

Учредитель

Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора)

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77-71110 от 22 сентября 2017 г. (печатное издание)

Адрес учредителя и редакции (издателя):

117105, Москва, Варшавское шоссе, д. 19А
ФБУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора
Редакция ЗНиСО
Тел.: (495) 633-1817 доб. 240
факс: (495) 954-0310
E-mail: zniso@fcgie.ru
http://zniso.fcgie.ru/

Научно-практический журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК, включен в научные электронные библиотеки «КиберЛенинка» и «eLIBRARY.RU», базы данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science, международную базу данных Ulrich's Periodicals Directory, полные тексты научных публикаций журнала индексируются в поисковой системе Академия Google (Google Scholar)

Журнал распространяется по подписке Подписной индекс по каталогу агентства «Урал-Пресс» – 40682 По вопросам размещения рекламы в номере обращаться: zniso@fcgie.ru

Подписано в печать 30.04.2021 г.
Формат издания 60х90/8 Печ. л. 12,0
Плановый тираж 1000 экз.
Цена 470 руб.



ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ КОМИССИЯ
(ВАК)

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА

eLIBRARY.RU

РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС
НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ
Science Index

RUSSIAN SCIENCE
CITATION INDEX (RSCI)
на платформе
WEB OF SCIENCE™



Crossref



ЗДОРОВЬЕ НАСЕЛЕНИЯ И СРЕДА ОБИТАНИЯ

Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya

№4 (337), 2021

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «ЗНиСО»

Основан в 1993 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР **А.Ю. ПОПОВА**

РЕДАКЦИЯ

Заместители главного редактора
В.Ю. Ананьев, Г.М. Трухина
Ответственный секретарь
Н.А. Горбачева
Редактор Е.С. Нерсесова
Корректор Л.В. Иваночкина
Переводчик О.Н. Лежнина
Дизайн и верстка Е.В. Ломанова

РЕДКОЛЛЕГИЯ

В.Г. Акимкин
А.М. Большаков
Н.В. Зайцева
П.Ф. Кику
О.Ю. Милушкина
Н.В. Рудаков
О.Е. Троценко

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.А. Алешкин (Москва)	Н.А. Лебедева-Несевря (Пермь)
А.В. Алехнович (Москва)	А.В. Мельцер (Санкт-Петербург)
С.В. Балахонов (Иркутск)	Н.В. Полунина (Москва)
Н.А. Бокарева (Москва)	Л.В. Прокопенко (Москва)
Е.Л. Борщук (Оренбург)	И.К. Романович (Санкт-Петербург)
Н.И. Брико (Москва)	В.Ю. Семенов (Москва)
В.Б. Гурвич (Екатеринбург)	С.А. Судьин (Н. Новгород)
Т.К. Дзагурова (Москва)	А.В. Суров (Москва)
С.Н. Киселев (Хабаровск)	В.А. Тутельян (Москва)
О.В. Клепиков (Воронеж)	В.П. Чашин (Санкт-Петербург)
В.Т. Комов (п. Борок, Ярославская обл.)	А.Б. Швелев (Москва)
Э.И. Коренберг (Москва)	Д.А. Шпилев (Н. Новгород)
В.М. Корзун (Иркутск)	М.Ю. Щелканов (Владивосток)
Е.А. Кузьмина (Москва)	В.О. Щепин (Москва)
В.В. Кутырев (Саратов)	

ИНОСТРАННЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

М.К. Амрин (Казахстан)	А.М. Тсатсакис (Греция)
К. Баждарич (Хорватия)	С.И. Сычик (Беларусь)
М. А. оглы Казимов (Азербайджан)	Ю.О. Удланд (Норвегия)
И. Томассен (Норвегия)	Х. Ханн (Германия)

16+

ISSN 2219-5238 (Print)
ISSN 2619-0788 (Online)

Все права защищены. Перепечатка только с разрешения редакции. Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала ЗНиСО допускается только с письменного разрешения издателя – ФБУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора.

При использовании материалов ссылка на журнал ЗНиСО обязательна
Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

© ФБУЗ ФЦГиЭ Роспотребнадзора

Founder of the Journal

Federal Center for Hygiene and Epidemiology, Federal Budgetary Health Institution of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor)

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) Certificate of Mass Media Registration PI No. FS 77-71110 dated September 22, 2017

Address of the founder and editorial office (publisher):

19A Varshavskoe Shosse, Moscow, 117105, Russian Federation
Federal Center for Hygiene and Epidemiology
ZNISO Editorial Board
Phone: (495) 633-1817 Ext. 240
Fax: (495) 954-0310
E-mail: zniso@fcgie.ru
http://zniso.fcgie.ru/

This scientific and practical journal is included in the List of the Leading Peer-Reviewed Scientific Journals and Publications of the Higher Attestation Commission, CyberLeninka and eLIBRARY.RU scientific digital libraries, the database of the Russian Science Citation Index (RINC) and the Russian Science Citation Index (RSCI) on the Web of Science platform, and Ulrich's Periodicals Directory; full texts of scientific publications are indexed in the Google Scholar academic search engine.

This journal is distributed by subscription.

Subscription index in the "Ural-Press" Agency Catalog: 40682

For advertising in the journal, please write to zniso@fcgie.ru

Signed to print: 30.04.2021

Publication format: 60x90/8

Conditional printed sheets volume: 12,0

Planned circulation: 1000 copies

Price: 470 RUB



ВЫСШАЯ
АТТЕСТАЦИОННАЯ КОМИССИЯ
(ВАК)

НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА

eLIBRARY.RU

РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС
НАУЧНОГО ЦИТИРОВАНИЯ
Science Index

RUSSIAN SCIENCE
CITATION INDEX (RSCI)
НА ПЛАТФОРМЕ

WEB OF SCIENCE™

CYBERLENINKA

ULRICH'S
PERIODICALS DIRECTORY™

Crossref

Google
scholar



PUBLIC HEALTH AND LIFE ENVIRONMENT

Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya

No.4 (337), 2021

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

Established in 1993

EDITOR-IN-CHIEF **Anna Yu. Popova**

EDITORIAL GROUP

Deputy Editors-in-Chief
Vasilii Yu. Ananyev, Galina M. Trukhina
Executive Secretary
Nataliya A. Gorbacheva
Editor Evgenia S. Nersesova
Corrector Lyudmila V. Ivanochkina
Translator Olga N. Lezhnina
Design and layout Elena V. Lomanova

EDITORIAL BOARD

Vasilii G. Akimkin
Aleksey M. Bolshakov
Nina V. Zaitseva
Pavel F. Kiku
Olga Yu. Milushkina
Nikolai V. Rudakov
Olga E. Trotsenko

EDITORIAL COUNCIL

Vladimir A. Aleshkin (Moscow)
Aleksander V. Alekhovich (Moscow)
Sergey V. Balakhonov (Irkutsk)
Natalia A. Bokareva (Moscow)
Evgeniy L. Borshchuk (Orenburg)
Nikolay I. Briko (Moscow)
Vladimir B. Gurvich (Ekaterinburg)
Tamara K. Dzagurova (Moscow)
Sergey N. Kiselev (Khabarovsk)
Oleg V. Klepikov (Voronezh)
Viktor T. Komov (Borok, Yaroslavl Region)
Eduard I. Korenberg (Moscow)
Vladimir M. Korzun (Irkutsk)
Elena A. Kuz'mina (Moscow)
Vladimir V. Kuttyrev (Saratov)

Natalia A. Lebedeva-Nesevrya (Perm)
Aleksander V. Meltser (Saint Petersburg)
Natalia V. Polunina (Moscow)
Lyudmila V. Prokopenko (Moscow)
Ivan K. Romanovich (Saint Petersburg)
Vladimir Yu. Semenov (Moscow)
Sergey A. Sudyin (Nizhny Novgorod)
Aleksey V. Surov (Moscow)
Viktor A. Tutelyan (Moscow)
Valeriy P. Chashchin (Saint Petersburg)
Alexey B. Shevelev (Moscow)
Dmitriy A. Shpilev (Nizhny Novgorod)
Michail Yu. Shchelkanov (Vladivostok)
Vladimir O. Shchepin (Moscow)

FOREIGN EDITORIAL COUNCIL

Meiram Amrin (Kazakhstan)
Ksenia Bazdarich (Croatia)
Mirza Kazimov (Azerbaijan)
Yngvar Thomassen (Norway)

Aristidis Tsatsakis (Greece)
Sergey Sychik (Belarus)
Jon Øyvind Odland (Norway)
Helmut Hahn (Germany)

ISSN 2219-5238 (Print)
ISSN 2619-0788 (Online)

16+

All rights reserved. Reprint only with permission of the publisher. Reprinting and reproduction of materials and figures in print or electronic form is allowed only with the written permission from the Federal Center for Hygiene and Epidemiology. A reference to the journal is required when quoting.
Editorial opinion may not coincide with the opinion of the authors.

© FBHI Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor

СОДЕРЖАНИЕ

Ефимов Е.И., Григорьева Г.И., Бруснигина Н.Ф., Черневская О.М., Королева В.В., Снегирева М.С. К 100-летию академика И.Н. Блохиной	4
Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В., Гелашвили Д.Б., Зазнобина Н.И., Жирнов В.А., Молодцова С.Б. Видовой состав микробиоты автобусов внутригородских маршрутов	10
Беляева Е.В., Ермолина Г.Б., Борискина Е.В., Шкуркина И.С., Кропотов В.С. Исследование циркуляции <i>S. epidermidis</i> и <i>S. haemolyticus</i> в детском стационаре ...	18
Ванькова О.Е., Бруснигина Н.Ф. Молекулярная и филогенетическая характеристика изолятов цитомегаловируса, выделенных у детей Нижнего Новгорода	25
Вьюшков М.В., Зайцева Н.Н., Ефимов Е.И., Китаева Л.С., Побединский Г.Г., Сарсков С.А. Геоинформационные технологии в эпидемиологии – актуальное научное направление деятельности ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной	31
Голицына Л.Н., Зверев В.В., Пономарева Н.В., Романенкова Н.И., Нгуен Т.Т.Т., Канаева О.И., Селиванова С.Г., Леонов А.В., Розаева Н.Р., Кашников А.Ю., Бичурина М.А., Новикова Н.А. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг циркуляции вируса Коксаки А10	43
Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В. Антибиотикорезистентность как фактор вирулентности условно-патогенных микроорганизмов	50
Кузоватова Е.Е., Зайцева Н.Н. Анализ уровня компетенции обучающихся общеобразовательных организаций Нижегородской области в области профилактики распространения ВИЧ-инфекции	57
Неумоина М.В., Шмакова Т.В., Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Шутова И.В., Денисенко Т.Л., Трошина Т.А. Влияние полиморфизма CYP2C19 на метаболизм и эффективность использования ингибиторов протонной помпы (Обзор клинико-лабораторных исследований)	66
Новиков В.В., Кравченко Г.А., Собчак Д.М., Новиков Д.В., Шумилова С.В. Роль растворимых молекул CD25, CD38, CD95 в формировании иммуносупрессии при цитомегаловирусной инфекции	74
Попкова М.И., Уткин О.В. Особенности эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза в Нижегородской области в современный период	79
Талаев В.Ю., Светлова М.В., Заиченко И.Е., Бабайкина О.Н., Воронина Е.В. Методы исследования дендритных клеток человека, применимые для оценки действия вакцин	87
К 70-летию со дня рождения Евгения Игоревича Ефимова	95

CONTENTS

Efimov E.I., Grigorieva G.I., Brusnigina N.F., Chernetskaya O.M., Koroleva V.V., Snegireva M.S. On the centenary of the birth of Academician I.N. Blokhina	4
Belova I.V., Tochilina A.G., Solovyeva I.V., Gelashvili D.B., Zaznobina N.I., Zhirnov V.A., Molodtsova S.B. Species composition of microbiota in city buses	10
Belyaeva E.V., Ermolina G.B., Boriskina E.V., Shkurkina I.S., Kropotov V.S. The study of persistence of <i>S. epidermidis</i> and <i>S. haemolyticus</i> in a children's hospital	18
Vankova O.E., Brusnigina N.F. Molecular and phylogenetic characteristics of cytomegaloviruses isolated from children in Nizhny Novgorod	25
Vyushkov M.V., Zaitseva N.N., Efimov E.I., Kitaeva L.S., Pobedinsky G.G., Sarskov S.A. Geographic information technologies in epidemiology – An up-to-date research direction of Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology	31
Golitsyna L.N., Zverev V.V., Ponomareva N.V., Romanenkova N.I., Nguyen T.T.T., Kanaeva O.I., Selivanova S.G., Leonov A.V., Rozaeva N.R., Kashnikov A.Yu., Bichurina M.A., Novikova N.A. Molecular epidemiological monitoring of circulation of Coxsackievirus A10	43
Gordinskaya N.A., Boriskina E.V., Kryazhev D.V. Antibiotic resistance as a virulence factor of opportunistic microorganisms	50
Kuzovatova E.E., Zaitseva N.N. Analysis of the competence in prevention of the spread of HIV infection among high school students of the Nizhny Novgorod Region	57
Neumoina M.V., Shmakova T.V., Perfilova K.M., Neumoina N.V., Shutova I.V., Denisenko T.L., Troshina T.A. Effects of CYP2C19 polymorphism on metabolism and effectiveness of proton pump inhibitors: A review of clinical and laboratory studies	66
Novikov V.V., Kravchenko G.A., Sobchak D.M., Novikov D.V., Shumilova S.V. The role of soluble molecules CD25, CD38, CD95 in the development of immunosuppression in cytomegalovirus infection	74
Popkova M.I., Utkin O.V. Features of the current epidemic process of infectious mononucleosis in the Nizhny Novgorod Region	79
Talayev V.Yu., Svetlova M.V., Zaichenko I.Y., Babaykina O.N., Voronina E.V. Methods of studying human dendritic cells applicable to assessing vaccine efficacy	87
A tribute to Yevgeny I. Efimov on the occasion of his 70th birthday	95

© Ефимов Е.И., Григорьева Г.И., Бруснигина Н.Ф., Черневская О.М., Королева В.В., Снегирева М.С., 2021
УДК 616.9:614.4.002

К 100-летию академика И.Н. Блохиной

Е.И. Ефимов, Г.И. Григорьева, Н.Ф. Бруснигина,
О.М. Черневская, В.В. Королева, М.С. Снегирева

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора,
ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

Резюме: Введение. 21 апреля 2021 года исполняется 100 лет со дня рождения Ирины Николаевны Блохиной – ученого с мировым именем, академика РАМН, доктора медицинских наук, профессора, лауреата Государственной премии СССР, Почетного гражданина города Нижнего Новгорода. В течение 44 лет И.Н. Блохина возглавляла Нижегородский (Горьковский) научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии. Целью данной статьи является отражение и анализ исторической роли личности в развитии и становлении новых научных направлений, достижениях научных результатов, в воспитании молодых поколений ученых на примере жизненного пути Ирины Николаевны Блохиной, с именем которой связан наиболее плодотворный период развития института. Материалы и методы. При подготовке статьи проанализированы обширные архивные материалы, научные публикации, публикации в СМИ, воспоминания современников. Результаты. Показано, как широта научного кругозора И.Н. Блохиной, глубокая и всесторонняя эрудиция, стремление к познанию нового позволяли ей видеть и эффективно решать наиболее актуальные проблемы как фундаментальной науки, так и практического здравоохранения. И.Н. Блохина всю свою жизнь посвятила медицинской науке, развивая приоритетные направления в области биохимии, микробиологии, иммунологии, биотехнологии, молекулярной биологии. Выводы. Статья позволяет на примере личности академика Ирины Николаевны Блохиной понять, как целеустремленность, творческое отношение к порученному делу, высокая степень ответственности дают возможность человеку достигнуть в науке и в жизни в целом высоких результатов. Приведенные материалы могут быть особенно полезны в деле воспитания молодого поколения ученых.

Ключевые слова: И.Н. Блохина, биохимия, микробиология, иммунология, биотехнология, молекулярная биология.

Для цитирования: Ефимов Е.И., Григорьева Г.И., Бруснигина Н.Ф., Черневская О.М., Королева В.В., Снегирева М.С. К 100-летию академика И.Н. Блохиной // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4 (337). С. 4–9. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-4-9>

Сведения об авторах:

Ефимов Евгений Игоревич – д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, советник директора; e-mail: micro@nniim.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1447-1105>.

Григорьева Галина Ивановна – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник – заведующая отделом научно-го планирования и информационно-аналитической работы; e-mail: grigmicro@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4659-9592>.

Бруснигина Нина Федоровна – к.м.н., доцент, зав. лабораторией метагеномики и молекулярной индикации патогенов; e-mail: mazepavn@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4582-5623>.

Черневская Ольга Михайловна – к.б.н., вед. науч. сотр. лаборатории метагеномики и молекулярной индикации патогенов; e-mail: mazepavn@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7523-7035>.

✉ **Королева Вера Викторовна** – науч. сотр. отдела научного планирования и информационно-аналитической работы; e-mail: verkorol@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3559-434X>.

Снегирева Мария Сергеевна – к.б.н., ученый секретарь института, вед. науч. сотр. отдела научного планирования и информационно-аналитической работы; e-mail: sci.secr@nniim.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7589-1694>.

On the Centenary of the Birth of Academician I.N. Blokhina

E.I. Efimov, G.I. Grigorieva, N.F. Brusnigina, O.M. Chernevskaya, V.V. Koroleva, M.S. Snegireva

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

Summary. Background: April 21, 2021 marks the centenary of the birth of Irina N. Blokhina – a world-famous scientist, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Laureate of the USSR State Prize, and Honorary Citizen of the city of Nizhny Novgorod. For 44 years, Dr. Blokhina headed the Nizhny Novgorod (Gorky) Research Institute of Epidemiology and Microbiology. The objective of this paper is to reflect and analyze the historical role of the personality in the development of new research areas, achievement of outstanding scientific results, and education of younger generations of scientists on the example of the life path of Dr. Blokhina, whose name is associated with the most productive times in the history of the institute. Materials and methods: In preparing the present article, we analyzed extensive archival materials, scientific and media publications, and memoirs of contemporaries. Findings: We describe how the breadth of scientific outlook of this eminent scientist, her deep and comprehensive erudition, and a constant thirst for new knowledge allowed her to see and effectively solve the most pressing problems of fundamental science and practical health care. Professor Blokhina devoted her entire life to medical science by developing priority science trends in biochemistry, microbiology, immunology, biotechnology, and molecular biology. Conclusions: The personality of Academician Irina N. Blokhina demonstrates how purposefulness, creative attitude to assigned tasks, and a high degree of responsibility enable a person to achieve top results in science and life. Our findings may be particularly useful in education of the younger generation of scientists.

Keywords: I.N. Blokhina, biochemistry, microbiology, immunology, biotechnology, molecular biology.

For citation: Efimov EI, Grigorieva GI, Brusnigina NF, Chernevskaya OM, Koroleva VV, Snegireva MS. On the centenary of the birth of Academician I.N. Blokhina. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (4(337)):4–9. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-4-9>

Author information:

Evgeniy I. Efimov, D.M.Sc., Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director's Advisor, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1447-1105>

Galina I. Grigorieva, D.M.Sc., Professor, Chief Researcher, Head of the Department of Scientific Planning and Information and Analytical Work, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: grigmicro@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4659-9592>.

Nina F. **Brusnigina**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of Metagenomics and Molecular Indication of Pathogens, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: mazepavn@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4582-5623>.

Olga M. **Chernevskaya**, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Metagenomics and Molecular Indication of Pathogens, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: mazepavn@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7523-7035>.

✉ Vera V. **Koroleva**, Researcher, Department of Scientific Planning and Information and Analytical Work, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: verkoro@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3559-434X>.

Maria S. **Snegireva**, Candidate of Biological Sciences, Scientific Secretary of the Institute, Leading Researcher of the Department of Scientific Planning and Information and Analytical Work, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: sci.secr@nniem.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7589-1694>.



И.Н. Блохина (1921–1999) — директор Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии (1955–1999), академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор / I.N. Blokhina (1921–1999), Director of the Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology (1955–1999), Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor

Введение. 21 апреля 2021 года исполняется 100 лет со дня рождения Ирины Николаевны Блохиной — ученого с мировым именем, академика Российской академии медицинских наук, действительного члена Российской академии медико-технических наук, доктора медицинских наук, профессора, лауреата Государственной премии СССР, Почетного гражданина города Нижнего Новгорода [1–7].

Ирина Николаевна родилась 21 апреля 1921 года в г. Нижнем Новгороде в семье врача. В 1938 году И.Н. Блохина после окончания школы с золотым аттестатом поступила на лечебно-профилактический факультет Горьковского медицинского института. Выбор профессии для всесторонне одаренной девушки был не случаен: врачами были ее отец и старший брат — будущий академик АН СССР и АМН СССР, хирург-онколог Н.Н. Блохин.

Обычный ход студенческой жизни был нарушен 22 июня 1941 года — началась Великая Отечественная война. Активная жизненная позиция 20-летней студентки привела

И.Н. Блохину в хирургическое отделение Горьковской областной больницы имени Н.А. Семашко, где она, не прерывая учебу, проработала операционной сестрой до сентября 1941 г. В 1942 г. Ирина Николаевна окончила с отличием Горьковский медицинский институт, продолжая работать в Областной станции переливания крови исполняющим обязанности врача до сентября 1944 г.

После дополнительного курса обучения в Горьковском медицинском институте И.Н. Блохина в сентябре 1946 г. начала работать в Горьковском научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии (ГНИИЭМ), посвятив ему 53 года своей жизни, из которых 44 года была его бессменным директором. Активно занимаясь научно-исследовательской работой, Ирина Николаевна в 1952 г. защитила кандидатскую, в 1966 г. — докторскую диссертацию на тему «Некоторые особенности брожения и дыхания бактерий как дифференциальные и производственные тесты». В 1968 г. ей было присвоено звание профессора, в 1975 г. она была избрана членом-корреспондентом, а в 1980 г. — действительным членом Академии медицинских наук СССР.

За годы руководства Ирины Николаевны Горьковский (Нижегородский) научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии стал образцовым научно-производственно-лечебным комплексом, одним из ведущих в своей отрасли учреждений страны.

И.Н. Блохина всю свою жизнь посвятила медицинской науке, развивая приоритетные научные направления в области биохимии, микробиологии, иммунологии, биотехнологии и молекулярной биологии. Широта научного кругозора И.Н. Блохиной, глубокая и всесторонняя эрудиция позволяли ей видеть и эффективно решать наиболее актуальные проблемы как фундаментальной науки, так и практического здравоохранения.

Когда в 50-е годы, в начале деятельности Ирины Николаевны на посту директора института, резко возросла заболеваемость полиомиелитом с регистрацией паралитических форм и летальных исходов, по ее инициативе была создана первая в городе и области вирусологическая лаборатория, сотрудники которой активно включились в расшифровку вспышек полиомиелита и разработку проблем полевой иммунизации. В ответ на резкое увеличение заболеваемости дифтерией в институте были разработаны новые диагностические экспресс-методы дифференциации стертых форм дифтерии и бактерионосительства, что

позволило решить в регионе одну из важнейших клинических и эпидемиологических задач.

В 60-е годы были разработаны и внедрены в работу учреждений практического здравоохранения г. Горького новейшие методы лабораторной диагностики вирусного гепатита. В это же время по инициативе Ирины Николаевны в структуре института была организована клиника инфекционных заболеваний, предназначенная как для лечения в стационарных условиях больных различными формами гепатитов, так и для проведения научных исследований в этой области. Это позволило на основе прогнозирования годовой заболеваемости вирусными гепатитами целенаправленно разработать систему их предсезонной профилактики с применением гамма-глобулина и внедрить ее в практику санитарно-эпидемиологической службы региона и страны в целом.

В тематике института всегда особое внимание уделялось проблеме кишечных инфекций. Наряду с изучением эпидемиологических особенностей острых кишечных инфекций (ОКИ) и биологических (биохимических, цитологических, генетических) свойств бактериальных и вирусных возбудителей этих инфекций с использованием современных технологий в институте были разработаны новейшие диагностические тест-системы: бумажные индикаторные системы (СИБы) и пластины биохимические, дифференцирующие энтеробактерии (ПБДЭ). Кроме того, Ирина Николаевна инициировала разработку новых форм ряда биологических препаратов — бактериофагов, имеющих неоспоримое преимущество в лечении и профилактике ОКИ. Благодаря энергии и настойчивости И.Н. Блохиной эти разработки были внедрены в практическое здравоохранение всей страны.

В 70-е годы по инициативе и при непосредственном участии Ирины Николаевны начались исследования микробиоценозов человека на основе оценки физиологии и биохимии микробов с использованием новых методических подходов. Развитие данного научно-производственного направления привело к созданию целой серии лечебных и профилактических препаратов, корректирующих микрофлору человека: кислоломолочного лактобактерина, кислоломолочного бифилакта, эколакта, колибактерина и др. Научные достижения И.Н. Блохиной в области изучения нормальной и патологически измененной аутофлоры человека были обобщены в монографии «Дисбактериозы» (1974). Внедрение в производство различных форм бактериальных препаратов сочеталось с разработкой методов управляемого культивирования микроорганизмов. Результаты этих исследований были отражены в двух монографиях: «Исследования динамики микробных популяций (системный подход)» (1980) и «Управление процессами культивирования микроорганизмов» (1983).

Особое значение имеет вклад И.Н. Блохиной в развитие нового научного направления —

геносистематики бактерий [8, 9]. Созданная ею в 1973 году лаборатория геносистематики бактерий, единственная в нашей стране, по праву стала «визитной карточкой» института. Под руководством И.Н. Блохиной и в тесном содружестве с учениками школы основоположника данного направления, выдающегося советского биохимика, академика АН СССР А.Н. Белозерского были получены первые данные о значении нуклеотидного состава ДНК в систематике бактерий. В 1980 г. на базе лаборатории геносистематики ГНИИЭМ был организован Всесоюзный таксономический центр, который оказывал безвозмездную научно-практическую помощь десяткам учреждений по вопросам классификации различных групп бактерий и идентификации атипичных форм на основе критериев геномного родства.

В периоды сложных эпидемиологических ситуаций в стране институт под руководством И.Н. Блохиной оперативно мобилизовался для активного участия в их ликвидации. Так, в 1970–1972 гг. сотрудники института участвовали в предотвращении развития эпидемии холеры в СССР, в организации и проведении противоэпидемических мероприятий при разрушительном землетрясении в Армении, крупных взрывах в Арзамасе и Уфе (1988–1989).

И.Н. Блохина соединяла в себе талант не только настоящего исследователя и педагога, но и крупного организатора здравоохранения и медицинской науки. Как микробиолог и эпидемиолог она в первую очередь интересовалась наименее изученными проблемами, представляющими наибольший интерес для практического здравоохранения. Не осталась без ее внимания и такая актуальная проблема, как внутрибольничные инфекции (ВБИ). Под руководством академика И.Н. Блохиной в период резкого подъема заболеваемости внутрибольничными инфекциями в 70-х годах институт включился в работу по борьбе с септическими (в том числе стафилококковыми) заболеваниями в родильных домах. Была создана специальная лаборатория, объединившая эпидемиологов, микробиологов и иммунологов, чьи исследования позволили впервые разработать систему комплексных мероприятий по эпидемиологическому надзору за ВБИ. Ее внедрение позволило резко снизить заболеваемость новорожденных и родильниц и ликвидировать вспышки инфекций. Всесторонний и углубленный анализ иммунологических особенностей стафилококковых инфекций и биологических свойств возбудителей легли в основу разработки новых высокоэффективных препаратов — антистафилококкового гамма-глобулина и нового отечественного препарата — «Иммуноглобулина нормального для внутривенного введения». В 1984 году И.Н. Блохиной и коллективу авторов была присуждена Государственная премия СССР за создание, внедрение в широкую медицинскую практику антистафилококковых иммунных препаратов и научные обоснования иммунотерапии стафилококковых инфекций¹.

¹ Блохина И.Н., Захарьевская Н.С., Киселева И.А., и др. — за создание, внедрение в широкую медицинскую практику антистафилококковых иммунных препаратов и научное обоснование иммунотерапии стафилококковых инфекций // Государственная премия СССР за 1984 г. Доступно по: [https://ru.wikipedia.org/wiki/Лауреаты_Государственной_премии_СССР_в_области_науки_и_техники_\(1981—1985\)](https://ru.wikipedia.org/wiki/Лауреаты_Государственной_премии_СССР_в_области_науки_и_техники_(1981—1985)).

Большой вклад внесла И.Н. Блохина в изучение новых опасных инфекций, в частности, ВИЧ-инфекции. Благодаря научной прозорливости и организаторскому таланту И.Н. Блохиной на базе института был создан Приволжский окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД, оказывающий консультативно-методическую и практическую помощь не только специалистам Приволжского федерального округа, но и других территорий Российской Федерации по вопросам эпидемиологии, лабораторной диагностики, лечения и профилактики ВИЧ/СПИД.

Для Ирины Николаевны, ученого с мировым именем, главной целью всех научных разработок всегда было здоровье человека. Не случайно она возглавила Нижегородское отделение фонда «Здоровье человека», создание которого было утверждено на Первой Российской ассамблее «Здоровье населения России», прошедшей 15–28 мая 1991 года в Нижнем Новгороде.

