იმის გამო, რომ ძნელია ლოკალური რეზერვუარების და *F. tularensis* გავრცელების პოტენციური განსხვავებების გამოვლენა (ცხრილი 1). როდესაც სიძნელეებია რისკ-ფაქტორის გარკვევის კუთხით, რომლებიც არსებობს შესაძლო დაინფიცირებული პირების იდენტიფიკაციის დროს, არსებობს ფართო ლიტერატურა რისკ-ფაქტორების, ვექტორების და რეზერვუარების შესახებ ტულარემიის ოთხი ეპიდემიური ტიპისათვის (I-IV). ჩვეულებრივი რისკ-ფაქტორები დაკავშირებულია ენდემურ გარემოში ღია ცისქვეშ განხორციელებულ საქმიანობებთან, მაგალითად ასეთი ფაქტორებია ტიპების და კოდოს ნაკბენი, ინფიცირებული კურდღლების ან მღრღნელების მოვლა, დაბინძურებული წყლის დაღვლა, აგრეთვე აეროზოლით ექსპოზიცია მღრღნელებით დაბინძურებული თივის გადაზიდვისას და ლაბორატორიულ შემთხვევები.

[illegible]

წყლის დაბინძურება დაინფიცირებული მღრღნელების გავრცელებიდან მოხვედრილი ინფექციით	ხალხი, რომელიც იყენებს დაბინძურებულ წყალს. განსაკუთრებით ეს ეხება მათ, ვინც წყალს იღებს მხოლოდ ერთი წყაროდან, რომელიც დაინფიცირებულია	დაბინძურებული წყლის სასმელად გამოყენება	ანგინოზურ-ბუბონური და საჭმლის მომნელებელი ორგანოების ფორმა.	ზაფხული და შემოდგომა ზოგადად. ზამთრის ეპიდაფეთქებებიც ყოფილა აღნიშნული	მღრღნელები და იშვიათად წყლის ვირუსები	წყლის სტერილიზაცია და ჭების გაწმენდა/დუზინფექცია. წყლის მიღების დაქლორვა, მღრღნელების კონტროლი და ტულარემიის ბუნებრივ კერებში მაცხოვრებელი ადამიანების პროფილაქტიკური ვაქცინაცია.
საკვების დაბინძურება დაინფიცირებული მღრღნელების გავრცელებიდან მოხვედრილი ინფექციით	ადამიანები, რომლებიც იკვებებიან დაინფიცირებული საკვებით, რომელიც სათანადოდ არ არის მომზადებული. წლით გადატანილი ინფიცირების შემთხვევები დაბალია	დაბინძურებული საკვების მიღება	საჭმლის მომნელებელი ორგანოების ფორმა კველახე გაერცხვებულია, თუმცა ანგინოზურ-ბუბონური ფორმაც შეიძლება აღინიშნოს	შემოდგომა და ზამთარი	მღრღნელები	საკვები პროდუქტების დაცვა მღრღნელებისგან, მღრღნელების განადგურება და ტულარემიის ბუნებრივ კერებში მაცხოვრებელი ადამიანების პროფილაქტიკური ვაქცინაცია.

ტიპი IV ეპიდემია, როდესაც ინფექცია ვრცელდება რესპირატორული ტრექტის (დაინფიცირებული მტვრის შესუნთქვა) დროს (ასპირაციული ეპიდემია)

ჭვავის მომკა, ჩალის მფრთველა, მარცვლეულის ღეწვა, დაბინძურებული ბოსტნეული	დაავადება ემართება ადამიანებს, რომლებიც ამ სახის საფუძვლებს ასრულებენ ან ძინათ დაბინძურებულ ჩალაზე. ეპიდემიის ხშირი შემთხვევები ზოგადად ამ ფორმასთან არის ასოცირებული.	დაინფიცირებული მტვრის შესუნთქვა	რესპირატორული ტრექტის და იშვიათად საჭმლის მომნელებელი არხის ტულარემია	ზამთარი (აღრე გაზაფხული) და ზანდახან შემოდგომა	მღრღნელები	რესპირატორების გამოყენება მუშაობის დროს, ნაცვლად ჩალისა წინვოვანი ტოტების გამოყენება დასაწოლად. ტულარემიის ბუნებრივ კერებში მაცხოვრებელი ადამიანების პროფილაქტიკური ვაქცინაცია.
--	--	---------------------------------	---	--	------------	---

E.tularensis-ით ადამიანების დაინფიცირება ხდება ადგილობრივი მაცხოვრებლებისა და ტურისტების მოგზაურობისას საქართველოს ენდემურ რაიონებში. შესაძლებელია ადგილი ჰქონდეს სხვადასხვა შემთხვევას, რომლებიც გამოწვეულია ტიპების, კოლოების და მღრღნელების ნაკბენით ან ინფიცირებული კურდღლების მოვლით ან მათი გატყავებით. წყლით გამოწვეულ ეპიდაფეთქებებს ადგილი ჰქონდა საქართველოში და სხვაგან, სადაც კი ადამიანებმა დალიეს დაბინძურებული წყაროს ან ჭის წყალი, განსაკუთრებით სოციალური მდგომარეობის გაუარესებისას, როდესაც ადგილი აქვს წყლის სისტემების და ჭების დაზიანებას. პულმონარული ტულარემიის ცალკეული შემთხვევები აღწერილია საქართველოში, რაც გამოწვეულია აეროზოლით ექსპოზიციით, ინფიცირება შესაძლებელია მოხდეს მღრღნელებით დაბინძურებული თივის გადატანისას ან მარცვლეულის ღეწვის დროს. საქართველოში ტივის ტულარემიის დიაგნოზი დასმულია წყლის დაბინძურებით გამოწვეული სულ ცოტა ორი ეპიდაფეთქების დროს. გარდა ამისა, დაავადების ეპიდემიოლოგია შესაძლებელია შეიცვალოს დროის განმავლობაში, რისთვისაც აუცილებელია ენდემური კერების უწყვეტი შესწავლა თითოეულ კონკრეტულ ქვეყანაში. ეს გამოწვეულია ორი ფაქტორით: შემთხვევების გამოვლენისა და დადასტურებისას კლინიკური ცოდნის არასაკმარისობით და დიაგნოსტიკური ექსპერიმენტების ხელმიუწვდომლობით და იმის გამო, რომ ადამიანის ინფექციის კლინიკური ეპიდემიოლოგია კომპლექსურია. ეს დაკავშირებულია გადატანის გზებთან და ძალზე განსხვავებულ ეკოსისტემებთან, სადაც აგენტი/დაავადების გამომწვევი ბინადრობს. აქედან გამომდინარე ადამიანის დაავადების კლინიკური მანკევენელია როგორც გადატანის მეთოდი, ისე ინფექციის წყარო. საქართველოში ლიტერატურა და აღრიცხვები ძირითადად აღწერს ოროფარინგულ ტულარემიას, რომელიც შეძენილია მღრღნელების მიერ დაბინძურებული წყლის დაღვეით, თუმცა ადგილობრივმა გამოკითხვებმა დაადასტურეს, რომ აგრეთვე დიაგნოზირებულია ტივის, პულმონარული და გრიპოზული დაავადების ფორმები.

გეოგრაფიული გავრცელება

ტულარემიის აფეთქებები დადასტურდა ჩრდოლოეთ ნახევარსფეროს მრავალ ქვეყანაში, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ევროპასა და ცენტრალურ აზიაში (რუსეთის ფედერაცია, ყაზახეთი, თურქმენეთი, თურქეთი, ბუღარეთი, რუმინეთი, სერბია, შვედეთი, ფინეთი, პოლონეთი, ჩეხოსლოვაკია, უნგრეთი, ავსტრია, პოლანდია, ბელგია, საფრანგეთი, პორტუგალია, ესპანეთი), ჩრდილოეთ ამერიკა (ამერიკის შეერთებული შტატები, კანადა) და აზია (იაპონია ჩინეთი)⁷⁻¹⁵. აფეთქებებისა და ეპიზოტური შემთხვევების შესწავლამ გამოავლინა ცხოველებისა და ვექტორების ნაირსახეობები, რომლებიც რაიონების მიხედვით იწვევენ პაქტერიების გადატანას ან შენარჩუნებას.

მოლეკულური ეპიდემიოლოგიის კვლევამ ნათელი მოჰყვინა *F.tularensis* ქვესახეობის გეოგრაფიულ გავრცელებას. ჩრდილოეთ ამერიკაში ტულარემია ძირითადად გამოწვეულია *F.tularensis* ქვეტიპით *tularensis* (A ტიპი), ხოლო ქვეტიპი *holarctica* (B ტიპი) მინეუულია ადამიანებში დაავადების ყველაზე გავრცელებულ გამომწვევად ევროპას, აზიასა და ჩრდილოეთ ამერიკაში¹⁶⁻¹⁹. მე-20-ე საუკუნის ბოლომდე ითვლებოდა, რომ ტიპი “A” გვხვდებოდა მხოლოდ ჩრდილოეთ ამერიკაში; თუმცა ევროპაში ის გამოყოფილი იყო ვექტორებში (მაგ. რწყილებში და ტიპებში) და მღრღნელებში²⁰. ცენტრალურ აზიაში გამოვლენილია აგრეთვე *F.tularensis* ქვეტიპი *mediaasiatica*. მიუხედავად იმისა, რომ *F.tularensis* ქვეტიპი *novicida* არ ასოცირდება ცხოველებში ინფექციის გავრცელებასთან, დადგინდა, რომ იგი წარმოადგენს წყლით გამოწვეული აფეთქების მიზეზს ევროპაში (ესპანეთი), ჩრდილოეთ ამერიკაში და იშვიათ შემთხვევებში, ავსტრალიაში²¹.

თანამედროვე მოლეკულური ეპიდემიოლოგიური კვლევები გვიჩვენებს სხვადასხვა გენოტიპების ვირულენტობას. ზოგადად, ტიპი A არის ყველაზე ვირულენტური, თუმცა ამის მიზეზი უპირველეს ყოვლისა არის შტამი A1b. აშშ-ში გენოტიპების შესწავლამ დაადასტურა, რომ ადამიანის ინფიცირება A1b-ით არის ყველაზე ვირულენტური და ინფიცირების რისკი შეფასებულია როგორც 24%. სხვა გენოტიპებს აქვს უფრო დაბალი სიკვდილიანობის რისკი, მაგალითად (A1a (4%), A2 (0%) და ტიპი B (7%). *mediaasiatica*-ს ადამიანებში გავრცელების შემთხვევები არ არის გამოვლენილი²².

ინციდენტობა წლების მანძილზე

ტულარემიის წლიური ინციდენტობის ინტენსივობას გააჩნია შეზღუდული შეფასება, რაც განპირობებულია იმით, რომ დაავადება ტიპურად გამოვლინდება ეპიდაფეთქებების დროს, რამეთუ სპორადული შემთხვევების შედარებით მცირე რაოდენობა იდენტიფიცირდება ენდემურ რაიონებში ეპიდაფეთქებებს შორის.

(ეს უკანასკნელი ხშირად განპირობებულია შეფასების დროს დაშვებული შეცდომებით). ეპიდაფეთქებების დროს შესაძლოა დაფიქსირდეს ასობით შემთხვევა, რომლების მსგავსიც მცირედ ან სულ არ აღინიშნებოდა ეპიდემიის წინა ან მომდევნო წლებში. ეს განპირობებს ინციდენტობის მაღალ არასტაბილურ ინტენსივობას წლების მანძილზე.

თუმცა ხანგრძლივი დროის განმავლობაში გამოვლინდა ინციდენტობის სხვადასხვა მიმართულებები. მე-20-ე საუკუნის განმავლობაში მოხდა ტულარემიის შემთხვევების მკვეთრი შემცირება. დაავადებამ პიკს მიაღწია მეორე მსოფლიო ომის დროს, ყოველწლიურად საბჭოთა კავშირში გამოვლინდა 100 000 შემთხვევა²³.

ეს მაღალი ინციდენტობა ძირითადად გამოწვეული იყო საკვების და წყლის დაბინძურებით მღრღნელების ფეკალიებით და გვამებით. აშშ-ში ინციდენტობამ პიკს მიაღწია მეორე მსოფლიო ომის წინ, რომლის დროს დაფიქსირდა 2 000 შემთხვევა. 1999-2000 წლებში ეპიდემიის აფეთქებას ადგილი ჰქონდა კოსოვოში, რამაც საფუძველი დაუდო მოსახლეობას, რომ *F.tularensis* შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას როგორც ბიოლოგიური იარაღი^{25,26}.

მე-20-ე საუკუნის შუა ხანებში სოციალური მდგომარეობის გაუარესება დაკავშირებული იყო მნიშვნელოვან ინციდენტობასთან. გაცილებით დაბალი მიმდინარე ინციდენტობა დაკავშირებულია სოციალურ წესრიგთან და პრევენციული საშუალებების და ქმედებების გატარებასთან ექსპოზიციის შემცირების მიზნით ინფიცირებულ ანტროპოდებთან მიმართებაში (მაგ. გრძელტოტიანი შარვლების ტარება), ექსპოზიცია ინფიცირებულ ცხოველებთან მიმართებაში, საკანალიზაციო წყლის გასუფთავება და მღრღნელთა პოპულაციის შემცირება კვების ობიექტებში.

ინფექციის გადაცემის გზები

ადამიანი *F.tularensis*-ით ინფიცირდება ინოკულაციის, ინექციის და შესუნთქვის დროს. ინფექციის წყაროს წარმოდგენს ხმელეთის ან წყლის სხვადასხვა ძუძუმწოვრების ნაკენი, ანთროპოდ ვექტორები და დაბინძურებული საკვები ან წყალი. ფეკალიების და გვამების აეროზოლიზაცია აგრეთვე წარმოადგენს ეპიდაფეთქებების მიზეზს. მაგალითად

ძვედეთში აფეთქება გამოწვეული იყო *F.tularensis* შესუნთქვით მინდვრის თავგების ფეკალიებით დაბინძურებული თივიდან²⁷. მარტას ვენახში ეპიდაფეთქება სავარაუდოდ გამოიწვია *F.tularensis* შესუნთქვამ, როდესაც გაზონის სათიბმა აპარატმა ამოატრიალა მკვდარი კურდღლის გვამი²⁸. შესუნთქვას განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს, რადგან მას თან ახლავს უფრო მძიმე სიმპტომები. ბაქტერია ცოცხლობს კვირების განმავლობაში წყალში, ნიადაგში და მკვდარი ცხოველის სხეულში, სანამ გაჩნდება ხელსაყრელი პირობა ადამიანის დაინფიცირებისთვის.

ძუძუმწოვრები მიაჩნიათ მნიშვნელოვან ფაქტორად გარემოში *F.tularensis* გავრცელების დროს, თუმცა ითვლება, რომ ისინი არ წარმოადგენენ ბაქტერიების ბუნებრივ რეზერვუარს. ძუძუმწოვრებიდან ბაქტერიები გადადის ადამიანებზე უშუალოდ ნაკბენის ან ნახსაპნის საშუალებით და აგრეთვე ანტროპოდის ვექტორის საშუალებით, წყლის და საკვების დაბინძურებით. ძუძუმწოვართა სიაში, რომელიც მოიცავს *F.tularensis* ინფექციის დადასტურებულ შემთხვევას, შედის 200-ზე მეტი აგენტი, თუმცა ძუძუმწოვართა მცირე ჯგუფი ითვლება განსაკუთრებით მნიშვნელოვნად ადამიანზე დაავადების გადაცანაში და ორგანიზმის მდგრადობის მიხედვით გარემოში (მღრღნელთა რამდენიმე სახეობა (მაგ. მემინდვრია, თავგი), კურდღელი, ბოცვერი, თრია, თახვი, ონდატრა)²⁹.

მღრღნელთა პოპულაციის გააზრება მნიშვნელოვანია ადამიანებში ეპიდაფეთქების პოტენციალის გასაგებად. ყურადღება უნდა მიექცეს მღრღნელთა პოპულაციის სიდიდეს. ადამიანებში აფეთქებების სიმრავლე ხდება გარკვეულ რეგიონებში მღრღნელთა პოპულაციის სიმჭიდროვის ზრდის შედეგად. გარდა ამისა ადამიანებში *F.tularensis* აფეთქება თან სდევს აფეთქებას მღრღნელებში.

