

¹Ю.В. Перфильева^{ID}, ²Е.О. Остапчук^{ID},
³А.С. Низкородова^{ID}, ⁴Г.Н. Абуова^{ID},
⁵А.О. Бисенбай^{ID}, ⁶Ж.А. Бердыгулова^{ID},
⁷С. Куатбекова^{ID}, ⁸А.М. Дмитровский^{ID}

¹Ph.D, в.н.с. лаборатории диагностики и экспертизы, e-mail: ulya2005@mail.ru

²Ph.D, в.н.с. лаборатории молекулярной биологии, e-mail: katyostapchuk@gmail.com

³к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной биологии, e-mail: cool.niz@yandex.ru

⁴к.м.н., проф., заведующая кафедрой инфекционных болезней, Южно-Казахстанская Медицинская Академия, Казахстан, г. Шымкент, e-mail: dr.abuova@gmail.com

⁵н.с. отдела биобезопасности и биозащиты, e-mail: akerke.bissenbay@gmail.com

⁶н.с. лаборатории молекулярной биологии, e-mail: berdygulova@gmail.com

⁷м.н.с. лаборатории диагностики и экспертизы, e-mail: kuatbek9205@gmail.com

⁸д.м.н., проф., заведующий лабораторией диагностики и экспертизы, e-mail: am_dmitr@mail.ru

^{2,3,5,6,7,8}Филиал РГП на ПХВ «Национальный центр биотехнологии» КН МОН РК в г. Алматы, Казахстан, г. Алматы

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АНТИТЕЛ К *RICKETTSIA TYPHI* СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ЮЖНОГО РЕГИОНА КАЗАХСТАНА

Аннотация. *Rickettsia typhi* принадлежит к риккетсиям группы сыпного тифа и является возбудителем эндемического сыпного тифа. Заражение человека *R. typhi* может происходить через укусы крысиных блох, при употреблении пищи или воды, загрязненной грызунами, при вдыхании высохших фекалий крысиных блох, а также через клещей, паразитирующих на крысах. Случаи заболевания эндемическим сыпным тифом и серопозитивность к *R. typhi* регистрируются на территории соседних Китая и России, однако статистика заболеваемости эндемическим тифом в Казахстане до сих пор отсутствует. Целью настоящего исследования было оценить распространенность антител к *R. typhi* среди населения южного региона Казахстана. Нами была исследована выборка населения из 253 человек в возрасте от 1 до 71 года (142 женщины, 111 мужчин). Выявление сывороточных антител IgG против *R. typhi* проводили методом иммуноферментного анализа. Из исследованной популяции 34,4% имели антитела IgG к *R. typhi*. Высокий уровень серопозитивности был выявлен в Туркестанской области (91,8% в среднем по области) и селе Жыланды Алматинской области (31,9%). Серопревалентность была одинаковой у обоих полов. Серопозитивность не была достоверно ассоциирована с возрастом, однако положительные результаты не были обнаружены в возрастной группе детей до 14 лет. Полученные результаты подтверждают циркуляцию *R. typhi* в Туркестанской и Алматинской областях Казахстана, что в свою очередь указывает на необходимость дальнейшего изучения роли эндемического сыпного тифа в структуре лихорадок неясного генеза, выявляемых среди населения Южного региона Казахстана.

Ключевые слова: *Rickettsia typhi*, Южный регион Казахстана, иммуноглобулины класса G.

¹Y.V. Perfilyeva, ²Y.O. Ostapchuk, ³A.S. Nizkorodova, ⁴G.N. Abuova,
⁵A.O. Bissenbay, ⁶Z.A. Berdygulova, ⁷S. Kuatbekova, ⁸A.M. Dmitrovsky

¹Ph.D, leader researcher in laboratory of diagnostics and expertise, e-mail: ulya2005@mail.ru

²Ph.D, leader researcher in laboratory of molecular biology, e-mail: katyostapchuk@gmail.com

³Ph.D., leader researcher in laboratory of molecular biology, e-mail: cool.niz@yandex.ru