Одним из приоритетных направлений этой федеральной научно-технической государственной программы и программы региона стала охрана материнства и детства. В результате реализации Нижегородской региональной программы «Здоровье человека», благодаря консолидации усилий ученых, участию администрации, государственных и общественных структур Нижегородского региона удалось добиться определенных положительных результатов по направлениям: охрана здоровья новорожденных и матерей, забота о здоровье престарелых и инвалидов, экология, проблема чистой воды, лечебное питание, производство профилактических и лечебных препаратов и др. Идеи Ирины Николаевны в дальнейшем были распространены на многие регионы России.

Необходимо отметить, что сформированный Ириной Николаевной высокопрофессиональный коллектив института полностью разделял и поддерживал ее инициативы, активно участвовал в научных разработках, сознавая их необходимость и перспективность. Ирина Николаевна не только ставила стратегические задачи, но и объединяла для их выполнения усилия ученых разных специальностей.

Научная интуиция И.Н. Блохиной, ее неискоряемая творческая энергия, умение сплотить вокруг себя единомышленников способствовали созданию мощного научно-производственного комплекса, где разрабатывались, всесторонне апробировались и доводились до серийного выпуска такие биопрепараты, как колибактерин, лактобактерин, бифидумбактерин, лечебные бактериофаги, иммуноглобулины. Внедрение в производство различных форм препаратов сочеталось с разработкой методов управляемого культивирования микроорганизмов. Разносторонние исследования, проводимые для появления новых препаратов, были основой, кузницей научных, лечебных и производственных кадров института. Более 40 кандидатских и 5 докторских диссертаций выполнено под непосредственным руководством И.Н. Блохиной, для многих диссертантов она являлась научным консультантом, а институт —

базой для исследований. Широкий спектр научных интересов руководителя можно увидеть в названиях и специальностях защищенных в те годы диссертаций:

— «Приготовление колибактерина в новых технологических условиях из аэрированных культур *E. coli* М-17», Ю.А. Тамарин, 1966 г., специальность — микробиология;

— «Нуклеотидный состав ДНК бактерий рода *Escherichia* и некоторых родственных им микроорганизмов», Г.Ф. Леванова, 1968 г., специальность — биологическая химия;

— «Изучение физико-химических изменений вне- и внутриклеточных сред и жизнедеятельности клеток при охлаждении», В.П. Гаврилов, 1971 г., специальность — биологическая физика;

— «Особенности энергетического обмена *E. coli* М-17», В.С. Зиминая, 1972 г., специальность — биохимия;

— «Изыскание способов усовершенствования и стабилизации свойств лечебного препарата колибактерина», Н.А. Ляляева, 1975 г., специальность — микробиология;

— «Роль лизосомальных ферментов в патогенезе экспериментальной патологии печени, регенерации и обратимости патологических изменений», Т.В. Блинова, 1984 г., специальность — патологическая физиология;

— «Иммунопрофилактика гнойно-воспалительных инфекций у недоношенных новорожденных», О.В. Миловидова, 1994 г., специальность — инфекционные болезни;

— «Индукцированный активацией апоптоз Е-лимфоцитов новорожденных. Связь с заболеваниями матери и ребенка», В.Ю. Талаев, 1999 г., специальность — аллергология и иммунология [10].

«Директор никогда не работает один, — говорила Ирина Николаевна, — и мне всегда приятно опираться на помощь и поддержку хорошего дружного коллектива». Мудрый руководитель И.Н. Блохина задолго до введения обязательной первичной специализации начинающих врачей ввела такую «первичку» в институте. Каждый новый сотрудник, с которым она лично вела предварительную беседу, знакомился с научными лабораториями и производственными подразделениями института, получая также возможность стажировки на рабочем месте в лабораториях других ведущих институтов, приобретая навыки, необходимые для дальнейшей творческой работы.

Особое внимание И.Н. Блохина уделяла работе с молодежью и подготовке научных кадров. Для многих студентов-биологов знакомство с институтом начиналось уже с выполнения курсовых и дипломных работ. Для целенаправленной подготовки специалистов по молекулярной биологии в 1976 г. в Горьковском университете была создана одна из первых в стране кафедра молекулярной биологии, которой И.Н. Блохина руководила на общественных началах в течение 13 лет, тесно связанная со многими медико-биологическими дисциплинами. Вместе с лабораториями института кафедра являлась частью учебно-научно-производственного объединения, обеспечивая квалифицированную подготовку

молодых специалистов, пополняющих кадры института. За годы, в которые И.Н. Блохина руководила кафедрой, было подготовлено более 200 выпускников, обученных самым передовым методам исследований. Более ста молекулярных биологов и выпускников других кафедр университета трудились и продолжают трудиться в стенах института. В каждом студенте Ирина Николаевна видела личность и стремилась помочь ее становлению и реализации: «Я могла бы долго перечислять своих учеников и своих коллег, в ком нашла понимание и опору... В науке остаются наиболее преданные ей люди». Перспективы новой интересной научной работы были открыты для всех желающих.

Никогда не забудут студенты, учившиеся в те годы, увлеченность, энергию и удивительную человеческую заботу о судьбе каждого из них первого заведующего новой кафедрой. Перспективы интересной научной работы были открыты для всех желающих [11].

До настоящего времени успешно работают многие ученики созданной академиком РАМН СССР И.Н. Блохиной научной школы.

И.Н. Блохиной опубликовано более 180 научных статей, 6 монографий; 22 разработки были защищены авторскими свидетельствами СССР.

Подвижник науки И.Н. Блохина всегда успешно сочетала большую научную, организационную и общественную деятельность. Она избиралась депутатом Верховного Совета СССР IX, X, XI созывов, где была председателем постоянной комиссии по здравоохранению и социальному обеспечению. С 1968 по 1991 г. Ирина Николаевна — член Комитета советских женщин, председатель Нижегородского городского женсовета.

Ирина Николаевна была членом редколлегии «Журнала микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии», членом правления Всесоюзного (ныне Российского) общества эпидемиологов и микробиологов им. И.И. Мечникова, ответственным редактором межвузовских сборников по биохимии и биофизике микроорганизмов.

За большие заслуги в области охраны здоровья населения и развития медицинской науки и подготовки научных кадров И.Н. Блохина награждена орденами Ленина, Октябрьской Революции, Трудового Красного Знамени, Орденом Почета и рядом медалей. За личный вклад в здравоохранение Нижнего Новгорода Ирина Николаевна Блохина удостоена звания «Почетный гражданин города Нижнего Новгорода». Ее имя носит улица, на которой она жила, и Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора², который она возглавляла в течение почти полувека.

Выдающийся Ученый и замечательный Человек, подлинный подвижник науки Ирина Николаевна Блохина всегда будет примером беззаветного служения Родине и людям, навсегда останется в сердцах своих учеников Ученым, Учителем и Человеком!

Завещание

*Когда, покрыв мой прах землей,
Навек проститесь вы со мной,
Не пойте грустных панихид,
Не лейте горьких слез.
Пусть ваша жизнь ключом кипит
В сиянье юных грез,
В величье новых славных дел!
Их совершать — не мой удел.
Я жить хочу и жизнь люблю.
В ней жадно каждый миг ловлю
и от безделья берегу,
Чтоб зря не потерять,
Но жить две жизни не могу,
Так что ж о том вздыхать?
Ищите около могил
Источник бодрости и сил
И, продолжая жизнь мою,
Продолжите мой труд,
Как будто я еще в строю,
И дни мои живут.
В труде и счастья полнота,
И о бессмертии мечта!*

И.Н. Блохина

Информация о вкладе авторов: Е.И. Ефимов — общее руководство; Г.И. Григорьева — обсуждение; Н.Ф. Бруснигина, О.М. Черневская, В.В. Королева — написание текста рукописи, обзор литературы; М.С. Снегирева — редактирование.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Блохина Ирина Николаевна // Кто есть кто в Нижегородской области. Информационно-биографическое издание. Выпуск первый. Н. Новгород: Агентство «КП-Форпост», 1998. С. 45.
2. Иванова Н.И., Крыжанов М.А., Мазепа В.Н. Блохина Ирина Николаевна // Личность в науке: женщины-ученые Нижнего Новгорода. Нижний Новгород: Нижегородский университет им. Н.И. Лобачевского, 1999. Вып. 2. С. 5–15.
3. Угодчиков А.Г. Три поколения российского семейства. Во благо Отечества: монография. Н. Новгород: Изд-во Нижегородского госуниверситета, 2004. 316 с.
4. Угодчиков А.Г. Академик Ирина Николаевна Блохина. Личность в науке: монография. Н. Новгород: Изд-во Нижегородского госуниверситета, 2005. 146 с.
5. Дегтева Г.К. Ирина Николаевна Блохина — человек и ученый (к 80-летию со дня рождения) // Молекулярная биология, биотехнология, здоровье человека: материалы научных чтений, посвященных 80-летию академика РАМН и АМТН РФ И.Н. Блохиной. Н. Новгород: Изд-во Нижегородского госуниверситета, 2002. С. 9–14.
6. Григорьева Г.И., Бруснигина Н.Ф., Иванова Н.И., и др. Идеал личности в науке. Взгляд за горизонт // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016. № 6. С. 76–78.
7. Королева В.В., Григорьева Г.И. К 95-летию академика РАМН И.Н. Блохиной // Современные технологии в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня рождения академика РАМН

² Постановление Законодательного собрания Нижегородской области и Администрации Нижегородской области № 232/259 от 24.08.1999 «О присвоении Нижегородскому НИИ эпидемиологии и микробиологии имени И.Н. Блохиной».

- И.Н. Блохиной / Под.ред. д.м.н., проф. Е.И. Ефимова. Н. Новгород: Типография «Растр-НН», 2016. С. 10–20.
8. Леванова Г.Ф. Развитие геносистематического направления в Нижегородском НИИЭМ под руководством И.Н. Блохиной // Молекулярная биология, биотехнология, здоровье человека: материалы научных чтений, посвященных 80-летию академика РАМН и АМТН РФ И.Н. Блохиной. Н. Новгород: Изд-во Нижегородского госуниверситета, 2002. С. 22–26.
 9. Леванова Г.Ф. Воспоминания, связанные с деятельностью И.Н. Блохиной как создателя отечественной геносистематики бактерий // Инновационные технологии в противоэпидемической защите населения: материалы научно-практической конференции молодых ученых Роспотребнадзора, посвященной 90-летию со дня рождения академика РАМН И.Н. Блохиной. Н. Новгород: Типография «Ареал», 2011. С. 111–116.
 10. Ефимов Е.И., Григорьева Г.И., Иванова Н.И. Блохина Ирина Николаевна (1921–1999 гг.) — выдающийся Ученый, Учитель и Человек // Медицинский альманах. 2011. № 4 (17). С. 26–27.
 11. Новиков В.В. Академик И.Н. Блохина — создатель кафедры молекулярной биологии и иммунологии ННГУ // Молекулярная биология, биотехнология, здоровье человека: материалы научных чтений, посвященных 89-летию академика РАМН и АМТН РФ И.Н. Блохиной. Н. Новгород: Изд-во Нижегородского госуниверситета, 2002. С. 5–8.
 - Novgorod: Nizhny Novgorod State University Publ., 2005. (In Russian).
 5. Degteva GK. [Irina Nikolaevna Blokhina — a person and a scientist (on the occasion of the 80th birthday).] In: *Molecular Biology, Biotechnology, and Human Health: Proceedings of Scientific Readings Dedicated to the 80th Anniversary of I.N. Blokhina*. Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State University Publ., 2002:9–14. (In Russian).
 6. Grigoreva GI, Brusnigina NF, Ivanova NI, Chernevskaya OM. An ideal personality in science. Look over the horizon. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Aktualnye Voprosy*. 2016;(6):76–78. (In Russian). Accessed March 25, 2021. <https://epidemiology-journal.ru/en/archive/article/33949>
 7. Koroleva VV, Grigoreva GI. [To the 95th anniversary of Academician of the Russian Academy of Medical Sciences I.N. Blokhina.] In: *Modern Technologies in Epidemiological Surveillance of Current Infections: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference Dedicated to the 95th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Medical Sciences I.N. Blokhina*. Nizhny Novgorod: Rastr-NN Publ., 2016:10–20. (In Russian).
 8. Levanova GF. [Development of the genosystematic direction in the Nizhny Novgorod NIEM headed by I.N. Blokhina.] In: *Molecular Biology, Biotechnology, and Human Health: Proceedings of Scientific Readings Dedicated to the 80th Anniversary of I.N. Blokhina*. Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State University Publ., 2002:22–26. (In Russian).
 9. Levanova GF. [Memories associated with the activities of I.N. Blokhina as the creator of the national genosystematics of bacteria.] In: *Innovative Technologies in Anti-Epidemic Protection of the Population: Proceedings of the Scientific and Practical Conference of Young Scientists of Rospotrebnadzor Dedicated to the 90th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Medical Sciences I.N. Blokhina*. Nizhny Novgorod: Areal Publ., 2011:111–116. (In Russian).
 10. Efimov EI, Grigorieva GI, Ivanova NI. [Blokhina Irina Nikolaevna (1921–1999) — an outstanding scientist, Teacher and Person.] *Meditinskiy Almanakh*. 2011;4(17):26–27. (In Russian).
 11. Novikov VV. [Academician I.N. Blokhina — the founder of the Department of Molecular Biology and Immunology of the UNN.] In: *Molecular Biology, Biotechnology, and Human Health: Proceedings of Scientific Readings Dedicated to the 80th Anniversary of I.N. Blokhina*. Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State University Publ., 2002:5–8. (In Russian).

References

1. Blokhina Irina Nikolaevna. In: [WHO IS WHO in Nizhny Novgorod Region. Information & Biographical Edition.] Nizhny Novgorod: KP — Forpost Publ., 1998. (In Russian).
2. Ivanova NI, Kryzhanov MA, Mazepa VN. [Blokhina Irina Nikolaevna. Personality in Science: Women Scientists of Nizhny Novgorod: Collection of Essays and Memoirs.] Issue 2. Nizhny Novgorod: Nizhegorodskii universitet im. N.I. Lobachevskogo Publ., 1999:5–15. (In Russian).
3. Ugodchikov AG. [Three generations of the Russian family. For the good of the Fatherland: Monograph.] Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State University Publ., 2004. (In Russian).
4. Ugodchikov AG. [Academician Irina Nikolaevna Blokhina. Personality in Science: Monograph.] Nizhny



© Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В., Гелашвили Д.Б., Зазнобина Н.И., Жирнов В.А., Молодцова С.Б., 2021

УДК 579.26

Видовой состав микробиоты автобусов внутригородских маршрутов

И.В. Белова¹, А.Г. Точилина¹, И.В. Соловьева¹, Д.Б. Гелашвили²,
Н.И. Зазнобина², В.А. Жирнов¹, С.Б. Молодцова¹

¹ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора,
ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» Минобрнауки России,
просп. Гагарина, д. 23, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

Резюме: *Введение.* В нормативных документах санитарного законодательства Российской Федерации отсутствует нормирование микробиологических показателей для салонов городского автотранспорта, осуществляющего пассажирские перевозки. Однако на примере крупномасштабных исследований микробиома общественного транспорта, проведенных в разных странах, доказано, что и внешняя среда (остановки и платформы), и внутренняя среда салонов содержат большое количество разнообразных микроорганизмов, на численность которых не оказывают влияния ни температура воздуха, ни длительность маршрута, ни количество пассажиров. *Цель работы:* изучение видового состава микробиоты рейсовых автобусов, курсирующих по внутригородским маршрутам, и оценка ее структуры с помощью методов синэкологического и эпидемиологического анализа. *Материал и методы.* Материалом для исследования служили смывы с общедоступных поверхностей салонов автобусов. Всего обследован 41 автобус 16 маршрутов из трех условных групп («нагорная», «заречная» и «межрайонная»). В работе использовали методы классической бактериологии, MALDI TOF масс-спектрометрии, синэкологического анализа. *Результаты и обсуждение.* В результате исследования выделено 85 видов микроорганизмов, из них 15 обнаруживались во всех группах маршрутов. Показано, что микробиота автобусов подчиняется тем же экологическим закономерностям, что и природные (естественные) микробиоценозы. Наибольшим количеством видов представлены род *Staphylococcus* (16), *Acinetobacter* (11), *Bacillus* (11), *Pseudomonas* (8), *Pantoea* (5). В наибольшем количестве выделялись микроорганизмы родов *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Pantoea*. Среди 15 общих для трех групп автобусов видов микроорганизмов 60 % являются представителями микробиоты человека. Показано, что в наибольшем количестве микроорганизмы выделяются с тканевых спинок сидений (до 18600 КОЕ/см²), ручек спинок сидений (до 76500 КОЕ/см²), кожаных петель-держателей (до 6400 КОЕ/см²), а также с участков поверхностей с явными загрязнениями (11200 КОЕ/см²). *Выводы.* Полученные данные свидетельствуют о необходимости нормирования микробиологических показателей и разработки методических указаний по контролю эффективности проводимых дезинфекционных мероприятий в салонах общественного пассажирского автотранспорта.

Ключевые слова: микроорганизмы, микробиота, общественный автотранспорт.

Для цитирования: Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В., Гелашвили Д.Б., Зазнобина Н.И., Жирнов В.А., Молодцова С.Б. Видовой состав микробиоты автобусов внутригородских маршрутов // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4 (337). С. 10–17. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-10-17>

Информация об авторах:

✉ **Белова** Ирина Викторовна – к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории микробиома человека и средств его коррекции ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: lab-lb@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3402-1160>.

Точилина Анна Георгиевна – к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории микробиома человека и средств его коррекции ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: lab-lb@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-5730>.

Соловьева Ирина Владленовна – д.б.н., доцент, вед. науч. сотр. заведующий лабораторией микробиологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: lab-lb@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3136-9500>.

Гелашвили Давид Бежанович – д.б.н., профессор кафедры экологии Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского; e-mail: ecology@bio.unn.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9734-2047>.

Зазнобина Наталья Ивановна – к.б.н., доцент кафедры экологии Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского; e-mail: dis212.166.12@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8176-0981>.

Жирнов Владимир Анатольевич – к.б.н., науч. сотр. лаборатории микробиома человека и средств его коррекции ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: lab-lb@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1162-2417>.

Молодцова Светлана Борисовна – науч. сотр. лаборатории микробиома человека и средств его коррекции ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: lab-lb@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4750-5925>.

Species Composition of Microbiota in City Buses

I.V. Belova,¹ A.G. Tochilina,¹ I.V. Solovyeva,¹ D.B. Gelashvili,² N.I. Zaznobina,² V.A. Zhirnov,¹ S.B. Molodtsova¹

¹Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

²National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod,
23 Gagarin Avenue, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

Summary. *Introduction:* Regulatory documents of the Russian sanitary legislation provide no standardization of microbiological indicators for urban public transportation. At the same time, extensive studies of public transport microbiome conducted in different countries demonstrated that the external environment (stations and platforms) and the interior of vehicles contain a large number of various microorganisms, the number of which is independent of air temperature, route duration, or the number of passengers. *The objective* of our work was to study the species composition of microbiota in urban buses and to assess its structure using methods of synecological and epidemiological analysis. *Methods:* We analyzed wipe samples from generally accessible bus interior surfaces. In total, 41 buses of 16 routes from three conditional groups ("Nagornaya" (Upland), "Zarechnaya" (Transverse) and "Interdistrict") were examined. We applied methods of classical bacteriology, MALDI-TOF mass spectrometry for microorganism identification, and synecological analysis. *Results and discussion:* We identified 85 types of microorganisms, 15 of which were found in all groups of routes. The bus microbiota followed the same ecological laws as natural microbiocenoses. The greatest number of species was represented by genera *Staphylococcus* (16), *Acinetobacter* (11), *Bacillus* (11), *Pseudomonas* (8), and *Pantoea* (5). The majority of identified microorganisms belonged to genera *Acinetobacter*, *Enterobacter*, and *Pantoea*. Among 15 species of microorganisms "common" to three groups of buses, 60 % were representatives of human microbiota. Microorganisms were found in large quantities on fabric seat backs (up to 18,600 CFU/cm²), seat back handles (up to 76,500 CFU/cm²), leather loop-holders (up to 6,400 CFU/cm²), and visually dirty surfaces (11,200 CFU/cm²). *Conclusions:* Our findings indicate the need to standardize microbiological indicators and develop guidelines for monitoring the efficiency of disinfection of interiors of public passenger vehicles.

Keywords: microorganisms, microbiota, public road transport.

For citation: Belova IV, Tochilina AG, Solovyeva IV, Gelashvili DB, Zaznobina NI, Zhirnov VA, Molodtsova SB. Species composition of microbiota in city buses. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (4(337)):10–17. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-10-17>

Author information:

✉ Irina V. **Belova**, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Human Microbiome and Means of Its Correction, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: lab-lb@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3402-1160>.

Anna G. **Tochilina**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Human Microbiome and Means of Its Correction, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: lab-lb@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7753-5730>.

Irina V. **Solovyeva**, D.Biol.Sc., Associate Professor, Leading Researcher, Head of the Microbiology Laboratory, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: lab-lb@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3136-9500>.

David B. **Gelashvili**, D.Biol.Sc., Professor, Department of Ecology, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; e-mail: ecology@bio.unn.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9734-2047>.

Nataly I. **Zaznobina**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Ecology, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; e-mail: dis212.166.12@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8176-0981>.

Vladimir A. **Zhirnov**, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Human Microbiome and Means of Its Correction, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: lab-lb@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1162-2417>.

Svetlana B. **Molodtsova**, Researcher, Laboratory of Human Microbiome and Means of Its Correction, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: lab-lb@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4750-5925>.

Введение. К настоящему времени в микробиологии, паразитологии, молекулярной биологии и эпидемиологии накоплены обширные данные о бактериях, общих для человека, животных и растений, механизмах их циркуляции и выживания в природе, резервуарах, источниках возбудителей и путях передачи [1–4]. С 70-х годов прошлого века в эпидемиологии укоренилось представление об окружающей среде как о резервуаре возбудителей, к которому стали относить не только почву и поверхностные водоемы с обитающими в них беспозвоночными, растениями и водорослями, но и некоторые технологические объекты (душевые и вентиляционные системы, кондиционеры и др.), медицинские приборы, а также предметы быта и транспорт. Городской пассажирский транспорт ежедневно перевозит десятки тысяч пассажиров, становясь одновременно приемником и источником бактериальной контаминации [5–7]. Чаще всего через грязные руки, а также при кашле и чихании на поручни, сиденья и прочие контактные поверхности попадают многочисленные обитатели микробиоты человека [8, 9].

Сапрофитическая фаза облигатных паразитов человека (антропонозы) относительно кратковременна из-за их низкой устойчивости: во внешней среде эти бактерии гибнут, если не успевают проникнуть в организм другого индивидуального хозяина и продолжить существование популяции. У факультативных паразитов человека и животных упомянутая фаза тоже не всегда продолжительна вследствие потребности бактерий в симбиотических отношениях с широким кругом хозяев. Однако сапрофитическая фаза может пролонгироваться в неблагоприятных условиях существования возбудителя за счет особых механизмов самосохранения, выработанных в ходе эволюции симбиотических систем (образование биопленок, спор, некультивируемых форм и др.) [10–12]. Такие представители нормальной микробиоты организма человека характери-

зуются пластичностью, приспособляемостью к скудному питанию и резистентностью как к условиям внешней среды, так и к антисептикам, дезинфектантам и антибиотикам¹ [10, 13–15], а также способностью вызывать инфекции со значительным эпидемическим потенциалом, тяжелым течением с высокой летальностью и инвалидизацией пациентов.

В 2020 г. в связи с обнаружением новой коронавирусной инфекции в целях предупреждения ее распространения были введены в действие Рекомендации по проведению уборки и дезинфекции автотранспорта², но в них не приведены показатели для контроля качества дезинфекции. Что касается более раннего периода, то практически все действующие нормативные документы санитарного законодательства до 2020 г. по организации пассажирских перевозок относятся к области коммунальной гигиены и гигиены труда. Вопросы эпидемиологической безопасности рассматриваются только в некоторых санитарных правилах. Так, в СП 2.5.3650–20³ нормируются микробные показатели воздушной среды в железнодорожных вагонах, в салонах самолетов и на водном транспорте: общее микробное число (ОМЧ) – не более 2000 колониеобразующих единиц в 1 м³ (КОЕ/м³), гемолитические кокки – не более 3 % от ОМЧ. Для автобусов городских маршрутов бактериологические показатели не нормируются.

Однако, как показало исследование воздуха общественного транспорта [16], проведенное с использованием бактериологического метода, в салонах автобусов бактерий и грибов содержалось в два раза больше, чем в вагонах метро, а половину от всех выделенных микроорганизмов составляли сапротрофные бактерии, в большинстве своем представители почвенного микробиоценоза. Общее количество выделенных микроорганизмов составило 2463 ± 1041 КОЕ/м³, что соответствовало максимальному нормируемому значению ОМЧ для метрополитена в зимний период (исследование проводилось

¹ Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. Эпидемиология: Учебник для вузов. Санкт-Петербург: Изд-во Фолиант, 2008. 64 с.

² МР 3.1/2.5.0163/1–20 «Рекомендации по проведению профилактических мероприятий и дезинфекции автотранспортных средств для перевозки пассажиров в целях недопущения распространения новой коронавирусной инфекции» Методические рекомендации. М.: Роспотребнадзор, 2020. Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/56429037>

³ СП 2.5.3650–20 «Санитарно-эпидемиологические требования к отдельным видам транспорта и объектам транспортной инфраструктуры». М.: Роспотребнадзор, 2020. Доступно: <http://docs.cntd.ru/document/566406892>

зимой, при температуре воздуха 0...+3 °С) или даже превышало его. Авторы установили, что основным фактором, обуславливающим численность микроорганизмов в транспорте, является их количество в воздухе окружающей среды. При этом существенных взаимосвязей между численностью выделенных бактерий с температурой воздуха, длительностью маршрута и количеством людей в транспорте выявлено не было.

В 2015 году Afshinneko E. с соавторами [17, 18] провели в Нью-Йоркском метрополитене крупномасштабное метагеномное исследование, в ходе которого были отобраны мазки с поверхностей турникетов, поручней, перил, скамеек, билетных касс, урн и т. д. Полученные образцы изучали методом секвенирования и последующего биоинформационного анализа. В результате было идентифицировано 1688 бактериальных, вирусных, архейных и эукариотических таксонов, 637 идентифицированы до вида. Среди них обнаруживались представители микробиоты кожи, ротовой полости и желудочно-кишечного тракта человека, а также почвенные микроорганизмы. С наибольшей частотой выделялись виды *Pseudomonas stutzeri*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter radioresistans*, *Acinetobacter nosocomialis*, *Lysinibacillus sphaericus*, *Enterococcus casseliflavus*, *Brevundimonas diminuta*, *Acinetobacter lwoffii*, *Bacillus cereus* [17]. Часть ДНК из образцов принадлежала вирусам-бактериофагам, часть — эукариотическим организмам, в том числе в 0,2 % случаев выделялась ДНК человека, 48 % выделенной ДНК не соответствовала ни одному из известных организмов. Аналогичное исследование со схожими результатами было проведено и в Московском метрополитене [19]. Образцы для исследования были собраны с пяти типов поверхностей: пол, перила эскалаторов, информационные стенды, скамейки, поверхности стен на уровне плеч. В Московском метрополитене с наибольшей частотой выделялись представители *Dietzia spp.*, *Brevundimonas spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Arsenicicoccus spp.*, *Stenotrophomonas spp.* В данном исследовании было показано, что разнообразие микробов связано с пассажиропотоком на отдельных станциях. При этом в местах, где больше бактерий почвенного происхождения, биоразнообразие максимально, а в тех, где преобладает кожная микробиота, оно ниже.

На современном этапе для проведения масштабного изучения микробиоты все чаще отдается предпочтение молекулярно-генетическим методам исследования [20–22], поскольку классический бактериологический метод предполагает использование большого количества разнообразных селективных и дифференциально-диагностических питательных сред и занимает много времени от отбора проб до получения конечного результата. Однако выделение микроорганизмов культуральным методом позволяет судить не только о видовом

разнообразии микробиоценоза, но и о количественной представленности каждого вида, а использование для идентификации метода MALDI TOF масс-спектрометрии позволяет нивелировать недостатки классической бактериологии [23–26].

В связи с вышеизложенным особый интерес представляет изучение бактериальной обсемененности контактных поверхностей общественного наземного автотранспорта, которое может дать усредненную, но достаточно актуальную качественную и количественную информацию не только о составе микробиоты населения города, но и о миграции бактерий в городской среде.

Материалы и методы. Территориально Нижний Новгород расположен на слиянии двух рек, Оки и Волги, которые делят город на две части, резко различающиеся по характеру рельефа: на высоком берегу (Дятловы горы) располагается нагорная часть, на низинном берегу — заречная. В соответствии с указанными особенностями рельефа города были сформированы три группы модельных автобусных маршрутов: «нагорная», «заречная» и «межрайонная». Пробы отбирали в летний период — в июне и июле. Всего был обследован 41 автобус (рейсы по 16 маршрутам в нагорной, заречной частях (районах) города и межрайонные перевозки). В «нагорной» группе были обследованы автобусы муниципальных маршрутов № 1, 2, 72. В «заречной» группе был изучен микробиоценоз автобусов, курсирующих по маршрутам № 22, 65, 69 и 148. В «межрайонной» группе регулярных автобусных перевозок на наличие микробного обсеменения были обследованы автобусы маршрутов № 12, 26, 40, 43, 45, 57, 66, 77, 90.