რამდენიმე ანტროპოდი ჩართულია ტულარემიის გადაცანაში. რეგიონების მიხედვით კოლო (*Aedes*, *Culex*, და *Anopheles*), ცხენის ბუზი (*Tabanidae*) და ტიპები (*Ixodidae* და სხვები) არის დადასტურებული ვექტორები. იმ დროს როდესაც ანტროპოდ ვექტორები ჩვეულებრივ წარმოადგენენ ფუნქციონალურ ვექტორებს *F.tularensis* გადაცანაში, მათი როლი დაავადების მდგრადობაში ან პოტენციალი იმოქმედოს, როგორც დაავადების რეზერვუარი ნათელი არ არის. ოლსუფივემა და რუდნევა (9) განსაზღვრეს ძირითადი “ეკო-ტიპები” დაავადების კერებში, რომლებიც აფიქსირებს *F.tularensis* ბუნებაში, რეზერვუარში, ვექტორში და წლის დროის მიხედვით (ცხრილი 3).

ინფექციის რისკ-ფაქტორები

ინფექცია ხდება ყველა ასაკის ქალებსა და მამაკაცებში. მამაკაცებში შემთხვევები ორჯერ მეტია ვიდრე ქალებში. სავარაუდოდ ამის მიზეზია მათი მინდორში მუშაობა, რაც მათ უფრო მაღალი რისკის ქვეშ აყენებს. მონადირეები, ფერმერები, გამწვანების და სხვა მუშაკები ან ისინი, ვინც მუშაობს ან ისვენებს ღია ცის ქვეშ უფრო მაღალი რისკის ქვეშ არიან. კიდევ ერთი შრომითი რისკ-ფაქტორი არის ლაბორატორიაში მუშაობა, თუმცა ლაბორატორიული პროტოკოლის მოთხოვნებმა შეამცირა ინფექცია ბოლო ათწლეულების განმავლობაში³². ცხრილში 1 მოყვანილია ძირითადი ფაქტორები, რომლებიც აღწერენ ეპიდემიოლოგიურ და ეკოლოგიური ფაქტორებს, რომლებიც მოქმედებს ტულარემიის გაჩენაზე, გადაცანაზე და დაფიქსირებაზე.

F.tularensis როგორც პოტენციური ბიოტერორიზმის აგენტი

F.tularensis წარმოადგენს A კატეგორიის ფაქტორს, რომელმაც შეიძლება გამოიწვიოს მძიმე და ფატალური დაავადება ადამიანებში, თუ მოხდება ბაქტერიის 10-100 კოლონიის წარმომქმნელი ერთეულის (CFU) შემცველი აეროზოლის შესუნთქვა³³. ზოგ ქვეყნებში *F.tularensis* გამოიყენება შესაძლოა ბიოლოგიური იარაღის სახით. ამგვარად, *F.tularensis* ახლა განიხილება, როგორც პოტენციური ბიოტერორიზმის საშუალება.

ტულარემია საქართველოში

ტულარემიის მიმდინარე მონიტორინგი და კვლევა საქართველოში დაიწყო 1940-იანი წლების შუაში და ტულარემიის პირველი დადასტურებული შემთხვევა სამხრეთ კავკასიაში დარეგისტრირდა საქართველოში, 1946 წელს. მას შემდეგ გამოვლინდა ტულარემიის ბუნებრივი კერის ორი მთავარი რაიონი: ერთი მთიანი მესხეთ-ჯავახეთის რაიონში³⁴ და მეორე, ქართლ-კახეთის დაბლობზე³⁵. მესხეთ-ჯავახეთის კერა მოიცავს ნინოწმინდის, ახალქალაქის, ახალციხის და ასპინძის რაიონებს. ქართლ-კახეთის კერა მოიცავს საქართველოს ცენტრალურ და აღმოსავლეთ ნაწილებს. ტულარემიის ეპიზოტია მესხეთ-ჯავახეთში დადგინდა 1963, 1977, 1979 და 1980-1984 წლებში და

ისინი დადასტურდა პირველად ქართლ-კახეთის კერაში 1956 წელს. ტულარემიის ყველაზე დიდი აფეთქება 300-ზე მეტი შემთხვევით დარეგისტრირებულია ნინოწმინდის რაიონში (სოფ. განძა) 1984 წელს და გამოწვეული იყო დაბინძურებული სასმელი წყლით. ტულარემიის ბოლო დაფიქსირებული აფეთქება მოხდა 2006 წელს³⁶. ამ აფეთქებების დროს უმთავრესად გამოვლინდა ჯირკვლოვანი და ოროფარინგეალური ფორმების კლინიკური სურათი. რამდენიმე აფეთქების წყაროს წარმოადგენდა წყალი. ტულარემიის ეპიდემიის გამომწვევი ფაქტორები მოყვანილია ცხ.1. უფრო ადრე *F.tularensis* კულტურა გამოყოფილი იყო *Microtus arvalis* -იდან (ჩვეულებრივი მემინდვრია) და სხვა მღრღნელებიდან და აგრეთვე მათი რწყილების და ტკიპებიდან. ამჟამად NCDC-ის (დაავადებათა კონტროლის ეროვნული ცენტრი) პათოგენული საცავი მოიცავს *F.tularensis*-ის 90 იზოლატს, რომლებიც იზოლირებულია საქართველოში ბოლო 60 წლის განმავლობაში. საქართველოში გამოვლენილი *F.tularensis* ყველა იზოლატი, რომელიც ქვე-ნაირსახეობების მიხედვით დაიყო მიეკუთვნება *holarctica* ქვე-კლასს.

2000-2008 წლებში NCDC-ის მიერ გამოყოფილია *F.tularensis* 40 ახალი კულტურა საქართველოს ბუნებრივი კერების ადგილებიდან: 24 გამოყოფილია *D. marginatus* ტკიპიდან, 1 – *H. sulcata* ტკიპიდან, 6 – *H. otophila* ტკიპიდან, 2 – *gamasid* ტკიპიდან, 3 – მღრღნელებიდან, 4 – სასმელი წყლიდან³⁷. ეს დაკვირვებები გვიჩვენებს, რომ ტულარემია ჩვეულებრივი მოვლენაა საქართველოში და ხაზს უსვამს დაკვირვების გაძლიერების აუცილებლობას.

წარსულში პრევენციული საშუალებები საქართველოში გულისხმობდა მოსახლეობის მასიურ იმუნიზაციას ბუნებრივ კერებში, ეს განსაკუთრებით ეხებოდა მესხეთ-ჯავახეთის რაიონს. იმუნიზაცია ამ რაიონში ტარდებოდა ყოველ ხუთ წელში 1956-დან 1985 წლამდე და 1970 წელს ჩაუტარდა 96 000 ადამიანს. მას შემდეგ ინფიცირებული ადამიანების რაოდენობამ მნიშვნელოვნად იკლო, თუმცა 1985 წლის შემდეგ აცრა აღარ ჩატარებულა.

ცხრილი 2: *F.tularensis* იზოლირება საქართველოში

წელი	შტამი	წყარო	ადგილი	იზოლირების მეთოდი
2009	<i>F. tularensis</i>	<i>D. marginatus</i>	კასპის რაიონი	კულტივირება
	<i>F. tularensis</i>	<i>D. marginatus</i>	კასპის რაიონი	კულტივირება
	<i>F. tularensis</i>	<i>D. marginatus</i>	კასპის რაიონი	კულტივირება
2010	<i>F. tularensis</i>	<i>D. marginatus</i>	კასპის რაიონი	კულტივირება
	<i>F. tularensis</i>	<i>D. marginatus</i>	კასპის რაიონი	კულტივირება
	<i>F. tularensis</i>	<i>D. marginatus</i>	კასპის რაიონი	კულტივირება
2011	<i>F. tularensis</i>	<i>D. marginatus</i>	კასპის რაიონი	კულტივირება
	<i>F. tularensis</i>	<i>Hm. otophila</i>	გორის რაიონი	კულტივირება
	<i>F. tularensis</i>	<i>Hm. otophila</i>	გორის რაიონი	კულტივირება
	<i>F. tularensis</i>	<i>Hm. otophila</i>	გორის რაიონი	კულტივირება
	<i>F. tularensis</i>	<i>Hm. otophila</i>	გორის რაიონი	კულტივირება

ერთობლივი ბიოლოგიური კვლევა (CBR პროექტი) GG-18-ის მნიშვნელოვანი მომენტები CBR პროექტის, GG-18 ფოკუსირებულია *F.tularensis* სრულ ბაზისურ შესწავლაზე ტკიპებში და ექტოპარაზიტებში 2008-2012 წლებში. *F.tularensis* სამიზნე გენის მოლეკულური გამოკვლევა ჩატარდა სავსე ნიმუშებზე ექტოპარაზიტების და მღრღნელების შიგნეულის სისხლი დეპოს მაგალითებზე. საერთოდ, 271 ექტოპარაზიტის სისხლის დეპოს ნიმუში იყო შესწავლილი *F.tularensis* გენეტიკური მარკერის არსებობაზე. დადებითი შედეგი გამოშვდა 8 და გაურკვეველი შედეგი მივიღეთ სამ DNA ნიმუშში. 138 მღრღნელის სისხლის დეპოს ნიმუშიდან მხოლოდ 8 DNA მოგვცა გაურკვეველი ამპლიფიკაცია. სულ, 18 იზოლატის DNA ნიმუშიდან 13 არმოხდა დადებითი ორივე მიზნისთვის. 11 ნიმუშიდან (ნაცხი და სრული სისხლის ნიმუში) დადებითი შედეგი ვერ მივიღეთ.

გარდა ამისა, დასრულდა Indel ტიპიზაცია. ეს იზოლატების დახასიათების და დაჯგუფების საშუალებას იძლევა. Indel მარკერებმა Ftind33, Ftind48 აჩვენა დელეცია საქართველოს შტამებში და LVS-ში. მარკერებმა Ftind49, Ftind38, Ftind45, Frind 46, Ftind 47, Ftind 18, Ftind 44,

Ftind50 გამოავლინა ინსერცია საქართველოს იზოლატებში. საქართველოს შტამები LVS-თან ერთად ტიპირებულია როგორც *F.tularensis* ტიპი B, *holarctica* და მოთავსდა არა-იაპონური განშტოებაზე, აღმოსავლეთ ევროპის მონოფილეტურ ქვე-ტაქსონზე – B.19 სევენსონი და სხვ. და B.12 ვოგლერი და სხვ. 2009 (Vogler AJ, Birdsell D, Price LB, Bowers JR, Beckstrom-Stenberg SM, et al. (2009) *Francisella tularensis* ფილოგეოგრაფია: შესატყვისი კლონის გლობალური გავრცელება. *ჯ.ბაქტერიოლოგი*). სევენსონის და სხვ. მიხედვით. დელეცია LVS-სთვის უნდა გამოვლინდეს Ftind50-ში (LVS ქვეტაქსონი), Ftind33 (აღმოსავლეთ ევროპული ქვე-ტაქსონი), Ftind48 (*F.tularensis* type B, *ara-iaponuri* Sto) და Ftind47 (*F.tularensis* type B, *holarctica*). ჩვენი მონაცემებით Ftind50 და Ftind47-ში გამოვლინდა ინსერციების არსებობა საქართველოს იზოლატებში და LVS შტამებში, რაც არ შეესაბამებოდა სტატიაში მოყვანილ მონაცემებს. უნდა აღინიშნოს, რომ Ftind47 მარკერს აქვს უფრო მაღალი გადაკვეთის წერტილი (CP) და დნობის ტემპერატურა (TM) ყველა სხვა მონაცემებთან შედარებით; ეს შეიძლება მუტაციის შედეგი იყოს საკვლევ რეგიონში. Ftind33 გვიჩვენა დელეცია ქართულ შტამებში და LVS, რაც შეიძლება განვიხილოთ, როგორც ლოგიკური შედეგი, მაგრამ დელეცია გამოვლინდა აგრეთვე DNA Schu34 შტამშიც, რაც გამოიყენება როგორც დადებითი კონტროლი ტესტის დროს. ზაფხულში GG-18 პროექტი განხორციელდა მხოლოდ საქართველოს სხვა რეგიონებში და გამოავლინა გენოტიპის მხოლოდ რამდენიმე შტამი გარემოდან (არა ადამიანის ნიმუშები). ქართული შტამები LVS შტამთან ერთად დაფიქსირებულია, როგორც *F.tularensis* type B, *holarctica*, არა-იაპონური შტო. გარდა ამისა, GG-18 პროექტში შეფასდა MLVA-25 და SNP ტიპობრიობა ცხრა შტამზე, რომლებიც გამოიყო ექტოპარაზიტული (*Ixodae* ტიპი) სისხლის დეპოდან შიდა ქართლის რეგიონში. იზოლატური შტამები დაარქივებულიან, LVS და SchuS4 საკონტროლო ნიმუშებთან ერთად ტიპების მიხედვით დაიყო B.Br.012, B.Br.013 და ახალი SNP მარკერების გამოყენებით, რომლებიც დამახასიათებელია *F.tularensis* გავრცელებისთვის საქართველოში (B.Br.27-B.Br.32). ეს SNP აღმოჩენილ იქნა სრული გენეტიკური შედარებების საფუძველზე და აღირიცხა, როგორც კანონიკური სტატიები ჩრდილოეთ არიზონას უნივერსიტეტში წინა კვლევების დროს (*Francisella tularensis* ქვესახეობის *holarctica*-ს ფილოგეოგრაფია საქართველოდან, გ. ჭანტურია, დ.ნ. ბირდსელი, მ.კეკელიძე, ე.ჟდენტი, გ.ბაბუაძე, ნ.ცერცვაძე, ს.ცანავა, პ.იმნაძე, ს.მ. ბეკსტრომ-სტემბერგი, ჯ.ს.ბეკსტრომ-სტემბერგი, მ.დ.ჩემპიონი, ს.სინარი, მ.გიურანეცი, ჯ.ფარლოუ, ა.პეტუსი, ე.ლ.კაუფმანი, ჯ.დ.ბუში, ტ.პერსონი, ჯ.ტ.ფოსტერი, ა.ჯ.ვოგლერი, დ.მ.ვაგნერი, პ.კეიმი, BMC მიკრობიოლოგია 2011, 11:139).

GG-18 პროექტის ზოგადი შედეგები *F.tularensis*-თან მიმართებაში გვიჩვენებს, რომ *F.tularensis* ცირკულირებს იმავე SNP ჯგუფში ბოლო ხუთი წლის განმავლობაში შიდა ქართლის რეგიონის ფართო ტერიტორიაზე (როგორც გაირკვა მხოლოდ ექტოპარაზიტების იზოლაციიდან). ეს შეიძლება ნიშნავდეს, რომ ამ ტერიტორიაზე არსებობდეს ტულარემიის უფრო აქტიური კერა და ხაზს უსვამს ადამიანის სეროპრევალენტობის შესწავლის აუცილებლობას და პრევენციული საშუალებების გატარებას ამ რეგიონში, როგორც ეს რეკომენდებულია GG-19 პროექტით.

სამეცნიერო მიზნები

ეს პროექტი ითვალისწინებს პირველადი კვლევის ჩატარებასა და არსებული მდგომარეობის შესწავლას, იმ მიზნით, რომ განვითარდეს მრავალმხრივი ეპიდემიოლოგიური ზედამხედველობის პროგრამა და დაიდოს ქვეყნის გარკვეულ რეგიონებში *F.tularensis*-თ გამოწვეული დაავადების გეოგრაფიული გავრცელების საბაზისო მონაცემები. შემოთავაზებულ კვლევაში ყურადღება გამახვილდება კვლევის სულ ცოტა ორ პრიორიტეტულ საკითხზე, რომელიც CBEP კვლევითი პროგრამის ფარგლებში (ივლისი, 2011) მიჩნეულია განსაკუთრებით მნიშვნელოვანი პრიორიტეტებად. გარდა ამისა, ჩვენ ჩავატარებთ ბაზისურ კვლევებს *F.tularensis* შესწავლელ ყველა ინსტიტუტთან, რაც თავისთავად გულისხმობს *F.tularensis* შტამების გენოტიპურ ვარიაციებს, ბაქტერიოფაგულ კვლევასა და პროტეომიკურ ანალიზს.

- მიზანი 1: გამოვიკვლიოთ ტულარემიის სეროპრევალენტობა ექსპოზირებულ (ტულარემიის ბუნებრივი კერაში მცხოვრები პოპულაცია) და არაექსპოზირებულ ჯანმრთელ ინდივიდებში. დავადგინოთ სერო-დადებითობის რისკ-ფაქტორები.
- მიზანი 2: დავნერგოთ ტულარემიის კლინიკური შემთხვევების აქტიური

- ეპიდზედამხედველობა მისი იდენტიფიკაციი უნარის გაზრდის მიზნით და ასევე შევარგოვებთ იზოლატებს ადამიანის შემთხვევებიდან მათ შესადარებლად ამჟამად გარემოში არსებულ და ისტორიულ იზოლატებთან.
- მიზანი 3: დაენერგოთ ტულარემიის აქტიური ეპიდზედამხედველობა გარემოში, სადაც არსებობენ მცირე ზომის მდრღნელები და მათი გადამტანი ვექტორები, განსაზღვროთ ტულარემიის აფეთქების წყაროები ადამიანებში. ეს სამუშაო მოიცავს გარემოს და ცხოველური შემთხვევების დაკავშირებას ადამიანის შემთხვევებთან.
- მიზანი 4: გამოვიყენოთ და შევაფასოთ ტულარემიის დიაგნოსტიკური მეთოდები და მოვახდინოთ ანტიმიკრობული რეზისტენტულობის ხასიათის მონიტორინგი.
- მიზანი 5: შევისწავლოთ იზოლირებული *F. tularensis* შტამები დნმ-ს სეკვენსირების, პროტეომული ანალიზის და ფაგური ქვე-ტიპირების გამოყენებით.