⁴Ph.D., professor, head of infectious diseases department, South Kazakhstan Medical Academy, Kazakhstan, Shymkent, e-mail: dr.abuova@gmail.com

⁵researcher in biosafety and biosecurity department, e-mail: akerke.bissenbay@gmail.com

⁶researcher in laboratory of molecular biology, e-mail: berdygulova@gmail.com

⁷junior reasearcher in laboratory of diagnostics and expertise, e-mail: kuatbek9205@gmail.com

⁸MD, professor, head of laboratory of diagnostics and expertise, e-mail: am_dmitr@mail.ru

^{1,2,3,5,6,7,8}Almaty Branch of National Center for Biotechnology, Kazakhstan, Almaty

Analysis of seroprevalence of antibodies to *Rickettsia typhi* in the population of the southern region of Kazakhstan

Abstract. *Rickettsia typhi* (*R. typhi*) belongs to the typhus group rickettsiae and causes endemic typhus. Human infection can occur alimentary (consumption of food contaminated with rat feces), through rat fleas (infected flea bites, inhalation of dried flea feces), as well as through ticks that parasitize on rats (infection occurs when a person is bitten by an infected tick). Cases of endemic typhus and seropositivity to *R. typhi* have been reported in the neighboring China and Russia, nevertheless little is known of the endemic typhus in Kazakhstan. The purpose of this study was to evaluate the prevalence of specific antibodies to *R. typhi* in the population of the southern region of Kazakhstan. A total of 253 individuals (142 women, 111 men) aged from 1 to 71 years were recruited into the study. Detection of serum IgG antibodies against *R. typhi* was performed by ELISA. IgG antibodies to *R. typhi* were detected in 34.4% of the analyzed population. High prevalence was detected in the Turkistan oblast (91.8% on average in the oblast) and in the village of Zhalandy, Almaty oblast (31.9% of all individuals). The seroprevalence was identical in both sexes. Seropositivity was not significantly associated with age, but positive results were not detected in the age group of children under 14 years. The obtained results confirm active circulation of *R. typhi* in the Turkistan and Almaty oblast of Kazakhstan, which in turn indicates an urgent need for further study of the role of endemic typhus in the structure of fever of unknown origin in the southern region of Kazakhstan.

Key words: *Rickettsia typhi*, Southern region of Kazakhstan, class G immunoglobulins.

¹Ю.В. Перфильева, ²Е.О. Остапчук, ³А.С. Низкородова, ⁴Г.Н. Абуова,
⁵А.О. Бисенбай, ⁶Ж.А. Бердыгулова, ⁷С. Куатбекова, ⁸А.М. Дмитриевский

¹Ph.D, ж.ғ.к. диагностика және сараптама зертханасы, e-mail: ulya2005@mail.ru

²Ph.D, ж.ғ.к., молекулалық биология зертханасы, e-mail: katyostapchuk@gmail.com

³Б.ғ.к., ж.ғ.к., молекулалық биология зертханасы, e-mail: cool.niz@yandex.ru

⁴Б.М.ғ.к., проф., жұкпалы аурулар кафедрасының меңгерушісі,

Оңтүстік Қазақстан медицина академиясы, Қазақстан, Шымкент қ., e-mail: dr.abuova@gmail.com

⁵Ғ.к. Биологиялық қауіпсіздік және биологиялық қорғау бөлімі, e-mail: akerke.bissenbay@gmail.com

⁶Ғ.к. молекулалық биология зертханасы, e-mail: berdygulova@gmail.com

⁷Қ.ғ.к. диагностика және сараптама зертханасы, e-mail: kuatbek9205@gmail.com

⁸М.ғ.к., проф., диагностика және сараптама зертханасының меңгерушісі, e-mail: am_dmitr@mail.ru

^{1,2,3,5,6,7,8}ҚР БҒМ ҒК «Ұлттық биотехнология орталығы» ШЖҚ РМК филиалы, Қазақстан, Алматы қ.