Отбор локальных проб осуществляли согласно МУ 2657–82⁴ с поверхностей вертикальных и горизонтальных металлических поручней, пластиковых поручней, кожаных петель-держателей и тканевой обивки сидений: стерильным ватным тампоном, смоченным в 0,1%-й пептонной воде делали смыв со 100 см² выбранной поверхности. Для ограничения поверхностей использовали шаблон (трафарет), сделанный из проволоки. Трафарет имеет площадь 25 см², чтобы взять смывы с площади в 100 см², его накладывали 4 раза в разных местах поверхности контролируемого объекта. Далее тампон помещали в 5,0 мл 0,1%-й пептонной воды.

Изучение микробиоты салонов автобусов пассажирского автотранспорта проводилось в соответствии со стандартной методикой выделения микроорганизмов, описанной в МУК 4.2.2942–11⁵. При проведении бактериологического анализа использовали следующий набор стандартных коммерческих питательных сред: агар Эндо-ГРМ, мясопептонный агар (МПА), 5%-й кровяной агар, желточно-солевой агар (ЖСА), Сабуро-агар, питательная среда для определения КМАФАнМ (количества мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов).

⁴ МУ 2657–82 «Методические указания по санитарно-бактериологическому контролю на предприятиях общественного питания и торговли пищевыми продуктами» Доступно по: <https://meganorm.ru/Index2/4293763/429376390.htm> (дата обращения 18.02.2021).

⁵ МУК 4.2.2942–11 «Методы санитарно-бактериологических исследований объектов окружающей среды, воздуха и контроля стерильности в лечебных организациях» Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. 12 с.

Из доставленных в лабораторию образцов готовили 5 десятикратных разведений: в 4,5 мл 0,1%-й пептонной воды стерильной градуированной пипеткой вносили 0,5 мл исследуемого материала, тщательно перемешивали, не допуская образования пузырьков воздуха. Далее повторяли процедуру, каждый раз используя новую стерильную пипетку. В результате исследуемый материал оказывается разведенным в 10, 100, 1000 и т. д. раз.

Из каждого разведения делали высев на плотные питательные среды: 1 мл на среду для определения КМАФАнМ и по 0,1 мл на все остальные среды. Далее посев на агаре ЖСА инкубировали при температуре 37 °С в течение 48 часов. Посевы на агаре Эндо, Сабуро, МПА и кровяном агаре инкубировали при температуре 37 °С в течение 18–24 часов. При отсутствии роста на среде МПА и среде Сабуро в первые 18 часов посевы оставляли при температуре 28–30 °С до 5 суток. После инкубации проводили подсчет каждого вида колоний, выросших на питательной среде. По три изолированные колонии каждого вида брали на идентификацию.

Идентификацию всех выросших видов микроорганизмов проводили с использованием времяпролетного масс-спектрометра MALDI TOF Autoflex и программно-аппаратного комплекса BioTyper (Bruker Daltonics, США). Все измерения проводили в линейном режиме, детектируя положительные ионы. Для накопления масс-спектров мощность лазерного излучения устанавливали на уровне минимального порогового значения, достаточного для десорбции / ионизации образца. Параметры масс-спектрометра оптимизировали для диапазона m/z от 2000 до 20000. Для получения пригодных для идентификации масс-спектров в настройках прибора устанавливали следующие параметры: суммирование 110 серий спектров по 50 импульсов лазера. Внешнюю калибровку проводили с использованием бактериального тест-стандарта (Bruker Daltonics, США), в качестве матрицы использовали α -циано-4-гидроксикоричную кислоту (α -CHCA).

Пробоподготовка суточных культур исследуемых микроорганизмов проводилась методом прямого нанесения по стандартному протоколу, представленному в руководстве пользователя: биоматериал из изолированной колонии наносили на три ячейки мишени, наслаивали раствор матрицы, подсушивали, далее для каждой ячейки получали суммарные масс-спектры в автоматическом режиме. Идентификация, запись, обработка и анализ масс-спектров проводилась с помощью программы BioTyper RTC. О достоверности идентификации судили по значению коэффициента совпадения Score values (2,000–3,000 – идентификация до вида, 1,999–1,700 – идентификация до рода, 1,699–0 – идентификация не прошла) и значению категорий (А – достоверная идентификация до вида, В – достоверная идентификация до рода, С – недостоверный результат).

Далее вычисляли общее микробное число (ОМЧ) для каждой пробы и подсчитывали количество микроорганизмов каждого вида. Численность выделенных микроорганизмов выражали в КОЕ/см³.

Для расчета экологических параметров микробиоценоза общественного транспорта результаты качественного и количественного анализа микробиоты локальных проб, отобранных в каждом автобусе, сводили в объединенную пробу (далее – пробу) для данного автобуса, затем для нескольких автобусов одного маршрута, далее для всех автобусов каждой из трех групп маршрутов.

Экологический анализ исходных данных. Для количественного описания видового разнообразия сообществ микроорганизмов наземного общественного транспорта проводили расчеты с использованием общепринятых экологических индексов: видового разнообразия Шеннона^{6,7}, доминирования Симпсона⁷, видового богатства Маргалёфа⁸ и выравнинности Пиелу^{6,7}. Для количественной оценки видового сходства микробиоценозов модельных автобусных маршрутов применяли бинарный индекс Серенсена и для оценки сходства более чем двух проб – многомерный индекс биотической дисперсии Коха⁷.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенной работы нами был впервые описан микробиологический пейзаж обсемененности общедоступных поверхностей автобусов 16 маршрутов общественного пассажирского автотранспорта Нижнего Новгорода.

В смывах, отобранных в автобусах муниципальных маршрутов г. Нижнего Новгорода, было обнаружено 85 видов микроорганизмов в количествах от 2×10^2 КОЕ/см³ до $9,3 \times 10^6$ КОЕ/см³. Среди выделенных бактерий были представители нормальных микробиоценозов кожи и желудочно-кишечного тракта человека, а также естественные обитатели внешней среды (в основном, почвы) (табл. 1). Наибольшим количеством видов представлены роды *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Bacillus*, *Pseudomonas* и *Pantoea* – 16, 11, 11, 8 и 6 видов соответственно. В салонах автобусов из «нагорной» группы обнаружено 34 вида микроорганизмов. В автобусах «заречной» группы – 30 видов бактерий. Наибольшее количество видов обнаружено на общедоступных поверхностях салонов автобусов «межрайонной» группы маршрутов – 68. Среди 15 общих для маршрутов всех трех групп автобусов видов микроорганизмов 9 являются представителями микробиоты человека, в подавляющем большинстве – микробиоценоза кожи.

В результате исследования локальных проб установлено, что наиболее обсемененными поверхностями в салоне автобусов являются тканевые спинки сидений (на них обнаружилось по 5–7 видов микроорганизмов в суммарном количестве до 18600 КОЕ/см³), ручки спинок сидений (до 76500 КОЕ/см³), кожаные петли-держатели горизонтальных поручней автобуса (до 6400 КОЕ/см³). Следует

⁶ Мэггаран Э. Экологическое разнообразие и его измерение / пер. с англ. М.: Мир, 1992. 184 с.

⁷ Одум Ю. Экология: в 2 т. / пер. с англ. М.: Мир, 1986. Т. 1. 328 с; Т. 2. 376 с.

⁸ Маргалёф Р. Облик биосферы / под науч. ред. М.Е. Виноградова, Г.Е. Михайловского. М.: Наука, 1992. 213 с.

Таблица 1. Видовое разнообразие микроорганизмов, циркулирующих в автобусах Нижнего Новгорода
Table 1. Species diversity of microorganisms inside Nizhny Novgorod buses

№	Род / Genus	Виды / Species
1	<i>Acinetobacter</i>	<i>A. baumannii</i> , <i>A. calcoaceticus</i> , <i>A. lwoffii</i> *, <i>A. johnsonii</i> , <i>A. junii</i> , <i>A. parvus</i> , <i>A. pittii</i> , <i>A. protophormia</i> , <i>A. radioresistens</i> , <i>A. schindleri</i> , <i>A. ursingii</i>
2	<i>Citrobacter</i>	<i>C. freundii</i> 1
3	<i>Enterobacter</i>	<i>E. asburiae</i> , <i>E. cancerogenus</i> , <i>E. cloacae</i> 1
4	<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>
5	<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i> , <i>E. hermannii</i> , <i>E. vulneris</i>
6	<i>Klebsiella</i>	<i>K. oxytoca</i> , <i>K. pneumoniae</i>
7	<i>Listeria</i>	<i>L. grayi</i>
8	<i>Pantoea</i>	<i>P. agglomerans</i> , <i>P. calida</i> , <i>P. eucrinea</i> , <i>P. dispersa</i> , <i>P. septicum</i>
9	<i>Salmonella</i> spp.**	–
10	<i>Staphylococcus</i>	<i>S. aureus</i> , <i>S. capitis</i> , <i>S. cohnii</i> , <i>S. condiment</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. equorum</i> , <i>S. haemolyticus</i> , <i>S. hominis</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. lutrae</i> , <i>S. pasteurii</i> , <i>S. pseudintermedius</i> , <i>S. saprophyticus</i> , <i>S. simulans</i> , <i>S. warneri</i> , <i>S. xylosum</i>
11	<i>Comamonas</i>	<i>C. testosteroni</i>
12	<i>Erwinia</i>	<i>Erwinia</i> spp.***
13	<i>Leclercia</i>	<i>L. adecarboxylata</i>
14	<i>Lelliottia</i>	<i>L. amnigena</i>
15	<i>Moraxella</i>	<i>M. osloensis</i>
16	<i>Pseudomonas</i>	<i>P. fulva</i> , <i>P. luteola</i> , <i>P. monteilii</i> , <i>P. oryzihabitans</i> , <i>P. putida</i> , <i>P. stutzeri</i> , <i>P. taetrolens</i> , <i>P. xanthomarina</i>
17	<i>Serratia</i>	<i>S. rubidaea</i>
18	<i>Aerococcus</i>	<i>S. viridans</i>
19	<i>Bacillus</i>	<i>B. cereus</i> , <i>B. arsenicus</i> , <i>B. clausii</i> , <i>B. flexus</i> , <i>B. jeotgali</i> , <i>B. licheniformis</i> , <i>B. marisflavia</i> , <i>B. megaterium</i> , <i>B. pumilus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>B. vietnamensis</i>
20	<i>Brachybacterium</i>	<i>B. faecium</i>
21	<i>Clostridium</i>	<i>C. huthaway</i>
22	<i>Corynebacterium</i>	<i>C. afermentans</i> , <i>C. callunae</i>
23	<i>Exiguobacterium</i>	<i>E. aurantiacum</i> , <i>Exiguobacterium</i> sp.***
24	<i>Kocuria</i>	<i>K. palustris</i>
25	<i>Lysinibacillus</i>	<i>L. fusiformis</i>
26	<i>Macrococcus</i>	<i>M. caseolyticus</i>
27	<i>Meyerozyma</i>	<i>M. guilliermondii</i>
28	<i>Micrococcus</i>	<i>M. luteus</i> , <i>M. lylae</i>
29	<i>Paenibacillus</i>	<i>P. illinoisensis</i>

Примечание:* Жирным шрифтом выделены общие виды микроорганизмов, обнаруженные в каждой из трех групп маршрутов регулярных пассажирских перевозок.

** Микроорганизмы рода *Salmonella* являются исключением метода MALDI TOF масс-спектрометрии и идентифицируются только до рода.

*** В базу данных референсных масс-спектров, прилагаемую к программному обеспечению масс-спектрометра, наряду со спектрами идентифицированных до вида коллекционных штаммов заложены спектры редко встречающихся микроорганизмов, идентифицированных до рода.

Notes: * Common types of microorganisms found in each of the three groups of routes of urban buses are in bold. ** Microorganisms of the genus *Salmonella* are an exception to the MALDI TOF mass spectrometry method and are identified only to the genus. *** The database of reference mass spectra contained in the software of the mass spectrometer, along with the spectra of collection strains identified to species, includes spectra of rare microorganisms identified to genus.

отметить, что на этих поверхностях обнаруживались представители микробиоты кожи и желудочно-кишечного тракта человека, такие как *A. lwoffii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. aureus*, *S. hominis*, *S. epidermidis*, *Salmonella* spp., т. е. условно-патогенные микроорганизмы, способные вызывать инфекционные заболевания у человека. Что касается пластиковых поверхностей (вертикальных и горизонтальных поручней), с них микроорганизмы выделялись в количестве 6–1980 КОЕ/см³. Полученные данные заставляют задуматься о целесообразности использования тканевых и пористых материалов для отделки салонов общественного транспорта: такие поверхности легче контаминироваться бактериями и хуже поддаются санитарной обработке. Также необходимо обратить внимание на явные загрязнения поручней: один их смывов был получен с поручня, испачканного жевательной резинкой. В этом образце были обнаружены три вида стафилококков общей численностью

11200 КОЕ/см³, тогда как на другом поручне в этом же автобусе ОМЧ составляло 34 КОЕ/см³.

Анализ видового сходства микробиоценозов автобусов проводили с использованием применяемых в экологии бинарных и многомерных индексов сходства сравниваемых объектов. В нашем случае объектами сравнения стали списки видов микроорганизмов. Видовые списки были проанализированы на различных иерархических уровнях групп маршрутов (см. раздел материалы и методы): внутригрупповом и межгрупповом. На внутригрупповом уровне анализировалось сходство видового состава микробиоценозов, обнаруженных в автобусах каждого из маршрутов, входящих в данную группу. Поскольку число маршрутов (*n*), входящих в каждую группу, было больше двух (*n* > 2), для анализа применяли многомерный индекс биотической дисперсии Коха (*I_k*). Для «нагорной» группы значение *I_k* составило 0.13, для «заречной» — 0.10, для «межрайонной» — 0.12, т. е. в автобусах разных

маршрутов внутри одной группы выделялось около 10 % одинаковых видов микроорганизмов. В данном случае низкие значения индекса биотической дисперсии Коха объясняются тем, что в каждой из сравниваемых групп обнаруживалось от 1 до 3 общих внутригрупповых видов, представленных *S. epidermidis*, *S. haemolyticus* и *A. lwoffii*. На межгрупповом иерархическом уровне маршрутов было выявлено уже 15 общих видов микроорганизмов (табл. 1), среди которых представители нормальной микробиоты человека составляли 60 %. С учетом числа видов микроорганизмов, выделенных в трех группах маршрутов: «нагорная» (34 вида), «заречная» (30 видов) и «межрайонная» (68 видов), что в сумме (τ) дает 130 видов, а также числа общих видов микроорганизмов в этих списках — 15 (табл. 1), индекс биотической дисперсии Коха, рассчитанный для трех групп маршрутов составил $I_k = (3-1) \times 15 / (130-15) = 0,26$. То есть в трех группах маршрутов обнаружено уже 26 % общих видов микроорганизмов. Также было проведено сравнение видовых списков в парах «нагорная — заречная», «нагорная — межрайонная», «межрайонная — заречная». В первой паре с числом сравниваемых видов 34 и 30 соответственно было выявлено 15 общих видов микроорганизмов, бинарный индекс сходства Серенсена составил 0,47. В паре «нагорная — межрайонная» (число выделенных видов 34 и 66 соответственно) 25 видов встречались в обеих группах, бинарный индекс сходства был равен 0,49. В паре «межрайонная — заречная» (66 и 30 видов) число общих видов равнялось 18, а индекс Серенсена — 0,37.

На следующем этапе работы был выполнен синэкологический анализ, предполагающий описание видовой структуры сообщества микробиоценоза общественного автотранспорта Нижнего Новгорода, характеризующейся не только числом видов (видовым богатством), но и их количеством, поскольку информацию о структуре и функционировании сообщества дают именно изменения в численностях видов. Полученные в результате анализа значения экологических индексов видового разнообразия Шеннона, доминирования Симпсона, видового богатства Маргалефа и выравнимости Пиелу для микробиоценоза 41 объединенной пробы общественного автотранспорта приведены в табл. 2.

Анализ приведенных в табл. 2 данных показал, что в «межрайонной» группе маршрутов

суммарная численность микроорганизмов (ОМЧ) имеет максимальное значение, а в «нагорной» — минимальное. При этом наибольшее количество видов также выявлено в «межрайонной» группе. Так как сравниваемые группы маршрутов существенно различаются по числу проб, ОМЧ и видовому богатству, для получения корректных результатов сравнения использовали показатель с нормировкой на суммарную численность — индекс видового богатства Маргалефа. В соответствии с полученными значениями индекса группы маршрутов в порядке убывания располагаются следующим образом: «межрайонная» > «заречная» > «нагорная».

Нужно обратить внимание, что во всех трех группах маршрутов автобусов видовое разнообразие микробиоценозов, оцениваемое по индексу Шеннона, имеет относительно невысокое значение, поскольку их средой пребывания служит техногенный объект, а не природный биотоп. Тем не менее, следует подчеркнуть, что выявленные микробные сообщества подчиняются тем же экологическим закономерностям, что и природные микробиоценозы: увеличение видового разнообразия микробиоты сопровождается закономерным снижением доминирования (индекс Симпсона) и возрастанием выравнимости (индекс Пиелу) (табл. 2).

В завершение анализа экологической структуры микробиоценоза общественного автотранспорта Нижнего Новгорода было проанализировано видовое сходство микробиоценозов исходя из доминантных по численности видов микроорганизмов. Установлено, что согласно вычисленному значению индекса биотической дисперсии Коха оно составляет всего 14 %, поскольку в трех модельных группах автобусных маршрутов был выделен только один общий вид *A. lwoffii* (рисунок).

Результаты, полученные в ходе данного исследования, с одной стороны, не противостоят данным, полученным при метагеномных исследованиях микробиома метрополитена: в микробиоценозах салонов автобусов нами также обнаружены представители микробиоты человека и почвенные микроорганизмы. Однако, по данным Афшинеко И., Клименко Н., Тяхт А. и др. [17, 19], в структуре микробиоценозов метрополитенов Нью-Йорка и Москвы преобладающими были виды микроорганизмов

Таблица 2. Значения экологических индексов, описывающих видовую структуру микробиоценозов автобусов муниципальных маршрутов регулярных пассажирских перевозок Нижнего Новгорода

Table 2. Characteristics of the species structure of microbiocenoses of city buses in Nizhny Novgorod

Показатели / Indicators	Группы маршрутов / Route groups		
	«межрайонная» / «interdistrict»	«заречная» / «zarechnaya»	«нагорная» / «nagornaya»
Количество исследованных проб / Number of samples	24	10	7
Общее микробное число, в КОЕ/см ³ / Total microbial count, CFU/cm ³	$19,8 \times 10^6$	$13,2 \times 10^6$	$1,1 \times 10^6$
Видовое богатство / Species richness	66	30	34
Индекс видового богатства Маргалефа / Margalef Species Richness Index	3,86	1,77	2,37
Индекс видового разнообразия Шеннона / Shannon Species Diversity Index	1,95	1,34	1,88
Индекс доминирования Симпсона / Simpson Dominance Index	0,21	0,37	0,31
Индекс выравнимости Пиелу / Pielou Evenness Index	0,46	0,39	0,53

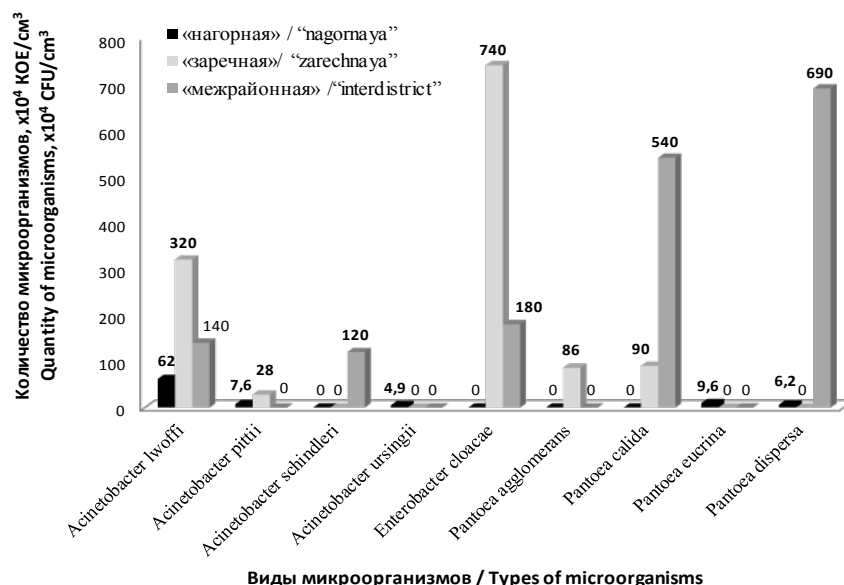


Рисунок. Доминантные по численности виды микроорганизмов, выделенные в трех модельных группах («нагорная», «заречная», «межрайонная») маршрутов Нижнего Новгорода

Figure. Dominant species of microorganisms identified in three groups ("Nagornaya" (Upland), "Zarechnaya" (Transverse), and "Interdistrict") of bus routes in the city of Nizhny Novgorod

внешней среды, тогда как в нашем случае по численности и по представленности видов в структуре микробного сообщества в автобусах всех трех групп маршрутов лидируют представители микробиоты человека. Это можно объяснить тем, что в нашем эксперименте мы не отбирали образцы с пола общественного автотранспорта, как делали другие исследователи. Кроме того, мы целенаправленно обращали внимание именно на те поверхности салона автобусов, с которыми пассажиры контактируют непосредственно, прикасаясь открытыми участками тела — ладонями. В данном случае нас больше интересовала численность условно-патогенных микроорганизмов, представляющих опасность для здоровья человека, нежели видовая представленность непатогенных представителей микробных сообществ внешней среды.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования микробных ценозов общественного транспорта, выполняющего рейсы по нагорным, заречным и межрайонным маршрутам, показали, что на обивках сидений, поручнях, местах оплаты проезда скапливается значительное число (85) видов микроорганизмов — представителей микробиоты кожи, желудочно-кишечного тракта и внешней среды, при этом среди общих видов в трех группах маршрутов представители микробиоты человека составляют 60 % от всех выделенных видов. Среди выделенных бактерий обнаружены патогенные виды, такие как *Salmonella spp.*, а также условно-патогенные микроорганизмы, способные вызывать пищевые токсикоинфекции и инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Acinetobacter spp.*, в том числе *A. baumannii*, причем выделяются эти микроорганизмы в количествах 10^3 – 10^4 КОЕ/см³. Преобладающими по численности (доминирующими) видами являются также представители микробиоты различных биотопов человека, их численность достигает $6,9 \times 10^6$ КОЕ/см³.

Наибольшее видовое разнообразие обнаружено в микробных ценозах автобусов межрайонных маршрутов. Среди доминантных видов в трех группах маршрутов общим является вид *Acinetobacter lwoffii*, представители которого обнаруживаются в количестве до $5,3 \times 10^6$ КОЕ/см³. Полученные результаты подтверждают, что общественный транспорт вносит свой вклад в циркуляцию патогенных и условно-патогенных для человека микроорганизмов, выступая одновременно в качестве временного резервуара и фактора передачи инфекционных агентов. Это свидетельствует о необходимости разработки методических документов, нормирующих показатели микробного загрязнения на общедоступных поверхностях салонов автобусов, осуществляющих пассажирские перевозки, и методических указаний по контролю эффективности проводимой дезинфекции общественного пассажирского автотранспорта.

Информация о вкладе авторов: И.В. Белова — обзор публикаций по теме, обобщение результатов, написание текста рукописи; А.Г. Тоцилина — анализ полученных данных масс-спектрометрии, написание текста рукописи; И.В. Соловьева — анализ результатов бактериологического анализа, обобщение данных; Д.Б. Гелашвили — синэкологический анализ данных; Н.И. Зазнобина — отбор проб и расчет экологических индексов; В.А. Жирнов — получение данных для анализа (проведение масс-спектрометрии); С.Б. Молодцова — получение данных для анализа (проведение бактериологических исследований).

Финансирование: исследование проводилось в рамках целевой научно-исследовательской программы 2016–2020 «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями», тема НИР № гос. регистрации АААА-А16-116040810137-8.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

(пп. 2–9, 15, 17–26 см. References)

1. Белов А.Б., Куликалова Е.С. Сапронозы: экология возбудителей, эпидемиология, терминология и систематика // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016.

- № 15 (1). С. 5–16. doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-1-5-16>
10. Брусина Е.Б., Рычагов И.П. Эпидемиология внутрибольничных гнойно-септических инфекций в хирургии. Новосибирск: Наука, 2006. 169 с.
 11. Куликалова Е.С., Урбанович Л.Я., Саппо С.Г., Миронова Л.В., Марков Е.Ю., Мальник В.В. и др. Биопленка холерного вибриона: получение, характеристика и роль в резервации возбудителя в водной окружающей среде // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015. № 1. С. 3–11.
 12. Андриюков Б.Г., Сомова Л.М., Тимченко Н.Ф. Эволюция понятия сапронозы и трансформация экологической концепции паразитизма в инфектологии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. № 5. С. 119–126. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-5-119-126>
 13. Белов А.Б. Экологические аспекты эпидемиологического надзора за внутрибольничными инфекциями // Сепсис. Вопросы клинической патофизиологии, эпидемиологии, диагностики и интенсивной терапии: материалы межрегиональной научно-практической конференции. Кемерово: Изд-во Кузбассвуиздат, 2006. С. 18–27.
 14. Брусина Е.Б. Эпидемиология инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных возбудителями группы сапронозов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2015. Т. 14. № 2. С. 50–56. doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2>
 16. Тихонов В.В., Николаева О.В., Пильгун П.А. Оценка численности микроорганизмов в воздухе общественного транспорта Москвы в зимний период // Городские исследования и практики. 2018. Т. 3. № 3. С. 36–47. doi: <https://doi.org/10.17323/usp33201836-47>
 1. Belov AB, Kulikalova ES. Sapronoses: ecology of infection agents, epidemiology, terminology and classification. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2016;15(1):5–16. (In Russian). doi: [10.31631/2073-3046-2016-15-1-5-16](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-1-5-16)
 2. Hubálek Z. Emerging human infectious diseases: anthroponoses, zoonoses, and sapronoses. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(3):403–404. doi: [10.3201/eid0903.020208](https://doi.org/10.3201/eid0903.020208)
 3. Hubálek Z, Rudolf I. *Microbial Zoonoses and Sapronoses*. Dordrecht: Springer Publ, 2011. doi: [10.1007/978-90-481-9657-9](https://doi.org/10.1007/978-90-481-9657-9)
 4. Kuris AM, Lafferty KD, Sokolow SH. Sapronosis: a distinctive type of infectious agent. *Trends Parasitol*. 2014;30(8):386–393. doi: [10.1016/j.pt.2014.06.006](https://doi.org/10.1016/j.pt.2014.06.006)
 5. Xu B, Hao J. Air quality inside subway metro indoor environment worldwide: A review. *Environ Int*. 2017;107:33–46. doi: [10.1016/j.envint.2017.06.016](https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.06.016)
 6. Fujiyoshi S, Tanaka D, Maruyama F. Transmission of airborne bacteria across built environments and its measurement standards: A review. *Front Microbiol*. 2017;8:2336. doi: [10.3389/fmicb.2017.02336](https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02336)
 7. Dybwad M, Granum PE, Bruheim P, Blatny JM. Characterization of airborne bacteria at an underground subway station. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(6):1917–1929. doi: [10.1128/AEM.07212-11](https://doi.org/10.1128/AEM.07212-11)
 8. Hsu T, Joice R, Vallarino J, Abu-Ali G, Hartmann EM, Shafquat A, et al. Urban transit system microbial communities differ by surface type and interaction with humans and the environment. *mSystems*. 2016;1(3):e00018–16. doi: [10.1128/mSystems.00018-16](https://doi.org/10.1128/mSystems.00018-16)
 9. Hospodsky D, Qian J, Nazaroff WW, Yamamoto N, Bibby K, Rismani-Yazdi H, et al. Human occupancy as a source of indoor airborne bacteria. *PLoS One*. 2012;7(4):e34867. doi: [10.1371/journal.pone.0034867](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034867)
 10. Brusina EB, Ryichagov IP. [Epidemiology of In-hospital Septic Infection in Surgery]. Novosibirsk: Nauka Publ., 2006. (In Russian).
 11. Kulikalova ES, Urbanovich LYa, Sappo SG, Mironova LV, Markov EYu, Mal'nik VV. Cholera vibrio biofilm: production, characterization and role in reservation of causative agent in water environment. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2015;(1):3–11. (In Russian).
 12. Andryukov BG, Somova LM, Timchenko NF. Evolution of the sapronosis notion and transformation of the environmental concept of parasitism in infectology. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2017;(5):119–126. doi: [10.36233/0372-9311-2017-5-119-126](https://doi.org/10.36233/0372-9311-2017-5-119-126)
 13. Belov AB. [Environmental aspects of epidemiological surveillance of hospital infections]. In: *Sepsis. Issues of Clinical Pathophysiology, Epidemiology, diagnosis and intensive Care: Proceeding of the Interregional Scientific and Practical Conference*. Kemerovo: Kuzbassvuzizdat Publ., 2006:18–27. (In Russian).
 14. Brusina EB. Epidemiology of healthcare-associated infection, caused by sapronoses group pathogens. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2015;14(2):50–56. (In Russian). doi: [10.31631/2073-3046-2015-14-2](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-2)
 15. Conceição T, Diamantino F, Coelho C, Aires-de-Sousa M. Contamination of public buses with MRSA in Lisbon, Portugal: a possible transmission route of major MRSA clones within the community. *PLoS One*. 2013;8(11):e77812. doi: [10.1371/journal.pone.0077812](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077812)
 16. Tikhonov VV, Nikolaeva OV, Pilgun PA. Quantity of airborne microorganisms in public transport of Moscow in winter period. *Gorodskie Issledovaniya i Praktiki*. 2018;3(3):36–47. (In Russian). doi: [10.17323/usp33201836-47](https://doi.org/10.17323/usp33201836-47)
 17. Afshinnikoo E, Meydan C, Chowdhury S, Jaroudi D, Boyer C, Bernstein N, et al. Geospatial resolution of human and bacterial diversity with city-scale metagenomics. *Cell Syst*. 2015;1(1):72–87. doi: [10.1016/j.cels.2015.01.001](https://doi.org/10.1016/j.cels.2015.01.001)
 18. The MetaSUB International Consortium, Mason C, Afshinnikoo E, Ahsannudin S, Ghedin E, Read T, Fraser C, et al. The Metagenomics and Metadesign of the Subways and Urban Biomes (MetaSUB) International Consortium inaugural meeting report. *Microbiome*. 2016;4(24):1–14. doi: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0168-z>
 19. Klimenko NS, Tyakht AV, Toshchakov SV, Shevchenko MA, Korzhnikov AA, Afshinnikoo E et al. Co-occurrence patterns of bacteria within microbiome of Moscow subway. *Comput Struct Biotechnol J*. 2020;18:314–322. doi: [10.1016/j.csbj.2020.01.007](https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.01.007)
 20. Garza DR, Dutilh BE. From cultured to uncultured genome sequences: metagenomics and modeling microbial ecosystems. *Cell Mol Life Sci*. 2015;72(22):4287–308. doi: [10.1007/s00018-015-2004-1](https://doi.org/10.1007/s00018-015-2004-1)
 21. Neelakanta G, Sultana H. The use of metagenomic approaches to analyze changes in microbial communities. *Microbiol Insights*. 2013;6:37–48. doi: [10.4137/MBI.S10819](https://doi.org/10.4137/MBI.S10819)
 22. Robertson CE, Baumgartner LK, Harris JK, Peterson KL, Stevens MJ, Frank DN, et al. Culture-independent analysis of aerosol microbiology in a metropolitan subway system. *Appl Environ Microbiol*. 2013;79(11):3485–93. doi: [10.1128/AEM.00331-13](https://doi.org/10.1128/AEM.00331-13)
 23. Dingle TC, Butler-Wu SM. MALDI-TOF mass spectrometry for microorganism identification. *Clin Lab Med*. 2013;33(3):589–609. doi: [10.1016/j.cll.2013.03.001](https://doi.org/10.1016/j.cll.2013.03.001)
 24. Singhal N, Kumar M, Kanaujia PK, Virdi JS. MALDI-TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis. *Front Microbiol*. 2015;6:791. doi: [10.3389/fmicb.2015.00791](https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00791)
 25. Li Y, Shan M, Zhu Z, Mao X, Yan M, Chen Y, et al. Application of MALDI-TOF MS to rapid identification of anaerobic bacteria. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):941. doi: [10.1186/s12879-019-4584-0](https://doi.org/10.1186/s12879-019-4584-0)
 26. Strejcek M, Smrhova T, Junkova P, Uhlik O. Whole-cell MALDI-TOF MS versus 16S rRNA gene analysis for identification and dereplication of recurrent bacterial isolates. *Front Microbiol*. 2018;9:1294. doi: [10.3389/fmicb.2018.01294](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01294)