ტექნიკური მიდგომა და მეთოდოლოგია

მიზანი 1: შევისწავლოთ ოკუპაციური ექსპოზიციის და არაექსპოზიციის მქონე ჯანმრთელ ინდივიდებში ტულარემიის სეროპრევალენტობა და დაავადებით მისი რისკ-ფაქტორები.

დასაბუთება: GG-18 პროექტის დასკვნების საფუძველზე ადამიანის სეროპრევალენტობის შესწავლა უნდა განხორციელდეს საქართველოს *F. tularensis* აქტიურ კერებში (როგორც განსაზღვრულია ექტოპარაზიტებიდან). ეს კვლევა განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია ცხელი წერტილების განსაზღვრისათვის, სადაც ხდება ადამიანთა დასნებოვნება *F.tularensis*-ით.

მიდგომა: მოცემული ჰიპოთეზის მიხედვით ჩატარდება ჯვარედინ სექციური კვლევის პროექტი. კვლევის მონაწილენი შერჩეული იქნებიან მაღალი რისკის ადგილებიდან (ცხელი წერტილები) და შედარებისთვის საქართველოს სხვა რაიონებიდან. კვლევის მონაწილეებს სთხოვენ შეავსონ კითხვარი პოტენციური ინფექციების რისკ-ფაქტორების იდენტიფიცირებისათვის და ჩააბარონ სისხლის (შრატ) ნიმუში *F.tularensis* ანტისხეულების აღმოსაჩენად. მოცემული სეროლოგიური კვლევის ფარგლებში სამი წლის განმავლობაში 1000-მდე პაციენტს ჩაუტარდება შრატის გამოკვლევა.

კვლევის დეტალები:

- მაღალი რისკის ადგილები: ისტორიული მონაცემებითა და GG 18 პროექტის საფუძველზე მიღებული მონაცემების მიხედვით მაღალი რისკის ადგილებს წარმოადგენს: მესხეთ-ჯავახეთი (ნინოწმინდის, ახალქალაქის, ახალციხის და ასპინძის რაიონები) და ქართლ-კახეთის დაბლობი (აღმოსავლეთ საქართველო). მაღალი პრევალენტობის მქონე ზონებში სადაც განთავსებულია ისტორიულად ტულარემიის ცხელ წერტილებად ცნობილი რამოდენიმე სოფელი, მოხდება ნიმუშებში შეგროვებაზე ფოკუსირება. ამ სოფლებში ოჯახები შემთხვევითი წესით შეირჩევა და ასევე კვლევაში მონაწილეობისათვის მოცემული ოჯახებიდან რანდომულად შეირჩევა ზრდასრული პირები. შესაფერისი ზრდასრული პირი უნდა აკმაყოფილებდეს შემდეგ კრიტერიუმებს: ასაკი- 18 ან მეტი, საკომუნიკაციო ენა- ქართულად ან რუსულად, საცხოვრებელი ადგილი-მოცემული რაიონი (სულ მცირე 3 წელი).
- დაბალი რისკის ადგილები: შედარებისთვის შერჩეული იქნება ინფექციის შედარებით დაბალი რისკის და ჯანმრთელი ინდივიდებისაგან შემდგარი ჯგუფი. დაბალი რისკის მქონე ადგილებიდან ინდივიდები შეირჩევა სისხლის დონორებს შორის (სისხლის უსაფრთხოების სახელმწიფო პროგრამა). ამ რაიონებში ინდივიდების შეჩვენა მოხდება იმ დონორთა შორის ვინც მრავალჯერადად გაიღო სისხლი. უნდა დაკმაყოფილდეს შემდეგი ორი მოთხოვნა: თითქმის რაიონში წინასწარ განისაზღვროს რაოდენობა, ასევე წლოვანების (10-წლიანთა ჯგუფი) და სქესის სისშირე თანაფარდობა, მაგ: დაბალი და მაღალი რისკის მქონე მონაწილეებში სქესის და ასაკის თანხვედრა. სამი წლის განმავლობაში მოცემულ კვლევაში ჩართული იქნება 500 პაციენტი.
- მონაცემთა მოგროვება: მონაწილეებს სთხოვენ შეავსონ ინტერვიულის მიერ მიწოდებული კითხვარი ტულარემიის რისკ-ფაქტორების შესახებ და ჩააბარონ სისხლის ნიმუში (მაღალი რისკის ჯგუფი)
- სისხლის ნიმუში: ადამიანებს მაღალი რისკის ადგილებიდან, ვინც თანხმობას განაცხადებს მონაწილეობაზე ვენიდან აუღებენ 5 მლ სისხლს და გადააგზავნიან

NCDC ლაბორატორიაში. ნიმუშის გადატანის დროს დაცული იქნება ლაბორატორიის ყველა სამუშაო სტანდარტები და ბიო უსაფრთხოების მოთხოვნები. NCDC პასუხისმგებელია სისხლის უსაფრთხოების სახელმწიფო პროგრამის შესრულებაზე, რუტინულად სისხლი დონორის ნიმუშში გადაიგზავნება NCDC ლაბორატორიაში სისხლის ინფექციების ELISA ტესტირებისთვის. უარყოფითი ნიმუშები შემოწმდება ტულარემიის სეროლოგიურ კვლევებში. მხოლოდ შემთხვევითი დამაკავშირებელი კოდი გამოიყენება კვლევის პასუხების დასაკავშირებლად სისხლის ანალიზის შედეგებთან. ჩატარდება შრატში *F. tularensis* ანტისხეულების კვლევა მიკრო-აგლუტინაციის ტესტის (MAT) გამოყენებით. ქვევით განხილულია ლაბორატორული ტესტის დეტალები. ტესტის *F. tularensis* –ს ანტისხეულების მიმართ სპეციფიურობის ვერიფიკაციისათვის *F. tularensis* ანტისხეულებზე დადებითი ნებისმიერი ნიმუში შემოწმდება ბრუცელას ანტისხეულების არსებობაზე.

- კითხვარი: ინტერვიუსათვის განკუთვნილი სტანდარტული კითხვარი გადაეცემა კვლევის ყველა მონაწილეს ინტერვიუერის მიერ. კითხვები შეიცავენ დემოგრაფიულ მახასიათებლებს (მაგ, ასაკი, სქესი, გეოგრაფიული რეგიონი, დასაქმება), ტულარემიის რისკ-ფაქტორისადმი ექსპოზიციას (მაგ. ღია ცის ქვეშ მუშაობა, ნადირობა), წარსულში ტულარემიის წინააღმდეგ ვაქცინაციას, პრევენციული ზომებს (მაგ. DEET გამოყენება), არსებული დაავადებას და სამედიცინო დახმარებას. ტულარემიის დიაგნოზის მქონე ადამიანების კლინიკური სიმპტომები დადგინდება და აღირიცხება.

მონაცმთა მართვა და სტატისტიკური ანალიზი: ყოველ ადამიანს მიენიჭება კვლევის საიდენტიფიკაციო ნომერი. როდესაც მონაცემები შეიკრება, მოხდება ყველა იდენტიფიკატორის ამოღება და მხოლოდ კვლევის ID გამოიყენება კითხვარის პასუხების ლაბორატორული ტესტის შედეგებთან დასაკავშირებლად. მონაცემებს შეიყვანენ SPSS-ში და შემოწმდება ხარისხისა და შეუთავსებლობაზე. სეროპოზიტიური შედეგების პროპორციულობა (*Francisella tularensis*) გამოითვლება ცალ-ცალკე მაღალი და დაბალი რისკის პირებისთვის. ორცვლადიანი ანალიზი ჩატარდება სეროდადებითობის და სხვა პოტენციური რისკ-ფაქტორების კავშირის გამოსაკვლევად, მათ შორის წლოვანების, სქესის, გეოგრაფიული რაიონის და ტიპების მიხედვით. სეროდადებითობის დამოუკიდებელი გამოწვევის გამოსარკვევად განხორციელდება მრავალ-პარამეტრიანი ანალიზი ლოჯისტიკური რეგრესიის (მოსალოდნელი პრევალენტობა < 10%) გამოყენებით.

მიზანი 2: ადამიანის ტულარემიის კლინიკური შემთხვევების აქტიური ეპიდზედამხედველობის ჩატარება დაავადების იდენტიფიკაციის მეთოდის გაუმჯობესების მიზნით და ადამიანის შემთხვევების იზოლატების შეგროვება გარემოში არსებული იზოლატების ისტორიულ იზოლატებთან შედარებისთვის.

დასაბუთება: წარსულში საქართველოში აქტიური ეპიდზედამხედველობა ადამიანის ტულარემიის შემთხვევებზე არ ჩატარებულა და ყველა მონაცემი მიღებულია ექტოპარაზიტებიდან. ჩვენ მიგვაჩნია, რომ ზოგიერთი კლინიკური შემთხვევა არ იქნა დიაგნოსტირებული და შემთხვევების კვლევა არაზუსტია, ამიტომ საჭიროა მისი გაუმჯობესება. ჩვენ აგრეთვე ვუშვებთ რომ *F. tularensis* შემთხვევის დეფინიცია უნდა გაუმჯობესდეს ადამიანებში ამ დაავადების უკეთ დიაგნოსტირებისთვის.

მიდგომა: ამ ჰიპოთეზის დასადასტურებლად ჩვენ ვგეგმავთ ჩაატაროთ ტულარემიის შემთხვევებზე აქტიური ეპიდზედამხედველობა და გამოვავლინოთ საქართველოში ენდემური ზონები, როგორიცაა მესხეთ-ჯავახეთი (ნინოწმინდის, ახალქალაქის, ახალციხის და ასპინძის რაიონები) და ქართლ-კახეთის დაბლობი. პროცესში ჩართული იქნება ტულარემიის გავრცელების რაიონებში არსებული საავადმყოფოები და პირველადი დახმარების სამსახურები. რეგიონალური რეფერალური საავადმყოფოები და სპეციალური ჯანმრთელობის დაწესებულებები აგრეთვე ჩართული იქნებიან კვლევაში იმ პაციენტების მოსაზიდად, რომლებიც გამოგზავნილი იქნებიან ზემოთ ჩამოთვლილი ადგილებიდან. პაციენტებს, რომლებიც მიმართავენ ჯანმრთელობის პირველად ცენტრებს ან მიიღებიან შერჩეულ საავადმყოფოებში და აკმაყოფილებენ ტულარემიის შემთხვევის დეფინიციას (შემთხვევის დეფინიცია აღწერილია ქვემოთ) სთხოვენ მონაწილეობა მიიღონ კვლევაში. სიაში შეყვანის წინ მიიღება ინფორმირებული თანხმობა. სამწლიანი პერიოდის განმავლობაში ამ კვლევაში მონაწილეობას მიიღებს 1000 პაციენტი.

ტულარემიის სხვადასხვა კლინიკური ფორმებისთვის გამოყენებული იქნება შემდეგი სამუშაო შემთხვევების დეფინიციები (წყლულოვან-ჯირკვლოვანი, ჯირკვლოვანი, ოკულო-ჯირკვლოვანი, ოროფარინგული და პნევმონიური)

ა) წყლულოვან-ჯირკვლოვანი

პაციენტს ახასიათებს შემდეგი კლინიკური სურათი;

- ცხელება >38 (პირის ღრუს ტემპერატურა)
- რეგიონალური ლიმფადენიტი (ბუბონი)
- კანის დაზიანება, წარმოადგენს წყლულს, ვეზიკულარულ/ჩირქოვან ან ჩვეულებრივ დაზიანებას.

ბ) ჯირკვლოვანი

პაციენტს ახასიათებს შემდეგი კლინიკური სურათი;

- ცხელება >38 (პირის ღრუს ტემპერატურა)
- რეგიონალური ლიმფადენიტი (ბუბონი).

გ) ოკულო-ჯირკვლოვანი

პაციენტს ახასიათებს შემდეგი კლინიკური სურათი;

- ცხელება >38 (პირის ღრუს ტემპერატურა)
- მწვავე ცალმხრივი კონიუნქტივიტი
- ყურისწინა ნიჟარის ლიმფადენიტი

დ) ოროფარინგული

პაციენტს ახასიათებს შემდეგი კლინიკური სურათი;

- ცხელება >38 (პირის ღრუს ტემპერატურა)
- წყლულოვან-ანთებითი სტომატიტი და ფარინგიტი, ტონზილიტური და არატონზილიტური დაავადებები
- ყელის ლიმფადენიტი

ე) პულმონარული და გრიპოზული

პაციენტს ახასიათებს შემდეგი კლინიკური სურათი;

- ცხელება >38 (პირის ღრუს ტემპერატურა)
- მწვავე ფილტვების ანთება
- პრეზენტაცია ყოველწელს აპრილიდან ოქტომბრამდე

ტულარემიის ყოველი ცალკეული კლინიკური სინდრომისთვის ჩატარებული იქნება ლაბორატორული კვლევების შემდეგი სერია. მასში შევა ტესტები *F.tularensis* იდენტიფიკაციისათვის და დამატებითი ტესტები სხვა პათოგენების იდენტიფიკაციისათვის, რომელთაც შეიძლება ქონდეს მსგავსი კლინიკური სინდრომი (ამ მეთოდების უფრო დეტალური აღწერა იხილე ლაბორატორული კვლევების თავში):

ა) წყლულოვან-ჯირკვლოვანი

1. სისხლის ბაქტერიული კულტურები, ლიმფური კვანძის მასალა და კანის წყლულის ნაცხი
2. MAT
3. ლიმფური კვანძის მასალის და კანის წყლულის ნაცხის PCR
4. ტესტები სხვა დაავადებების დიფერენციალური დიაგნოზისთვის მსგავსი სინდრომებით: *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, სიფილისი, ჯილეხი, რიკეტსიოზი, აივ ინფექცია, ბრუცელოზი, ლეპტოსპიროზი, Q ცხელება, ბორელიოზი, ერლიხიოზი.

ბ) ჯირკვლოვანი

1. სისხლის ბაქტერიული კულტურები, ლიმფური კვანძის მასალა და კანის წყლულის ნაცხი
2. MAT
3. ლიმფური კვანძის მასალის და კანის წყლულის ნაცხის PCR

4. ტესტები სხვა დაავადებების დიფერენციალური დიაგნოზისთვის მსგავსი სინდრომებით: *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, სიფილისი, ჯილეხი, რიკეტსიოზი, აივ ინფექცია, ბრუცელოზი, ლეპტოსპიროზი, Q ცხელება, ბორელიოზი, ერლიხიოზი.

გ) ოკულო-ჯირკვლოვანი

1. სისხლის ბაქტერიული კულტურები, ლიმფური კვანძის მასალა და თვალის წყლულის ნაცხი
2. MAT
3. ლიმფური კვანძის მასალის და წყლულის ნაცხის PCR
4. ტესტები სხვა დაავადებების დიფერენციალური დიაგნოზისთვის მსგავსი სინდრომებით: ადენოვირუსული ინფექცია, ჰერპესული ციება, გარშემორტყმული სირსველი.

დ) ოროფარინგული

1. სისხლის ბაქტერიული კულტურები, ლიმფური კვანძის მასალა და პირის ღრუს წყლულის ნაცხი
2. MAT
3. ლიმფური კვანძის მასალის და წყლულის ნაცხის PCR
4. ტესტები სხვა დაავადებების დიფერენციალური დიაგნოზისთვის მსგავსი სინდრომებით: დიფტერია, EBV, CMV, ტოქსოპლაზმა, აივ ინფექცია, ბრუცელოზი, ლეპტოსპიროზი, Q ცხელება, რიკეტსიოზი, ბორელიოზი, ერლიხიოზი.