Қазақстанның оңтүстік аймағының халқы арасында *Rickettsia typhi* антиденелерінің таралуы

Аңдатпа. *Rickettsia typhi* бөртпе сүзегі тобының риккетсияларына жатады және эндемиялық бөртпе сүзегінің қоздырғышы болып табылады. *R. typhi* аурудың адамға жұғуы егеуқұйрықтардың тістеуі арқылы, кеміргіштермен ластанған тағамды немесе суды қолданғанда, егеуқұйрықтардың кеуіп қалған нәжістерін ауа арқылы жұтқанда, сондай-ақ егеуқұйрықтарда паразиттік кенелер арқылы болуы мүмкін. Эндемиялық тиф және *R. typhi* серопозитивтілік жағдайлары көршілес Қытай мен Ресейде тіркелген, бірақ Қазақстанда тиф ауруы туралы статистика әлі де жоқ. Осы зерттеудің мақсаты Қазақстанның оңтүстік аймағының халқы арасында *R. typhi* антиденелердің таралуын бағалау болды. Біз 1-ден 71 жасқа дейінгі 253 адамнан тұратын (142 әйел, 111 ер адам) халықтың іріктелуіне талдау жасадық. *R. typhi* қарсы IgG Сарысу антиденелерін анықтау иммуноферменттік талдау әдісімен жүргізілді. Зерттелген популяциядан 34,4% IgG *R. typhi* антиденелері болды. Серопозитивтіліктің жоғары деңгейі Түркістан облысында (облыс бойынша орташа 91,8%) және Алматы облысының Жыланды ауылында (31,9%) анықталды.

Серопреваленттілік екі жыныста да бірдей болды. Серопозитивтілік жас шамасына байланысты емес, бірақ оң нәтижелер 14 жасқа дейінгі балалардың жас тобында табылған жоқ. Алынған нәтижелер Қазақстанның Түркістан және Алматы облыстарындағы *R. typhi* циркуляциясын растайды, бұл өз кезегінде Қазақстанның оңтүстік аймағының тұрғындары арасында анықталатын белгісіз генездегі қызба құрылымындағы эндемиялық сүзектің ролін одан әрі зерттеу қажеттігін көрсетеді.

Түйін сөздер: *Rickettsia typhi*, Қазақстанның Оңтүстік аймағы, G класты иммуноглобулиндер.

Введение

Риккетсиозы представляют собой лихорадочные заболевания, вызванные облигатными внутриклеточными бактериями, принадлежащими к роду *Rickettsia*, семейства *Rickettsiaceae* [1]. Риккетсии тесно связаны с членистоногими, питающимися кровью, и подразделяются на две группы: группу сыпного тифа и группу пятнистых лихорадок [2]. Риккетсии группы пятнистых лихорадок ассоциированы с клещами, в то время как риккетсии группы сыпного тифа – с блохами и вшами [2]. *R. typhi* принадлежит к риккетсиям группы сыпного тифа и является возбудителем эндемического сыпного тифа (крысиный тиф, блошинный тиф). Основным зоонозным резервуаром *R. typhi* считаются крысы рода *Rattus*. Крысиная южная блоха (*Xenopsylla cheopis*) и кошачья блоха (*Ctenocephalides felis*) являются классическими векторами, передающими крысиный тиф людям [3]. Заражение человека может происходить через укусы крысиных блох, при употреблении пищи или воды, загрязненной грызунами, при вдыхании высохших фекалий крысиных блох, а также через клещей, паразитирующих на крысах. Заболеваемость эндемическим сыпным тифом носит спорадический характер, чаще регистрируется летом и ранней осенью, и, как правило, связана с присутствием крыс [4].

Эндотелиальные клетки являются первичными клетками-мишенями для *R. typhi*, что обуславливает ряд клинических симптомов, наблюдаемых при эндемическом тифе [5]. Наиболее распространенные признаки и симптомы крысиного тифа неспецифичны и включают лихорадку (98–100%), головную боль (75–77%) и озноб (66%), сыпь (54%–63%) [5]. Сыпь обычно менее выражена, чем при эпидемическом сыпном тифе, и часто может отсутствовать. У детей клинические симптомы несколько отличаются. Головная боль, недомогание, анорексия, озноб и сыпь регистрируются у половины заболевших детей, часто наблюдаются боль в животе, диарея

и боль в горле [6]. Поскольку клиническая симптоматика эндемического сыпного тифа не имеет строго патогномоничных черт, заболевание часто не диагностируется [7].