© Беляева Е.В., Ермолина Г.Б., Борискина Е.В., Шкуркина И.С., Кропотов В.С., 2021
УДК 579.61

Исследование циркуляции *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* в детском стационаре

Е.В. Беляева, Г.Б. Ермолина, Е.В. Борискина, И.С. Шкуркина, В.С. Кропотов

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора,
ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

Резюме: Введение. Среди инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, значительное место занимают стафилококковые. Возбудителями воспалительных процессов у новорожденных часто выступают коагулазонегативные стафилококки, ведущая роль среди которых принадлежит *S. epidermidis* и *S. haemolyticus*. В связи с этим представляется актуальным исследование циркуляции данных микроорганизмов в педиатрических стационарах с помощью внутривидового дифференцирования, основанного на сопоставлении спектров их внеклеточных белков. Цель исследования – изучение циркуляции штаммов *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* в детском стационаре методом электрофоретического типирования их внеклеточных белков. Материалы и методы. Исследованы 277 штаммов *S. haemolyticus* и 267 штаммов *S. epidermidis*, выделенных в детском стационаре от больных и с предметов окружающей среды. Получены внеклеточные белки изолятов, проведен их электрофоретический анализ в полиакриламидном геле. Определена антибиотикорезистентность и способность к формированию биопленки. Результаты. Анализ электрофоретических спектров белков стафилококков позволил выявить группы идентичных штаммов. Изоляты от разных пациентов были объединены в 21 группу *S. haemolyticus*, включающую 69 штаммов, и 13 групп *S. epidermidis*, включающих 38 штаммов. Все эти культуры были метициллинрезистентными, за исключением одной группы из двух штаммов *S. haemolyticus*. Более половины культур, сгруппированных по спектрам внеклеточных белков, были полирезистентны. Абсолютное большинство штаммов *S. haemolyticus* (97,2 %) и три четверти штаммов *S. epidermidis* (76,0 %) обладали способностью к формированию биопленки. Средние значения степени пленкообразования у штаммов *S. haemolyticus* были достоверно выше, чем у *S. epidermidis*. Выводы. Из всех исследованных культур стафилококков 25 % штаммов *S. haemolyticus* и 14 % *S. epidermidis* длительно циркулировали в детском стационаре, из них 88,4 % штаммов гемолитического и 42,1 % эпидермального стафилококка – более месяца, а 21,7 % штаммов *S. haemolyticus* и 21,1 % *S. epidermidis* – в течение года. Эти культуры отличались метициллинрезистентностью, а изоляты гемолитического стафилококка – высокой способностью к образованию биопленки.

Ключевые слова: коагулазонегативные стафилококки, электрофоретическое типирование, антибиотикорезистентность, формирование биопленки.

Для цитирования: Беляева Е.В., Ермолина Г.Б., Борискина Е.В., Шкуркина И.С., Кропотов В.С. Исследование циркуляции *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* в детском стационаре // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4 (337). С. 18–24. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-18-24>

Информация об авторах:

✉ Беляева Елена Вячеславовна – к.б.н., ст. науч. сотр., вед. науч. сотр. лаборатории микробиологии; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8889-8801>.

Ермолина Галия Бариевна – к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории микробиологии; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-2456>.

Борискина Елена Владимировна – мл. науч. сотр. лаборатории микробиологии; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6249-9466>.

Шкуркина Ирина Сергеевна – мл. науч. сотр. лаборатории микробиологии; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0682-5076>.

Кропотов Василий Сергеевич – к.б.н., ст. науч. сотр. лаборатории микробиологии; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6903-962x>.

The Study of Persistence of *S. epidermidis* and *S. haemolyticus* in a Children's Hospital

E.V. Belyaeva, G.B. Ermolina, E.V. Boriskina, I.S. Shkurkina, V.S. Kropotov

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

Summary. Introduction: Staphylococcal infections rank high among healthcare-associated infections. Coagulase-negative staphylococci, especially *S. epidermidis* and *S. haemolyticus*, often induce inflammatory processes in newborns. In this regard, it is important to study the persistence of these microorganisms in pediatric hospitals using intraspecific differentiation based on the comparison of spectra of their extracellular proteins. Our objective was to study circulation of *S. epidermidis* and *S. haemolyticus* strains in a children's hospital by electrophoretotyping of their extracellular proteins. Materials and methods: We studied 277 strains of *S. haemolyticus* and 267 strains of *S. epidermidis* isolated from patients and various objects of the hospital environment by obtaining extracellular proteins of the isolates, analyzing them using polyacrylamide gel electrophoresis, and determining their antibiotic resistance and ability to form biofilms. Results: The analysis of electrophoregrams of extracellular proteins of staphylococci revealed groups of identical strains. Isolates from different patients were combined into 21 *S. haemolyticus* groups comprising of 69 strains and 13 groups of *S. epidermidis* comprising of 38 strains. All the cultures were methicillin-resistant, with the exception of one group of two *S. haemolyticus* strains. More than half of the cultures grouped by spectra of extracellular proteins were multidrug resistant. The absolute majority of *S. haemolyticus* strains (97.2 %) and three quarters of *S. epidermidis* strains (76.0 %) were able to form biofilms. The average values of the degree of film formation in *S. haemolyticus* strains were significantly higher than those in *S. epidermidis*. Conclusions: Of all the studied cultures of staphylococci, 25 % of strains and 14 % of *S. epidermidis* strains persisted and were endemic in the children's hospital, including 88.4 % of hemolytic and 42.1 % of epidermal staphylococcus strains for more than a month, and 21.7 % of *S. haemolyticus* and 21.1 % of *S. epidermidis* strains for almost a year. The strains were resistant to methicillin, and the isolates of *S. haemolyticus* had a high ability to form biofilms.

Keywords: coagulase-negative staphylococci, electrophoretotyping, antibiotic resistance, biofilm formation.

For citation: Belyaeva EV, Ermolina GB, Boriskina EV, Shkurkina IS, Kropotov VS. The study of persistence of *S. epidermidis* and *S. haemolyticus* in a children's hospital. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (4(337)):18–24. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-18-24>

Author information:

✉ Elena V. Belyaeva, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Microbiology Laboratory, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8889-8801>.

Galiya B. Ermolina, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Microbiology Laboratory, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-2456>.

Elena V. Boriskina, Junior Researcher, Microbiology Laboratory, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6249-9466>.
Irina S. Shkurkina, Junior Researcher, Microbiology Laboratory, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0682-5076>.

Vasily S. Kropotov, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Microbiology Laboratory, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6903-962x>.

Введение. Одной из актуальных проблем здравоохранения остаются стафилококковые инфекции [1–3]. В последнее время отмечается неуклонный рост роли коагулазонегативных стафилококков (CoNS) в развитии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [4], особенно у новорожденных с низкой массой тела, а также пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [5–7]. Мониторинг стафилококковой микрофлоры в детском стационаре, проведенный нами ранее [8], показал, что наиболее распространенными среди CoNS были представители двух видов — *S. epidermidis* и *S. haemolyticus*. Для оценки циркуляции CoNS представляется актуальной разработка методов внутривидовой дифференциации, позволяющих выявить пути распространения возбудителя в стационаре, разграничить случаи эндогенного и экзогенного инфицирования.

Популяция госпитальных штаммов, по определению Н.И. Брико и соавт., — «однородная по фено- и генотипическим признакам совокупность особей определенного вида микроорганизмов, сформировавшаяся в госпитальной экосистеме и адаптированная к условиям больничной среды» [9]. Одними из факторов такой адаптации являются резистентность к антимикробным препаратам и способность к образованию биопленки [10–13]. Фенотипическим признаком однородности популяции стафилококков могут служить спектры (электрофореграммы) их внеклеточных белков, которые являются уникальной штаммовой характеристикой и могут быть использованы в качестве эпидемиологических маркеров при расследовании различных эпидситуаций [14]. Направление по изучению различных эпидмаркеров было начато в институте при поддержке академика И.Н. Блохиной, которая уделяла большое внимание развитию диагностики и профилактики инфекционных заболеваний. В лаборатории микробиологии проводилась многолетняя работа по изучению свойств бактерий на клеточном, субклеточном и молекулярном уровне для создания схем дифференциации микроорганизмов разных таксономических групп по спектрам свободных и связанных с субклеточными структурами белков.

Цель исследования — изучение циркуляции штаммов *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* в детском стационаре методом электрофоретипирования их внеклеточных белков.

Материалы и методы. Были исследованы 277 штаммов *S. haemolyticus* и 267 штаммов *S. epidermidis*, выделенных в течение 3 лет в ОРИТ и двух отделениях патологии новорожденных и недоношенных детей с различной нозологией (1 и 2). Культуры были выделены с кожи, со слизистых оболочек зева и носа, из пупочной ранки, ушей и глаз новорожденных, с катетеров и из окружающей среды.

Получение внеклеточных белков и их электрофоретический анализ в полиакриламидном геле проводили по ранее описанному методу [14]. Экзопродукты бактерий, содержащие внеклеточные белки, получали путем выращивания культур на питательном агаре в чашках Петри, покрытых стерильными целлофановыми дисками. Через 20–24 часа инкубации клетки смывали стерильным физиологическим раствором, осаждали центрифугированием при 5600 г 30 мин, надосадочную жидкость декантировали и хранили до использования при -20°C .

Чувствительность к антибиотикам определяли диско-диффузионным методом на среде Мюллера — Хинтона. Присутствие гена *tesA* оценивали методом ПЦР в реальном времени.

Способность к формированию биопленки [15] оценивали по степени адгезии клеток к полистиролу в лунках планшета, измеренной после окрашивания кристаллвиолетом при 540 нм. Пленкообразующими считали культуры, если значения коэффициента k , рассчитанного как отношение разности оптической плотности ОП₅₄₀ опытных образцов и контрольных к суммарной ОП₅₄₀ выросших в лунках планшета культур до окрашивания, превышали 2.

Результаты. В результате анализа электрофореграмм внеклеточных белков были выявлены группы штаммов, идентичные или близкие по характеру расположения белковых фракций в полиакриламидном геле, что соответствовало их одинаковой электрофоретической подвижности. Выраженность отдельных фракций могла быть разной из-за различий в общем количестве белка в образцах и объемном соотношении их присутствия во внеклеточных продуктах (что может быть связано с интенсивностью их синтеза или секреции во внешнюю среду). По сути, каждая группа штаммов обозначала одну культуру стафилококка, которая была выделена из разных локусов одного или разных больных или из смывов внешней среды. Таким образом были сформированы 28 групп из 89 штаммов *S. haemolyticus* и 19 групп из 52 штаммов *S. epidermidis*. Необходимо заметить, что треть сгруппированных штаммов (30,5 %) представляли собой культуры, выделенные из разных локусов какого-либо одного пациента. Такие изоляты были получены от 13 больных (7 групп штаммов *S. haemolyticus* и 6 групп — *S. epidermidis*). Кроме того, изоляты от одного пациента могли входить в состав групп штаммов, выделенных из других источников, так были составлены три группы *S. haemolyticus* и одна — *S. epidermidis*. В целом, изоляты от разных пациентов были объединены по сходству электрофореграмм внеклеточных белков в 21 группу *S. haemolyticus*, включающую 69 штаммов, и 13 групп *S. epidermidis*, объединяющих 38 штаммов. Следует отметить, что из этого числа культур 71,0 % штаммов *S. haemolyticus* и 47,3 % *S. epidermidis* представляли собой изоляты от больных из разных отделений стационара.

В ОРИТ было выявлено 6 групп, включающих от 2 до 5 штаммов *S. haemolyticus*, и 4 группы *S. epidermidis*, состоящих из двух-трех штаммов. Электрофореграммы некоторых из них представлены на рис. 1.

В одном из отделений патологии новорожденных и недоношенных детей было выявлено 18 групп *S. haemolyticus*, включающих от 2 до 9 штаммов, и 14 групп *S. epidermidis*, объединяющих от 2 до 8 штаммов, что частично отражено на рис. 2 и 3.

Из штаммов, изолированных в разных отделениях детского стационара, были сформированы 12 групп *S. haemolyticus* и 4 — *S. epidermidis*. Культуры *S. haemolyticus*, выделенные в 1-м отделении и ОРИТ, составили одну группу из семи штаммов, две — из шести, одну — из четырех, две — из трех, четыре — из двух штаммов с одинаковыми спектрами внеклеточных белков. Во 2-м отделении была сформирована только одна группа (рис. 4) из двух штаммов

S. haemolyticus, выделенных из носа двух больных в течение месяца (509, 706), которые по электрофореграмме внеклеточных белков совпадали со штаммом, выделенным за полгода до них из пупка пациента 1-го отделения (411).

Самая большая группа штаммов, схожих по спектрам внеклеточных белков, включала 15 изолятов *S. haemolyticus*, выделенных в 3 отделениях стационара от разных пациентов в течение года. Первые изоляты были получены с кожи и из зева пациентов 1-го отделения в течение недели, далее штамм с идентичной электрофоретической подвижностью был выделен через два месяца с кожи пациента 2-го отделения. Через две недели подобные изоляты были получены от пациентов 1-го отделения — из глаза и зева трех новорожденных, а через месяц — с интубационных трубок и из зева двух пациентов ОРИТ. Затем подобные штаммы были выделены через 3,5–4 месяца из глаза пациента ОРИТ, из пупка и зева пациентов

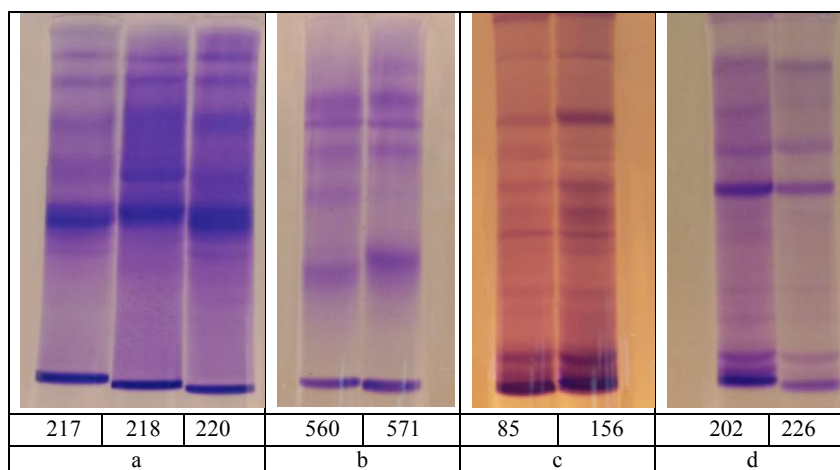


Рис. 1. Электрофореграммы внеклеточных белков *S. haemolyticus* (a, b) и *S. epidermidis* (c, d), выделенных в ОРИТ: а 217, 218, 220 — из правого глаза, с интубационной трубки и из левого глаза одной пациентки в течение одного дня; б 560, 571 — с интубационной трубки и из глаз двух пациентов в течение одной недели; с 85, 156 — из глаза и из пупочной ранки двух пациентов в течение двух недель; d 202, 226 — из глаза и из пупков двух пациентов в течение трех недель

Fig. 1. Electrophoregrams of extracellular proteins of *S. haemolyticus* (a, b) and *S. epidermidis* (c, d) isolated in the intensive care unit from: (a) 217, 218, 220 — the right eye, the intubation tube, and the left eye of a female patient on the same day; (b) 560, 571 — the intubation tube and the eyes of two patients during a week; (c) 85, 156 — the eye and umbilical wounds of two patients during two weeks; and (d) 202, 226 — eyes and navels of two patients during three weeks

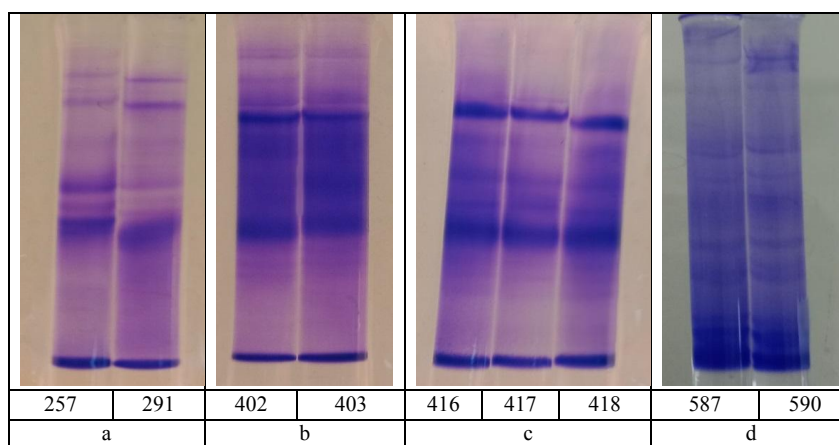


Рис. 2. Электрофореграммы внеклеточных белков *S. haemolyticus*, выделенных: а 257, 291 — из носа и зева двух пациентов в течение 1,5 месяцев; б 402, 403 из глаз двух близнецов в один день; с 416, 417, 418 — из носа, пупка и зева одного пациента в один день; d 587, 590 — из пупка и из зева двух пациентов в один день

Fig. 2. Electrophoregrams of *S. haemolyticus* extracellular proteins isolated from: (a) 257, 291 — the nose and pharynx of two patients during six weeks; (b) 402, 403 — the eyes of twins on the same day; (c) 416, 417, 418 — the nose, navel and pharynx of a patient on the same day; and (d) 587, 590 — from the navel and pharynx of two patients on the same day

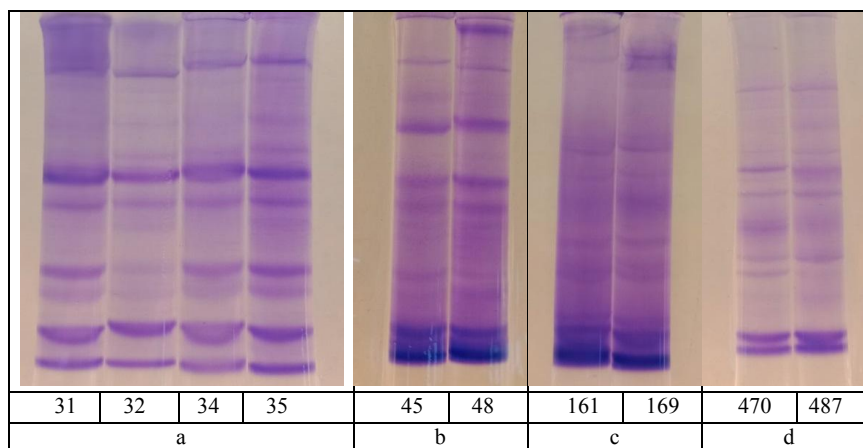


Рис. 3. Электрофореграммы внеклеточных белков *S. epidermidis*, выделенных: а 31, 32, 34, 35 — с кожи, из левого и правого уха, из пупочной ранки одного пациента в один день; б 45, 48 — из уха и с кожи двух пациентов в течение двух дней; в 161, 169 — с кожи двух пациентов в течение одной недели; д 470, 487 — из носа и с кожи одной пациентки в течение 2,5 недель

Fig. 3. Electrophoregrams of *S. epidermidis* extracellular proteins isolated from: (a) 31, 32, 34, 35 — skin, ears, and the umbilical wound of a patient on the same day; (b) 45, 48 — the ear and skin of two patients during two days; (c) 161, 169 — skin of two patients during a week; and (d) 470, 487 — the nose and skin of a female patient during 2.5 weeks

1-го отделения, еще через месяц — из пупка другого пациента ОРИТ и, наконец, через четыре месяца — с кожи новорожденного в 1-ом отделении.

Среди штаммов *S. epidermidis*, выделенных от больных из 1-го отделения и ОРИТ, были выявлены идентичные культуры только в четырех случаях. Одна группа из пяти штаммов (рис. 5а) включала изоляты с кожи и из уха двух пациентов 1-го отделения (234, 239), полученные в течение трех дней, а также выделенный в ОРИТ через неделю штамм из пупочной ранки больного (256). Через 3,5 месяца подобный штамм был выделен в ОРИТ с марлевого шарика (378), а еще через 3 месяца — с интубационной трубки пациента ОРИТ (423). Кроме того, в 1-м отделении и ОРИТ были выявлены две группы из двух штаммов, выделенных из глаз пациентов этих отделений в течение двух дней (рис. 5б), а также из пупка пациентки 1-го отделения (545) и с кожи пациента ОРИТ (547) — в течение одной недели (рис. 5с). Самая большая группа *S. epidermidis* включала 9 штаммов, схожих по

электрофоретической подвижности внеклеточных белков. Эти изоляты были получены из зева, носа, глаз, ушей, пупочной ранки пациентов 1-го отделения и с подключичного катетера пациента ОРИТ в течение года.

Всего из числа исследованных культур в формирование групп идентичных штаммов были вовлечены 32,1 % *S. haemolyticus* и 19,5 % *S. epidermidis*, при этом изоляты от разных пациентов составили 21 группу из 24,9 % штаммов *S. haemolyticus* и 13 групп из 14,2 % *S. epidermidis*. В состав групп, образованных штаммами из разных отделений, были включены 15,9 % культур гемолитического и 6,7 % эпидермального стафилококка из числа всех тестированных изолятов. Группы идентичных штаммов встречались в стационаре в течение разных промежутков времени. Так, среди изолятов *S. haemolyticus* выявлены 6 групп штаммов, выделенных в течение 1–3 месяцев (22 штамма), 4 группы — в течение 4–6 месяцев (17 штаммов), 2 группы — в течение 9–12 месяцев (22 штамма). Изоляты *S. epidermidis*, в основном, формировали группы в течение 1 недели — 1 месяца (7 групп, 18 штаммов), лишь три группы объединяли изоляты в течение 3, 7 и 14 месяцев (3, 5 и 8 штаммов соответственно). И так, в составе групп идентичных штаммов, циркулирующих в стационаре более месяца, были 88,4 % штаммов гемолитического стафилококка и 42,1 % эпидермального стафилококка, выделенные от разных больных. Из них были выявлены две группы идентичных штаммов, состоящие из 15 культур *S. haemolyticus* и 8 *S. epidermidis*, циркулирующие в разных отделениях детского стационара в течение года.

Следует отметить, что в абсолютном большинстве культуры *S. haemolyticus* и *S. epidermidis*, сгруппированные по спектрам внеклеточных белков, были метициллинрезистентными. Только одна группа из двух штаммов *S. haemolyticus*, выделенных в один день из глаз двух близнецов (рис. 2б), отличалась чувствительностью к оксациллину и цефокситину, а также к аминогликозидам, макролидам и линкосамидам.

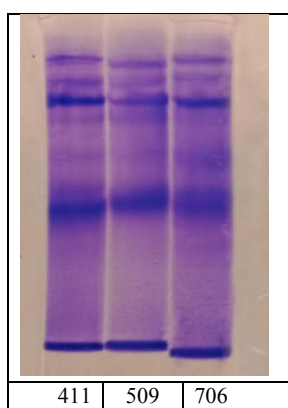


Рис. 4. Электрофореграммы внеклеточных белков *S. haemolyticus*, выделенных в двух отделениях детского стационара: 411 — из пупка пациента 1-го отделения; 509, 706 — из носа двух пациентов 2-го отделения

Fig. 4. Electrophoregrams of *S. haemolyticus* extracellular proteins isolated in two departments of the children's hospital from: 411 — the navel of a patient of the first department; 509, 706 — the nose of two patients of the second department

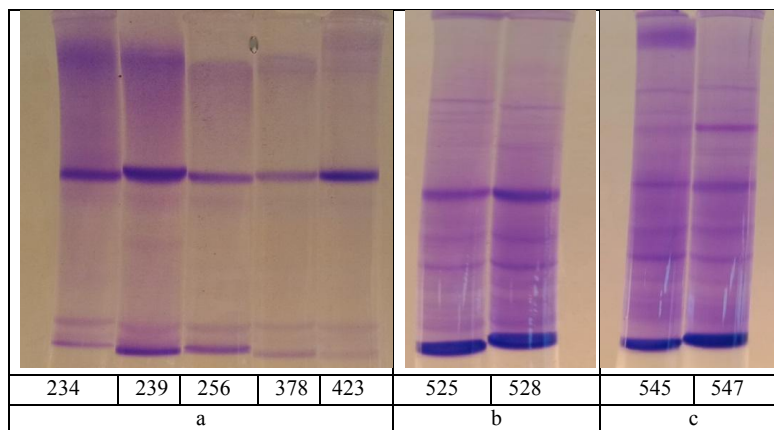


Рис. 5. Электрофореграммы внеклеточных белков *S. epidermidis*, выделенных в двух отделениях детского стационара: а 234, 239 — с кожи и из ушей двух пациентов 1-го отделения; 256, 378, 423 — в ОРИТ из пупка одного пациента, с марлевого шарика, с интубационной трубки другого пациента соответственно; б 525 — из глаза пациента ОРИТ; 528 — из глаза пациента 1-го отделения; в 545 — из пупка пациентки 1-го отделения; 547 — с кожи пациента ОРИТ

Fig. 5. Electrophoregrams of *S. epidermidis* extracellular proteins isolated in two departments of the children's hospital from: (a) 234, 239 — skin and ears of two patients of the first department; 256, 378, 423 — the navel of a patient, a gauze ball, and the endotracheal tube of another patient of the intensive care unit (ICU), respectively; (b) 525 — the eye of an ICU patient; 528 — the eye of a patient of the first department; and (c) 545 — the navel of a female patient of the first department; 547 — skin of an ICU patient

Метициллинрезистентные штаммы *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* в составе остальных групп были резистентны к аминогликозидам в 46,1 % и 62,9 % случаев, к макролидам — в 65,4 % и 82,0 %, к линкосамидам — в 51,9 % и 33,7 % случаев соответственно. Все культуры были чувствительны к линезолиду, ванкомицину, тигециклину. В целом полирезистентность к трем и более классам антибиотиков проявили 53,8 % *S. epidermidis* и 57,3 % *S. haemolyticus*.