ე) პულმონარული

1. სისხლის ბაქტერიული კულტურები და რესპირატორული გამონაყოფი (სისველე, ტრაქეალური მასალა, ბრონქოალვეოლური ამორეცხვა) ან პლევრის სითხე
2. MAT
3. სისველის, რესპირატორული გამონაყოფის ან პლევრული სითხის PCR
4. ტესტები სხვა დაავადებების დიფერენციალური დიაგნოზისთვის მსგავსი სინდრომებით: Q ცხელება, ვირუსული პნევმონია (გრძიპი), ლეპტოსპიროზი, აივ ინფექცია, რიკეტსიოზი, ერლიხიოზი

კლინიკური გამოვლინებების და ლაბორატორული კვლევების საფუძველზე განისაზღვრება სავარაუდო და დადასტურებული შემთხვევები ტულარემიის შესახებ ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის პრინციპების მიხედვით³⁵:

- სავარაუდო შემთხვევები – არსებული კლინიკური სიმპტომები და კლინიკური ნიმუში, რომელიც დადებითია ტულარემიაზე DNA ანალიზის ან ერთჯერადი შრატის მიხედვით
- დადასტურებული შემთხვევები – იზოლატის გამოყოფა და *F.tularensis* კულტურის იდენტიფიკაცია ანუ ოთხმაგი განსხვავება შრატის ნიმუშის ტიტრებში

ყველა სავარაუდო და დადასტურებული შემთხვევა შეტანილი იქნება დაავადების ეპიდზედამხედველობის ელექტრონულ სისტემაში (EIDSS) და GIS მონაცემთა ბაზაში. როგორც სავარაუდო, ისე დადასტურებული შემთხვევები გამოყენებული იქნება ტულარემიის დაავადების განსაზღვრისათვის.

მიზანი 3: ტულარემიაზე აქტიური ეპიდზედამხედველობის ჩატარება გარემოში, სადაც ბინადრობენ მცირე მღრღნელები და მათთან ასოცირებული ვექტორები და ტულარემიის ეპიდაფეთქების წყაროების განსაზღვრა ადამიანებში და გარემოსა და ცხოველთა შემთხვევების დაკავშირება ადამიანთა დაავადების შემთხვევებთან.

დასაბუთება: ჩვენ განვსაზღვრავთ ენდემური კერების ტიპებს საქართველოში აღნიშნულ შტამების მონაცემთა ბაზის ინფორმაციის ისტორიულ ანალიზზე დაყრდნობით და შევარჩევთ ახალ რეპრეზენტაციულ ადგილებს, რომლებიც მოიცავს კერების ცნობილ სამ ტიპს: სტეპები, ველები და ტყეები (ცხრ.3). ეს ჰიპოთეზა დაფუძნებულია GG-18 პროექტიდან მიღებულ მონაცემებზე, რომელიც იძლევა ფართო ინფორმაციას ექტოპარაზიტების შესახებ. თუმცა GG-18 მონაცემებმა გამოავლინა, რომ საჭირო იქნება დამატებითი გარემოს ნიმუშების აღება, განსაკუთრებით ამ დაავადების ენდემურ კერაში და გარემოს ნიმუშების

შეგროვება უნდა მოხდეს ადამიანთა კლინიკური კვლევების პარალელურად. ამ მიზნით ჩატარდება *F.tularensis* დაკვირვება იმ ადგილებში, სადაც ისტორიულადაა დაფიქსირებული ეპიდაფეთქებები და ჩატარდება გარემოს ინტენსიური კვლევები (სურათი 1).

სურათი 1: ტულარემიის პრევალენტობის ამსახველი ისტორიული რუკა (აღნიშნულია ცისფერით) საქართველოში.



მიდგომა: ტიპებზე და მღრღნელებზე ეპიდზედაცვადელობა ჩატარდება *F.Tularensis* არსებული პრევალენტობის განსაზღვრისათვის ვექტორებში და რეზერვუარებში, რათა დადგინდეს მათი გავლენა ადამიანის დაავადების რისკზე. იზოლატების მოპოვების ისტორიული მონაცემები, რომელიც უკავშირდება NCDC-ის გარემოში შეგროვებული შტამების მონაცემთა ბაზას, გამოყენებული იქნება *F.Tularensis* იზოლირების ოპტიმიზაციისათვის მღრღნელებიდან, ტიპებიდან, რწყილებიდან და შესაბამისი მასალებიდან.

ცხრილი 3: ტულარემიის კერების კლასიფიკაცია ყოფილი საბჭოთა კავშირში (ოლსუფუევი და რუდნევი, 1960)

კერების სახეობა	ძირითადი რეზერვუარი	ტიპებით გამოწვეული	ეპიდაფეთქებების სეზონი
მდელო-ველების ტიპი	<i>Microtus arvatis</i>	<i>Dermacentor pictus</i>	ზამთარი
ხეობების ტიპი	მინდვრის თაგვები, თაგვები, ზაზუნები, კურდღლები და ა.შ.	ძირითადად <i>Dermacentor marginatus</i>	შემოდგომა და ზამთარი
ტყეების ტიპი	წითელი მინდვრის თაგვები (<i>Clethrionomys glareolus</i>), ტყის თაგვები, კურდღლები	<i>Ixodes ricinis</i> , <i>I. frianguliceps</i>	ტიპების სეზონი
ჭაობების ტიპი	წყლის ვირთხები	<i>Dermacentor</i> , <i>Rhipicephalus</i> , <i>Ixodes</i> sp.	წყლის ვირთხებზე ნადირობის სეზონი
მთისწინეთის ტიპი	წყლის ვირთხები	<i>Ixodes apronophorus</i>	ზაფხული
"Tungai" ტიპის	კურდღლები, უდაბნოს ვირთხები (<i>gerbille</i>), თაგვები და ონდატრები	<i>Rhipicephalus pumilio</i>	კურდღლებზე ნადირობის სეზონი

დაფიქსირებულია ტულარემიის 13 დადასტურებული ეპიდაფეთქება საქართველოს ხუთ კერაში. ყველაზე დიდი ეპიდაფეთქებები აღინიშნა საქართველოს ცენტრალურ და სამხრეთ-ცენტრალურ რაიონებში: მესხეთ-ჯავახეთის (ნინოწმინდის, ახალქალაქის, ახალციხის და

ასპინძის რაიონები) და შიდა-ქართლის რაიონები. ეს ეპიდაფეთქებები სავარაუდოდ დაკავშირებული იყო დაავადების წყლის და მღრღნელების საშუალებით გავრცელებასთან. დამატებითი ისტორიული ეპიდაფეთქება მოხდა სოფ. ზემო ქედში, კახეთის რაიონი, აღმოსავლეთ საქართველო, და მოიცვა ბავშვები და ხორბლის მცენებავები. ცხრილში 4 მოცემულია *F.tularensis* 442 იზოლატის გავრცელება საქართველოში დროის მიხედვით და მონაცემები მღრღნელების, ფეხსახსრიანების და სხვა ნიმუშებიდან.

ცხრილი 4. ანალიზის რეზიუმე დროის მიხედვით

Year	M.arv	M.soc	P.vole	Asyl	shrew	A.terr	M.mus	other	D.marg	Ix ric	Haem	Gamaz	other	Cteres	Bird	water	wheat	Total
1950	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1	-	1	-	2	-	-	-	7
1960	16	2	-	1	-	-	2	2	-	-	-	1	1	5	-	-	-	29
1970	57	-	3	4	3	1	-	2	5	7	1	7	1	19	1	-	-	120
1980	50	7	-	2	4	2	1	1	32	6	16	3	3	11	-	2	-	137
1990	21	-	-	-	-	3	-	-	47	12	4	2	-	13	-	-	2	102
2000	3	-	-	1	-	-	-	-	30	-	7	4	1	1	-	4	-	50
Total:	148	10	3	8	7	6	3	5	115	29	28	18	6	51	1	6	2	442

F.tularensis holartica-ს ისტორიული იზოლატების NCDC მონაცემთა ბაზა იქნება იზოლაციის ინტენსივობის უფრო დეტალური განხილვის საგანი სავსე კვლევების ჩანაწერებიდან ეფექტური დენომინატორის განსაზღვრისათვის, რომელიც უზენაეს ბაქტერიების გავრცელებას და პერსისტენტობას დაახლოებით 60 სხვადასხვა ადგილას, სადაც აღებული იქნა ნიმუშები 1950-იანი წლების შემდეგ. ეს მონაცემთა ბაზა აგრეთვე გამოიყენება GIS და რაიონებისთვის იზოლატების მიახლოებითი გავრცელების 440 წყაროსთვის.

USAMRIID-თან არსებულ დოქტორ ჯონ ლის ექპტორებზე ეპიდზედამხედველობის ჯგუფთან ერთად (და USAMRIID-ის მეშვეობით IACUC დამტკიცებული პროტოკოლების გამოყენებით) ჩვენი გუნდი დაახლოებით წელიწადში ოთხჯერ ჩატარებს სავსე ექსპედიციებს *Francisella tularensis* გავრცელების კერებში. ყოველი სავსე მივლინება გაგრძელდება დაახლოებით 15 დღე. შეგროვდება ტკიპები საქონელიდან ან ტკიპების საჭერის გამოყენებით და გაკეთდება სტანდარტული კლასიფიკაცია/ტაქსონომია ტკიპების სახეობების დასადგენად, შემდეგ მოხდება მათი დაჯგუფება სახეობის, ადგილმდებარეობის და შეგროვების თარიღის მიხედვით. ტკიპების ჯგუფიდან მოხდება DNA-ის იზოლირება და ჩატარდება მყისიერი PCR ანალიზი *F.tularensis*-ის გამოსავლენად (იხ. ლაბორატორული კვლევები, სექცია გ). მღრღნელები შეგროვდება შერმანის ცოცხლად საჭერი მახეებით ველზე, სახლებში და მათ გარშემო. შეგროვებული მღრღნელები დაიყოფა სახეობებად, შემოწმდება ექტოპარაზიტებზე და შემდეგ მათგან აღებული იქნება სისხლის და აგრეთვე ელენთის და ღვიძლის ქსოვილის ნიმუშები. სისხლი, ქსოვილი და ექტოპარაზიტების ნიმუშები შემოწმდება მყისიერი PCR ანალიზის მეშვეობით *F.tularensis* არსებობაზე (იხ. ლაბორატორული კვლევები). საბოლოოდ შეგროვდება 1000 მეტი ნიმუში (ტკიპები, ქსოვილი და სხვ.) და დამუშავდება თითოეული ექსპედიციის დროს, რაც საბოლოოდ მოგვცემს დაახლოებით 4000 ნიმუშს წელიწადში, სამი წლის განმავლობაში.

ყველა სავარაუდო და დადასტურებული შემთხვევისთვის ჩატარდება ეპიდემიოლოგიური კვლევა. პაციენტები გამოიკითხებიან და შეივსება შემთხვევის კვლევის ანგარიშების ფორმები. შემთხვევის კვლევის ფორმის გამოყენებით შეგროვებული იქნება პაციენტის ზოგადი მონაცემები (მაგ. ასაკი, სქესი, საცხოვრებელი ადგილი და ა.შ.), აგრეთვე ინფორმაცია პაციენტის საქმიანობის შესახებ (მაგ. ნადირობა), პოტენციური ექსპოზიცია (მაგ. ტკიპას ან კოლოს ნაკბენი, კონტაქტი მღრღნელებთან, და ა.შ.) და ექსპოზიციის სავარაუდო ადგილი. ტკიპების და მღრღნელების კონტროლი ჩატარდება პაციენტის საცხოვრებლის ან ფერმის (სამუშაო გარემოს) მიდამოებში. ყველა სავარაუდო და დადასტურებულ შემთხვევაში ჩატარდება ეპიდემიოლოგიური კვლევა იმის გასარკვევად, თუ არსებობს კავშირი ადამიანის დაავადებასა და ექპტორებში და რეზერვუარებში ნაპოვნ პათოგენებს შორის. აქ გამოიყენება ამოცანა 1-ში მოცემული მეთოდები. გენეტიკური ანალიზი ჩატარდება ადამიანიდან იზოლირებულ და გარემოში მოპოვებულ იზოლატებს შორის კავშირის გამოსავლენად, იხ. მიზანი 6.

გეოგრაფიული ინფორმაციული სისტემის (GIS) ანალიზი გამოიყენება *F.tularensis* გარემო და ცხოველური წყაროების ზემოქმედების რისკის შეფასებისთვის. ეს შესრულდება GIS კომპიუტერული სისტემების, განსაკუთრებით ESRI ARC Map/Editor გამოყენებით. GPS

პორტატიული აპარატურა გამოიყენება შეგროვების ადგილების, შეგროვებული ფეხსახსრიანების რაოდენობის და სახეობის და შეგროვების ადგილებში საცხოვრებელი მონაცემების აღნუსხვისთვის. GIS ანალიზის საბოლოო პროდუქტი იქნება რისკების შეფასების რუკა. რისკების შეფასების რუკები შეიქმნება მრავალრიცხოვანი ბიოტური და აბიოტური შრეებისგან, რომლებშიც შევა: აქტიური ეპიდზემადამხედველობით მიღებული არსებული ვექტორის გავრცელების არეალი, შეგროვებულ და ტესტირებულ ვექტორებთან ასოცირებული დაავადების სიმწვავე, გზები და წყალსადენები, მცენარეები, სიმაღლე და ნებისმიერი ტულარემიასთან დაკავშირებული ისტორიული მონაცემი, (სურათი 1) და აგრეთვე მიმდინარე მონაცემებს, რომლებიც მიიღება გამოსახულების მონაცემების და ამინდის სამსახურებიდან.

მიზანი 4: ტულარემიის დიაგნოსტიკის მეთოდების დანერგვა და შეფასება და ანტიმიკრობული რეზისტენტულობის მონიტორინგი.

დასაბუთება: ისტორიულად *F.tularensis* კულტივირება ძნელია, რადგან ის არის მომთხოვნი, ნელა მზარდი ორგანიზმი. ჰემოკულტურა ხშირად უარყოფითია, სავარაუდოდ იმიტომ, რომ საწყისი ინფექცია არ ხდება სისხლში. პაციენტიდან რამდენიმე ტიპის ნიმუშის (წელულის, ღიმფური კვანძის მასალის და სისხლის ნაცხის) შეგროვება ზრდის იზოლაციის გამოყოფის შესაძლებლობას. მოცემულ პროტოკოლში, ჩვენ გამოვთქვამთ მოსაზრებას, რომ დამატებითი ნაბიჯების გადადგმით გავზრდით აგარის ნიადაგში კულტურის გამოყოფის ალბათობას. ეს მოიცავს შეგროვების და ტრანსპორტირების მეთოდებს სიცოცხლისუნარიანი ორგანიზმების შენახვის უზრუნველსაყოფად, კულტურის დათესვას 24 საათის განმავლობაში კლინიკური შემთხვევიდან ნიმუშის აღების შემდეგ, ნიმუშების შენახვას -80°C ორგანიზმის სიცოცხლისუნარიანობის შესანარჩუნებლად, პირველადი კულტურების ინკუბაციის (7-10 დღე) დროის გაზრდას და ანტიბიოტიკური გარემოს გამოყენებას *F.tularensis* იზოლირებისთვის სხვა ორგანიზმების არსებობისას. ჩვეულებრივ, დაბინძურებული ნიმუშებიდან *F.tularensis* იზოლირებისთვის გამოიყენება თაგვი, რადგან ის მეტად მგრძნობიარეა *F.tularensis*-ადმი და მოქმედებს, როგორც ფილტრი ამ ბაქტერიის გასამრავლებლად სხვა არა-პათოგენური ორგანიზმების არსებობის შემთხვევაში. დაბინძურებული ნიმუშებიდან *F.tularensis* იზოლირებისათვის ანტიბიოტიკური ნიადაგის გამოყენება ამცირებს *F.tularensis* იზოლაციისთვის თაგვების გამოყენების საჭიროებას. აქედან გამომდინარე, ჩვენ ვაპირებთ თანამშრომლობას პაციენტებთან და ბაქტერიოლოგიის ექსპერტთან ადამიანის კლინიკური ნიმუშიდან *F.tularensis* იზოლირებაზე მისი გამრავლებისთვის თაგვის გამოყენების გარეშე.