Согласно данным Tsioutis С. и соавт., проведенным систематический обзор 33 исследований, доступных в базе Pubmed MEDLINE, начиная с 1980 г. по 2017 г. и включивших 2074 пациента с эндемическим тифом, смертность от эндемического тифа составляет 0,33%, однако осложнения наблюдались у 26% больных [6]. Чаще всего сообщалось о поражениях дыхательной системы [6, 8], поражениях центральной нервной системы (ЦНС) [6, 9], поражениях почек [10–12] и офтальмологических осложнениях [6, 13]. Осложнения часто развиваются у пожилых пациентов [14] и пациентов с перенесенной трансплантацией [15]. Недавно проведенные экспериментальные исследования показали нейротропизм *R. typhi* [16], что предполагает, что эти бактерии следует принимать во внимание в случаях недифференцированных воспалительных заболеваний ЦНС.

Хотя эндемический сыпной тиф не считается тяжелым заболеванием, задержка соответствующей антибиотикотерапии является основным фактором плохого прогноза у пациентов. Учитывая, что Казахстан является частью мирового ареала *R. typhi* и тот факт, что лихорадочные состояния неизвестного генеза часто регистрируются среди населения Южного региона Казахстана [17], целью настоящего исследования было показать наличие и распространенность антител к *R. typhi* среди населения южного региона Казахстана.

Методы

Образцы сывороток были собраны у 253 жителей в Туркестанской и Алматинской областях с января по декабрь 2018 г. (Рисунок 1). Исследование проводилось согласно этическим принципам Хельсинской Декларации и было одобрено Этическим комитетом Национального Центра Биотехнологии, Нур-Султан. Перед

забором крови все исследуемые или их родители в случае несовершеннолетия исследуемого, предоставили письменное информированное согласие на исследование. Образцы сывороток до

исследования хранили в 2 аликвотах при температуре -20°C . Перед исследованием образцы сывороток размораживали и инактивировали при 60°C в течение 20 мин.



Рисунок 1 – Сайты забора крови у населения на антитела к *R. typhi*

Анализ сывороток на содержание антител IgG к *R. typhi* проводили с использованием коммерческого набора *R. typhi* IgG ELISA Kit (Fuller Laboratories, США), в котором используется видоспецифический белок rOmp B, выделенный из *R. typhi*, с чувствительностью и специфичностью $>99\%$ и 97% , соответственно. Анализ проводили согласно инструкции фирмы-производителя. Для этого, образцы исследуемой сыворотки раз-

бавляли в 100 раз в растворителе, вносили по 100 мкл/лунка. разведенных образцов и контролей (позитивный, негативный, Cutoff Calibrator) в плашку и инкубировали 60 мин при комнатной температуре. Лунки промывали 4 раза для удаления несвязавшихся антител с использованием автоматического промывателя планшетов BioTek (BioTek Instruments, США) и вносили по 100 мкл/лунка. IgG HRP Conjugate. Далее инку-

бировали 30 мин при комнатной температуре в темноте, отмывали 3 раза, вносили по 100 мкл ТМБ субстрата и инкубировали 10 мин в темноте. Реакцию останавливали добавлением 100 мкл стоп-раствора и анализировали при 450 нм на планшетном ИФА анализаторе BioTek (BioTek Instruments, США).

Дискриминацию положительных и отрицательных сывороток производили, рассчитывая отношение оптической плотности (ОП) в лунке с образцом пациента относительно ОП Cutoff Calibrator. Показатели выше 1,2 считались положительными, ниже 0,8 – отрицательными, от 0,8 до 1,2 – результат сомнительный.