С целью подтверждения метициллинрезистентности стафилококков, определенной фенотипически по чувствительности штаммов к оксациллину или цефокситину, были проведены молекулярно-генетические исследования наличия тесА гена у 100 штаммов. Результаты детекции тесА гена у 75 проанализированных стафилококков были положительными, что свидетельствует о продукции данными штаммами дополнительного пенициллинсвязывающего белка и соответственно устойчивости ко всем бета-лактамам антибиотикам.

Было проведено исследование способности культур, выделенных в детском стационаре, к формированию биопленки. Из всех тестируемых штаммов 76,0 % *S. epidermidis* и 97,2 % *S. haemolyticus* были пленкообразующими. Средние значения степени пленкообразования k у штаммов *S. haemolyticus* ($6,71 \pm 0,18$) были достоверно выше, чем у *S. epidermidis* ($3,12 \pm 0,09$) при $p = 0,000001$.

Таким образом, из всех исследованных культур 25 % штаммов *S. haemolyticus* и 14 % *S. epidermidis* циркулировали в детском стационаре в течение длительного времени (в нашем исследовании — до одного года). Эти культуры отличались метициллинрезистентностью, а изоляты гемолитического стафилококка также и высокой способностью к образованию биопленки.

Обсуждение. Проблема циркуляции патогенов в стационарах различного профиля является предметом пристального внимания многих исследователей [16–19]; проводится анализ выделенной от больных и с предметов

окружающей среды микрофлоры с определением ее антибиотикорезистентности. Однако обычно не выясняются источники инфицирования, пути распространения возбудителей. Нами было показано ранее, что электрофореграммы внеклеточных белков стафилококков могут быть использованы для внутривидовой дифференциации [14] и служить специфическим маркером штамма, что позволяет более детально анализировать циркуляцию стафилококков в стационарах. Проведенное исследование CoNS, выделенных в детском стационаре, показало, что 67,9 % штаммов *S. haemolyticus* и 80,5 % *S. epidermidis* не имели сходства по спектрам внеклеточных белков, следовательно, представляли собой индивидуальную микрофлору пациентов, не связанную с экзогенным инфицированием. Соответственно, среди остальных культур (89 штаммов *S. haemolyticus* и 52 штаммов *S. epidermidis*) были выявлены группы с идентичным или очень близким характером расположения фракций внеклеточных белков в электрофореграммах. Некоторые группы были сформированы из штаммов, выделенных в один день или ближайшие дни, но иногда близкие по спектрам внеклеточных белков культуры были обнаружены у разных пациентов в течение нескольких месяцев, что может свидетельствовать об их длительной циркуляции как внутри одного отделения, так и между отделениями.

Все исследованные культуры *S. epidermidis* и 97,8 % *S. haemolyticus*, объединенные в группы идентичных штаммов, были метициллинрезистентными, проблемными в плане устойчивости к антибиотикам. То, что циркуляция коагулазонегативных стафилококков в стационаре связана с их антибиотикорезистентностью, подчеркивается многими авторами [20–23]. В нашем исследовании у 25 % тестируемых на наличие гена тесА фенотипически метициллинрезистентных штаммов не выявлено тесА гена. По всей вероятности, это можно объяснить гиперпродукцией бета-лактамаз данными изолятами, что проявляется фенотипически метициллинрезистентностью и множественной

устойчивостью к антибиотикам разных классов. Известно, что у многих метициллинрезистентных штаммов отмечается ассоциативная устойчивость не только к бета-лактамам, но и к другим антибиотикам [24, 25]. Например, группа *S. haemolyticus* из 15 штаммов, изолированных в трех отделениях детского стационара в течение года, отличалась полирезистентностью к антибиотическим препаратам.

Способность бактерий к формированию биопленки многократно увеличивает их выживаемость в условиях медицинских стационаров, позволяя им противостоять действию как антибиотиков, так и дезинфектантов [26–29]. В нашем исследовании культуры *S. haemolyticus* в два раза чаще, чем *S. epidermidis*, формировали группы идентичных штаммов, что вероятно связано с их более высокой способностью к пленкообразованию. Такие свойства гемолитического стафилококка были отмечены также в работе других авторов [30].

Таким образом, сопоставление электрофореграмм внеклеточных белков CoNS позволило выявить штаммы, длительно циркулирующие в детском стационаре, что соответствовало их антибиотикорезистентности и способности к формированию биопленки.

Заключение

На основе анализа спектров внеклеточных белков 267 культур *S. epidermidis* и 277 культур *S. haemolyticus*, выделенных в детском стационаре в течение 3 лет, сделан вывод о длительной циркуляции некоторых штаммов как внутри одного отделения, так и между отделениями. В целом, 25 % исследованных штаммов *S. haemolyticus* и 14 % *S. epidermidis* были объединены в группы идентичных штаммов, представляющих изоляты от разных пациентов. Из них 88,4 % штаммов гемолитического и 42,1 % эпидермального стафилококка циркулировали в стационаре более месяца, а 21,7 % штаммов *S. haemolyticus* и 21,1 % *S. epidermidis* – в течение одного года. Абсолютное большинство сгруппированных штаммов были антибиотикорезистентны и способны к формированию биопленки, что несомненно способствовало их выживаемости в условиях стационара.

Информация о вкладе авторов: Е.В. Беляева – разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Г.Б. Ермолина – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных; Е.В. Борискина, И.С. Шкуркина – получение данных для анализа; В.С. Кропотов – анализ и оформление данных для публикации.

Финансирование: исследование проводилось в рамках целевой научно-исследовательской программы 2016–2020 «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

(пп. 3, 6, 10–13, 19, 21–24, 29 см. References)

- Божкова С.А., Полякова Е.М., Краснова М.В. Преодоление устойчивости к гентамицину у метициллинрезистентных штаммов стафилококка // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 8-1. С. 97–103.
- Присакар В.И., Буга Д.В., Сава В.И. Внутрибольничные инфекции, вызванные метициллинрезистентными стафилококками (MRS) // Журнал МедиАль. 2018. № 2. С. 8–11.
- Покровский В.И., Акимкин В.Г., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В. и др. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье, 2012. 84 с.
- Любасовская Л.А., Корниенко М.А., Припутневич Т.В., Ильина Е.Н., Шеголев А.И. Микробиологическая и молекулярно-генетическая характеристика коагулазонегативных стафилококков, выделенных у новорожденных отделения реанимации и интенсивной терапии // Антибиотики и химиотерапия. 2013. Т. 58. № 3-4. С. 25–32.
- Шайхразиева Н.Д., Булычева И.А., Лопушов Д.В., Сабаева Ф.Н. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность госпитальных штаммов микроорганизмов в отделении анестезиологии и реанимации // Медицинский альманах. 2019. № 1 (58). С. 32–34.
- Беляева Е.В., Ермолина Г.Б., Борискина Е.В., Кряжев Д.В., Шкуркина И.С. Мониторинг биопленкообразующей способности у циркулирующих в детском стационаре коагулазонегативных стафилококков // Медицинский альманах. 2018. № 4 (55). С. 26–30.
- Брико Н.И., Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Ряпис Л.А., Стасенко В.Л. и др. Госпитальный штамм – непознанная реальность // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. № 1 (68). С. 30–35.
- Дегтева Г.К., Беляева Е.В., Ермолина Г.Б. Белковые системы бактерий. Роль в таксономии и эпидемиологической практике. Н. Новгород: Изд-во Нижегород. госуниверситета им. Н.И. Лобачевского, 1999. 138 с.
- Кузнецова М.В., Николаева Н.В., Розанова С.М., Карпунина Т.И. Формирование биопленок нозокоммальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* // Журнал Микробиологии, Эпидемиологии и Иммунобиологии. 2011. № 4. С. 8–14.
- Гостев В.В., Калиногорская О.С., Круглов А.Н., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность коагулазоотрицательных стафилококков, выделенных в стационарах Санкт-Петербурга и Москвы // Антибиотики и химиотерапия. 2015. Т. 60, № 9-10. С. 23–28.
- Петрухина М.И., Мартынова А.М., Политова Н.Г., Ющенко Г.В., Старостина Н.В. Сравнительный анализ микроорганизмов, выделенных от больных в отделениях реанимации разного профиля // Медицинский альманах. 2016. № 3 (43). С. 17–20.
- Граничная Н.В., Зайцева Е.А., Пятко В.Э. Микробиологический мониторинг и антибиотикорезистентность коагулазонегативных стафилококков, выделенных от пациентов кардиохирургического стационара // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2017. № 1 (68). С. 24–29.
- Омарова С.М., Алиева С.Ф., Османов А.С. Мониторинг антибиотикорезистентных стафилококков, возбудителей внутрибольничного инфицирования пациентов отделения челюстно-лицевой хирургии // Международный научно-исследовательский журнал. 2017. № 2-2 (56). С. 30–33.
- Зырянов С.К., Сычев И.Н., Гушина Ю.Ш. Современные проблемы инфекций, вызванных MRSA и пути их решения // Антибиотики и химиотерапия. 2017. Т. 62. № 7-8. С. 69–79.
- Сергеев В.И., Ключкина Т.В., Зуева Н.Г., Волкова Э.О. Устойчивость к дезинфицирующим средствам госпитального штамма *Staphylococcus haemolyticus*, выделенного в акушерском стационаре при неединичной заболеваемости новорожденных гнойно-септическими инфекциями // Здоровье населения и среда обитания. 2012. № 7 (232). С. 18–20.
- Белова Е.О. Биопленочные инфекции в педиатрии // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2019. Т. 9. № 12. С. 574–576.
- Беляева Е.В., Ермолина Г.Б., Шкуркина И.С., Борискина Е.В., Кряжев Д.В. Оценка чувствительности к дезинфектантам коагулазонегативных стафилококков, циркулирующих в детском стационаре // Здоровье населения и среда обитания. 2019. № 8 (317). С. 20–24.

30. Корниенко М.А., Копыльцов В.Н., Шевлягина Н.В., Диденко Л.В., Любасовская Л.А., Припутневич Т.В. и др. Способность стафилококков различных видов к образованию биопленок и их воздействие на клетки человека // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016. Т. 34. № 1. С. 18–25.

References

- Bozhkova SA, Polyakova EM, Krasnova MV. The breaking of resistance to gentamycin in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Mezhdunarodnyy Zhurnal Prikladnykh i Fundamentalnykh Issledovaniy*. 2017;(8-1):97–103. (In Russian).
- Prisakar VI, Buga DV, Sava V. Nosocomial infections caused by methicillin-resistant staphylococci (MRS). *Zhurnal Medial*. 2018;(2):8–11. (In Russian).
- Lee JYH, Monk IR, Gonçalves da Silva A, et al. Global spread of three multidrug-resistant lineages of *Staphylococcus epidermidis*. *Nat Microbiol*. 2018;3(10):1175–1185. doi: 10.1038/s41564-018-0230-7
- Pokrovskiy VI, Akimkin VG, Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, Kovalishena OV, et al. [The National Concept for Prevention of Infections Associated with Medical Care, and Information Material on Its Provisions.] Nizhny Novgorod: Remedium Privolzh'e Publ., 2012. (In Russian). Accessed March 15, 2021. <http://www.kb51.ru/pdf/nk.pdf>
- Lubasovskaya LA, Kornienko MA, Priputnevich TV, Ilyina EN, Shchegolev AI. Microbiological and molecular genetic characteristics of coagulase-negative staphylococcal isolates from neonates in intensive care unit. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2013;58(3-4):25–32. (In Russian).
- Rampelotto RF, Lorenzoni VV, Silva DDC, et al. Assessment of different methods for the detection of biofilm production in coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures of newborns. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(6):761–767. doi: 10.1590/0037-8682-0171-2018
- Shaikhrazieva ND, Bulycheva IA, Lopushov DV, Saeva FN. Etiological structure and antibiotic resistance of the nosocomial strains of microorganisms in the Department of anaesthesiology and resuscitation. *Meditsinskiy Almanakh*. 2019;(1(58)):32–34. (In Russian). doi: 10.21145/2499-9954-2019-1-32-34
- Belyaeva EV, Ermolina GB, Boriskina EV, Kryazhev DV, Shkurkina IS. Monitoring of biofilm formation ability of coagulase-negative staphylococcus circulating in children's inpatient clinics. *Meditsinskiy Almanakh*. 2018;(4(55)):26–30. (In Russian). doi: 10.21145/2499-9954-2018-4-26-30
- Briko NI, Brusina EB, Zueva LP, Kovalishena OV, Ryapis LA, Stasenko VL, et al. Hospital strain – Mysterious reality. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2013;(1(68)):30–35. (In Russian).
- Shrestha LB, Bhattarai NR, Khanal B. Antibiotic resistance and biofilm formation among coagulase-negative staphylococci isolated from clinical samples at a tertiary care hospital of eastern Nepal. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2017;6:89. doi: 10.1186/s13756-017-0251-7
- Manandhar S, Singh A, Varma A, Pandey S, Shrivastava N. Evaluation of methods to detect in vitro biofilm formation by staphylococcal clinical isolates. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):714. doi: 10.1186/s13104-018-3820-9
- Rajivgandhi G, Maruthupandy M, Muneeswaran T, Anand M, Quero F, Manoharan N, et al. Biosynthesized silver nanoparticles for inhibition of antibacterial resistance and biofilm formation of methicillin-resistant coagulase negative *Staphylococci*. *Bioorg Chem*. 2019;89:103008. doi: 10.1016/j.bioorg.2019.103008
- França A, Gaio V, Lopes N, Melo L. Virulence factors in coagulase-negative staphylococci. *Pathogens*. 2021;10(2):170. doi: 10.3390/pathogens10020170
- Degteva GK, Belyaeva EV, Ermolina GB. [Protein Systems of Bacteria. Role in Taxonomy and Epidemiological Practice.] Nizhny Novgorod: Nizhegor. gosuniversitet im. N.I. Lobachevskogo Publ., 1999. (In Russian).
- Kuznetsova MV, Nikolaeva NV, Rozanova SM, Karpunina TI. Formation of biofilms by nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2011;(4):8–14. (In Russian).
- Gostev VV, Kalinogorskaya OS, Kruglov AN, Sidorenko SV. Antibiotic resistance of coagulase-negative staphylococci isolated at hospitals of St. Petersburg and Moscow. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2015;60(9-10):23–28. (In Russian).
- Petrukhina MI, Martynova AM, Politova NG, Yushchenko GV, Starostina NV. Comparative analysis of microorganisms separated from the patients in resuscitation departments of a different profile. *Meditsinskiy Almanakh*. 2016;3(43):17–20. (In Russian).
- Granichnaya NV, Zaitseva EA, Pyatko VE. Microbiological monitoring and antimicrobial resistance of coagulase-negative staphylococci isolated from patients cardiac surgery hospital. *Zdorov'e. Meditsinskaya Ekologiya. Nauka*. 2017;(1(68)):24–29. (In Russian). doi: 10.5281/zenodo.345607
- Bora P, Datta P, Gupta V, Singhal L, Chander J. Characterization and antimicrobial susceptibility of coagulase-negative staphylococci isolated from clinical samples. *J Lab Physicians*. 2018;10(4):414–419. doi: 10.4103/JLP.JLP_55_18
- Omarova SM, Alieva SF, Osmanov AS. Monitoring of antimicrobial resistance of staphylococci, agents of intrahospital infection of patients of department of maxillofacial surgery. *Mezhdunarodnyy Nauchno-Issledovatel'skiy Zhurnal*. 2017;(2-2(56)):30–33. (In Russian). doi: 10.23670/IRJ.2017.56.022
- Salgueiro VC, Iorio NL, Ferreira MC, Chamon RC, Santos KR. Methicillin resistance and virulence genes in invasive and nasal *Staphylococcus epidermidis* isolated from neonates. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):15. doi: 10.1186/s12866-017-0930-9
- Deyno S, Fekadu S, Seyfe S. Prevalence and antimicrobial resistance of coagulase negative staphylococci clinical isolates from Ethiopia: a meta-analysis. *BMC Microbiol*. 2018;18(1):43. doi: 10.1186/s12866-018-1188-6
- Chon J-W, Lee UJ, Bensen R, West S, Paredes A, Lim J, et al. Virulence characteristics of mecA-positive multidrug-resistant clinical coagulase-negative staphylococci. *Microorganisms*. 2020;8(5):659. doi: 10.3390/microorganisms8050659
- Leclercq R, Cantón R, Brown DFJ, Giske CG, Heisig P, MacGowan AP, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(2):141–60. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x
- Zyryanov SK, Sychev IN, Gushchina YuS. Current problems of infections caused by MRSA and ways to address them. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2017;62(7-8):69–79. (In Russian).
- Sergevnin VI, Kluokina TV, Zueva NG, Volkova EO. Resistance to disinfectants hospital strains of *Staphylococcus haemolyticus*, highlighted in the obstetric hospital with non-unity morbidity purulent-septic infections. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2012;(7(232)):18–20. (In Russian).
- Belova EO. [Biofilm infections in pediatrics.] *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2019;9(12):574–576. (In Russian).
- Belyaeva EV, Ermolina GB, Shkurkina IS, Boriskina EV, Kryazhev DV. Evaluation of sensitivity to disinfectants of coagulase-negative staphylococci circulating in a children's hospital. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2019;(8(317)):20–24. (In Russian). doi: 10.35627/2219-5238/2019-317-8-20-24
- Kitti T, Seng R, Thummeepak R, Boonlao C, Jindayok T, Sitthisak S. Biofilm formation of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci isolated from clinical samples in Northern Thailand. *J Global Infect Dis*. 2019;11(3):112–117. doi: 10.4103/jgid.jgid_118_18
- Kornienko MA, Kopyltsov VN, Shevlyagina NV, Didenko LV, Lyubasovskaya LA, Priputnevich TV, et al. The ability of various strains of *Staphylococcus* to create biofilms and their effect on cells of the human body. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya*. 2016;34(1):18–25. (In Russian). doi: 10.18821/0208-0613-2016-34-1-18-25

© Ванькова О.Е., Бруснигина Н.Ф., 2021

УДК 578.825.11+616-078

Молекулярная и филогенетическая характеристика изолятов цитомегаловируса, выделенных у детей Нижнего Новгорода

О.Е. Ванькова, Н.Ф. Бруснигина

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора,
ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

Резюме: *Введение.* Цитомегаловирусная инфекция является одной из актуальных проблем здравоохранения, принадлежит к категории социально значимых инфекций, характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и высокой смертностью детей раннего возраста. За рубежом большое внимание уделяется проблеме генотипирования вируса и определению роли различных генотипов в развитии определенных клинических форм цитомегаловирусной инфекции, активно ведутся работы по разработке вакцины. *Цель работы* – оценить генетическое разнообразие цитомегаловирусов, циркулирующих среди детей Нижнего Новгорода. *Материалы и методы.* Объектами исследования были клинические изоляты *Cytomegalovirus*, выделенные из образцов биологических субстратов (кровь, моча, слюна) у 580 детей в возрасте от 15 дней до 16 лет, ДНК и ее фрагменты. В работе использованы молекулярно-генетические (ПЦР, ПЦР РВ, секвенирование), биоинформационные и статистические методы. *Результаты.* Установлено, что показатели частоты обнаружения *Cytomegalovirus* у детей колебались в зависимости от нозологической формы заболевания от 3,8 % до 18,9 %. Проведена оценка различных методических подходов генотипирования клинических изолятов *Cytomegalovirus*. Впервые определены генотипы российских изолятов цитомегаловируса у детей, среди которых доминирующими оказались gB1, gB2, gN4a. Установлены случаи цитомегаловирусной инфекции, обусловленной одновременным присутствием двух и трех генотипов. Проведенный филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генов *UL55* и *UL73* свидетельствует о генетической гетерогенности российских изолятов *Cytomegalovirus*, выделенных у детей Нижегородского региона. Полученные данные могут быть использованы в системе эпидемиологического надзора за цитомегаловирусной инфекцией. *Выводы.* Получены новые данные о распространенности различных геновариантов *Cytomegalovirus* среди детей Нижнего Новгорода. Результаты генотипирования и филогенетического анализа клинических изолятов *Cytomegalovirus* могут быть использованы для разработки отечественных вакцин.

Ключевые слова: цитомегаловирус, дети, распространенность, генотипирование, филогенетический анализ.

Для цитирования: Ванькова О.Е., Бруснигина Н.Ф. Молекулярная и филогенетическая характеристика изолятов цитомегаловируса, выделенных у детей Нижнего Новгорода // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4 (337). С. 25–30. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-25-30>

Информация об авторах:

✉ Ванькова Ольга Евгеньевна – ст. науч. сотр. лаборатории метагеномики и молекулярной индикации патогенов; e-mail: vov0@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9838-1133>.

Бруснигина Нина Федоровна – к.м.н., доцент, заведующий лабораторией метагеномики и молекулярной индикации патогенов; e-mail: nfbrusnigina@yandex.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4582-5623>.

Molecular and Phylogenetic Characteristics of Cytomegaloviruses Isolated from Children in Nizhny Novgorod

O.E. Vankova, N.F. Brusnigina

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

Summary. *Introduction:* Cytomegalovirus (CMV) infection is a serious problem of modern health care. It belongs to the category of socially significant infections and is characterized by polymorphism of clinical manifestations and high child mortality. Abroad, much attention is paid to virus genotyping, determining the role of various genotypes in the development of certain clinical forms of CMV infection, and developing a vaccine against congenital human cytomegalovirus infection. The *objective* of our study was to assess the genetic diversity of cytomegaloviruses in children of Nizhny Novgorod. *Materials and methods:* We analyzed clinical CMV isolates from body fluid samples (blood, urine, and saliva), viral DNA and its fragments in 580 children aged from 15 days to 16 years. Molecular biology (PCR, RT-PCR, and sequencing), bioinformatics and statistical methods were applied in the study. *Results:* We established that CMV detection rates in children varied from 3.8 % to 18.9 % depending on the form of the disease. We assessed various method approaches to genotyping human cytomegalovirus clinical isolates, were first to determine prevalent gB1, gB2, and gN4a CMV genotypes in children in the Russian Federation, and revealed infected cases caused by two and three genotypes simultaneously. The phylogenetic analysis of *UL55* and *UL73* gene sequences indicates genetic diversity of Russian CMV isolates from children in the Nizhny Novgorod Region. *Conclusions:* New data on the prevalence of various CMV genotypes in children living in Nizhny Novgorod may be used in the system of epidemiological surveillance of cytomegalovirus infection while the results of genotyping and phylogenetic analysis of clinical CMV isolates may contribute to domestic vaccine development.

Keywords: cytomegalovirus, children, prevalence, genotyping, phylogenetic analysis.

For citation: Vankova OE, Brusnigina NF. Molecular and phylogenetic characteristics of cytomegaloviruses isolated from children in Nizhny Novgorod. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (4(337)):25–30. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-25-30>

Author information:

✉ Olga E. Vankova, Senior Researcher, Laboratory of Metagenomics and Molecular Indication of Pathogens, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: vov0@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9838-1133>.

Nina F. Brusnigina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Laboratory of Metagenomics and Molecular Indication of Pathogens, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: nfbrusnigina@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4582-5623>.

Введение. Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является одной из актуальных проблем здравоохранения во всем мире, включая Россию. Это связано с широким ее распространением, преимущественно скрытым течением, высокой пораженностью детей младших возрастных групп, возможностью тяжелых внутриутробных поражений плода, включая его гибель, частым поражением органов зрения и слуха вплоть до развития слепоты, развитием рецидивов и тяжелым течением у больных с ВИЧ-инфекцией. Инфицирование плода цитомегаловирусом (ЦМВ) может происходить в любом триместре беременности в отличие от других инфекций группы TORCH [1–3]. По данным отечественной и зарубежной литературы, доля детей с врожденной ЦМВИ варьирует от 0,5 % до 5 %, из которых 90 % являются бессимптомными носителями. Интерес к ЦМВИ связан не только с высокой вероятностью развития тяжелых форм этого заболевания, но и с возможностью формирования прогностически неблагоприятных последствий у новорожденных и детей первого года жизни. Показатели частоты внутриутробного инфицирования плода в России варьируют от 0,1 % до 2,8 % и от 0,3 % до 3 % — в других странах мира [4, 5].

Штаммы ЦМВ различаются по степени вирулентности, уровню тропизма к клеткам и др., что обусловлено неоднородностью и динамической изменчивостью генов различных изолятов ЦМВ [6, 7]. Значительная часть генов ЦМВ кодирует белки, которые могут определять вирулентные свойства вируса путем уклонения от иммунной системы хозяина, молекулярной мимикрии или интерференции с хемокинами хозяина [6, 8].

На сегодняшний день отсутствует единая система генотипирования ЦМВ, в зарубежной литературе описаны различные варианты генотипирования, основанные на анализе полиморфных генов [7]. У ЦМВ выявлено 10 таких генов. Наиболее изученными из них и используемыми для дифференциации клинических изолятов ЦМВ являются гены *UL55* (gB), *UL73* (gN), *UL73* (gO), *UL144-TNRF* [9].

Наиболее часто исследователи проводят генотипирование по генам *UL55*(gB) и *UL73*(gN). Вероятно, одна из причин выбора данных генов связана с тем фактом, что разрабатываемые в настоящее время вакцины содержат рекомбинантный белок gB1. Известно, что в США, Австралии и Китае у детей с врожденной ЦМВИ превалирует генотип gB1, а в Мексике и Японии — gB3 и gB2 [10–13].

Генетические варианты ЦМВ-штаммов из различных географических регионов, как правило, идентичны, и существенно отличаются лишь показатели частоты их встречаемости [14]. Исследования, направленные на определение циркулирующих в Российской Федерации генотипов ЦМВ, необходимы как для сбора объективной информации о региональных особенностях, так и для решения различных задач эпидемиологического надзора за ЦМВИ, а также для оценки эффективности разрабатываемых вакцин.

Цель исследования — оценить генетическое разнообразие цитомегаловирусов, циркулирующих среди детей Нижнего Новгорода.

Материалы и методы. Объектами исследования были клинические изоляты *Cytomegalovirus*, выделенные из образцов биологических субстратов (кровь, моча, слюна) у 580 детей в возрасте от 15 дней до 16 лет, ДНК и ее фрагменты.

Отбор, транспортировку клинического материала проводили в соответствии с МУ 4.2.2039–05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». Определение ДНК ЦМВ осуществляли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием коммерческих диагностических тест-систем «АмплиСенс CMV-FL» (ЦНИИЭ, г. Москва). ДНК выделяли с применением коммерческих наборов «ДНК-сорб АМ» и «ДНК-сорб В» (ЦНИИЭ, г. Москва) в соответствии с инструкцией по применению. Согласно паспортным данным, чувствительность тест-систем составляет 1000 вирионов в 1 мл образца.

Клинические образцы, содержащие ДНК ЦМВ, были использованы для определения gB и gN генотипов ЦМВ. Конструирование праймеров проводили с использованием пакета программ DNASTAR Lasergen 11 (DNASTAR, США) и встроенных алгоритмов BLAST и Primer-BLAST (www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/). Праймеры для генотипирования по генам *UL55* и *UL73* были выбраны на основе анализа данных литературы [14, 15–18]. Последовательности праймеров представлены в табл. 1.

Для получения ПЦР фрагмента были использованы Tag-полимеразы производства Takara Bio Ink и Thermo Fischer Scientific (США). Реакцию ПЦР проводили с помощью амплификатора DNA Engine Bio-Rad. Каждая ПЦР-реакция включала в себя 40 циклов, температура отжига праймеров к генам *UL55*(gB) и *UL73* (gN) составляла 55 °С. Детекцию продуктов амплификации осуществляли методом горизонтального электрофореза в агарозном геле. Выделение ампликонов соответствующего размера из геля проводили с помощью набора Wizard SV Gel и PCR Clean-UP system. После очистки концентрация целевого фрагмента в препарате оценивалась с помощью набора Qubit Fluorometric Quantitation Thermo Fischer Scientific согласно инструкции производителя. Полученные и очищенные фрагменты затем использовались в реакции секвенирования на платформе MiSeq (Illumina) с применением набора MiSeq reagent kit v2 на 500 циклов.

Полученные короткие чтения собирали и выравнивали относительно генома референс-штаммов, зарегистрированных в международной базе данных GenBank, с помощью программного обеспечения, встроенного в секвенатор. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили с использованием программы CLC Genomics Workbench 5.5 (CLC bio).