მიდგომა: მიზან 4-ში დასმული კვლევის მიზნების შესასრულებლად უნდა გამოვიყენოთ შემდეგი მიდგომა:

პროექტში მონაწილე პაციენტების მოძიება და შეფასება: კვლევაში ჩართული სავარაუდოდ ტულარემიით დაავადებული პაციენტები შემოწმდებიან ყველა შესაფერისი ლაბორატორიული მეთოდით, როგორც აღწერილია ამ დოკუმენტში. ლაბორატორიული დადასტურების ოქროს სტანდარტი იქნება ან ანტისხეულების ტიტრების ოთხმაგი ზრდა წყვილი ნიმუშების გამოყენებით ან კულტურებში *Francisella tularensis* იზოლაცია. სხვა დიაგნოსტიკური ტესტების სენსიტიურობა და სპეციფიურობა, PRC ჩათვლით, გამოიანგარიშება და შედარდება ოქროს სტანდარტთან. მაშინ, როდესაც მთელი რიგი პოტენციური თანმხლები ინფექციების ტესტირების მთავარი მიზანი უკავშირდება კვლევის ეთიკას, ეს კვლევები უზრუნველყოფს ინფორმაციის მიღებას ინფექციის მიზეზების შესახებ *F.tularensis*-ზე უარყოფით პაციენტებში. გარდა ამისა, თანა-ინფექციების არსებობა საშუალებას მოგვცემს გავერკვეთ ტულარემიის ინფექციის პოტენციურ რისკ-ფაქტორებში.

ნიმუშების შეგროვება და ტრანსპორტირება: კლინიკური ნიმუშები შეგროვდება და გადაიგზავნება NCDC-ის ლაბორატორიებში ყველა სტანდარტების და ბიოუსაფრთხოების მოთხოვნების და ნიმუშების ტრანსპორტირების Booz Allen Hamilton-ის ბიოუსაფრთხოების და ბიოდაცვის ახალი მეთოდების დაცვით. ჩვეულებრივ პირობებში ნიმუშები გადაიტანება ლაბორატორიაში 24 საათის განმავლობაში, გარემოში მოპოვებული ნიმუშები შეინახება -80°C სავსე პირობებში და პერიოდულად გადაიგზავნება ლაბორატორიაში (დადგენილი გრაფიკის მიხედვით). ლაბორატორიაში ტრანსპორტირების ტემპერატურული პირობები დააკმაყოფილებს WHO-ის ნორმებს ისე, რომ შენარჩუნდეს ორგანიზმების სიცოცხლისუნარიანობა ამ პროცესის განმავლობაში. ყველა ნიმუში დაიარღიება ყველა საჭირო ინფორმაციის მითითებით (გვარი, ID, წყარო, ადგილი, თარიღი და სხვ.)³⁹.

ნიმუშების აღება მოხდება ადამიანის ტულარემიის სინდრომის სხვადასხვა ფორმებისთვის:

- სისხლი – დაავადების ყველა კლინიკური ფორმისთვის. აღებული იქნება ვენური სისხლის ორი ნიმუში, სასურველია სხვადასხვა ადგილიდან და 30-60 წუთის ინტერვალით, მთლიანად 20-30 მლ, და მისი შეგროვება მოხდება სტანდარტული აერობული სისხლის კულტურის სისტემის ბოთლებში.
- შრატის – დაავადების ყველა კლინიკური ფორმისთვის. პირველ ნიმუშს აიღებენ ინფექციის დაწყების მაქსიმალურად ადრეულ პერიოდში. მეორე ნიმუშს აიღებენ გამოჯანმრთელების პერიოდში (სულ ცოტა 14 დღის შემდეგ).
- სასუნთქი სისტემის სეკრეციები/პლევრალური სითხე – დაავადების პნევმონიური ფორმისთვის. ბრონქიალურ/ტრაქეის საფენები ან ასპირატები, სისველე, ტრანსთორაქსული ფილტვის ასპირატები, ან პლევრალური სითხე. ნიმუშები შეგროვდება ხრახნიანი თავსახურის მქონე კონტეინერებში და რაც შეიძლება სწრაფად გადაიგზავნება ლაბორატორიაში.
- ნაცხი – შესამჩნევი წყლულებიდან ან დაზიანებული ადგილებიდან შეგროვდება დაავადების წყლულოვან-ჯირკვლოვანი, ოკულო-ჯირკვლოვანი და ოროფარინგული ფორმების დროს. კულტურისთვის გამოიყენება ხელოვნური აბრეშუმის აპლიკატორი და სინჯარაში მოთავსებული აგარი ხის ნახშირით.
- ასპირატები – ლიმფური კვანძებიდან ან დაზიანებებიდან დაავადების წყლულოვან-ჯირკვლოვანი, ჯირკვლოვანი, ოკულო-ჯირკვლოვანი და ოროფარინგული ფორმებისთვის შეგროვდება სტერილური ნემსით და შპრიცით და გადითანება ასეპტიურ სტერილურ სინჯარაში.

ნიმუშები, რომელთა აღება დასაშვებია ცხოველებიდან და გარემოდან:

- ძუძუმწოვრები – შრატის, ასპირატის, აუტოფსიის მასალები;
- ფეხსახსრიანები – ტკიპები, რწყილები, კოდოები;
- გარემოს ნიმუშები – ნიადაგი, წყალი, მღრღნელების ფეკალიები, როგორც პოტენციური დაუცველი წყაროები, შეგროვდება ეპიდემიოლოგიური კვლევისთვის.

ბაქტერიოლოგია: ნიმუშების სკრინინგი მოხდება ბაქტერიოლოგიურად; ნიმუშები ითესება CHAB აგარზე, რომელიც გამდიდრებულია ცისტინით, რაც წარმოადგენს ძირითად სამუშაო ნიადაგს *F.tularensis*, რადგან მიკორორგანიზმის აქვს დამახასიათებელი მორფოლოგიით და ამ გარემოში კარგად იზრდება;

ცისტინით გამდიდრებული შოკოლადისებრი აგარი (CA) ან ცხვრის სისხლის აგარი (SBA) გამოიყენება ნებისმიერი არსებული თანა-ინფექციის იდენტიფიცირებისთვის. ანტიბიოტიკებით (CHAB-A) გამდიდრებული CHAB ნიადაგი მნიშვნელოვნად აუმჯობესებს (81%) *F.tularensis* ზრდის ინტენსივობას სხვა ფლორით (სხვა ფლორა⁴⁰) დაბინძურების შემთხვევაში.

ნიმუშებში, სადაც შესაძლებელია შერეული ფლორის არსებობა, რესპირატორული და ოროფარინგიალური ნიმუშების ჩათვლით CHAB-A გამოიყენება ნებისმიერი პირველადი ნიმუშებისთვის, სადაც აღინიშნება სხვა ბაქტერიული ზრდა, როდესაც ნიმუში ითესება CHAB ნიადაგზე, რომელიც არ შეიცავს ანტიბიოტიკებს, ამ შემთხვევაში ნიმუშები ხელახლა გათესება ანტიბიოტიკით გამდიდრებულ CHAB ნიადაგზე, *F.tularensis* იზოლაციისათვის.

სისხლის კულტურისათვის გამოიყენება ავტომატური სისხლის კულტურის სისტემა. ეს საშუალებას მოგვცემს გავაძლიეროთ *F.tularensis* ორგანიზმების მცირე რაოდენობა სისხლის ნიმუშებში გარემოში მათი კულტივირების წინ. ალიქვორტური სინჯები სისხლის დადებითი კულტურის ბოთლებიდან გამოზრდილი იქნება CHAB-ზე. სისხლის კულტურის ბოთლები ინახება 7-10 დღე.

ყველა ინოკულირებული კულტურის ფირფიტები ინკუბირებული იქნება 35-37°C-ზე 7-10 დღის განმავლობაში 5%-იანი CO₂ იან გარემოში და ყოველდღიურად შემოწმდება კულტურის ზრდაზე. კლინიკური ნიმუშების ნაწილი შეინახება მომავალი ტესტირებისათვის (დამატებითი კულტურის დამუშავების ჩათვლით). ბაქტერიული იზოლატები შეისწავლება, როგორც *F.tularensis*, სტანდარტული კრიტერიუმების გამოყენებით, მორფოლოგიის და ბიოქიმიური ტესტების ჩათვლით, როგორც რეკომენდებულია CDC⁴¹.

F.tularensis სახეობების და ქვე-სახეობების დიფერენციაცია დაფუძნებულია ზრდის ფაქტორზე, ბიოქიმიური ტესტებზე და ტიპირებაზე (ცხრ. 5) (ცისტინის მოთხოვნა; ნახშირწყლის ფერმენტაცია: მალტოზა, საქაროზა, D-გლუკოზა, გლიცეროლი; ციტრულინ

ურიდაზას წარმოქმნა; ოქსიდაზას წარმოქმნა; H₂S წარმოქმნა TSI-ზე42;) და მოლეკულურ ბიოტიპირებაზე.

ცხრილი 5: Francisella სახეობის და ქვესახეობის განმასხვავებელი მახასიათებლები

მახასიათებელი	<i>F. tularensis</i> ქვესახეობა				<i>F. philomiragia</i>
	<i>tularensis</i>	<i>holarctica</i>	<i>mediaasiatica</i>	<i>novicida</i>	
ცისტეინის მოთხოვნილება	+	+	+	-	-
მალტოზის ფერმენტაცია	+	+	-	+	+
საქაროზის ფერმენტაცია	-	-	-	+	+
D-გლუკოზის ფერმენტაცია	+	+	-	+	+
გლიცერინის ფერმენტაცია	+	-	+	+	-
ციტრულინ ურიდაზას წარმოქმნა	+	-	+	+	nd
ოქსიდაზას წარმოქმნა	-	-	-	-	+
H ₂ S წარმოქმნა	+	NA	NA	NA	NA

შენიშვნა: “+” დადებითი, “-” უარყოფითი, “nt” ტესტირებული არ არის, “NA” არ არსებობს

ანტიგენის გამოვლენა: ანტიგენის გამოვლენა საჭიროა ან *F.tularensis* პირდაპირი იდენტიფიკაციისთვის კლინიკურ/გარემოს ნიმუშებში (პირდაპირი ფლუორესცენტული ანტისხეული (DFA)) ან კულტურაში აღდგენილი იზოლატების დამადასტურებელი იდენტიფიკაციისთვის (პრეპარატის აგლუტინაცია ან DFA)

- DFA შედეგა, რომლის დროს გამოიყენება FITC-მარკირებული კურდღლის ანტისხეული, რომელიც მიმართულია *F.tularensis* ყველა მკვდარი უჯრედის წინააღმდეგ (სწრაფი გამოკვლევა *F.tularensis* იდენტიფიკაციისათვის პირველად ნიმუშებში ან აღდგენილი იზოლატების დასამტკიცებლად)⁴³.
- აგლუტინაციის ტესტი გამოიყენება აღდგენილი იზოლატების სწრაფი კონფორმაციისთვის. პრეპარატის აგლუტინაციის კვლევა დაფუძნებულია მაღალ-ტიტრიან ანტი-*F.tularensis* ანტისხეულსა და *F.tularensis* გარკვეულ ანტიგენებს შორის ურთიერთქმედებაზე. პრეპარატის დადებითი აგლუტინაციის (უჯრედების აგრეგაცია) ტესტი ადასტურებს *F.tularensis*.

სეროლოგია: სეროლოგია ჩვეულებრივ გამოიყენება ტულარემიის დასადასტურებლად. ანტისხეულების რეაქცია *F.tularensis*-ზე ჩვეულებრივ ვლინდება პაციენტებში ინფექციის 10-20 დღის შემდეგ⁴⁴.

- მიკრო-აგლუტინაცია და/ან სინჯარის აგლუტინაცია, სტანდარტული სეროლოგიური ტესტები, რომლითაც განისაზღვრება ანტისხეულის არსებობა *F.tularensis*⁴⁶ მიმართ, გამოიყენება ადამიანის შრატის შეწყვილებულ ნიმუშებში და/ან ძუძუმწოვართა შრატის ნიმუშებში ექსპოზიციის (ინფექცია და ვაქცინაცია) დასადასტურებლად და სერო-პრევალენტობის შესასწავლად.
- სინჯარის აგლუტინაცია: ლაბორატორიაში დამზადებული დიაგნოსტიკური ანტიგენები და ფორმალინიანი, საფრანხით შეღებილი *F.tularensis* უჯრედები გამოიყენება CDC SOP (Fort Collins, CO) შესაბამისად. სინჯარის აგლუტინაციის ტესტი, რომელიც ამჟამად გამოიყენება NCDC ლაბორატორიაში გამოიყენება უპირველესად მიკრო-აგლუტინაციის კვლევის დასადასტურებლად და განისაზღვრება მისი მნიშვნელობა დიაგნოსტიკური მიზნებისთვის საქართველოში.
- ფერმენტ-შეკავშირებული იმუნოსორბენტული რეაქცია (ELISA). გამოიყენებოდა ELISA მეთოდებს, რომლებიც აღწერილია ნატიტადის და სხვათა მიერ.

ლაბორატორული დიაგნოსტიკა მსგავსი ინფექციების აღმოსაფხვრელად და პრევენაციისთვის: ტულარემიით დაავადებული საეჭვო პაციენტების სხვადასხვა დიაგნოსტიკური კვლევის დროს პათოგენებზე იდენტიფიცირების შემდეგი მეთოდები გამოიყენება. ELISA ტესტში შევა: *Bartonella quintana* IgM, *Bartonella quintana* IgG, *Bartonella henselae* IgM, *Bartonella henselae* IgG, *Rickettsia* IgM, *Rickettsia* IgG, *Brucellosis* IgG, *Brucellosis* IgM, HIV

ანტისხეულები, Leptospirosis IgM, Leptospirosis IgG, Coxiella burnetii I IgM, Coxiella burnetii I IgG, Coxiella burnetii II IgM, Coxiella burnetii II IgG, Borrelia IgM, Borrelia IgG, Ehrlichia IgM, Ehrlichia IgG, EBV (VCA IgG), EBV (VCA IgM), EBV (EBNA IgG), EBV (EA), CMV (IgM), CMV (IgG), Toxoplasma IgM, Toxoplasma IgG. ბაქტერიოლოგია: Bacillus anthracis კულტურა დაზიანებებისგან, Corynebacterium diphtheria კულტურა სახიდან. PCR: Bacillus anthracis PCR კანის დაზიანებიდან, Herpes simplex 1&2 PCR თვალის დაზიანებიდან, Herpes zoster PCR თვალის დაზიანებიდან, Adenovirus PCR თვალის დაზიანებიდან, Influenza PCR სასუნთქი გზების ნიმუშებიდან.

ანტიბიოტიკური მგრძნობელობა: აღდგენილი იზოლატების ანტიბიოტიკური მგრძნობელობა შემდეგი ანტიბიოტიკების მიმართ CLSI საკონტროლო წერტილების გამოყენებით ჩატარდება E-ტესტის მეთოდით⁴⁷: სტრეპტომიცინი, გენტამიცინი, ტეტრაციკლინი, დოქსიციკლინი, ქლორამფენიკოლი, რიფამპიცინი, ციპროფლოქსაცინი, ლევოფლოქსაცინი და მოქსიფლოქსაცინი.

მიზანი 5: იზოლირებული Francisella tularensis შტამების შესწავლა DNA სეკვენსინგის, პროტეომული ანალიზის და ფაგების ქვეტიპირების გამოყენებით.

დასაბუთება: GG-18 CBR პროექტის (2008-2011) საშუალებით მნიშვნელოვანი ნაბიჯი გადაიდგა ექტოპარაზიტებიდან გამოყოფილი რიგი F.tularensis შტამების დახასიათების მხრივ. GG-18 პროექტის მონაცემების მიხედვით არსებობს კიდევ რამდენიმე კითხვა F.tularensis-თან დაკავშირებით, რომელთაც პასუხი უნდა გაეცეს. პირველი კითხვა ეხება იმას, რომ F.tularensis შტამების მოლეკულური დახასიათება არასრულია და არა მარტო არასრული სურათი გვაქვს ადამიანის იზოლატებზე, არამედ არსებობს უზარმაზარი გენეტიკური განსხვავება F.tularensis შტამებს შორის, რაც მიღებულია შეზღუდული რაოდენობის ტესტებიდან. მოცემული შემოთავაზების მიზანია დაასრულოს გენოტიპიზაციის სურათი საქართველოში.

გარდა ამისა, GG-18 პროექტის ფარგლებში ჩატარებული F. tularensis იზოლატების პროტეომური ანალიზი გვიჩვენებს განსხვავებას F. tularensis შერჩეულ იზოლატებს შორის პროტეომულ დონეზე. ეს ცოდნა ძალიან მნიშვნელოვანია, რადგან განსხვავებები გენომურ დონეზე ხშირად “დაფარულია” და არ არის გამოკვეთილი. ათწლეულების განმავლობაში სხვა პათოგენებზე ჩატარებულმა კვლევებმა გვიჩვენა, რომ არათანაბრად ექსპრესირებული პროტეინები ვირულენტური ფაქტორებია და მათ შესახებ ინფორმაციამ შეიძლება მოგვცეს დიაგნოსტიკის და დიფერენციაციის უკეთესი სქემების მომზადების საშუალება. იგივე შეიძლება ითქვას ამ პოტენციური მონაცემების შესაძლო გამოყენებაზე სამოქალაქო და სამხედრო პირების დასაცავად. GG-18 პროექტის ფარგლებში მეცნიერთა ჯგუფმა შეძლო საქართველოს ინსტიტუტების შესაძლებლობების ამაღლება პირველი რეალური, სრულ-მასშტაბიანი (პროტეინების 2-D გელის იდენტიფიკაციით) პროტეომული კვლევით საქართველოში. ჩვენი აზრით ფართო კვლევა ამ რეგიონში გამოავლენს განსხვავებულად ექსპრესირებულ პროტეინებს, რაც მოგვცემს სამომავლო პროექტების და კვლევების განხორციელების საშუალებას და უკეთ გაგებაზრების F. tularensis ფიზიოლოგიას და ვირულენტობას.