Биостатистический анализ проводили с использованием программного обеспечения Epi-Info 7 (CDC). Для оценки статистической значимости выявленных ассоциаций использовали точный критерий Фишера. Результаты представлены как среднее ± стандартное отклонение. Значимость для всех анализов была определена на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Начиная с января 2018 г. по декабрь 2018 г., для исследования были собраны образцы сыворотки у 253 человек. Средний возраст исследуемых был 36,9 лет (диапазон 1-71 лет), из них 142 женщины (56,1%) и 111 мужчин (43,9%). Сбор образцов сыворотки проходил в больницах, поликлиниках, а также во время обхода местных жителей в городах и административных центрах Южного региона Казахстана (Таблица 1).

Из 253 проанализированных образцов 87 (34,4%) были позитивными по IgG к *R. typhi*, из них 15 образцов (17,2%) имели очень высокий титр антител (показатель ОП образца превышает ОП Cutoff Calibrator более чем в 4 раза), 44 образца (50,6%) имели высокий титр антител (показатель ОП образца превышает ОП Cutoff Calibrator в 2-4 раза) и 28 образцов (32,2%) имели низкий титр антител (показатель ОП образца превышает ОП Cutoff Calibrator в 1,2-2 раза). Наибольший процент серопозитивных образцов был обнаружен в Туркестанской области и в поселке Жыланды Алматинской области (Таблица 1).

Серопревалентность была одинаковой у обоих полов (Таблица 2). Средний возраст серопозитивного населения составил $37,3 \pm 14,7$, в то время как средний возраст серонегативных доноров составил $35,9 \pm 16,2$. Проведенный логистический регрессионный анализ не выявил статистически значимых достоверных разли-

чий в ассоциации серопозитивности с возрастом (данные не показаны). При стратификации по возрастным группам, серопозитивность также не была достоверно ассоциирована с возрастом, однако положительные результаты не были обнаружены в возрастной группе детей до 14 лет (Таблица 2). Интересно, что проживание в сельской местности не было ассоциировано с серопозитивностью к *R. typhi* (Таблица 2).

Случаи заболевания эндемическим сыпным тифом и серопозитивность к *R. typhi* регистрируются на территории соседних Китая и России [18, 19], однако статистика заболеваемости крысиным сыпным тифом в Казахстане в настоящее время отсутствует. Результаты проведенного нами исследования предполагают, что Южный регион Казахстана, в частности Туркестанская и Алматинская области являются ареалом активной циркуляции *R. typhi*. Так, одна третья часть выборки населения исследуемых областей Южного региона Казахстана имели антитела IgG к *R. typhi*.

Выявление сывороточных антител IgG к *R. typhi* проводили методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческой тест-системы *Rickettsia typhi* IgG ELISA Kit (Fuller Laboratories, США). Следует отметить, что, несмотря на высокую специфичность (97%) данной тест-системы, производители отмечают вероятность кросс-реактивности с *Rickettsia prowazekii* в случаях высоких титров сывороточных IgG антител. Таким образом, мы не можем исключать возможность того, что высокая серопозитивность, по крайней мере, у людей старше 65 лет не могла быть связана с перенесенным эндемическим сыпным тифом.

Результаты проведенного анализа показали, что Туркестанская область, где процент сероположительных образцов в среднем достигал 91,8%, может рассматриваться как эндемичная по *R. typhi* территория. Значительно более низкий процент серопозитивных образцов (в среднем 16,1% по области) был выявлен у жителей Алматинской области. По Алматинской области из 6 исследуемых районов наиболее высокий уровень сероположительных результатов был показан в поселке Жыланды. Такие различия могут быть связаны с климатом в районе исследования, способствующим распространению крыс и других грызунов-переносчиков заболевания. Кроме того, ранее проведенные исследования показали, что распространение эндемического сыпного тифа, как правило, связано с плохими санитарно-гигиеническими условиями жизни [20].