В качестве референс-последовательностей были выбраны последовательности генов *UL55*(gB), *UL73*(gN) штаммов ЦМВ с известными геномами, взятыми из базы данных GenBank: GQ466044, HCU66425, HS5GLYBM, HS5GLYBL, HS5GLYBK, X04606, GQ221975, X17403, BK000394, FJ527563, HS5GLYBI, GQ121041, AY446894, M60929, HCU66425, GQ466044, EU686456, EU686440, AF309995,

Таблица 1. Сравнение отобранных праймеров для генов *UL55* (gB) и *UL73* (gN) с последовательностями изолятов ЦМВ известных генотиповTable 1. Comparison of selected primers for *UL55* (gB) and *UL73* (gN) genes with nucleic acid sequences of CMV reference strains

Название штамма / Strain	Нуклеотидная последовательность прямого праймера / Nucleic acid sequence of the forward primer (f)	Нуклеотидная последовательность обратного праймера / Nucleic acid sequence of the reverse primer (r)
праймер gB / gB primer	tggaaactggaacgtttggc	gcaccttgacgctgtttgg
gB1 Towne	tggaaactggaacgtttggc	gcaccttgacgctgtttgg
gB2 AD169	tggaaactggaacgtttggc	gcaccttgacgctgtttgg
gB3 HSGLYBM	tggaaactggaacgtttggc	gcaccttgacgctgtttgg
gB4 C194A	tggaaactggaacgtttggc	gcaccttgacgctgtttgg
gB5 MK157	tggaaactggaacgtttggc	gcaccttgacgctgtttgg
gB6 HANRTR8	tggaaactggaacgtttggc	gcaccttgacgctgtttgg
gB7 KF021605	tggaaactggaacgtttggc	gcaccttgacgctgtttgg
праймер gN / gN primer	tggtgtgatggagtggaac	gcaaccaccaccaaaggcta
N1 AD169	tggtgtgatggagtggaac	gcaaccaccaccaaaggcta
N2 Merck	tggtgtgatggagtgcaaa	gcgaccaccaccaaaggcta
N3a BD	tggtgtgatggagtggaaa	gcaaccaccaccaaaggcta
N3b N8a	tggtgtgatggagtggaac	gcaaccaccaccaaaggcta
N4a Can10	tggtgtgatggagtggaac	gcgaccaccaccaaaggcta
N4b Towne	tggtgtgatggagtggaac	gcaaccaccaccaaaggcta
N4c PM	tggtgtgatggagtggaac	gcaaccaccaccaaaggcta

AF224677, AF390785, AF309993, AF309987, EU686430, AF390802, AF309986, AF309975, AF309974, AF310006, AF309988, AF309980, AF309975, AF309969, GU647095, GU441773, GU376726, GU376725, GU376724, GU376723, GU376721, GU376720. Для анализа и визуализации полученных данных использовали программное обеспечение UGENE Unipro.

Для анализа последовательности генов *UL55*(gB) и *UL73*(gN) ЦМВ использовали алгоритм BLAST и пакет программ, представленные на сервере NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>). С помощью программы CLUSTAL X 2.0 (<http://bips.ustrasbg.fr/fr/Documentation/ClustalX/>) проводили выравнивание последовательностей [19].

Анализ исследуемых нуклеотидных последовательностей генов и построение филогенетических деревьев осуществляли с помощью программного обеспечения MEGA 10.

Статистическую обработку данных проводили с помощью общепринятых алгоритмов в программах Microsoft Office (Excel), пакета статистических программ Statz, Statistica 6.0, Biostat.

Результаты. Один из этапов работы заключался в оценке распространенности ЦМВ среди детей с воспалительными заболеваниями органов пищеварения (хронический гастродуоденит, дискинезии желчевыводящих путей, эрозивно-язвенный процесс слизистых оболочек

ЖКТ), органов дыхания (пневмония, бронхит, ОРЗ/ОРВИ), с патологией центральной нервной системы и органов кроветворения, с внутриутробными инфекциями. Образцы биологических субстратов для проведения ПЦР-детекции ЦМВ отбирались у детей при наличии симптомов ЦМВИ: полилимфоаденопатии, гепатоспленомегалии, длительного субфебрилитета.

В группе детей в возрасте от двух до трех лет установлены высокие показатели частоты выявления ДНК ЦМВ (58–59 %). Показано снижение активности репликации ЦМВ у детей в возрасте четырех лет и старше. ДНК ЦМВ была обнаружена у 9,5 %, что, вероятно, связано со становлением иммунной системы.

Частота обнаружения ЦМВ у детей с различными заболеваниями представлена в табл. 2.

В группе детей с патологиями органов пищеварения, дыхания и кроветворения частота выявления ДНК ЦМВ была достоверно выше, чем в группах детей с заболеваниями ЦНС ($t = 3,3$) и ВУИ ($t = 3,8$).

Для характеристики циркулирующих клинических изолятов ЦМВ используют различные методы анализа вариабельных генов, такие как: генотип-специфический ПЦР анализ, анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ДНК (ПДФ), секвенирование по Сэнгеру, генотип-специфический ПЦР в реальном времени, высокопроизводительное

Таблица 2. Частота выявления ЦМВ у детей с различными заболеваниями (n = 580)

Table 2. CMV detection rates in pediatric patients with various diseases (n = 580)

Форма патологии и количество обследованных / Form of the disease and the number of examined patients	Частота выявления ЦМВ (%) / CMV detection rate (%)
Заболевания органов дыхания (n = 79) / Respiratory diseases (n = 79)	16,5 ± 3,8
Патология органов пищеварения (n = 158) / Digestive disorders (n = 158)	18,9 ± 3,6
Патология органов кроветворения (n = 85) / Diseases of the hematopoietic system (n = 85)	14,1 ± 3,5
Патология ЦНС (n = 98) / Central nervous system damage (n = 98)	5,1 ± 2,2
Внутриутробное инфицирование ВУИ (n = 160) / Fetal infection (n = 160)	3,8 ± 1,6

секвенирование (NGS). Методы анализа ДНК, основанные на секвенировании, являются наиболее предпочтительными. Активное внедрение методов секвенирования в сферу научных и практических исследований позволило доказать, что в мире существует большое количество генетически разнообразных штаммов цитомегаловируса [20, 21].

Проведено генотипирование изолятов ЦМВ по генам *UL55* (gB) и *UL73* (gN) с использованием праймеров, предложенных Chou S. с соавторами в 1991 году, и Pignatelli S. et al. в 2003 г. соответственно [14, 17].

Результаты секвенирования нуклеотидных последовательностей гена *UL55* (gB) клинических изолятов ЦМВ, изолированных у детей, позволили выявить 5 gB-генотипов ЦМВ, циркулирующих среди детей Нижнего Новгорода: gB1, gB2 gB3, gB4, gB5. При этом генотип gB4 встречался лишь в ассоциации с gB2-генотипом. Следует отметить, что в генотиповой структуре доминировали генотипы gB1 (43,7 %) и gB2 (37,5 %). В двух случаях была обнаружена смешанная инфекция, обусловленная сочетанием двух генотипов: gB4 и gB2; gB1 и gB2.

Секвенирование фрагментов гена *UL73* (gN) ЦМВ, позволило обнаружить 4 генотипа: gN4a, gN3b, gN1, gN4c с доминированием генотипа gN4a (46,6 %). В четырех случаях была установлена смешанная инфекция, обусловленная сочетанием двух и трех gN-генотипов. Обнаружены следующие варианты микст-инфекции: gN3b и gN4a; gN1 и gN4a; gN1, gN4a и gN3b. У иммунокомпетентных пациентов (ВИЧ-инфицированные и пациенты, перенесшие пересадку солидного органа) и новорожденных детей с врожденной ЦМВИ часто наблюдается инфицирование несколькими штаммами ЦМВ разных генотипов. В этом случае отмечается более высокая вирусная нагрузка, а для элиминации вируса требуется более продолжительный временной период [21].

С целью определения эволюционного разнообразия клинических изолятов ЦМВ, выделенных у детей с клиническим и лабораторно подтвержденным диагнозом ЦМВИ, был проведен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генов *UL55* и *UL73*. Для сравнительного анализа из международной базы данных GenBank были отобраны нуклеотидные последовательности гена *UL55* (gB) 49 референс-штаммов и клинических изолятов, циркулирующих в разных странах Европы (Италия, Испания, Бельгия, Великобритания), США, Китае, Мексике, Индии, Египте, а также нуклеотидные последовательности гена *UL73* (gN) 46 референс-штаммов и клинических изолятов, циркулирующих в странах Европы (Италия, Испания, Великобритания), США, Китае, Индии.

В результате проведенного филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей гена *UL55* установлено, что нижегородские изоляты ЦМВ, выделенные у детей, разделились на пять основных кластеров и располагаются ближе к изолятам ЦМВ, циркулирующим на территории Великобритании и США, а один изолят ЦМВ генотипа gB2 филогенетически находится ближе к штамму, выделенному на территории Китая. Филогенетический анализ нуклеотидных по-

следовательностей гена *UL73* (gN) показал, что нижегородские изоляты ЦМВ распределились на 4 основных кластера и располагаются ближе всего к изолятам ЦМВ, выделенным в Италии, Испании и Великобритании. Клинические изоляты ЦМВ генотипов gN4c и gN3b оказались ближе к изолятам, выделенным в Китае и США. На рисунке представлена дендрограмма нуклеотидных последовательностей генов *UL55* (gB) и *UL73* (gN) исследуемых штаммов ЦМВ и депонированных в базе данных GenBank/NCBI.

Обсуждение. Проведенные исследования показали, что частота обнаружения ЦМВ у детей с заболеваниями органов пищеварения (гастрит, панкреатит, холецистит) была высокой и составила 18,9 %, с заболеваниями органов дыхания (пневмония, бронхит) — 16,5 %, с заболеваниями органов кроветворения — 14,1 %. У детей при разных формах патологии органов дыхания, пищеварения, кроветворения, ЦНС установлены достоверные различия в частоте выявления ЦМВ, что согласуется с данным литературы [22–24]. Высокая частота обнаружения ЦМВ у детей различных возрастных групп, проживающих в Нижнем Новгороде, свидетельствует о необходимости их обследования на инфицированность ЦМВ с целью ранней диагностики ЦМВИ и назначения эффективной этиотропной противовирусной и иммуномодулирующей терапии.

Сравнительный анализ полученных нами результатов с данными аналогичных исследований, проводимых в других странах, представлен в табл. 3. В России так же, как и в США, у детей доминируют генотипы ЦМВ gB1 и gB2 [25]. Следует отметить, что среди детей в других странах (Китай, Япония, Австралия) доминируют генотипы ЦМВ gB1 и gB3 [10, 11]. Результаты генотипирования изолятов ЦМВ по гену gN согласуются с результатами, полученными другими исследователями. Так, при изучении генетического разнообразия 270 клинических изолятов ЦМВ, выделенных у новорожденных с врожденной ЦМВИ в Италии, Pignatelli S. с соавторами было установлено следующее распределение генотипов: gN1 — 25,6 %, gN2 — 1,9 %, gN3a — 8,9 %, gN3b — 4,3 %, gN4a — 21,3 %, gN4b — 12,8 % и gN4c — 25,2 % [26]. А в исследовании, проведенном Ross S.A. с соавторами, показано, что среди новорожденных с врожденной ЦМВИ преобладает генотип gN3a (32 %) [25]. По нашим данным, среди детей доминировали генотипы gN1 и gN4a, также преобладал и генотип gN3b, в то время как в исследовании Pignatelli S. с соавторами он относился к минорным.

Проведенный филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генов *UL55* и *UL73* показал, что большинство нижегородских изолятов ЦМВ, выделенных у детей, располагаются ближе к изолятам ЦМВ, циркулирующим на территории Великобритании, в США и Китае.

Несмотря на то, что роль генетической вариативности ЦМВ в развитии инфекционного процесса до конца не определена, исследования, направленные на изучение спектра циркулирующих в Российской Федерации генотипов ЦМВ, являются актуальными и необходимыми как для получения достоверной информации о



Рисунок. Дендрогаммы нуклеотидных последовательностей генов UL55(gB) и UL73 (gN) исследуемых штаммов ЦМВ и депонированных в базе данных GenBank/NCBI, построенные с использованием метода максимального правдоподобия

Примечание: цифры в узлах дерева обозначают уровень поддержки, полученный с помощью алгоритма быстрой загрузки

Figure. Dendrograms of UL55 (gB) and UL73 (gN) gene nucleotide sequences of CMV isolates studied and deposited in the GenBank/NCBI database built using a maximum likelihood method

Notes: The numbers in the nodes represent the level of support obtained using the rapid bootstrap algorithm

Таблица 3. Частота встречаемости различных генотипов ЦМВ среди детей с ЦМВИ в мире и в России

Table 3. Frequency of various CMV genotypes in children with CMV infection in different countries of the world and in Russia

Контингент – дети с ЦМВИ / Children with CMV infection	Генотип / Genotype	Частота встречаемости различных генотипов, % / Frequency of genotypes, %	Страна, ссылка / Country, references
По данным литературы / Published data	gB	gB1(50,63%), gB2(17,72%), gB3(21,52%), mix(10,3%)	Китай / China [12]
		gB2(76,5%), gB1(5,9%), gB3(11,8%), mix(5,9%)	Мексика / Mexico [11]
		gB1(39%), gB3(30%),	Австралия / Australia [13]
		gB3	Япония / Japan [10]
		gB1(42%), gB2(23%), gB5(1%)	США / USA [25]
По результатам собственных исследований / Own research results	gN	gN4c(22,9%), gN4a(20,3%), gN1(20,3%), gN4b(13,5%), gN2(8,1%), gN3a(8,1%), gN3b(6,8%)	Италия / Italy [26]
	gB	gB2 (43,7%), gB1(37,5%), gB3(6,3%), gB4(6,3%), gB5(6,3%)	Россия / Russia
	gN	gN4a (46,6%), gN3b (26,6%), gN1 (20%), gN4c (6,6%)	

региональных особенностях, так и для решения различных эпидемиологических задач, включая установление источников, путей и факторов передачи инфекции, а также для создания эффективной вакцины.

Заключение

Таким образом, впервые получены оригинальные данные о пейзаже и долевого распределении генотипов ЦМВ, циркулирующих среди детей Нижнего Новгорода. Установлено, что в группе детей, преобладают генотипы gB1, gB2, gN4a. В 16 % случаев у пациентов обнаружена ЦМВИ, обусловленная ассоциацией двух и трех генотипов ЦМВ. Проведенный филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генов *UL55* и *UL73* свидетельствует о генетической гетерогенности нижегородских изолятов ЦМВ.

Сведения о генотипах ЦМВ, циркулирующих в России и, в частности, на территории Нижегородской области, необходимы для оценки эпидемиологической ситуации по ЦМВИ, прогнозирования ее развития, совершенствования эпидемиологического надзора за данной инфекцией и могут быть полезны при решении вопроса о целесообразности использования на территории России активно разрабатываемых за рубежом вакцин против ЦМВ. Впервые нуклеотидные последовательности генома российских изолятов цитомегаловируса зарегистрированы в Международной базе данных GenBank/EMBL/DBJ.

Информация о вкладе авторов: Ванькова О.Е. — разработка дизайна исследования, проведение экспериментальных исследований, анализ полученных данных, написание текста рукописи; Бруснигина Н.Ф. — обсуждение дизайна исследования и полученных результатов, написание текста рукописи.

Финансирование: исследование проводилось в рамках целевой научно-исследовательской программы 2016–2020 «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (пп. 2–3, 5–26 см. References)

1. Григорьев К.И. Внутриутробные и неонатальные инфекции // Медицинская помощь. 2004. № 5. С. 7–15.
4. Кочкина С.С., Ситникова Е.П. Цитомегаловирусная инфекция у детей // Детские инфекции. 2016. Т. 15. № 1. С. 39–44.

References

1. Grigoryev KI. Intrauterine and neonatal infections. *Meditsinskaya Pomoshch*. 2004;(5):7–15. (In Russian).
2. Mendelson E, Aboudy Y, Smetana Z, Tepperberg M, Grossman Z. Laboratory assessment and diagnosis of congenital viral infections: Rubella, cytomegalovirus (CMV), varicella-zoster virus (VZV), herpes simplex virus (HSV), parvovirus B19 and human immunodeficiency virus (HIV). *Reprod Toxicol*. 2006;21(4):350–382. doi: 10.1016/j.reprotox.2006.02.001
3. Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):38. doi: 10.1186/s13052-017-0358-8
4. Kochkina SS, Sitenikova EP. Cytomegalovirus infection in children. *Detskije Infektsii*. 2016;15(1):39–44. (In Russian). doi: 10.22627/2072-8107-2016-15-1-39-44
5. Al Mana H, Yassine HM, Younes NN, Al-Mohannadi A, Al-Sadeq DW, Alhababi D, et al. The current status of cytomegalovirus (CMV) prevalence in the MENA Region: A systematic review. *Pathogens*. 2019;8(4):213. doi: 10.3390/pathogens8040213
6. Pignatelli S, Dal Monte P, Rossini G, Landini MP. Genetic polymorphisms among human cytomegalovirus (HCMV) wild-type strains. *Rev Med Virol*. 2004;14(6):383–410. doi: 10.1002/rmv.438

7. Pignatelli S. [Recent knowledges on the linkage of strain specific genotypes with clinical manifestations of human cytomegalovirus disease]. *Recenti Prog Med*. 2011;102(1):5–10. (In Italian).
8. Penfold ME, Dairaghi DJ, Duke GM, Saederup N, Mocarski ES, Kemble GW, et al. Cytomegalovirus encodes a potent alpha chemokine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(17):9839–44. doi: 10.1073/pnas.96.17.9839
9. Pignatelli S, Maurizio D, Ladini MP, Dal Monte P. Development of a multiplex PCR for the simultaneous amplification and genotyping of glycoprotein N among human cytomegalovirus strains. *New Microbiol*. 2010;33(3):257–62.
10. Yan H, Koyano S, Inami Y, Yamamoto Y, Suzutani T, Mizuguchi M, et al. Genetic variations in the gB, UL144 and UL149 genes of human cytomegalovirus strains collected from congenitally and postnatally infected Japanese children. *Arch Virol*. 2008;153(4):667–74. doi: 10.1007/s00705-008-0044-7
11. Arellano-Galindo J, Villanueva-Garcia D, Cruz-Ramirez JL, Yalaupari-Mejma JP, Uribe-Gutiérrez G, Velazquez-Guadarrama N, et al. Detection and gB genotyping of CMV in Mexican preterm infants in the context of maternal seropositivity. *J Infect Dev Ctries*. 2014;8(6):758–67. doi: 10.3855/jidc.3501
12. Yu ZS, Zou CC, Zheng JY, Zhao ZY. Cytomegalovirus gB genotype and clinical features in Chinese infants with congenital infections. *Intervirology*. 2006;49(5):281–5. doi: 10.1159/000093458
13. Trincado DE, Scott GM, White PA, Hunt C, Rasmussen L, Rawlinson WD. Human cytomegalovirus strains associated with congenital and perinatal infections. *J Med Virol*. 2000;61(4):481–7. doi: 10.1002/1096-9071(200008)61:4<481::aid-jmv111>3.0.co;2-h
14. Pignatelli S, Dal Monte P, Rossini G, Chou S, Gojbori T, Hanada K, et al. Human cytomegalovirus glycoprotein N (gpUL73-gN) genomic variants: identification of a novel subgroup, geographical distribution and evidence of positive selective pressure. *J Gen Virol*. 2003;84(Pt3):647–655. doi: 10.1099/vir.0.18704-0
15. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Calvario A, Germinario C, Bozzi A, et al. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(2):156–9. doi: 10.1097/01.inf.0000199261.98769.29
16. de Vries JJC, Wessels E, Korver AMH, van der Eijk AA, Rusman LG, Kroes ACM, et al. Rapid genotyping of cytomegalovirus in dried blood spots by multiplex real-time PCR assays targeting the envelope glycoprotein gB and gH genes. *J Clin Microbiol*. 2012;50(2):232–7. doi: 10.1128/JCM.05253-11
17. Chou SW, Dennison KM. Analysis of interstrain variation in cytomegalovirus glycoprotein B sequences encoding neutralization-related epitopes. *J Infect Dis*. 1991;163(6):1229–34. doi: 10.1093/infdis/163.6.1229
18. Lisboa LF, Tong Y, Kumar D, et al. Analysis and clinical correlation of genetic variation in cytomegalovirus. *Transpl Infect Dis*. 2012;14(2):132–40. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00685.x
19. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res*. 1994;22(22):4673–80. doi: 10.1093/nar/22.22.4673
20. Dolan A, Cunningham C, Hector RD, Hassan-Walker AF, Lee L, Addison C, et al. Genetic content of wild-type human cytomegalovirus. *J Gen Virol*. 2004;85(Pt 5):1301–1312. doi: 10.1099/vir.0.79888-0
21. Görzer I, Guelly C, Trajanoski S, Puchhammer-Stöckl E. Deep sequencing reveals highly complex dynamics of human cytomegalovirus genotypes in transplant patients over time. *J Virol*. 2010;84(14):7195–203. doi: 10.1128/JVI.00475-10
22. Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health*. 2005;5:70. doi: 10.1186/1471-2458-5-70
23. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(4):253–76. doi: 10.1002/rmv.535
24. Rieder F, Steininger C. Cytomegalovirus vaccine: phase II clinical trial results. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(Suppl 5):95–102. doi: 10.1111/1469-0691.12449
25. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11(5):466–74. doi: 10.2174/187152611797636703
26. Pignatelli S, Lazzarotto T, Gatto MR, Monte PD, Landini MP, Faldella G, et al. Cytomegalovirus gN genotypes distribution among congenitally infected newborns and their relationship with symptoms at birth and sequelae. *Clin Infect Dis*. 2010;51(1):33–41. doi: 10.1086/653423

© Выушков М.В., Зайцева Н.Н., Ефимов Е.И., Китаева Л.С., Побединский Г.Г., Сарсков С.А., 2021
УДК 528.94:616–036.22

Геоинформационные технологии в эпидемиологии – актуальное научное направление деятельности ННИИЭМ им. академика И. Н. Блохиной

М.В. Выушков, Н.Н. Зайцева, Е.И. Ефимов, Л.С. Китаева, Г.Г. Побединский, С.А. Сарсков

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора,
ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

Резюме: Введение. Исследование возможностей применения геоинформационных технологий для анализа эпидемиологической ситуации в Приволжском федеральном округе (ПФО) началось в начале 2000-х годов. Опыт создания и эксплуатации электронного эпидемиологического атласа ПФО не только подтвердил актуальность данного направления для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, но и показал востребованность полученных результатов практическим звеном организаций здравоохранения и Роспотребнадзора. Цель – рассмотреть основные этапы становления и развития в ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора научного направления «геоинформационные технологии в эпидемиологическом надзоре за инфекционной заболеваемостью». Материалы и методы. Показаны этапы развития медицинской географии, приведены характеристики классических научных школ и некоторые их результаты. Приведены основные результаты НИР, выполненных в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2016–2020 гг. Раскрыта методология и основные этапы разработки территориально распределенного геоинформационного программного комплекса «Электронный эпидемиологический атлас Российской Федерации» (ГИС «Эпидемиологический атлас России»), а также его структура. Выводы. Актуальное научное направление деятельности ННИИЭМ «геоинформационные технологии в эпидемиологическом надзоре» позволило реализовать геоинформационный проект «Эпидемиологический атлас ПФО», разработка которого началась в 2000–2005 гг. специалистами института и АО «Верхневолжское аэрогеодезическое предприятие», и приступить к разработке ГИС «Эпидемиологический атлас России».

Ключевые слова: электронный эпидемиологический атлас, геоинформационные системы и технологии, базы данных, инфраструктура пространственных данных.

Для цитирования: Выушков М.В., Зайцева Н.Н., Ефимов Е.И., Китаева Л.С., Побединский Г.Г., Сарсков С.А. Геоинформационные технологии в эпидемиологии – актуальное научное направление деятельности ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4 (337). С. 31–42. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-31-42>

Информация об авторах:

Выушков Михаил Владимирович – врач-эпидемиолог, мл. науч. сотр. лаборатории ГИС-технологий и биоинформатики; e-mail: lab.gis@nniem.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7763-8198>.

Зайцева Наталья Николаевна – д.м.н., врио директора; e-mail: micro@nniem.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5370-4026>.

Ефимов Евгений Игоревич – д.м.н., профессор, советник директора; e-mail: micro@nniem.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1447-1105>.

Китаева Лия Сергеевна – лаборант лаборатории ГИС-технологий и биоинформатики; e-mail: lab.gis@nniem.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9465-9591>.

✉ **Побединский** Геннадий Германович – к.т.н., заведующий лабораторией ГИС-технологий и биоинформатики; e-mail: lab.gis@nniem.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9738-8165>.

Сарсков Станислав Александрович – врач-эпидемиолог, мл. науч. сотр. лаборатории ГИС-технологий и биоинформатики; e-mail: lab.gis@nniem.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5221-0638>.

Geographic Information Technologies in Epidemiology – An Up-to-Date Research Direction of Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology

M.V. Vyushkov, N.N. Zaitseva, E.I. Efimov, L.S. Kitaeva, G.G. Pobedinsky, S.A. Sarskov

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

Summary. Introduction: Studying the possibility of using geoinformation technologies to analyze the epidemiological situation in the Volga Federal District (VFD) dates back to early 2000s. The experience of creating and maintaining the electronic epidemiological atlas of the Volga Federal District confirmed the relevance of this research direction for ensuring sanitary and epidemiological wellbeing of the population and showed the importance of its results for activities of healthcare and Rospotrebnadzor institutions. The purpose of our work was to consider the main stages of formation and development of geoinformation technologies in epidemiological surveillance of infectious diseases as a research direction of Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology. Materials: The article describes the development of medical geography and gives characteristics of classical scientific schools and some of their results. It presents main results of research work carried out within the framework of the Rospotrebnadzor Sectoral Research Program for 2016–2020 as well as methodology and main stages of development of the geographically distributed geoinformation software complex “Electronic Epidemiological Atlas of the Russian Federation” (GIS “Epidemiological Atlas of Russia”) and its structure. Conclusions: Geographic information systems in epidemiological surveillance as an up-to-date scientific direction of research activities of the Institute enabled implementation of the geoinformation project “Epidemiological Atlas of the Volga Federal District”, the development of which began in 2000–2005 by specialists of the Institute and JSC Upper Volga Air Geodetic Enterprise, and development of GIS “Epidemiological Atlas of Russia”.

Keywords: Electronic Epidemiological Atlas, geographic information systems and technologies, databases, spatial data infrastructure.

For citation: Vyushkov MV, Zaitseva NN, Efimov EI, Kitaeva LS, Pobedinsky GG, Sarskov SA. Geographic information technologies in epidemiology – An up-to-date research direction of Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (4(337)):31–42. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-31-42>

Author information:

Mikhail V. Vyushkov, Epidemiologist, Junior Researcher, Laboratory of GIS-Technologies and Bioinformatics, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: lab.gis@nniem.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7763-8198>.

Natalya N. Zaitseva, D.M.Sc., Acting Director, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Head of the Privolzhsky District Center for AIDS Prevention and Control; e-mail: micro@nniiem.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5370-4026>.

Evgeniy I. Efimov, D.M.Sc., Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Advisor to Director, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: micro@nniiem.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1447-1105>.

Leah S. Kitaeva, Laboratory Assistant, Laboratory of GIS-Technologies and Bioinformatics, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: lab.gis@nniiem.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9465-9591>.

✉ Gennady G. Pobedinsky, Candidate of Technical Sciences, Leading Researcher, Head of the Laboratory of GIS-Technologies and Bioinformatics, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: lab.gis@nniiem.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9738-8165>.

Stanislav A. Sarskov, epidemiologist, Junior Researcher, Laboratory of GIS-Technologies and Bioinformatics, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: lab.gis@nniiem.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5221-0638>.

Введение. Классическое определение медицинской географии — междисциплинарная наука на стыке географии (картографии) и медицины, изучающая влияние особенностей внешней среды на здоровье человека, а также законы территориального распространения болезней и других патологических состояний человека. Научные школы, сформировавшиеся во второй половине XX века [1, 2], считаются основоположниками медицинской географии в России:

— Ленинградская научная школа на базе отделения медицинской географии Русского географического общества и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова;

— Московская медико-географическая школа на базе двух научных центров: МГУ им. М.В. Ломоносова и Института географии РАН;

— Иркутская медико-географическая школа на базе Института географии им. В.Б. Сочавы СО РАН.

Медико-географические исследования немислимы без картографического представления собранной информации и результатов ее обработки в виде тематических карт, комплексных или тематических атласов. Классическим примером таких произведений является «Ландшафтно-эпидемиологический атлас Европейской части РСФСР, Урала и Крымской области УССР»¹, вышедший в 1987 г. Атлас включал в качестве приложений таблицу ландшафтно-эпидемиологического районирования с показателями риска заражения и последующего развития заболевания и таблицы показателей инфекционной заболеваемости с 1970 г.

Примером медико-географических произведений Московской школы является медико-географический атлас России «Природноочаговые болезни»². В атласе представлены авторские карты, отображающие ареалы заболеваемости по субъектам Российской Федерации. На диаграммах, сериях карт и «кольцевых картах» представлена многолетняя динамика заболеваемости клещевым энцефалитом, клещевым

сыпным тифом Северной Азии, туляремией, лихорадкой Западного Нила, псевдотуберкулезом, крымской геморрагической лихорадкой, орнитозом, бешенством, сибирской язвой, столбняком, чумой и др. Динамика заболеваемости для большинства карт составляет 19 лет (1997–2015 гг.).