და ბოლოს, GG-18 პროექტის გატარებამდე არსად მსოფლიოში არ ყოფილა მიღებული ბაქტერიოფაგი, რომელიც აინფიცირებს და რეაგირებს F. tularensis-ზე. ელიავას ინსტიტუტმა, რომელიც 3 წელია ატარებს კვლევებს GG-18 პროექტის ფარგლებში, გამოყო რამდენიმე ძირითადი არა-სტაბილური და რეაქტიული F. tularensis-ის ბაქტერიოფაგი. ეს არის მნიშვნელოვანი და თანამედროვე კვლევა, ფარგლებში მოხდება სტაბილური F. tularensis ბაქტერიოფაგის იზოლირება. ჩვენ ვიმედოვნებთ, რომ ასეთი მიდგომა შედეგს მოგვცემს.

მიდგომა: ამ მიზნის მისაღწევად ჩვენ გამოვიყენებთ მრავალმხრივ მიდგომას:

Francisella tularensis მოლეკულური დიაგნოსტიკა კლინიკურ/გარემოს ნიმუშებში: DNA ექსტრაქციისათვის ზოგიერთი ნიმუში (სისხველე, ბრონქიალური და ტრაქეის ამორეცხვა) განსაკუთრებით იქნება წინასწარ დამუშავებული N-აცეტილ-L-ცისტეინით ან სხვა სპეციალური რეაგენტებით ნიმუშის გასათხელებლად; ზოგიერთი ქსოვილის ნიმუში ინკუბირებული იქნება ქაიჯენის “ქსოვილის ღიზისის ბუფერით” (ALT) 56°C-ზე სრულ ღიზირებამდე; რასაც მოყვება DNA გასუფთავება Qiagen DNA Mini Kit-ის გამოყენებით. DNA

ექსტრაქცია ნიადაგის ტიპის და მდრღნელების ნიმუშებიდან შესრულება Qiagen DNA Blood და Tissue Mini Kit გამოყენებით.

Real Time PCR ანალიზი შესრულება Idaho Technology Kits გამოყენებით : *F. tularensis* მიზანი 1 და მიზანი 2; და ჩატარდება ყველა კლინიკური ნიმუშისთვის მაშინ, როდესაც გარემოს ნიმუშები, როგორცაა ტიპების ბანკი და მდრღნელების ქსოვილი სკანირებული იქნება Real Time PCR მულტი ტარგეტული პრაიმერების კომპლექტის ISFtu2, tu4, igIC⁴⁸ გამოყენებით. ექტოპარაზიტების ენდოსიმბიონტებთან ჯვარდინი აქტიურობის თავიდან ასაცილებლად, ტიპის დადებითი ნიმუშები ამპლიფიცირდება 16S რიბოსომული RNA გენის პრაიმერების ნაკრებით, გაიწმინდება, და შემდეგ სიკვენსირდება და შედარებული იქნება სხვა ბაქტერიულ გენომებთან NCBI მონაცემთა ბაზაში BLAST ანალიზით^{49,50}.

იგივე მიდგომა გამოიყენება დადებითი კლინიკური DNA ნიმუშებისთვის დაავადების გამოწვევი აგენტების სახეობების/ქვესახეობების განსაზღვრისთვის. როგორც უკვე დადგინდა საქართველოში არსებული *F. tularensis* მიეკუთვნება *holarctica* ქვესახეობას (ტიპი B), მაგრამ ძალიან იშვიათად დაქვეითებული იმუნიტეტის მქონე პაციენტებში, დაავადება შეიძლება გამოწვეული იყოს *Francisella tularensis* ქვესახეობით *novicida* ან *F. tularensis* ქვესახეობით *tularensis* (ტიპი A). მაშინ როდესაც *F. tularensis* ტიპი A და ტიპი B ადვილი ამოსაცნობი და დასადგენია ჩვეულებრივი PCR ანალიზით, *F. tularensis* subsp. *novicida*-ს დადასტურება შესაძლებელია მხოლოდ სიკვენსირების შედეგად. კლინიკური ნიმუშებისთვის PCR დადებითობა უნდა შევადაროთ კულტურის დადებითობას, რომ განესაზღვროთ კულტურის გათესვის მგრძნობელობა *F. tularensis* იდენტიფიცირებისათვის.

ახლად იზოლირებული *F.tularensis* შტამების მოლეკულური დახასიათება: გარემოს და ადამიანის ექსპოზიციის ახლად იზოლირებული შტამები დახასიათდება ტიპიზაციის სხვადასხვა მეთოდების გამოყენებით, რომლებიც დადგენილია საქართველოს დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნულ ცენტრში (NCDC). კანონიკულ⁵² SNP მარკერები *F. tularensis* B.Br.027⁵¹-თვის და MLVA-25 მარკერები F.t.M3 and F.t.M4 იქნება გამოყენებული გამოყოფილი შტამების დახასიათებად. გარდა ამისა, PCR დადებითი კლინიკური და ტიპა/მდრღნელის DNA ნიმუშები შეიძლება პირდაპირ დახასიათდეს კულტურის იზოლაციამდე სწრაფი MLVA ტიპირების სისტემით სხვადასხვა F.t.M3, F.t.M4 მარკერების გამოყენებით. SNP ტიპიზაციის მეთოდოლოგია გამოიყენება Real Time PCR საიკლერზე Sybr Green master mix მეშვეობით, როდესაც PCR- დაფუძნებული MLVA მეთოდი განხორციელდება Beckman Coulter Genetic Analysis System CEQ-8000-ით.

ტიპიზაციის ყველა შედეგი დაემატება არსებულ *F. tularensis* მონაცემთა ბაზას და გაანალიზდება ფილოგენეტიკურ, გეოგრაფიულ და ეპიდემიოლოგიურ მონაცემებთან მიმართებაში. DNA სიკვენსირება კონსერვირებული *F. tularensis* გენეტიკური მარკერების (16S RNA) განისაზღვრება ცენტრალურ საზოგადოებრივ ჯანდაცვის რეფერალურ ლაბორატორიაში (CPHRL) და შედარებული იქნება საარქივო და *in silico* მონაცემთა ბაზის სიკვენსირებასთან იმისთვის, რომ გაძლიერდეს/გაფართოვდეს სახეობების და ქვესახეობების განსაზღვრის დიაგნოსტიკური დასაბუთება. გარდა ამისა, ცნობილი მოლეკულური დეტერმინანტების DNA სიკვენსირება, ფენოტიპურ ვარიაციებთან შედარებით *F. t. holarctica* ქვესახეობის შიგნით განხორციელდება ბუნებრივ და ხელოვნურ სახეობებში, მოლეკულური და ფენოტიპური მრავალფეროვანი ბუნების გათვალისწინებით.

პროტეომიკური კვლევები: ტულარემიის სხვადასხვა იზოლატები ცოცხალი ვაქცინის შტამთან ერთად კულტივირებული იქნება გულის ინფუზიის ბულიონის (HIB) ნიადაგში ლოგარიტმული ზრდის მიღწევამდე. ბაქტერიული უჯრედები შეგროვდება ცენტრიფუგირებით, ლიზირდება ბუფერულ ხსნარში 2-D ელექტროფორეზისთვის და ინკუბირებული იქნება 10 წუთის განმავლობაში 95⁰-ზე. ლიზატები შემოწმდება სტერილობაზე და შემდეგ გამოიყენება ბიოქიმიური კვლევისთვის. GE HEALTHCARE-ის 2-D ელექტროფორეზის სისტემა იქნება გამოყენებული. იზოელექტროფოკუსირება (IEF) ჩატარდება დამტკიცებული პროტოკოლების მიხედვით, რომლებიც შედგენილია CBR GG-18 პროექტის ფარგლებში. ამ პილოტურ კვლევებში ტესტი უტარდება ძირითადად IEF ზოლების ორ მთავარ ტიპს: წრფივ და არაწრფივ ზოლებს pH 3.0-10.0-ით. SDS ელექტროფორეზი ჩატარდება გელის აპარატის სისტემის გამოყენებით. ამიტომ, ერთ გელზე აიტვირთება LVS ტულარემიის ნიმუშები პროტეომის ზოლით. დანარჩენი ხუთი გელი აიტვირთება ჩვენთვის საინტერესო შტამების ნიმუშებით. გელი დაიფარება ვერცხლით გლუტერალდეჰიდის გარეშე

(იმისთვის, რომ ხელი არ შეეშალოს მას-სპექტრომეტრულ (MS) ანალიზს და ნიმუშების გაანალიზება მოხდეს 2-D პლატინის პროგრამული უზრუნველყოფით (საქართველოს ჯანდაცვა). მხოლოდ ლაქებს ორზე მეტი ორმაგი განსხვავებით, რომლებსაც ახასიათებს შესატყვისი ცვლილებები, ჩაუტარდება MS ანალიზი.

კულტურის ნარჩენი პროტეინების შედარებითი პროტეომული პროფილირება *Francisella tularensis* სხვადასხვა შტამებით: ბაქტერია გამოყოფს სხვადასხვა ნივთიერებებს, რომ გაუძლოს და გადარჩეს არახელსაყრელ გარემოში. გამოყოფილი პროტეინები ასრულებს მნიშვნელოვან როლს ბაქტერიის გადარჩენის სტრატეგიაში, როგორცაა საკვები ნივთიერებებით უზრუნველყოფა, გარემოს დეტოქსიკაცია, უჯრედებს შორის კომინიკაცია და მასპინძელი უჯრედის რეაქციის მოდულირება და მასპინძელ-ქსოვილის კოლონიზაცია. ისინი აგრეთვე ითვლება ძირითად ვირულენტურ ფაქტორებად პათოგენურ პროცესში⁵². ამდენად, განსაკუთრებული მნიშვნელობა აქვს *Francisella tularensis* საქართველოს იზოლატების შედარებით დახასიათებას. *F. tularensis* შერჩეული იზოლატები ჩამოთვლილ შტამებთან შედარებით კულტივირებულია ქიმიურად განსაზღვრულ ჩემბერლენის გარემოში. კულტურის ფილტრატის პროტეინები შეგროვდება, როგორც აღწერილია საორიენტაციო მეთოდებში⁵³. 2-D ელექტროლიზი და მონაცემთა ანალიზი ჩატარდება, როგორც ზემოთ არის აღწერილი ტულარემიის პროტეომის ექსპერიმენტებისთვის და როგორც მოცემულია GG-18 პროექტში.

ფაგების ტიპიზაცია, როგორც იდენტიფიკაციის დამატებითი საშუალება: შერჩევითი ფაგების ტიპიზაცია გამოიყენება როგორც დამატებითი დიფერენციალური სადიაგნოსტიკო საშუალება. ამ კომპონენტში შევა კლინიკური ნიმუშის მასალის ალიკვოტური სინჯი განსხვავებული სელექციური ფაგების დიაგნოსტიკური ნაკრებისთვის, რომელიც გააადვილებს პათოგენების არსებობის იდენტიფიცირებას. (*F. tularensis* ისევე როგორც *Brucella* ჯვარდინი რეაქტულობის ტესტისთვის). მიუხედავად სხვადასხვა ქვეყნების მეცნიერთა არაერთი ცდისა, არ არსებობს დასკვნა *F. tularensis*-თვის სპეციფიური ბაქტერიოფაგის იზოლირებისთვის. რუსი მეცნიერების მიერ წარმოდგენილი დოკუმენტები აღწერს *Francisella* ბაქტერიოფაგის იზოლირებას, მაგრამ არც ერთ ნაშრომში არ არის ახსნილი იზოლირებული ფაგების სტაბილურობა და საიმედოობა. ელიავას ინსტიტუტის მეცნიერები მუშაობდნენ ბაქტერიოფაგის იზოლირებაზე ვაქცინის შტამების მიმართ GG-18 პროექტის ფარგლებში. ამჟამად ორი ბაქტერიოფაგი მასპინძელი ბაქტერიის *P. aeruginosa* შტამებით ავლენს ლიტურ აქტივობას *Francisella* ვაქცინის შტამისადმი, თუმცა მონაცემებს სჭირდება უფრო დეტალური გამოკვლევა და დასაბუთება.

ახალი ფაგის აღმოჩენა: ლიტური ნიმუშები *F. tularensis*-თვის, რომლებიც მიღებულია ცხოველის და გარემოს ნიმუშებიდან, გამოიყენება ფაგის არსებობის განსაზღვრისათვის. ბაქტერიოფაგები გამოცალკევებული იქნება სტანდარტული გამდიდრების ტექნიკით (აღამსი, 1961). გარემოს ნიმუშების (დაქუცმაცებული და გრანულირებული) და შესაფერისი ბაქტერიული კულტურების ნარევი ინკუბირებული იქნება შესაფერის ტემპერატურაზე 12-24 საათის განმავლობაში. სუსპენზიები ცენტრიფუგირდება, იფილტრება და იფინება შესაბამისი ბაქტერიის შტამის მინდორზე. შემდეგ ფირფიტების ინკუბირება ხდება 12-24 საათის განმავლობაში ფაგების აქტივობის ზონების განსაზღვრისათვის. ვაქცინის შტამი *F. tularensis* LVS გამოიყენება ფაგის იზოლირების ექსპერიმენტში. აგარის დაფარვის მეთოდი გამოიყენება წარმოქმნილი ფაგის ლაქების დასათვლელად. იგივე მეთოდი გამოიყენება ფაგის იზოლირებისათვის პაციენტის სისხლის შრატთან. იზოლირებული ფაგების რამდენიმე გადატარებით შესაბამისი მასპინძელი ბაქტერიის შტამზე, მიიღება წმინდა ფაგის კლონები. იზოლირებული ფაგები დეტალურად შეისწავლება; ვსწავლობთ ფაგების ნაწილაკების მორფოლოგიას, ფიზიოლოგიას (ერთ ნაბიჯიანი ზრდის თვისება), DNA მახასიათებლებს, და სტრუქტურულ პროტეინებს. ფაგები მაღალ ტიტრებში მომზადდება და შემოწმდება *F. tularensis* ბაქტერიული ნაკრების მიმართ მასპინძელის და თავისებურებათა განსაზღვრისათვის. ფაგები იქნება გამოყენებული ტიპიზაციისთვის, როგორც დამატებითი ტესტი *F. tularensis* ბაქტერიული შტამების დიაგნოსტიკისთვის. მონაცემები შეფასდება თავისებურების და მგრძნობიარობის მიხედვით და შედარდება ტულარემიის დიაგნოსტიკის ოქროს სტანდარტის მეთოდს.



მოსალოდნელი შედეგები

ამ პროექტით:

- განისაზღვრება ტულარემიის ეფექტი საზოგადოების ჯანმრთელობის მდგომარეობა საქართველოში
- გაძლიერდება ადრეული იდენტიფიკაცია და კონტროლის შესაძლებლობები შემდეგი საშუალებებით:
 - სხვადასხვა დიაგნოსტიკური მეთოდების დანერგვა, შეფასება და ვალიდაცია
 - ჯანმრთელობის ინსტიტუციური და ლაბორატორული ინფრასტრუქტურის გაძლიერება და მისი რეაგირება ტულარემიის ეპიდ-აფეთქებაზე
 - დაავადების ამოცნობის გაუმჯობესება და აფეთქების რისკ-ფაქტორების გამოვლენა
 - ეპიდ-აფეთქებების თავიდან ასაცილებლად დაავადების კონტროლის სტრატეგიული დაგეგმარება.
- აღიწერება გენოტიპური და ფენოტიპური ფაქტორები და ანტიმიკრობული რეზისტენტობა
- აღიწერება ტულარემიის გადაცემის რისკ-ფაქტორები
- გაიზრდება ექიმების, ჯან-დაცვის მუშაკების, აგრეთვე ჩვეულებრივი მოსახლეობის ცოდნა ტულარემიის შესახებ
- დაინერგება და შეფასდება ტულარემიის დიაგნოსტიკის მეთოდები
- უკეთესი ცოდნა და მოვლა შეამცირებს დაავადების სიმწვავეს და მის თანმდევ სოციალურ-ეკონომიკურ შედეგებს. ხანგრძლივი დაკვირვება საშუალებას მოგვცემს განვავითაროთ დაავადების კონტროლის საშუალებები რეგიონში, რომ წინასწარ განვჭვრიტოთ აფეთქებები და შევამციროთ გადატანის საშიშროება.