Таблица 1 – Распространенность антител к *Rickettsia typhi* среди населения южного региона Казахстана

Область Южного региона Казахстана	Город/административный центр	Кол-во обследуемых образцов сыворотки	Кол-во позитивных на IgG <i>R. typhi</i> образцов (%)	Кол-во негативных на IgG <i>R. typhi</i> образцов (%)	Кол-во сомнительных на IgG <i>R. typhi</i> образцов (%)
Туркестанская область	Чулаккурбан	15	14 (93,3%)	-	1 (6,7%)
	Таукент	15	15 (100%)	-	-
	Жетисай	16	13 (81,3%)	2(12,5%)	1 (6,2%)
	Туркестан	15	14 (93,3%)	-	1 (6,7%)
	Всего по области	61	56 (91,8%)	2 (3,3%)	3 (4,9%)
Алматинская область	Есик	11	2 (18,2%)	9 (81,8%)	-
	Талгар	2	0	1 (50%)	1 (50%)
	Алматы	56	4 (7,1%)	50 (89,3%)	2 (3,6%)
	Кокжар	5	0	4 (80%)	1 (20%)
	Жыланды	69	22 (31,9%)	32 (46,4%)	15 (21,7%)
	Лепсинск	49	3 (6,1%)	46 (93,9%)	-
	Всего по области	192	31 (16,1%)	142 (74,0%)	19 (9,9%)
Всего по региону		253	87 (34,4%)	144 (56,9%)	22 (8,7%)

Таблица 2 – Демографические данные исследуемых лиц на *R. typhi* южного региона Казахстана

	Кол-во обследуемых образцов сыворотки (%)	Кол-во позитивных на IgG <i>R. typhi</i> образцов (%)	Кол-во негативных на IgG <i>R. typhi</i> образцов	Кол-во сомнительных на IgG <i>R. typhi</i> образцов (%)	OR (95% CI)
Пол:					
муж.	111 (43,9%)	32 (28,8%)	68	11	1
жен.	142 (56,1%)	55 (38,7%)	76	11	1,5 (0,9; 2,6)
Возрастная группа:					
до 14 лет	11 (4,3%)	-	10	1	-
15-24	53 (20,9%)	18 (33,9%)	32	3	1
25-34	60 (23,7%)	25 (43,8%)	32	3	1,4 (0,6; 3,0)
35-44	47 (18,6%)	18 (42,8%)	24	5	1,3 (0,6; 3,1)
45-54	36 (14,2%)	11 (33,3%)	22	3	1,1 (0,4; 2,8)
55-64	31 (12,3%)	8 (30,03%)	18	5	1,3 (0,5; 3,5)
старше 65	13 (5,1%)	6 (50,0%)	6	1	1,8 (0,5; 6,3)
данные не известны	2 (0,8%)	1	-	1	-
Проживание:					
город (Жетисай, Туркестан, Есик, Талгар, Алматы)	100 (39,5%)	33 (33,0%)	62	5	1
село (Чулаккурбан, Таукент, Кокжар, Жыланды, Лепсинск)	153 (60,5%)	54 (35,3%)	82	17	1,2 (0,7; 2,1)

Примечание: OR – соотношение шансов (odds ratio), 95% CI – доверительный интервал (confidence interval).

Поскольку данное исследование не выявило каких-либо существенных различий между городскими и сельскими жителями, мы можем предполагать, что обе популяции одинаково подвержены факторам риска. Тем не менее, следует отметить, что в таких городах как Талгар, Есик, Жетисай значительно развито частное хозяйство, что увеличивает риск контакта с грызунами и домашними животными.

Также мы показали, что и женщины, и мужчины в равной степени подвержены факторам риска заражения *R. typhi*. Результаты согласуются с исследованиями, проведенными ранее в других странах [21-25]. Возраст также не был ассоциирован с серопозитивностью, что свидетельствует о том, что с течением времени и накоплением экспозиции антитела не могут накапливаться на уровне популяции, а, следовательно, о нестойкости иммунитета к *R. typhi*. Интересно, что сероположительные образцы не были выявлены в возрастной группе детей до 14 лет. Такие результаты могут быть следствием малого размера выборки данной возрастной группы (11 человек, 4,3% от всей выборки), либо свидетельствовать о том, что дети до 14 лет не подвергаются риску заражению *R. typhi*, возможно вследствие того, что они не участвуют в трудовой деятельности, являющейся фактором риска заражения [22, 26].