Примером включения в комплексные атласы разделов и тематических карт, раскрывающих тему здоровья населения, является том 3 «Население. Экономика» «Национального атласа России»³, включающий разделы «Воспроизводство населения», «Рождаемость населения», «Смертность населения», «Ожидаемая продолжительность жизни», «Состояние общественного здоровья», «Заболеваемость населения», «Санитарно-экологическая оценка территории», «Медико-экологическое районирование», «Организация лечебно-профилактической помощи населению», «Медицинский персонал. Врачи», «Средний медицинский персонал», «Финансирование системы здравоохранения».

Развитие медицинской географии было связано с применением ЭВМ и математических методов. В работе «Эпидемиологический атлас СССР» рассмотрена попытка создания эпидемиологического атласа на «машинной основе»⁴ в 80-х годах XX века.

Новый этап развития медицинской географии связан с освоением и использованием идей и методов, базирующихся на ГИС-технологиях, в 2000–2010 гг. В это время были проведены первые исследования по вопросам создания и использования геоинформационных систем медико-эпидемиологического назначения. Наличие положительных результатов таких исследований привело к проведению 26–27 мая 2011 г. в г. Санкт-Петербурге I Всероссийской конференции «Геоинформационные системы в здравоохранении РФ: данные, аналитика, решения». Журнал ArcReview в 2012 г. выпустил тематический номер журнала «ГИС в здравоохранении и медицине»⁵. Всего в 2011–2015 гг. в г. Санкт-Петербурге успешно прошли четыре всероссийские конференции

¹ Ландшафтно-эпидемиологический атлас Европейской части РСФСР, Урала и Крымской области УССР / В.П. Поспелов. М-во здравоохранения СССР. М., 1987. 162 с.: цв. карты, текст, табл., диагр.

² Медико-географический атлас России «Природноочаговые болезни». 2-е изд., испр. и доп. / Т.В. Ватлина, Т.В. Котова, С.М. Малхазова, и др. / Под ред. С.М. Малхазовой. М.: Географический факультет МГУ, 2017. 216 с.

³ Национальный атлас России. В 4 т. Т. 1. Общая характеристика территории, 2004. 496 с. Т. 2. Природа и экология, 2007. 496 с. Т. 3. Население и экономика, 2008. 496 с. Т. 4. История и культура, 2008. 496 с. М.: Федеральное агентство геодезии и картографии России.

⁴ Эпидемиологический атлас СССР. МЕДИЦИНА. Научно-популярный журнал. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://medjour.ru/nauka/437-epidemiologicheskij-atlas-sssr/> (дата обращения: 02.02.2021).

⁵ Журнал ArcReview. Тематический выпуск «ГИС в здравоохранении и медицине». № 1 (60), 2012 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://arcreview.esri-cis.ru/category/2012/2012-1-60-gis-in-healthcare-and-medicine/> (дата обращения: 02.02.2021).

«Геоинформационные системы в здравоохранении РФ: данные, аналитика, решения». За 4 года в конференциях приняли участие более 430 человек из 200 организаций 70 городов России, представители из других стран (США, Германия, Азербайджан, Узбекистан, Казахстан, Швеция)⁶.

Начиная с 2015 г. применение геоинформационных технологий в эпидемиологическом надзоре — состоявшееся научное направление. Эта тематика вошла в Отраслевую научно-исследовательскую программу Роспотребнадзора на 2016–2020 гг.⁷ (п. 1.9 «ГИС-технологии в эпидемиологическом надзоре»). Тематический номер журнала ArcReview «ГИС и здоровье общества» вышел в 2017 г.⁸. В Отраслевую научно-исследовательскую программу Роспотребнадзора на 2021–2025 гг.⁹ включен п. 1.3.7 «Управление эпидемиологическими рисками с помощью ГИС-технологий».

История становления научного направления в ННИИЭМ. Исследование возможностей применения геоинформационных технологий для анализа эпидемиологической ситуации в Приволжском федеральном округе (ПФО) было выполнено совместно ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора (ННИИЭМ) и АО «Верхневолжское аэрогеодезическое предприятие» (ВАГП) в начале 2000-х годов [3, 4]. Основой для такого исследования были работы ВАГП по созданию атласа «Российская Федерация. Приволжский федеральный округ»¹⁰ в полиграфическом и электронном виде¹¹, а затем и геоинформационной системы органов государственной власти ПФО [5], с одной стороны, а также эпидемиологический мониторинг инфекционной заболеваемости населения 14 субъектов ПФО, традиционно проводимый в ННИИЭМ, с другой [6].

Опыт создания и эксплуатации электронного эпидемиологического атласа ПФО не только подтвердил актуальность данного направления для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, но и показал востребованность полученных результатов практическим звеном организаций здравоохранения и Роспотребнадзора. Основные результаты были

доложены на II Всероссийской конференции «Геоинформационные системы в здравоохранении РФ: данные, аналитика, решения» 24–25 мая 2012 г. [7], других научных конференциях и подробно рассмотрены в публикациях, раскрывающих опыт разработки и ведения ГИС «Электронный эпидемиологический атлас ПФО» [3]. Можно выделить следующие этапы развития в ННИИЭМ научного направления «геоинформационные технологии в эпидемиологии» [3, 4]:

- I (начальный) этап. Экспериментальные работы (2000–2005 гг.);
- II этап. Создание методологических основ (2006–2010 гг.) [8];
- III этап. Электронный эпидемиологический атлас ПФО (2011–2015 гг.) [9];
- IV этап. Развитие проекта (2016–2018 гг.) [10];
- V этап. Электронный эпидемиологический атлас России (2019–2025 гг.) [4].

Согласно анализу научно-исследовательской работы Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» (НИУ ВШЭ) «Исследование и прогнозирование потребностей экономики в пространственных данных, данных дистанционного зондирования Земли и геоинформационных технологиях»¹² Эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа вошел в число 15 лучших отечественных практик внедрения в деятельность пространственных данных, данных дистанционного зондирования Земли и геоинформационных технологий¹³.

Дальнейшее развитие научного направления «геоинформационные технологии в эпидемиологии». В 2018–2019 гг. при разработке концепции ГИС «Эпидемиологический атлас России» был сформулирован общий облик системы [4]. В соответствии с концепцией предусмотрено два уровня реализации и соответственно разработка двух подсистем — федерального округа и Российской Федерации. Подсистема уровня федерального округа разработана в 2019–2020 гг. в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2016–2020 гг.¹⁴ (НИР АААА-А19-119011790218-8). Подсистема уровня Российской Федерации разрабатывается

⁶ Всероссийская конференция «ГИС в здравоохранении РФ: данные, аналитика, решения» [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://gishealth.ru/?page_id=441 (дата обращения: 02.02.2021).

⁷ Отраслевая научно-исследовательская программа Роспотребнадзора на 2016–2020 гг. «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями». Утверждена приказом Роспотребнадзора от 13 января 2016 г. № 5.

⁸ Журнал ArcReview. Тематический выпуск «ГИС и здоровье общества». № 1 (80), 2017 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://arcreview.esri-cis.ru/category/2017/2017-80-gis-and-public-health/> (дата обращения: 09.02.2021).

⁹ Отраслевая научно-исследовательская программа Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации, создание новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней». Утверждена приказом Роспотребнадзора от 24 декабря 2020 г. № 869.

¹⁰ Атлас «Российская Федерация. Приволжский федеральный округ» / В.Ю. Зорин, Г.Г. Побединский, М.А. Базина и др. // Нижний Новгород, ВАГП, 2001. 52 с., 21 цв. карт.

¹¹ Побединский Г.Г. Электронный атлас «Российская Федерация. Приволжский федеральный округ». В сборнике: Электронная Земля, Электронная Россия, Электронная Москва: методология и технология. Материалы Первого Общероссийского научно-практического семинара. М.: ИПИ РАН, 2002. С. 67–71.

¹² Исследование и прогнозирование потребностей экономики в пространственных данных, данных дистанционного зондирования Земли и геоинформационных технологиях. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pd.gosreforma.ru/> (дата обращения: 09.02.2021).

¹³ Лучшие практики создания геоинформационных систем, формирования пространственных данных, данных дистанционного зондирования Земли. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://pd.gosreforma.ru/practices/> (дата обращения: 09.02.2021).

¹⁴ Отраслевая научно-исследовательская программа Роспотребнадзора на 2016–2020 гг. «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями». Утверждена приказом Роспотребнадзора от 13 января 2016 г. № 5.

в 2021–2025 гг. в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021–2025 гг.¹⁵ [4].

Аналитико-прогностическая информация в ГИС эпидемиологической направленности, как правило, основывалась на ретроспективных данных о числе заболевших без учета динамики факторов среды¹⁶. В настоящее время при использовании геоинформационных технологий в эпидемиологии применяются комплексные оценки факторов риска развития заболевания совместно с ретроспективным анализом. В качестве примера многофакторной системы эпидемиологического мониторинга можно рассматривать геопортал ЕЗ¹⁷, созданный с целью содействия геопространственному моделированию случаев инфекционных заболеваний в Европе и его интеграции в сферу общественного здравоохранения. Геопространственные данные, содержащиеся в геопортале ЕЗ, включают потенциальные детерминанты различных инфекционных заболеваний в Европе: климатические параметры в прошлом, текущие и прогнозируемые в будущем (сценарии изменения климата), особенности ландшафта и землепользования, социально-экономические данные. Геопортал ЕЗ был разработан в соответствии с рекомендациями Директивы Европейского Парламента и Совета Европы об установлении инфраструктуры пространственной информации в ЕС (INSPIRE), чтобы обеспечить надежность и сопоставимость данных^{18,19}. К сожалению, в настоящее время геопортал ЕЗ не поддерживается.

Учитывая сложившиеся тенденции в использовании геоинформационных технологий в эпидемиологии, имеющийся в ННИИЭМ опыт разработки и применения ГИС «Эпидемиологический атлас ПФО», разработки ГИС «Эпидемиологический атлас России. Территория федерального округа», их совершенствование, расширение функций для применения в других федеральных округах и на всей территории Российской Федерации, были сформулированы основные направления дальнейшей работы [6], раскрытые ниже.

Совершенствование структуры и содержания баз данных. В 2019–2020 гг. был выполнен анализ структуры баз данных ГИС «Эпидемиологический атлас ПФО» и выработаны предложения по новой структуре баз данных ГИС «Эпидемиологический атлас России» [11]. Система баз данных ГИС «Эпидемиологический атлас России», согласованных по единым классификаторам и форматам хранения, содержит административно-территориальную, геопространственную, статистическую, эпидемио-

логическую информацию и предусматривает следующие самостоятельные структуры:

- БД уровня субъекта Российской Федерации;
- БД уровня федерального округа;
- БД уровня Российской Федерации.

Структура таблиц БД позволяет получение БД следующего уровня с необходимым и достаточным обобщением информации по территориям, а также позволяет осуществлять контроль, корректировку и резервное копирование.

В БД ГИС «Эпидемиологический атлас России» предусмотрены три группы таблиц. Первую группу составляют однократно формируемые таблицы наименований и кодов федеральных округов, субъектов Российской Федерации, муниципальных образований, таблицы формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», таблицы наименований и кодов заболеваний, групп заболеваний, нормативных документов, территориальных управлений и центров мониторинга Роспотребнадзора. Во вторую группу вошли ежегодно дополняемые новыми данными таблицы численности населения муниципальных образований и субъектов Российской Федерации, таблицы средних многолетних уровней заболеваемости. Третья группа — это ежемесячно дополняемые новыми данными таблицы инфекционной заболеваемости в разрезе муниципальных образований, в разрезе субъектов Российской Федерации. Структура таблицы, относящейся к первой группе, приведена в табл. 1.

Преимуществами новой структуры баз данных являются:

- структура БД универсальна для всех округов, не зависит от количества субъектов в округе, позволяет при необходимости вносить изменения, отражающие состав и структуру федеральных округов или субъектов Российской Федерации;
- структура таблиц БД не требует пересмотра при изменении отчетных форм. Появление новых таблиц, строк или граф задается через интерфейс программы;
- в таблицах с данными отсутствуют нулевые и пустые значения.

Созданная новая структура БД ГИС «Эпидемиологический атлас России» позволит провести практически без изменений тиражирование и установку системы во всех округах Российской Федерации, создать интегрированную базу данных в целом по России.

В рамках расширения функций в блок информационно-справочной поддержки атласа включен справочник болезней, содержащий

¹⁵ Отраслевая научно-исследовательская программа Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации, создание новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней». Утверждена приказом Роспотребнадзора от 24 декабря 2020 г. № 869.

¹⁶ Потехина Н.Н., Ковалишена О.В., Пискарев Ю.Г. и др. Основы ретроспективного анализа инфекционной заболеваемости: учеб. пособие для студентов мед. вузов / ред.: В.В. Шкарин, Р.С. Рахманов. Нижний Новгород: Изд-во НижГМА, 2009. 160 с.

¹⁷ E3 Geoportal European Environment and Epidemiology Network. (Геопортал ЕЗ Европейской сети по окружающей среде и эпидемиологии). Электронный ресурс.] Дата обращения: 03.02.2021 г. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/e3-geoporta>.

¹⁸ Directive 2007/2/EC of the European Parliament and of the Council of 14 March 2007 establishing an Infrastructure for Spatial Information in the European Community (INSPIRE). [Электронный ресурс.] Дата обращения: 03.02.2021 г. <http://data.europa.eu/eli/dir/2007/2/2019-06-26>.

¹⁹ INSPIRE KNOWLEDGE BASE. Infrastructure for Spatial Information in the European. [Электронный ресурс.] Дата обращения: 03.02.2021 г. <https://inspire.ec.europa.eu/>.

Таблица 1. Структура таблицы федеральных округов Российской Федерации
Table 1. Structure of the table of federal districts of the Russian Federation

Field	Type	Null	Key	Default	Comment
sokrid	INT (11) AUTO_INCREMENT	NO	PRI	с 1	Внутренний код федерального округа РФ / Internal code of the federal district of the Russian Federation
namedl	CHAR (100)	NO		""	Название федерального округа РФ / Name of the federal district of the Russian Federation
namekr	CHAR (25)	YES		""	Короткое название федерального округа РФ / Short name of the federal district of the Russian Federation
plohad	DECIMAL (11,2)	YES		0	Площадь в кв. Километрах / Area, square km
stolic	CHAR (100)	YES		""	Административный центр / Administrative center
hirota	FLOAT (19,11)	YES		""	Координаты административного центра по широте / Latitude coordinate of the administrative center
dolgot	FLOAT (19,11)	YES		""	Координаты административного центра по долготе / Longitude coordinate of the administrative center
sgeogm	GEOMETRY	YES		G	Поле для хранения геометрии объекта / Object Geometry Storage Field
kodrpn	CHAR (50)	YES		""	Код в АС «Статистика Роспотребнадзор» / Code in AS "Statistics Rospotrebnadzor"
kodokt	SMALLINT (2)	NO		0	Код округа, установленный по номеру тома ОКТМО / District code set by OKTMO volume number
sosedi	CHAR (50)	YES		""	Коды соседних округов (sokrid) * / Codes of neighboring districts (sokrid)
kolsub	SMALLINT (3)	YES		0	Количество субъектов / Number of subjects
scmvid	INT (11)	NO		0	Внутренний код Центра мониторинга Роспотребнадзора / Internal code of the Rospotrebnadzor Monitoring Center
sodoci	CHAR (150)	YES		""	Ссылка на файл ОКТМО / Link to OKTMO file
namang	CHAR (50)	YES		""	Английское название федерального округа РФ / English-language name of the federal district of the Russian Federation
pollog	TINYINT (1)	NO		0	Логическое поле (Да – 1 / Нет – 0) / Boolean field (Yes – 1/No – 0)

Abbreviation: OKTMO, Russian Classification of Territories of Municipal Formations.

описания различных нозологий инфекционного генеза, меры их профилактики и предупреждения. БД «Справочник болезней» представляет собой самостоятельный информационный ресурс, который может быть полезен специалистам санэпидслужбы, организаций здравоохранения и другим пользователям. БД «Справочник болезней» зарегистрирована в Роспатенте в 2020 г. (свидетельство RU 2020622427).

Отличительной чертой «Справочника болезней» как самостоятельной базы данных является работа не только с внутренними таблицами, но и взаимодействие с внешними базами данных. Для взаимодействия с внешними базами данных было выбрано два отечественных и два зарубежных источника: медицинский справочник болезней АО «Красота и медицина»²⁰, «Большая медицинская энциклопедия» под редакцией Б.В. Петровского²¹, Справочник компании «Мерк энд Ко. Инкорпорейтед» (MSD)²² и официальный сайт центров по контролю и профилактике заболеваний Министерства здравоохранения и социальных услуг США (CDC)²³.

Критериями выбора данных источников является наличие исчерпывающей информации по различным нозологиям и возможность использовать активные ссылки (гиперссылки)

на данные интернет-ресурсы без нарушения исключительного права правообладателя [12].

Совершенствование аналитических методов и технологий. Разработка новых теоретических представлений о самой сущности структурно-функциональной организации инфекционной заболеваемости, анализ пространственного распределения отдельных нозологических форм и характера их многолетних тенденций заболеваемости и распространенности, комплексная эпидемиологическая оценка территории – главные задачи практической эпидемиологии, но методология данного вида деятельности специалиста-эпидемиолога разработана и применяется недостаточно, что требует особого внимания и оптимизации подходов²⁴ [13].

Для комплексной оценки степени эпидемиологического благополучия или неблагополучия той или иной территории и (или) здоровья какой-либо группы населения в основном выполняют сопоставление отдельных статистических показателей (заболеваемость, смертность, инвалидность и др.). Такой анализ бывает недостаточным для объективного и всестороннего обобщения эпидемиологической ситуации в динамике за несколько лет или на разных территориях. Представляется

²⁰ Красота и медицина. Медицинский справочник болезней. Инфекционные болезни. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.krasotaimedicina.ru/diseases/infectious/> (дата обращения: 05.02.2021)

²¹ Большая медицинская энциклопедия. В 29 т. / Под ред. акад. Б.В. Петровского. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия, 1974–1989. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://бмэ.орг/> (дата обращения: 05.02.2021)

²² Справочник компании «Мерк энд Ко. Инкорпорейтед» (MSD). Профессиональная версия (MSD Manual. Professional Version) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.msmanuals.com/ru-ru/профессиональный> (дата обращения: 05.02.2021).

²³ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) of the U.S. Department of Health and Human Services. (CDC. Официальный сайт Центров по контролю и профилактике заболеваний Министерства здравоохранения и социальных услуг США). [Электронный ресурс.] Дата обращения: 03.02.2021 г. <https://www.cdc.gov/>.

²⁴ Иванников Ю.Г. Очерки общей эпидемиологии. СПб.: ВМА им. С.М. Кирова, 2011. 176 с.

целесообразным опираться и на обобщенный показатель для адекватной оценки сходных объектов как во времени, так и в пространстве. Задача построения некоторого обобщающего, сводного или интегрального показателя является актуальной [14, 15].

В настоящее время критерии эпидемиологической активности и оценки эпидемиологической ситуации на территории для большинства инфекций отсутствуют. В нормативных документах Роспотребнадзора и Минздрава России приведены количественные критерии только некоторых отдельных инфекций: описторхоз, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), туляремия, корь, краснуха, эпидемический паротит, дифтерийная инфекция, менингококковая инфекция, грипп и ОРВИ.

Для вывода интегрального показателя необходимо пройти несколько этапов. Первый этап — отбор показателей, входящих в интегральный набор. Он может быть выполнен путем отбора из множества доступных частных показателей разными способами в зависимости от основной задачи. Второй этап — выбор обобщающей интегральной функции, которая может быть аддитивной или мультипликативной. И третий этап — определение важности отобранных частных показателей, используемых в интегральных функциях.

Из всего многообразия предлагаемых методов наиболее приемлемым, на наш взгляд, является использование весовых коэффициентов методом ранжирования [14]. Подробное описание метода приведено в [18].

Для использования эпидемиологического атласа при анализе заболеваемости не только по отдельным (единичным) нозологиям, но и по нескольким объединенным в группы были исследованы известные способы группировки нозологий. Одинадцать групп определены перечнем нозологий формы федерального статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»²⁵. Две группы заболеваний определены постановлением Правительства Российской Федерации²⁶. Группа «Заболевания, требующие проведения мероприятий по санитарной охране территории Российской Федерации» определена методическими указаниями²⁷. В соответствии с рейтинговой оценкой экономического ущерба, приведенного в государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году»²⁸, были дополнительно сформированы 5 групп инфекций с экономическим ущербом.

Всего по различным нормативным документам было определено 62 группы нозологий. Данная работа продолжается для определения необходимого и достаточного количества групп нозологий, которые будут включены в меню эпидемиологического атласа [16].

Совершенствование интерфейса пользователя эпидемиологической ГИС. В связи с развитием web-ГИС и геопорталов в условиях доступа к ним неограниченного числа пользователей, не имеющих опыта работы с геоинформационными системами, повысилось значение интерфейсов пользователя [17]. Современное состояние их проектирования включает не только взаимодействие в системе «человек — ЭВМ»²⁹, но также стандарты и правила инфраструктуры пространственных данных³⁰, веб-дизайн [19], психологические аспекты взаимодействия с веб-ГИС [18, 19]. На основе многокритериальной оценки пользовательских интерфейсов порталных проектов [20] для перехода от субъективного подхода «нравится — не нравится», «удобно — неудобно», «понятно — непонятно» к количественной оценке, базирующейся на методе экспертной оценки, был выполнен обзор и анализ критериев оценки геопортальных интерфейсов, рассмотрены методические подходы к их анализу для проблемно-ориентированных web-ГИС медико-эпидемиологического назначения и предложены критерии оценки. Разработанные критерии сведены в шесть групп: безопасность геопортала, визуальная часть интерфейса, информационная часть интерфейса, пользовательская часть интерфейса, управленческая часть интерфейса (разработчик), фидбэк (обратная связь). С использованием полученных критериев выполнена оценка семи действующих геопортальных реализаций медико-эпидемиологического назначения. Результаты оценки, обобщенные по пяти группам критериев (безопасность геопорталов не проверялась), приведены в табл. 2.

Данные критерии использовались при разработке интерфейса ГИС «Эпидемиологический атлас Российской Федерации. Территория федерального округа». С целью сохранения узнаваемости основной дизайн интерфейса выполнен достаточно близко к действующему «Эпидемиологическому атласу ПФО». Интерфейс каждой страницы атласа имеет четыре основные рабочие зоны: 1 — заголовок, 2 — основное меню, 3 — информационная зона, 4 — история диалога, 5 — поиск. Рабочие зоны начальной страницы атласа показаны на рис. 1.

После выбора федерального округа в меню 2 или по карте 3 осуществляется переход к

²⁵ Приказ Росстата от 22 ноября 2019 г. № 694 «Об утверждении форм федерального статистического наблюдения с указаниями по их заполнению для организации Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека федерального статистического наблюдения за санитарным состоянием субъекта Российской Федерации».

²⁶ Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих».

²⁷ МУ 3.4.2552–09 «Организация и проведение первичных противоэпидемических мероприятий в случаях выявления больного (группа), подозрительного на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения»: метод. указания / утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 17 сентября 2009 г.

²⁸ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. 299 с.

²⁹ Бородаев Д.В. Веб-сайт как объект графического дизайна: монография. Харьков: Септима ЛТД, 2006. 288 с.

³⁰ Уэйншенк С. Интуитивный веб-дизайн. Что заставляет людей переходить по ссылкам. Пер. с англ. Серия «Компьютер на 100%». М.: Эксмо, 2011. 160 с.

Таблица 2. Результаты оценки геопорталов медико-эпидемиологического назначения
Table 2. Results of assessing geographic portals for medical and epidemiological purposes

Название геопортала / Name of geportal	Визуальная часть интерфейса / Visual part of the interface	Информационная часть интерфейса / Informational part of the interface	Пользовательская часть интерфейса / User part of the interface	Управленческая часть интерфейса (разработчик) / Management part of the interface (developer)	Фидбэк (обратная связь) / Feedback	Итоговый результат / Final result
Геоинформационный портал по инфекционным болезням Ростовской области ³¹ / Geoinformation portal on infectious diseases of the Rostov Region	3	7	1	0	1	12
Ситуация по гриппу в России и мире ³² / Influenza situation in Russia and the world	4	7	2	0	3	16
Новости гриппа в Европе ³³ / Flu News Europe	3	8	2	0	2	15
Атлас эпиднадзора за инфекционными заболеваниями ³⁴ / Surveillance Atlas of Infectious Diseases	5	7	3	0	3	18
Электронный эпидемиологический атлас ПФО ³⁵ / Electronic Epidemiological Atlas of the Volga Federal District	6	8	2	3	3	22
Индикаторы хронических заболеваний ³⁶ / Chronic Disease Indicators	6	9	3	0	3	21
Ситуация с COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ ³⁷ / COVID-19 situation in the WHO European Region	6	9	3	0	3	21

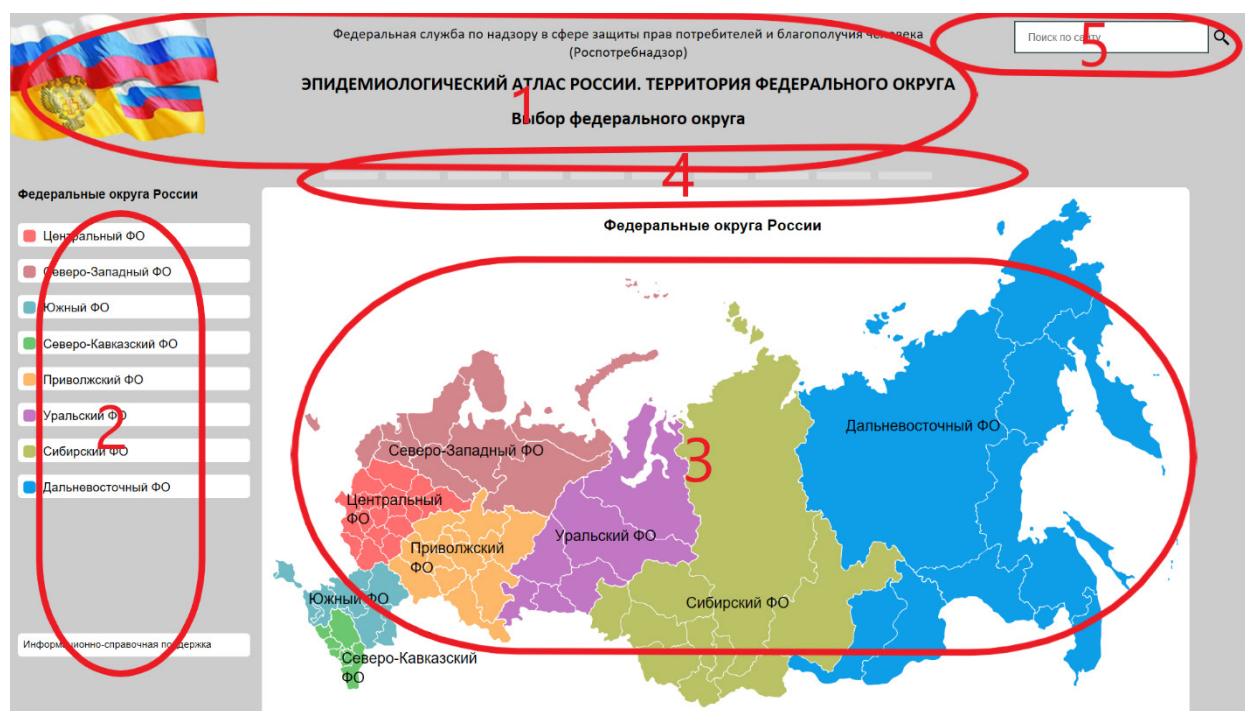


Рис. 1. Рабочие зоны начальной страницы атласа
Fig. 1. Atlas home page work areas

³¹ Геоинформационный портал по инфекционным болезням Ростовской области. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://gis.antiplague.ru/index.php> (дата обращения: 04.02.2021).

³² Ситуация по гриппу в России и мире. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/situation_on_a_flu/. (дата обращения: 04.02.2021).

³³ Flu News Europe (Новости гриппа в Европе). [Электронный ресурс.] Дата обращения: 03.02.2021 г. <https://flunewseurope.org>.

³⁴ Surveillance Atlas of Infectious Diseases (Атлас эпиднадзора за инфекционными заболеваниями). [Электронный ресурс.] Дата обращения: 03.02.2021 г. <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.

³⁵ Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа [Электронный ресурс]. Электрон. базы данных, текстовые, граф. дан. и прикладная прогр. Нижний Новгород: ННИИЭМ, 2018. Режим доступа: <http://epid-atlas.nniiem.ru/> (дата обращения: 04.02.2021).

³⁶ Chronic Disease Indicators (Индикаторы хронических заболеваний). [Электронный ресурс.] Дата обращения: 03.02.2021 г. <https://www.cdc.gov/cdi/overview.html>.

³⁷ Ситуация с COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d> (дата обращения: 09.02.2021).

главной странице соответствующего округа. Главная страница выбранного федерального округа представляет в зоне 1 название атласа и название федерального округа, в зоне 2 позволяет выбрать переход к страницам «Выбор данных» и «Обработка данных», а в зоне 3 представляет общегеографическую карту округа, детализированную до уровня муниципальных районов, и раздел «Новости атласа» по данному округу. Данная работа продолжается для разработки устойчивого, адаптивного, интуитивно понятного геопортального интерфейса эпидемиологического атласа [21].