კვლევაში ჩართული ადამიანების გასათვალისწინებელი ფაქტორები

კვლევითი პროექტების ჩატარებისას განსაკუთრებული ყურადღება უნდა გამახვილდეს იმაზე, რომ მაქსიმალურად გაიზარდოს კვლევის სარგებლიანობა, როგორც მონაწილეების, ისე საზოგადოებისთვის ზიანის მინიმუმამდე დაყვანისთვის. ბელმონტის მოხსენება წარმოადგენს იმ საშუალებას, რომელიც გამოიყენება კვლევის მეთოდების განვითარებისათვის და ფოკუსირებულია ეთიკურ მოსაზრებებზე. ყველა მონაწილისგან მოითხოვენ ინფორმირებულ თანხმობას. ინფორმირებული თანხმობის პროცედურა უზრუნველყოფს კვლევაში ჩართულ ინდივიდზე კვლევის შესახებ მიწოდებული ინფორმაციის სისწორეს და ასევე ხაზს უსვამს მონაწილეობა ნებაყოფლობითობის ფაქტს.

საქართველოში კვლევაში მონაწილეობის ნებაყოფლობითობას მნიშვნელოვნად უნდა გაეხვას ხაზი, რადგან კულტურული მენტალობიდან გამომდინარე ხანდახან უარის თქმა ძნელია. მონაწილეებს მიეცემათ განმარტება, რომ მათ ნებისმიერ დროს შეიძლება შეწყვიტონ მონაწილეობა. ჩვენ ვვარაუდობთ, რომ მნიშვნელოვანი ინტერესს მონაწილეთა მხრიდან გამოიწვევს ის ფაქტი, რომ ისინი კარგად გაიაზრებენ თუ რა სარგებლობა ექნება კვლევას.

კვლევას პირდაპირი სიკეთე მოაქვს მონაწილეებისთვის, რადგან ისინი იღებენ ხარიახიან ლაბორატორულ ტესტებს ტულარემიის და პოტენციური თანმხლები ინფექციების დიაგნოსტიკისათვის. ასეთი ლაბორატორული ტესტები სახელმწიფოში შეზღუდული რაოდენობით კეთდება და ძალიან ძვირია. *F. tularensis*-ზე უარყოფითი შედეგის მქონე პაციენტების კვლევა თანმხლებ ინფექციებზე ფასეული იქნება ზუსტი დიაგნოზისათვის. ეს ნაბიჯი აუცილებელია მონაწილეებსა და საზოგადოებას შორის დადებითი დამოკიდებულების შესანარჩუნებლად. მხოლოდ *F. tularensis* ტესტირებამ და დაავადების მიზეზის არ დადგენამ შეიძლება გამოიწვიოს მონაწილეებში აზრი, რომ მკვლევარები მათ “იყენებენ”. საზოგადოებისთვის სასარგებლო იქნება ტულარემიის არსებობის და იმ ინფექციათა ტიპების შესახებ ცოდნის მიღება, რომლებიც ძნელად გასარჩევია ტულარემიიდან.

ყველა მონაცემი შეინახება NCDC მიერ დაცულ კომპიუტერებში და ოფისებში. მხოლოდ მონაწილენი (და დასტურის შემთხვევაში, მათი ექიმები) მიიღებენ ლაბორატორიის ინდივიდუალურ შედეგებს. მონაწილეთა ნებისმიერი სახის დისკრიმინაციის თავიდან ასაცილებლად დაცული იქნება მათი კონფიდენციალობა.

ზოგადი შედეგების შესახებ აგარიშს ცალკეული პიროვნებების იდენტიფიცირების გარეშე NCDC მიაწვდის კვლევის ჩატარების ადგილზე მაცხოვრებელ მოსახლეობას. ამ ანგარიშში შევა ინფორმაცია იდენტიფიცირებული ინფექციის რისკ-ფაქტორების შესახებ, დაინფიცირებულ ადამიანთა რაოდენობა და ზოგადი ინფორმაცია დამცავი საშუალებების შესახებ.

IRB მიმოხილვა და ჰოსპიტალები ადამიანებიდან ნიმუშების შესაგროვებლად: 2012 წლის იანვარში საქართველოს ძირითადი საავადმყოფოებში ჩატარდა სარემონტო სამუშაოები. ამ პროცესში ცალკეული საავადმყოფო შეიძლება გადაიტანონ, დახურონ, გაამსხვილონ ან ჩაანაცვლონ. ამიტომ, საბოლოო ჰოსპიტალები მოცემული პროექტისთვის ჯერ არ არის განსაზღვრული. ამის გამო, ჩვენ მხოლოდ აღწერთ ნიმუშების შეგროვების და ტრანსპორტირების პროცესს. ცალკეული ჰოსპიტალები დაემატება ფორმა A-ს, როგორც დანართი ბიუსაფრთხოების და ბიოდაცვის შეფასებისთვის. ნიმუშები, რომლებიც მიღებულია იმ ადამიანებისგან, ვინც თანხმობა მისცა, გადაიგზავნება დგარი-ს ქსელის ლაბორატორიებს-ზდლ და ლსს ტესტირების და დიაგნოსტიკისთვის. საავადმყოფოები ნიმუშების შეგროვების და ინფორმირებული თანხმობის მიღების ადგილს წარმოადგენენ. პროექტის დაწყების წინასწარი დასტურის მიღების შემდეგ მოხდება ინდივიდუალური IRB პროტოკოლების დაწერა, მიმოხილვა და დამტკიცება. ცალკე ბიუსაფრთხოების და ბიოდაცვის მოხილვა შედგება კლინიკური პროტოკოლისათვის.

პროექტის მენეჯმენტი

პროექტი ფოკუსირებულია *F. tularensis*-ზე და შესრუდება როგორც CPHRL-ზე ასევე NCDC-ში, თბილისი, საქართველო. ინსტიტუტის დირექტორი ნიშნავს პროექტის მენეჯერს ინსტიტუტში ჩასატარებელი სამუშაოებისთვის. ეს სამუშაო მხარდაჭერილი იქნება ინსტიტუტისთვის განკუთვნილი ბიუჯეტით ამ პროექტის ფარგლებში, რათა შესრულდეს ის ამოცანები, რომლებიც მოყვანილია პროექტის აღწერილობაში. გარდა ამისა, პროექტს ჰყავს კოორდინატორი, რომელიც როგორც საკონტაქტო პირი მონაწილეობას მიიღებს ერთობლივი ბიოლოგიური ჩართულობის პროგრამის პროექტის ფარგლებში განსახორციელებელი სამუშაოების შესრულებაში. პროექტის კოორდინატორის ძირითადი ამოცანაა უზრუნველყოს კომუნიკაცია მხარეებს შორის და მონაცემთა კოორდინირება. პროექტის კოორდინატორის მოვალეობები აღწერილია ქვემოთ.

1. პროექტის ანგარიში

- მონაწილე ინსტიტუტებიდან მიღებული/მოწოდებული კვარტალური მოხსენებების გაერთიანება
- მოწოდებული კვარტალური მოხსენებების საფუძველზე მოკლე რეზუმეს მომზადება
- უხელმძღვანელოს პროექტის პრეზენტაციებისა და აბსტრაქტების მომზადებას კონფერენციებისა და საერთაშორისო შეხვედრებისათვის
- ხელი შეუწყოს პუბლიკაციების რეფერატულ ჟურნალებში გამოქვეყნებას

2. სამეცნიერო ხელმძღვანელობა

- რეგულარული კომუნიკაცია აშშ თანამშრომლებთან/კოლაბორატორებთან
- პროექტთან დაკავშირებულ კვარტალურ საკონფერენციო სატელეფონო ჩართვებში მონაწილეობა (ყოველთვიურად თუ ამის შესაძლებლობას დროის განრიგი იძლევა)
- პროექტის მსვლელობის თაობაზე დისკუსიების ორგანიზება ადგილობრივად პროექტის ქართველი მონაწილეებისათვის
- საერთაშორისო კონფერენციებისა და შეხვედრებში მონაწილეობა

CBR პროგრამის მიზნები და ამოცანები

ამ წინადადებაში განხილულია ერთობლივი ბიოლოგიური ჩართულობის პროგრამის (CBEP) სამი მიზანი:

1. საშიში პათოგენის აღმოჩენის და რეაგირების სქემის გაძლიერება

2. ბიოლოგიური მასალის შემთხვევითი გამოყოფის აღმოჩენა
3. კვლევა და წარმოებაში გამოცდილების მქონე ადგილობრივ მეცნიერთა და ინსტიტუტთა ინტეგრირება საერთაშორისო სამეცნიერო საზოგადოებაში

წარმოდგენილი კვლევა მნიშვნელოვანია, თუ გავითვალისწინებთ, რომ *F. tularensis* შტამები წარმოადგენს მნიშვნელოვან საშიშროებას ვეტერინარული და სამედიცინო თვალსაზრისით საქართველოში. საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის გადმოსახედიდან უფრო გაუმჯობესებული დიაგნოსტიკის განვითარება და გამოყენება საშუალებას მოგვცემს დაავადების უკეთესი მონიტორინგის ჩასატარებლად და გააძლიერებს დაავადების კონტროლს საქართველოში. ამ პათოგენების გამოვლენა და მათზე დაკვირვება ბუნებრივ კერებში საშუალებას მისცემს ამ რეგიონში ჩავატაროთ პათოგენის ცირკულაციის ინტეგრირებული შესწავლა. პროგრამის გეგმა ითვალისწინებს კოლაბორატორების, მეცნიერების და ინსტიტუტების მნიშვნელოვან ურთიერთკავშირს ტრენინგის ფორმით, მონაწილეობას აშშ სამეცნიერო დაწესებულებების კონფერენციებში და შეხვედრებში და მჭიდრო ურთიერთკავშირს ლაბორატორიის მეცნიერებთან.

ბიოუსაფრთხოება და ბიოდაცვა: ყველა სამიზნე ბაქტერიული პათოგენი წარმოადგენს მაღლი ბიოტერორიზმის მნიშვნელობის კლასი A აგენტს და მათი დამუშავება ხდება **BSL-3** უსაფრთხოების პირობებში. ყველა წარმოდგენილი კვლევა ტარდება ბიოუსაფრთხოების რეკომენდაციების გათვალისწინებით, რომელიც მოყვანილია ბიოუსაფრთხოების მიკრობიოლოგიური და ბიოსამედიცინო ლაბორატორიების (**BMBL**) სახელმძღვანელოს მე-5-ე გამოცემაში და რომელიც ერთობლივად გამოცემულია **CDC** და **NIH** მიერ (**BMBL** სახელმძღვანელოს შესაბამისი ტექსტი ქვემოთ მოყვანილია თითოეული პათოგენისთვის). ნიმუშები დამუშავდება სავსე პირობებში **NCDC**-ის მობილურ ლაბორატორიებში ან **NCDC** სავსე სადგურებში. როდესაც ამ ნიმუშების მიკრობიოლოგიური შესწავლა მიგვითითებს, რომ არსებობს სამიზნე ორგანიზმი, ნიმუშები გადაიგზავნება **NCDC** ძირითად ლაბორატორიაში იდენტიფიკაციის და დამუშავებისათვის სამიზნე ბაქტერიის ბიოუსაფრთხოების რეკომენდაციების მიხედვით (**BMBL** მე-5-ე გამოცემა). ბიოუსაფრთხოება: ყველა ნიმუში ინახება დაკეტილ ლაბორატორიებში და დაკეტილ მაცივრებში. ნიმუშების სარეგისტრაციო წიგნები და ყველა ნიმუში და კულტურა ინახება სტანდარტული უსაფრთხოების საშუალებების დაცვით, როგორც განსაზღვრულია **CBEP**-ში.

F. tularensis: **BSL-2** პრაქტიკა, ჰერმეტიზაციის მოწყობილობა და შენობა-ნაგებობები რეკომენდებულია ადამიანის ან ცხოველის საეჭვო კლინიკური მასალის შემთხვევებში, ან ცნობილია, რომ ეს ნიმუშები შეიცავს *F. tularensis*. ლაბორატორიის პერსონალს უნდა ეცნობოს სავარაუდო ტულარემიის არსებობის თაობაზე, როგორც დიფერენციალური დიაგნოსტიკაზე შესაძლებლობის შესახებ, როდესაც ნიმუშები წარდგენილი იქნება დიაგნოსტიკური ტესტისთვის. **BSL-3** და **ABSL-3** პრაქტიკა, ჰერმეტიზაციის მოწყობილობა და შენობა-ნაგებობები რეკომენდებულია საეჭვო კულტურების და ცხოველური ნეკროსის ყველა მანიპულაციისთვის. კულტურებზე ან დაბინძურებული მასალაზე მოსამზადებელი სამუშაოები ავტომატური იდენტიფიკაციის სისტემებისთვის ჩატარდება **BSL-3**-ში. დაქვეითებული ვირულენტობის დამახასიათებელი შტამები, როგორიცაა *F. tularensis* ტიპი **B** (შტამი **LVS**) და *F. tularensis* subsp. *novicida* (შტამი **U112**) შეიძლება დამუშავდეს **BSL-2**-ში. დაქვეითებული ვირულენტობის შტამების მანიპულირება მაღალ კონცენტრაციებზე ჩატარდება **BSL-3** პრაქტიკის გამოყენებით.

უსაფრთხოების საშუალებები: უსაფრთხოება ნიმუშების შეგროვების ადგილას უზრუნველყოფილი იქნება სტანდარტული პირადი დამცავი აღჭურვილობის (**PPE**) გამოყენებით. გამოვიყენებთ შემდეგ მოწყობილობას: ტაივეკის კომბინიზონები, ჩექმები (სიმაღლე 12 დუიმი), **N95** რესპირატორები, დამცავი სათვალე, ერთჯერადი ქუდები, და ორმაგი ხელთათმანები (შიდა წყვილი მიკრულია კომბინიზონის სახელოებზე). მრავალი წლის განმავლობაში პერსონალი წარმატებით იყენებს სტანდარტულ პირად დამცავ აღჭურვილობას (**PPE**) და დახელოვნებულია პოტენციურად ინფექციურ მასალებთან უსაფრთხო მოპყრობაში. ნიმუშები **PCR** ანალიზისთვის გადაიტანება ეპენდორფის სინჯარებში, ნიმუშის შეგროვების შემდეგ დაუყონებლივ მოხდება სინჯარის (რომელშიც არის ნიმუში მოთავსებული) ტემპერატურით ინაქტივირება, რათა ნიმუში იყოს უსაფრთხო და არაინფიცირებადი.

პათოგენი	ბიოუსაფრთხოების ჩვევები	ძირითადი დაბრკოლებები/ბარიერები და აღჭურვილობა	შენობა-ნაგებობები და მეორადი დაბრკოლებები/ბარიერები
<i>F. tularensis</i>	-სტანდარტული მიკრობიოლოგიური ჩვევები -შეზღუდული და კონტროლირებადი დაშვება -ბიოსაშიშროების გამაფრთხილებელი ნიშნები -“ბასრი” სიფრთხილის ლონისძიებები -ბიოუსაფრთხოების სახელმძღვანელო/ SOP -ნარჩენების დეკონტამინაცია– - გარეცხვის წინ ლაბორატორული ტანსაცმლის დეკონტამინაცია– -სამარაგო შრატი	-კლასი I ან II ბიოუსაფრთხოების კაბინეტები ან სხვა ჰერმეტიკული მოწყობილობები გამოყენებული იქნება ნებისმიერი ღია მანიპულაციების დროს აგენტებზე -დამცავი ლაბორატორული ტანსაცმელი, ხელთათმანი, რესპირატორები საჭიროების მიხედვით	-ლაბორატორული მაგიდა და აბაზანა -ავტოკლავი -ფიზიკური გამოყოფა შესასვლელი კორიდორიდან -ავტომატურად დასახური, ორმაგი შესასვლელი კარი -არაცირკულირებადი გამოყოფილი პაერი არაცირკულირებადი -პაერის უარყოფითი ნაკადი ლაბორატორიაში

მიახლოებითი ბიუჯეტი

დამატებითი დეტალები ბიუჯეტის თაობაზე მოყვანილია B ფორმაში. ამ პროგრამის მიახლოებითი ბიუჯეტი საქართველოს ინსტიტუტებისთვის სამი წლის განმავლობაში შეადგენს \$ 1,656,044.73.