Наше исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, точно нельзя сказать, имелось ли в прошлом заболевание у сероположительных по IgG антителам к *R. typhi* субъектам, у всех в анамнезе есть короткие лихорадочные заболевания, но мы не можем точно сказать, что это был эндемический сыпной тиф. Во-вторых, поскольку у каждого исследуемого забиралась только 1 проба сыворотки, мы не можем оценить было ли у них нарастание титра антител.

Заключение

Таким образом, наше исследование показало очень высокую распространенность серопозитивности (по IgG) к *R. typhi* в Южном регионе Казахстана. Следовательно, существует острая необходимость в дальнейших проспективных исследованиях для изучения роли риккетсий группы сыпного тифа как потенциальной причины лихорадок неясного генеза в регионе.

Работа выполнена в рамках гранта AP05134146 "Изучение видов и генотипов риккетсий, циркулирующих в природных очагах южного региона Казахстана" Комитета Науки Министерства образования и науки Республики Казахстан.

Литература

- 1 Merhej, V., Angelakis, E., Socolovschi, C., Raoult, D. "Genotyping, evolution and epidemiological findings of Rickettsia species." J. Infect. Genet. Evol. 25, (2004): 122-137.
- 2 Renvoisé, A., Raoult, D. "L'actualité des rickettsioses." J. Med. Mal. Infect. 39, (2009): 71-81.
- 3 Azad, A.F., Radulovic, S., Higgins, J.A., Noden, B.H., Troyer, J.M. "Flea-borne rickettsioses: ecologic considerations." J. Emerg. Infect. Dis. 3, (1997): 319-327.
- 4 Civen, R., Ngo, V. "Murine typhus: an unrecognized suburban vectorborne disease." J. Clin. Infect. Dis. 46, (2008): 913-918.
- 5 Hackstadt, T. "The biology of rickettsiae." J. Infect. Agents Dis. 5, no. 3 (1996): 127-143.
- 6 Tsioutis, C., Zafeiri, M., Avramopoulos, A., Prousalis, E., Miligkos, M., Karageorgos, S.A. "Clinical and laboratory characteristics, epidemiology, and outcomes of murine typhus: A systematic review." J. Acta. Trop. 166, (2017): 16-24.
- 7 Ericsson, C.D., Jensenius, M., Fournier, P.E., Raoult, D. "Rickettsioses and the international traveler." J. Clin. Infect. Dis. 39, no. 10 (2004): 1493-1499.
- 8 Sakamoto, N., Nakamura-Uchiyama, F., Kobayashi, K.I., Takasaki, T., Ogasawara, Y., Ando, S., Iwabuchi, S., Ohnishi, K. "Severe murine typhus with shock and acute respiratory failure in a Japanese traveler after returning from Thailand." J. Travel Med. 20, (2013): 50-53.
- 9 Rauch, J., Muntau, B., Eggert, P., Tappe, D. "Rickettsia typhi as cause of fatal encephalitic typhus in hospitalized patients, Hamburg, Germany, 1940-1944." J. Emerg. Infect. Dis. 24, no. 11 (2018): 1982-1987.
- 10 Adjemian, J., Parks, S., McElroy, K., Campbell, J., Eremeeva, M.E., Nicholson, W.L., McQuiston, J., Taylor, J. "Murine typhus in Austin, Texas, USA, 2008." J. Emerg. Infect. Dis. 16, (2010): 412-417.
- 11 Anyfantakis, D., Doukakis, S., Papadakis, M., Triantafyllidou, D., Bambili, K., Polimili, G., Kastanakis, S. "Liver function test abnormalities in murine typhus in Greece: a retrospective study of 165 cases." J. Infez. Med. 21, (2013): 207-210.
- 12 Gikas, A., Doukakis, S., Padiaditis, J., Kastanakis, S., Manios, A., Tselentis, Y. "Comparison of the effectiveness of five different antibiotic regimens on infection with Rickettsia typhi: therapeutic data from 87 cases." Am. J. Trop. Med. Hyg. 70, (2004): 576-579.
- 13 Khairallah, M., Ben, Y.S., Toumi, A., Jelliti, B., Loussaief, C., Romdhane, F.B., Messaoud, R., Chakroun, M. "Ocular manifestations associated with murine typhus." Br. J. Ophthalmol. 93, (2009): 938-942.