რელევანტურობა თავდაცვის დეპარტამენტის (DOD) პროგრამის მიზნებთან მიმართებაში

- რეგიონალური პათოგენების შესწავლა/ცოდნა. ეს კვლევა აამაღლებს ცოდნას *F. tularensis* ეპიდემიოლოგიის მიმართულებით საქართველოში არსებული ბუნებრივი და ახალი კერების შესახებ. შესაძლებელი იქნება ჰიპოთეზების ტესტირება არსებულ გარემო პირობებში, რაც განაპირობებს ტულარემიის აფეთქებებს ქვეყანაში.
- მეცნიერთა ხელსაყრელი დასაქმება. ეს პროექტი უზრუნველყოფს და ხელს შეუწყობს მეცნიერთა ხელსაყრელ დასაქმებას, რომლებიც მუშაობენ განსაკუთრებით საშიშ პათოგენებთან.
- გამჭვირვალობა და ინტეგრაცია. ეს პროექტი ხელს შეუწყობს გამჭვირვალობასა და ქართველი მეცნიერების ინტეგრაციას გლობალურ სამეცნიერო საზოგადოებაში, რაც გამოიხატება საერთაშორისო კონფერენციებში მონაწილეობითა და სამეცნიერო სტატიების პუბლიკაციით საერთაშორისო ჟურნალებში.
- აშშ თავდაცვის დეპარტამენტს (DOD) აქვს მნიშვნელოვანი მოთხოვნა შექმნას გარემოში არსებული პათოგენური ორგანიზმების საბაზისო მონაცემები. ამ პროექტიდან გამოძვინარე ეს გააძლიერებს ზედამხედველობის პროგრამას, რაც გახდება ახალი ინფორმაციის წყარო მნიშვნელოვან, განსაკუთრებით საშიშ პათოგენებზე. ეს მონაცემები დაიტანება რუქაზე და დეტალურად აღიწერება.

კავშირი სხვა მიმდინარე, დაგეგმილ და ბოლო დროს დასრულებულ ერთობლივი ბიოლოგიური ჩართულობის პროგრამის (CBEP) პროექტებთან

ეს კვლევა, როგორც გაგრძელება, ემსახურება GG-18 პროექტს და კარგად ერწყმის ვექტორზე ზედამხედველობის მიმდინარე კვლევას საქართველოში. წინა GG-18 პროექტმა აჩვენა *F.*

tularensis არსებობა საქართველოში. ამ პროექტის ფარგლებში შესაძლებელია გამოვიყენოთ ადრე შეგროვებული და ახალი იზოლატები, ასევე ათასეულობით ახალი ნიმუში. CBEP მხარს უჭერს იმ სამუშაოს შესრულებას, რომელიც ითვალისწინებს CBEP პათოგენების ისტორიული ჩანაწერების/მონაცემთა შეგროვებას, შემოწმებასა და გაანალიზებას; ამ მონაცემთა შეყვანას EIDSS მონაცემთა ბაზაში, რაც უზრუნველყოფს დაავადებათა დაზგუფების უჩვეულო ნიმუშების სწრაფ იდენტიფიკაციას ქვეყანაში.

რედაქტირების ისტორია

ვერსია #	თარიღი	აღწერა
1	07/03/11	წინასწარი წინადადება ორი სხვადასხვა წყაროდან
2	07/28/11	წინასწარი წინადადების ერთობლივი განხილვები გუნდთან ერთად combination efforts with team
3	08/5/11	ერთობლივი წინადადებები და ბრეინსტორმინგი
5	09/06/11	ფორმა A-ს საბოლოო სპეციფიკური მიზნების დასრულება კოლაბორატორებთან ერთად
6	09/30/11	კლინიკური კვლევების მონახაზი
7	10/06/11	კლინიკური წინადადების გაერცობა და ახალი საჭირო საველე სწავლებების დამტკიცება
8	10/13/11	მოლეკულური სამუშაოების გაერცობა, ფაგებისა და პროტეომური კვლევების/ინტერესთა სფეროების დამატება
9	10/14/11	კლინიკური სამუშაოების ახალი ვერსიის გაერცობა
10	10/16/11	დეტალური კლასიფიკაციური გეგმის დასრულება
11	10/17/11	კოლაბორატორების განახლებული ინფორმაცია სამუშაო ტექსტზე
12	10/30/11	ტექსტის ცვლილება, სამუშაო ვარიანტის შესწორება და შესავალი, სპეციფიკური მიზნების რედაქტირება, DTRA-ს მიერ მოთხოვნილი პარაგრაფების მონახაზი, საბოლოო რედაქტირებული ვარიანტი დეც-დან (NCDC)
13	11/02/11	ელიავას ინსტიტუტიდან მიღებული დამატებები
14	11/30/11	LSRC-დან მიღებული დამატებები და შესწორებები
15	12/14/11	დასრულებული კლინიკური კვლევები და და ტექსტის გაერცობა კლინიკური სწავლებებით
16	01/05/12	ტექსტის დამუშავება და კოლაბორატორების მიერ მოწოდებული შინაარსის რედაქტირება
17	01/13/12	მოდიფიკაციები ფორმა A-ს საბოლოო სამუშაო ვარიანტზე და კოლაბორატორების განხილვა (ინსტიტუტები)
18	01/22/12	ცვლილებები ტექსტში და მოდიფიკაციები ფორმა B-ს სამუშაო ვარიანტზე
19	01/25/12	რედაქტირებები ელიავას ინსტიტუტიდან, LSRC, და დეც-დან (NCDC)
20	01/29/12	დოკუმენტის საბოლოო დამუშავება
21	01/30/12	საბოლოო ფორმატირება, გრამატიკული შეცდომების შესწორება და CH2MHill-ის მიერ რედაქტირება, განახლებული ინფორმაცია კოლაბორატორების შესახებ
22	2/22/12	განახლებული კოლაბორატორების სია და ბიუჯეტი
23	05/06/12	თავებზე კვლევის ამოღება, ბიუჯეტის განახლება, კოლაბორატორებისა და მენეჯმენტის გუნდის განახლებული ინფორმაცია
24	5/28/12	სპეციფიკური მიზნების რედაქტირება და DTRA-ს მითითებების მიხედვით დახატული ახსნა-განმარტება რედაქტირებულ კვლევაზე
4	08/17/11	ფორმა A-ს მონახაზი და კოლაბორატორების არჩევა

ბიბლიოგრაფია

1. Chu MC, Weyant R, 2003, Francisella and Brucella. In: Marray PR, ed. Manual of Clinical Microbiology, 8th ed. Washington, DC, ASM, 789-797
2. Jacobs RF, Condrey YM, Yamauchi T. Tularemia in adults and children: a changing presentation. Pediatrics. 1985 Nov;76(5):818-22
3. WHO Guidelines on Tularemia 2007 http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_EPR_2007_2/en/index.html
4. Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, McGee ZA. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. Medicine (Baltimore). 1985 Jul;64(4):251-69.
5. OVERHOLT EL, TIGERTT WD, KADULL PJ, WARD MK, CHARKES ND, RENE RM, SALZMAN TE, STEPHENS M. An analysis of forty-two cases of laboratory-acquired tularemia. Treatment with broad spectrum antibiotics. Am J Med. 1961 May;30:785-806
6. Chitadze N, Kuchuloria T, Clark DV, Tsertsvadze E, Chokheli M, Tsertsvadze N, Trapaidze N, Lane A, Bakanidze L, Tsanava S, Hepburn MJ, Imnadze P. Water-borne outbreak of oropharyngeal and glandular tularemia in Georgia: investigation and follow-up. Infection. 2009 Dec;37(6):514-21
7. Helvacı S, et al. (2000). Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. European Journal of Epidemiology, 16:271-276.
8. Christova I, et al. (2004). Tularemia outbreak in Bulgaria. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 36:785-789.
9. Olsufiev NG (1977). Results and perspectives of the study of natural foci of tularemia in USSR. Meditsinskaia parazitologiya i parazitarnye bolezni, 46:273-282.
10. Eliasson H et al. (2002). The 2000 tularemia outbreak: a case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. Emerging Infectious Diseases, 8:956-960.
11. Tärnvik A, Priebe HS, Grunow R (2004). Tularemia in Europe: An epidemiological overview. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 36:350-355.
12. De Carvalho I, et al. (2007). Francisella tularensis, Portugal. Emerging Infectious Diseases, 13:666-667.
13. Pérez-Castrillón JL et al. (2001). Tularemia epidemic in Northwestern Spain: Clinical Description and therapeutic response. Clinical Infectious Diseases, 33:573-576.
14. Reintjes R et al. (2002). Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. Emerging Infectious Diseases, 8:69-73.
15. Hayes E et al. (2002). Tularemia-US, 1990-2000. Morbidity and Mortality Weekly Report, 51: 181-184.
16. Farlow J, et al. (2005). Francisella tularensis in the United States. Emerging Infectious Diseases, 11:1835-41.
17. Staples JE, et al. (2006). Epidemiologic and molecular analysis of human tularemia, United States, 1964-2004. Emerging Infectious Diseases, 12:1113-8

18. Kugeler KJ et al. (2009). Molecular Epidemiology of *Francisella tularensis* in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 48:863-70.
19. Hollis DG et al. (1989). *Francisella philomiragia* comb. Nov. (formerly *Yersinia philomiragia*) and *Francisella tularensis* biogroup *novicida* (formerly *Francisella novicida*) associated with human disease. *Journal of Clinical Microbiology*, 27:1601–1608.
20. Gurycová D. (1998). First isolation of *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* in Europe. *European Journal of Epidemiology*, 14:797-802.
21. Whipp MJ et al. (2003). Characterization of a *novicida*-like subspecies of *Francisella tularensis* isolated in Australia. *Journal of Medical Microbiology*, 52:839–842.
22. Kugeler KJ et al. (2009). Molecular Epidemiology of *Francisella tularensis* in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 48:863-70.
23. Sjøstedt A. (2007) Tularemia: History, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Annals New York Academy of Sciences*, 1105: 1-29.
24. Jellison, WL (1974). Tularemia in North America, 1930-1974. University of Montana, Missoula, MT. (Note: did not read original but was referenced by everyone and their brother.)
25. Reintjes R et al. (2002). Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. *Emerging Infectious Diseases*, 8:69–73.
26. Khan AS, Morse S, Lillibridge S (2000). Public health preparedness for biological terrorism in the USA. *Lancet*, 356:1179–82.
27. Eliasson H et al. (2002). The 2000 tularemia outbreak: a case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. *Emerging Infectious Diseases*, 8:956–960.
28. Feldman KA et al. (2001). An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *New England Journal of Medicine*, 345:1601–1606.
29. Sjøstedt A. (2007) Tularemia: History, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Annals New York Academy of Sciences*, 1105: 1-29.
30. Eliasson H et al. (2002). The 2000 tularemia outbreak: a case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. *Emerging Infectious Diseases*, 8:956–960.
31. Jenzora A, et al. (2008). Seroprevalence study of *Francisella tularensis* among hunters in Germany. *Federation of European Microbiological Societies (FEMS) Immunology and Medical Microbiology*, 53:183-9.
32. Shapiro DS, Schwartz DR. (2002). Exposure of laboratory workers to *F. tularensis* despite a bioterrorism procedure. *Journal of Clinical Microbiology*, 40:2278-81.
33. Rotz LD, Khan AS, Lillibridge SR, Ostroff SM, Hughes JM. Public health assessment of potential biological terrorism agents. *Emerg Infect Dis*. 2002 Feb;8(2):225-30.
34. Velidjanashvili I: Tularemia in the highlands of Meskhet-Javakheti, Stavropol Scientific Research Anti-Plague Institute of Caucasus and Southern Caucasus, Stavropol, Russia and Anti- Plague station of the Republic of Georgia, 1992, dissertation thesis in published in Russian
35. Sakvarelidze LA, Nersesov VA, Sikharulidze MI, et al. Detection of the tularemia zoonosis in the territory of the Kartlian Plain. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1983; 6: 109–112
36. Chitadze N, Kuchuloria T, Clark DV, Tsertsvadze E, Chokheli M, Tsertsvadze N, Trapaidze N, Lane A, Bakanidze L, Tsanova S, Hepburn MJ, Imnadze P. Water-borne outbreak of oropharyngeal and glandular tularemia in Georgia: investigation and follow-up. *Infection*. 2009 Dec;37(6):514-21
37. NCDC report on tularemia 2009 <http://www.ncdc.ge/GEO/Publications/Reports/koniunkturebi/gansakuTrebiT%20saSiSii.pdf>
38. WHO Guidelines on Tularemia 2007 http://www.who.int/csr/resources/publications/deliberate/WHO_CDS_EPR_2007_7/en/index.html
39. WHO Guidelines on Tularemia 2007 http://www.who.int/csr/resources/publications/biosafety/WHO_CDS_EPR_2007_2/en/index.html
40. Peterson JM et al., 2004, Methods for the enhanced recovery of *F. tularensis* cultures. *Applied and Environmental Microbiology*, 70:3733-3735
41. <http://www.bt.cdc.gov/agent/tularemia/>

42. Sandstrom G et al., 1992. Characterization and classification of strains of *F. tularensis* isolated in the central Asian focus of the Soviet Union and in Japan. *Journal of Clinical Microbiology*, 30:172-175
43. Peterson JM et al., 2004. Laboratory analysis of tularemia in wild trapped, commercially distributed prairie dogs, Texas; 2002. *Emerging Infectious Diseases*, 10:419-425
44. Koskela P, Salminen A, 1985. Humoral immunity against against *F. tularensis* after natural infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 22:973-979
45. Brown SL et al., 1980. Evaluation of safranin-O-stained antigen microagglutination test for *F. tularensis* antibodies. *Journal of Clinical Microbiology*, 11:146-148
46. Chitadze N, Kuchuloria T, Clark DV, Tsertsvadze E, Chokheli M, Tsertsvadze N, Trapaidze N, Lane A, Bakanidze L, Tsanova S, Hepburn MJ, Imnadze P. Water-borne outbreak of oropharyngeal and glandular tularemia in Georgia: investigation and follow-up. *Infection*. 2009 Dec;37(6):514-21
47. 47 Clinical and Laboratory Standards Institute. 2006. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth informational supplement. CLSI document M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
48. Adams M, Bacteriophages, 1961, Moscow. ,
49. Koliaditskaya L., Kuchina K, Shmurigina A. About Tularemia bacteriophage. *J. Medicine, Microbiology and Epidemiology*, 1958.
50. Grigor'ev A, Bondarev V., Darmov I, Borisevich I, Kuznetsov C, Mironin A., Zolotarev A., Letarov A., Kulikov E., Manikin A. Isolation and features of bacteriophage GAL specific to Tularemia. Data from International Scientific Conference "Microorganisms and Biosphere", 2007., Moscow.,
51. Kugeler KJ, Gurfield N, Creek JG, Mahoney KS, Versage JL, Petersen JM. Discrimination between *Francisella tularensis* and *Francisella*-like endosymbionts when screening ticks by PCR. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71:7594–7596
52. Chanturia G., D. N Birdsell, M. Kekelidze, E. Zhgenti, G. Babuadze, N. Tsertsvadze, S. Tsanova, P. Imnadze, S. M Beckstrom-Sternberg, J. S Beckstrom-Sternberg, M. D Champion, S. Sinari, M. Gyuranecz, J. Farlow, A. H Pettus, E. L Kaufman, J. D Busch, T. Pearson, J. T Foster, A. J Vogler, D. M Wagner and P. Keim, Phylogeography of *Francisella tularensis* subspecies holarctica from the country of Georgia, *BMC Microbiology* 2011, 11:139, doi:10.1186/1471-2180-11-139
53. Johansson A, Farlow J, Larsson P, Dukerich M, Chambers E, Byström M, Fox J, Chu M, Forsman M, Sjöstedt A, Keim P: Worldwide genetic relationships among *Francisella tularensis* isolates determined by multiple-locus variable-number tandem repeat analysis. *J Bacteriol* 2004, 186:5808-5818.
54. Klotz SA, Penn RL, Provenza JM. The unusual presentations of tularemia. Bacteremia, pneumonia, and rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1987;147:214.
55. List E.O., Berryman D.E., Bower B., Sackmann-Sala L., Gosney E., Ding J., Okada S., and Kopchic J.J. (2008) The Use of Proteomics to Study Infectious Diseases *Infectious Disorders - Drug Targets* 2008, 8, 31-45 31
56. Konecna K., Hernychova L., Reichelova M., , Lenco J., Klimentova J., Stulik, Macela A., Alefantis T., DelVecchio V.G. Comparative proteomic profiling of culture filtrate proteins of less and highly virulent *Francisella tularensis* strains *Proteomics* 2010, 10, 4501–451