- 14 Tsioutis, C., Chaliotis, G., Kokkini, S., Doukakis, S., Tselentis, Y., Psaroulaki, A., Gikas, A. "Murine typhus in elderly patients: a prospective study of 49 patients." *Scand. J. Infect. Dis.* 46, (2014): 779–782.
- 15 Phatharodom, P., Limsrichamrern, S., Kaewwinut, J., Chayakulkeeree, M. "Murine typhus in a liver transplant recipient: report of a first case." *J. Transpl. Infect. Dis.* 17, no. 4 (2015): 574–578.
- 16 Osterloh, A., Papp, S., Moderzynski, K., Kuehl, S., Richardt, U., Fleischer, B. "Persisting *Rickettsia typhi* causes fatal central nervous system inflammation." *J. Infect. Immun.* 84, no. 5 (2016): 1615–1632.
- 17 Sansyzbayev, Y., Nurmakhanov, T., Berdibekov, A., Vilkova, A., Yeskhodzhayev, O., St. John, H.K., Jing, J., Farris, C.M., Richards, A.L. "Survey for *Rickettsia* within fleas of Grey Gerbils, Almaty oblast, Kazakhstan." *J. Vector Borne Zoonotic Dis.* 17, no. 3 (2017): 172–178.
- 18 Zhang, L., Shan, A., Mathew, B. "Rickettsial seroepidemiology among farm workers, Tianjin, People's Republic of China." *J. Emerg. Infect. Dis.* 14, no. 6 (2008): 938–940.
- 19 Tarasevich, I.V., Mediannikov, O.Y. "Rickettsial diseases in Russia." *Ann. N Y Acad. Sci.* 1078, (2006): 48–59.
- 20 Peniche, L.G., Dzul-Rosado, K.R., Zavala, Velázquez, J.E., Zavala-Castro, J. "Murine Typhus: Clinical and epidemiological aspects." *J. Colomb. Med. (Cali)*. 43, no. 2 (2012): 175–180.
- 21 Dill, T., Dobler, G., Saathoff, E. "High seroprevalence for typhus group rickettsiae, southwestern Tanzania." *J. Emerg. Infect. Dis.* 19, no. 2 (2013): 317–320.
- 22 Mane, A., Kamble, S., Singh, M.K., Ratnaparakhi, M., Nirmalkar, A., Gangakhedkar, R. "Seroprevalence of spotted fever group and typhus group rickettsiae in individuals with acute febrile illness from Gorakhpur, India." *Int. J. Infect. Dis.* 79, (2019): 195–198.
- 23 Ruiz-Beltrán, R., Herrero-Herrero, J.I., Martín-Sánchez, A.M., Martín-González, J.A. "Prevalence of antibodies to *Rickettsia conorii*, *Coxiella burnetii* and *Rickettsia typhi* in Salamanca province (Spain): serosurvey in the human population." *Eur. J. Epidemiol.* 6, (1990): 293–299.
- 24 Bolanos-Rivero, M., Santana-Rodriguez, E., Angel-Moreno, A., Hernández-Cabrera, M., Limiñana-Canal, J.M., Carranza-Rodriguez, C., Martín-Sánchez, A.M., Pérez-Arellano, J.L. "Seroprevalence of *Rickettsia typhi* and *Rickettsia conorii* infections in the Canary Islands (Spain)." *Int. J. Infect. Dis.* 15, no. 7 (2011): e481–5.
- 25 Botros, B.A., Soliman, A.K., Darwish, M., el Said, S., Morrill, J.C., Ksiazek, T.G. "Seroprevalence of murine typhus and fièvre boutonneuse in certain human populations in Egypt." *J. Trop. Med. Hyg.* 92, no. 6 (1989): 373–378.
- 26 Aung, A.K., Spelman, D.W., Murray, R.J., Graves, S. "Rickettsial infections in Southeast Asia: implications for local populace and febrile returned travelers." *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 91, no. 3 (2014): 451–460.