Экспериментальные работы по организации и проведению картографического учета в геоинформационной системе инфицированных SARS-CoV-2 (заболевших COVID-19). Аналитический аппарат действующей ГИС «Эпидемиологический атлас ПФО» [11] и проектируемой ГИС «Эпидемиологический атлас России» [4] основан на наиболее часто встречающемся в эпидемиологии методе ретроспективного анализа случаев инфекционной заболеваемости, фиксируемых в системе федерального статистического наблюдения [9]. Однако этот метод мало применим для анализа текущего эпидемического процесса, такого как подъем заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в Приволжском федеральном округе в 2019 г., ситуации с пандемией COVID-19 в 2019–2021 гг.

На сегодняшний день существует ряд работ по визуальному (картографическому) отображению эпидемиологической ситуации, связанной с

COVID-19. Одним из ярких примеров является представленная на рис. 2 работа Европейского регионального бюро ВОЗ «Ситуация с COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ»³⁸.

Другим примером является картографическое представление случаев заболеваний и смерти в США на официальном сайте центров по контролю и профилактике заболеваний Министерства здравоохранения и социальных услуг США³⁹ (рис. 3).

Среди отечественных примеров отображения эпидемиологической ситуации, связанной с COVID-19, необходимо отметить работу сайта «Яндекс. Карты»: «Карта распространения коронавируса в России и мире»⁴⁰ (рис. 4).

Все представленные примеры объединяет способ предоставления информации, а именно отображение на картографической основе общего количества случаев заболевания COVID-19 в стране, регионах страны или административно-территориальных образованиях. Отличительной особенностью разрабатываемого в рамках ГИС «Эпидемиологический атлас Российской Федерации» тематического раздела атласа «Мониторинг заболеваемости COVID-19» является предоставление информации с детализацией до улицы и дома, что дает возможность оценивать эпидемиологическую ситуацию по единичным случаям заражения в конкретной местности, знать активные эпидемические очаги и проводить на основе оперативного эпидемиологического анализа необходимые санитарно-эпидемиологические мероприятия.

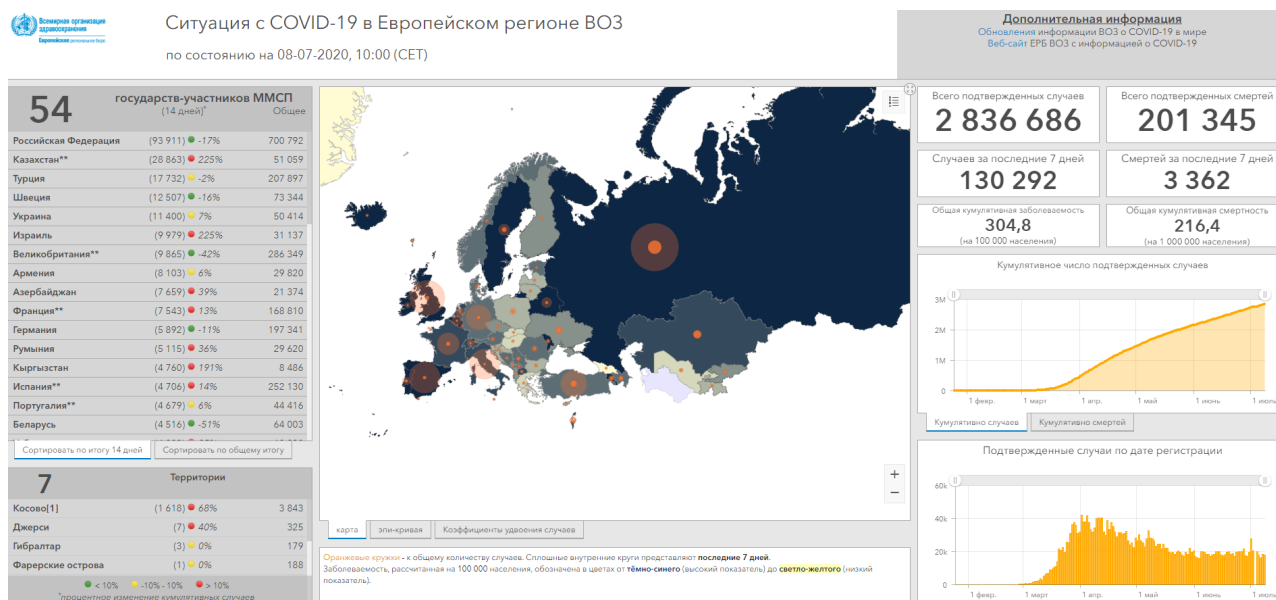


Рис. 2. Пример картографического отображения заболеваемости COVID-19 на сайте Европейского регионального бюро ВОЗ

Fig. 2. An example of mapping COVID-19 incidence on the website of the WHO European Office

³⁸ Ситуация с COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://who.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/a19d5d1f86ee4d99b013eed5f637232d> (дата обращения: 09.02.2021)

³⁹ Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Электронный ресурс]. Дата обращения: 03.02.2021 г. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html> (дата обращения: 09.02.2021).

⁴⁰ Карта распространения коронавируса в России и мире. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://yandex.ru/maps/covid19?ll=41.775580%2C54.894027&z=3> (accessed: 09.02.2021).

Cases by Jurisdiction

This map shows COVID-19 cases reported by U.S. states, the District of Columbia, New York City, and other U.S.-affiliated jurisdictions. Hover over the maps to see the number of cases reported in each jurisdiction. To go to a jurisdiction's health department website, click on the jurisdiction on the map.

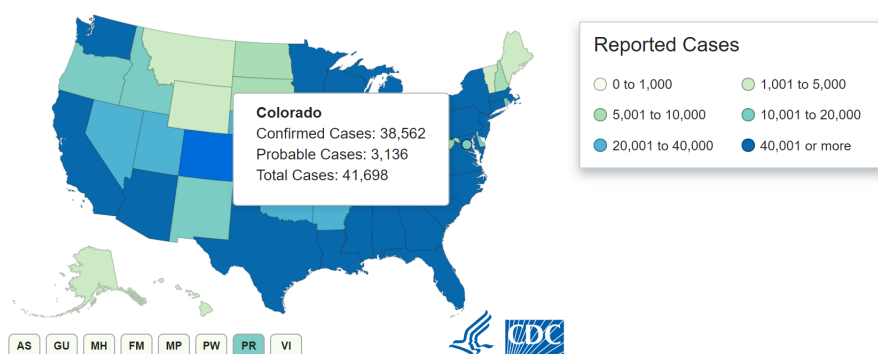


Рис. 3. Пример картографического отображения заболеваемости COVID-19 на сайте CDC (США)
Fig. 3. An example of mapping COVID-19 incidence on the U.S. CDC website

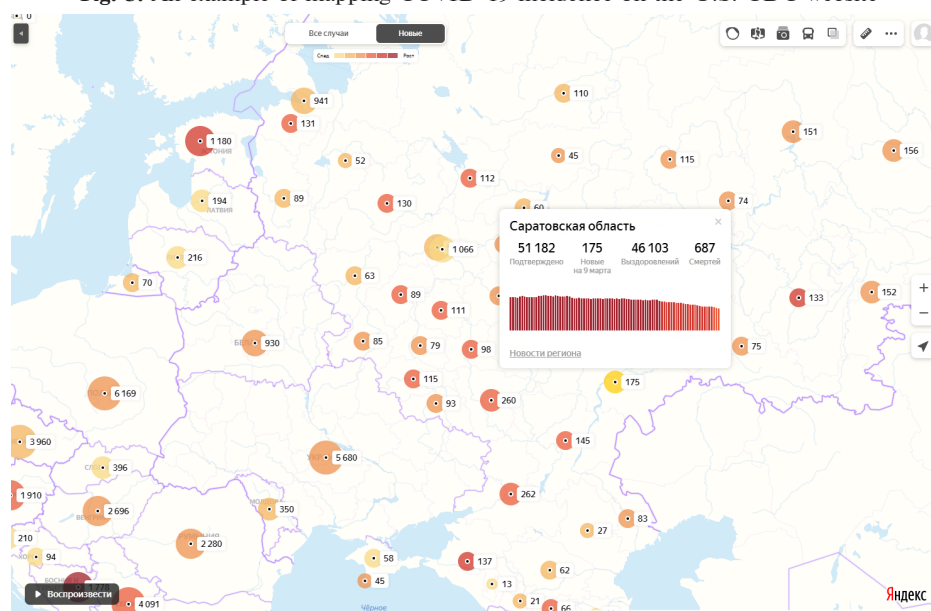


Рис. 4. Пример картографического отображения заболеваемости COVID-19 на сайте «Яндекс. Карты»
Fig. 4. An example of mapping COVID-19 incidence by Yandex.Maps

В настоящее время завершена разработка прототипа раздела эпидемиологического атласа «Мониторинг заболеваемости COVID-19» [21] и осуществляется размещение данных, предоставляемых Управлением Роспотребнадзора по Нижегородской области. Пример работы прототипа раздела эпидемиологического атласа «Мониторинг заболеваемости COVID-19» приведен на рис. 5. Начатая в данном направлении работа продолжается с целью разработки нового раздела эпидемиологического атласа, связанного с возможностью оперативного анализа текущего эпидемического процесса COVID-19 [21].

Заключение

Актуальное научное направление деятельности ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора — геоинформационные технологии в эпидемиологическом надзоре — позволило реализовать геоинформационный проект «Эпидемиологический атлас ПФО», который является ярким примером

комплементарности статистического анализа и картографической визуализации данных в мониторинге инфекционной заболеваемости. Разрабатываемый территориально распределенный геоинформационный программный комплекс «Электронный эпидемиологический атлас Российской Федерации» (ГИС «Эпидемиологический атлас России») предназначен для совершенствования методов аналитической обработки и представления статистической и оперативной информации об инфекционных и паразитарных болезнях, детализированной и объективной эпидемиологической информации по отдельным нозологиям в системе мониторинга, лабораторной диагностики инфекционных и паразитарных болезней и индикации ПБА в Российской Федерации. Завершение в 2020 г. НИР «Разработка территориально распределенного геоинформационного программного комплекса «Электронный эпидемиологический атлас Российской Федерации. Территория федерального округа» в рамках

Мониторинг заболеваемости COVID-19

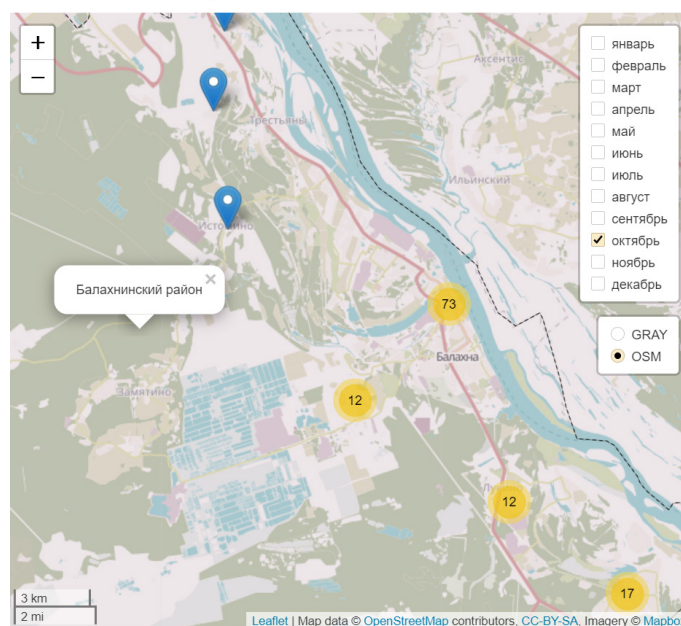


Рис. 5. Пример картографического отображения заболеваемости COVID-19 в октябре 2020 г. по Балахнинскому району Нижегородской области

Fig. 5. An example of a cartographic display of COVID-19 incidence in October 2020 in the Balakhninsky district of the Nizhny Novgorod Region

Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2016–2020 гг.⁴¹ и продолжающая ее НИР «Разработка территориально распределенного геоинформационного программного комплекса «Электронный эпидемиологический атлас Российской Федерации. Территория Российской Федерации» в рамках Отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2021–2025 гг.⁴² являются очередным этапом развития в ННИИЭМ такого научного направления, как геоинформационные технологии в эпидемиологическом надзоре за инфекционной заболеваемостью.

Информация о вкладе авторов: М.В. Вьюшков, Н.Н. Зайцева, Е.И. Ефимов — концепция и дизайн исследования, редактирование; Л.С. Китаева, Г.Г. Побединский, С.А. Сарсков — сбор и обработка материала, написание текста.

Финансирование: исследование проводилось в рамках целевой научно-исследовательской программы 2016–2020 «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Побединский Г.Г., Сарсков С.А. Медицинская география. Современное состояние и направления развития // 21-й Международный научно-промышленный форум «Великие реки'2019». Труды научного конгресса. В 3 т. Т. 1. Нижний Новгород: ННГАСУ, 2019. С. 272–281.

2. Чистобаев А.И., Семенова З.А. Медико-географические научные школы в СССР и постсоветских странах // География и природные ресурсы. 2012. № 2. С. 155–160.
3. Ершов В.И., Ефимов Е.И., Побединский Г.Г. Опыт разработки и ведения ГИС «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа» // Здоровье Населения и Среда Обитания. 2019. № 8 (317). С. 11–19. doi: 10.35627/2219-5238/2019-317-8-11-19
4. Ефимов Е.И., Побединский Г.Г. Опыт разработки ГИС «Электронный эпидемиологический атлас» // Интерэкспо ГЕО-Сибирь. XVI Международный научный конгресс, 18 июня — 8 июля 2020 г., Новосибирск. Сборник материалов в 8 т. Т. 1. Национальная науч. конф. с международным участием «Геодезия, геоинформатика, картография, маркшейдерия». Новосибирск. СГУГиТ. 2020. № 2. С. 3–18. doi: 10.33764/2618-981X-2020-1-2-3-18
5. Побединский Г.Г., Корнилова Л.В., Шкидина Т.И., Пуляевский В.А. Концепция ГИС — органов государственной власти Приволжского федерального округа // Международный научно-промышленный форум «Великие реки - 2005». Тезисы докладов. Т. 1. Нижний Новгород: ННГАСУ, 2005. С. 344–346.
6. Ефимов Е.И., Петров Е.Ю., Казанская Г.М., Рябикова Т.Ф., Гончарук М.Ю., Разгулин С.А. Эпидемиологическая обстановка в Приволжском федеральном округе в 2001 году // Ремедиум Приволжье. 2002. № 7–8. С. 27–29.
7. Ефимов Е.И., Никитин П.Н., Ершов В.И. Электронный эпидемиологический атлас ПФО. Опыт создания. перспективы использования в противоэпидемической практике / В сборнике: Геоинформационные системы в здравоохранении РФ: данные, аналитика, решения. Труды 1-й и 2-й

⁴¹ Отраслевая научно-исследовательская программа Роспотребнадзора на 2016–2020 гг. «Проблемно-ориентированные научные исследования в области эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями». Утверждена приказом Роспотребнадзора от 13 января 2016 г. № 5.

⁴² Отраслевая научно-исследовательская программа Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации, создание новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней». Утверждена приказом Роспотребнадзора от 24 декабря 2020 г. № 869.

- Всероссийских конференций. М.: Береста, 2013. С. 120–122.
8. Ефимов Е.И., Еруков С.В., Ершов В.И. Методологические основы разработки и функционирования географической информационной системы для целей мониторинга за эпидемиологической ситуацией // В сборнике: Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения. Материалы юбилейной Всероссийской научно-практической конференции. Нижний Новгород: ННИИЭМ, 2009. С. 72–73.
 9. Зайцева Н.Н., Ефимов Е.И., Солнцев Л.А., Ершов В.И. Электронный атлас в эпидемиологическом надзоре за ВИЧ-инфекцией // Медицинский альманах. 2014. № 4 (34). С. 63–67.
 10. Солнцев Л.А., Филатова Е.Н. Электронная система хранения, представления и анализа эпидемиологической информации масштаба федерального округа // Материалы VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора. М.: Грифон, 2016. С. 201–203.
 11. Болотин Е.И., Ананьев В.Ю., Федорова С.Ю. Инфекционная заболеваемость: некоторые теоретические и практические обобщения // Здоровье населения и среда обитания. 2011. № 1 (214). С. 27–30.
 12. Макарова И.Л. Анализ методов определения весовых коэффициентов в интегральном показателе общественного здоровья // Символ науки. 2015. № 7. С. 87–94.
 13. Савилов Е.Д., Алексеева Г.И., Мальцева М.В., Астафьев В.А., Кравченко А.Ф., Бурцева Е.И. Оценка эпидемиологической ситуации по единому обобщенному критерию // Якутский медицинский журнал. 2011. № 4. С. 58–59.
 14. Сарсков С.А. Количественные критерии оценки эпидемиологической ситуации территории. / В кн. Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения: материалы всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2019. С. 95–103.
 15. Мандругин В.В. Психологические аспекты интерфейса в проектировании дизайна веб-ГИС // Интерэкспо Гео-Сибирь. 2012. Т. 1. № 1–2. С. 62–65.
 16. Мартыненко А.И., Побединский Г.Г., Базина М.А. Принципы создания интерфейса конечного пользователя ГИС // Тезисы докладов международной научно-технической конференции «220 лет геодезическому образованию в России». М.: МИИГАиК, 1999. С. 210.
 17. Шмелев А.Г. Многокритериальная оценка пользовательских интерфейсов порталов проектов. // Интернет-порталы: содержание и технологии. Сборник научных статей ГНИИ ИТТ «Информика». Т. 2. М.: Просвещение, 2004. С. 346–361.
 18. Шевин А.В. Геопорталы как базовые элементы инфраструктуры пространственных данных: Анализ текущего состояния вопроса в России // Вестник СГУГиТ (СИБИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА ГЕОСИСТЕМ И ТЕХНОЛОГИЙ). 2016. № 3 (35). С. 102–110.
 19. Китаева Л.С. Критерии оценки интерфейсов для проектирования web-ГИС медико-эпидемиологического назначения // В кн. Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения: материалы всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2020. С. 407–415.
 20. Побединский Г.Г., Сарсков С.А., Вьюшков М.В. Прототип раздела эпидемиологического атласа «Мониторинг заболеваемости COVID-19» // В кн. Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения: материалы всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием. Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2020. С. 394–402.
 21. Ефимов Е.И., Побединский Г.Г., Вьюшков М.В., Сарсков С.А. Структура баз данных ГИС «Эпидемиологический атлас России» // 22-й Международный научно-промышленный форум «Великие реки-2020». Труды научного конгресса. Нижний Новгород: ННГАСУ, 2020. С. 258–263.

References

1. Pobedinsky GG, Sarskov SA. Medical geography. Modern state and directions of development. In: *Proceedings of the Scientific Congress of the International Scientific and Industrial Forum "Great Rivers '2019", Nizhny Novgorod, May 14-17, 2019*. Nizhny Novgorod: NNGASU Publ., 2019;1:272–281. (In Russian).
2. Chistobaev AI, Semenova ZA. [Medico-geographical scientific schools in the USSR and post-Soviet countries.] *Geografiya i Prirodnye Resursy*. 2012;(2):155–160. (In Russian).
3. Ershov VI, Efimov EI, Pobedinsky GG. Experience of GIS development and management "Electronic Epidemiological Atlas of the Volga Federal District". *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2019;(8(317)):11–19. (In Russian). doi: 10.35627/2219-5238/2019-317-8-11-19
4. Efimov EI, Pobedinsky GG. Experience in developing GIS "Electronic Epidemiological Atlas". In: *Geodesy, Geoinformatics, Cartography, Surveying: Proceedings of the National Scientific Conference with international participation; Interexpo GEO-Siberia: XVI International Scientific Congress, Novosibirsk, June 18 – July 8, 2020*. Novosibirsk: SGUGiT Publ., 2020;1(2):3–18. (In Russian). doi: 10.33764/2618-981X-2020-1-2-3-18
5. Pobedinsky GG, Kornilova LV, Shkidina TI, Pulyaevskii VA. [The concept of GIS - governmental body of the Volga Federal District.] In: *Proceedings of the International Scientific and Industrial Forum "Great Rivers '2005"*. Nizhny Novgorod: NNGASU Publ., 2005;1:344–346. (In Russian).
6. Efimov EI, Petrov EYu, Kazanskaya GM, Ryabikova TF, Goncharuk My, Razgulin SA. [Epidemiological situation in the Volga Federal District in 2001.] *Remedium Privolzh'e*. 2002; (7-8):27–29. (In Russian).
7. Efimov EI, Nikitin PN, Yershov VI. [Electronic Epidemiological Atlas of the Volga Federal District. Experience of creation. Prospects of use in anti-epidemic practice.] In: *Geographic Information Systems in Health Care of the Russian Federation: Data, Analytics, Solutions: Proceedings of the First and Second All-Russian Conferences with international participation, St. Petersburg, May 24-25, 2012*. Krasilnikov IA, ed. Moscow: Beresta Publ., 2013:120–122. (In Russian).
8. Efimov EI, Erukov SV, Ershov VI. [Methodological foundations of the development and functioning of a geographic information system for monitoring of the epidemiological situation.] In: *Scientific Provision of Anti-Epidemic Protection of the Population: Proceedings of the Anniversary All-Russian Scientific and Practical Conference*. Nizhny Novgorod: Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology Publ., 2009:72–73. (In Russian).
9. Zaitseva NN, Efimov EI, Solntsev LA, Ershov VI. Electronic atlas in epidemiological surveillance over HIV-infection. *Meditsinskiy Al'manakh*. 2014;(4(34)):63–67. (In Russian).
10. Solntsev LA, Filatova EN. [Electronic system of storage, presentation, and analysis of epidemiological information on the level of a federal district.] In:

- Proceedings of the VIII All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Specialists of Rospotrebnadzor, Moscow, November 1–3, 2016.* Popova AYu, ed. Moscow: Grifon Publ., 2016:201–203. (In Russian).
11. Bolotin EI, Ananyev VYu, Fedorova SYu. Infectious diseases: some theoretical and practical generalization. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2011;(1(214)):27–30. (In Russian).
 12. Makarova IL. [Analysis of methods for determining the weight coefficients in the integral indicator of public health.] *Simvol Nauki*. 2015;(7):87–94. (In Russian).
 13. Savilov ED, Alekseeva GI, Maltseva MV, Astaf'ev VA, Kravchenko AF, Burtseva EI. The estimation of epidemiological situation by the generalized criterion. *Yakutskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011;(4):58–59. (In Russian).
 14. Sarskov SA. [Quantitative criteria of assessing the epidemiological situation of the territory.] In: *Fundamental and Applied Aspects of Population Health Risk Analysis: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Internet Conference of Young Scientists and Specialists of Rospotrebnadzor with international participation, Perm, October 7–11, 2019*. Perm: Perm. nats. issled. politekhn. un-t Publ., 2019:95–103. (In Russian).
 15. Mandrugina VV. Psychological aspects of interface in web-GIS designing. *Interexpo Geo–Sibir'*. 2012;1(1–2):62–65. (In Russian).
 16. Martynenko AI, Pobedinsky GG, Bazina MA. [Principles of creating a GIS end-user interface.] In: *220 Years of Geodesic Education in Russia: Proceedings of the International Scientific and Technical Conference*. Moscow, MIIGAiK Publ., 1999:210. (In Russian).
 17. Shmelev AG. [Multicriteria evaluation of user interfaces of portal projects.] In: *Internet Portals: Contents and Technologies: Collection of Articles of GNII ITT "Informika"*. Moscow: Prosveshchenie Publ., 2004;2:346–361. (In Russian).
 18. Shevin AV. Geoportals as basic elements of spatial data infrastructure: Analysis of the current state of the issue in Russia. *Vestnik SGUGiT*. 2016;(3(35)):102–110. (In Russian).
 19. Kitaeva LS. [Criteria for evaluating interfaces for designing web-GIS for medical and epidemiological purposes.] In: *Fundamental and Applied Aspects of Population Health Risk Analysis: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Internet Conference of Young Scientists and Specialists of Rospotrebnadzor with international participation, Perm, October 5–9, 2020*. Perm: Perm. nats. issled. politekhn. un-t Publ., 2020:407–415. (In Russian).
 20. Pobedinsky GG, Sarskov SA, Vyushkov MV. [Prototype of the section of the epidemiological atlas "Monitoring of COVID–19 incidence".] In: *Fundamental and Applied Aspects of Population Health Risk Analysis: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Internet Conference of Young Scientists and Specialists of Rospotrebnadzor with international participation, Perm, October 5–9, 2020*. Perm: Perm. nats. issled. politekhn. un-t Publ., 2020:394–402. (In Russian).
 21. Efimov EI, Pobedinsky GG, Vyushkov MV, Sarskov SA. Structure of GIS databases "Epidemiological Atlas of Russia". In: *Proceedings of the Scientific Congress of the 22nd International Scientific and Industrial Forum "Great Rivers '2020"*, Nizhny Novgorod, May 27–29, 2020. Lapshin AA, ed. Nizhny Novgorod: NNGASU Publ., 2020:258–263. (In Russian).

Статья получена: 03.03.21
 Принята в печать: 14.04.21
 Опубликовано: 30.04.21



© Голицына Л.Н., Зверев В.В., Пономарева Н.В., Романенкова Н.И., Нгуен Thi Thanh Thao, Канаева О.И., Селиванова С.Г., Леонов А.В., Розаева Н.Р., Кашников А.Ю., Бичурина М.А., Новикова Н.А., 2021

УДК 557.083.2 578.522 578.53 578.7 578.835

Молекулярно-эпидемиологический мониторинг циркуляции вируса Коксаки А10

Л.Н. Голицына¹, В.В. Зверев¹, Н.В. Пономарева¹, Н.И. Романенкова²,
Т.Т.Т. Нгуен³, О.И. Канаева², С.Г. Селиванова¹, А.В. Леонов¹,
Н.Р. Розаева², А.Ю. Кашников¹, М.А. Бичурина², Н.А. Новикова¹

¹ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

²ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, ул. Мира, д. 14, г. Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация

³Институт Пастера в Хошимине, ул. Пастера, д. 167, Хошимин, Социалистическая Республика Вьетнам

Резюме: Введение. Вирус Коксаки А10 (CV-A10) в настоящее время является одним из самых распространенных этиологических агентов энтеровирусной инфекции (ЭВИ). В последнее десятилетие увеличилась частота регистрации тяжелого течения и летальных случаев при CV-A10-инфекции, схожих по клиническим проявлениям с инфекцией, вызванной энтеровирусом А71. Цель исследования – охарактеризовать динамику циркуляции вируса Коксаки А10 в Российской Федерации в 2008–2019 гг., изучить филогенетические взаимосвязи штаммов, выявленных в России и во Вьетнаме. Материалы и методы. С использованием молекулярно-генетических методов в 2008–2019 гг. в Российской Федерации идентифицировано и изучено 220 штаммов CV-A10 от больных с различной клинической манифестацией ЭВИ и из проб сточной воды. Также изучено 26 штаммов CV-A10, выделенных в 2018–2019 гг. в Южном Вьетнаме от больных энтеровирусной экзантемой и острыми вялыми параличами. Результаты. Установлена двухлетняя периодичность активной циркуляции CV-A10 в России. В структуре клинических форм CV-A10-инфекции преобладала герпангина (30,8 %), малая болезнь составила 25,25 %, респираторные заболевания – 15,66 %, экзантемные формы – 14,65 %, желудочно-кишечные расстройства – 8,08 %, бессимптомные инфекции – 2,02 %. Симптомы поражения ЦНС (менингит, менингоэнцефалит) были отмечены в 3,53 % случаев. Большинство штаммов CV-A10 из Вьетнама были выделены от больных с симптомами поражения ЦНС различной степени тяжести. В исследуемый период на территории РФ циркулировали штаммы CV-A10, относящиеся к генотипам С, Е и F3, штаммы из Южного Вьетнама были представлены генотипами F3 и F1. Изученные штаммы проявили генетическое родство с вирусами CV-A10, циркулировавшими в разных странах. Вьетнамские и некоторые российские штаммы генотипа F3 были генетически близки штаммам, выделенным от больных с тяжелой патологией. Выводы. Молекулярный мониторинг циркуляции CV-A10 является важной составляющей глобального эпидемиологического надзора за ЭВИ.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, вирус Коксаки А10, генотипы.

Для цитирования: Голицына Л.Н., Зверев В.В., Пономарева Н.В., Романенкова Н.И., Nguyen Thi Thanh Thao, Канаева О.И., Селиванова С.Г., Леонов А.В., Розаева Н.Р., Кашников А.Ю., Бичурина М.А., Новикова Н.А. Молекулярно-эпидемиологический мониторинг циркуляции вируса Коксаки А10 // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4 (337). С. 43–49. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-43-49>

Информация об авторах:

✉ Голицына Людмила Николаевна – к.б.н., вед. науч. сотр. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: lyudmila_galitzina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8064-4476>.

Зверев Владимир Владимирович – к.б.н., ст. науч. сотр. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: arceo@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7862-9488>.

Пonomарева Наталья Вячеславовна – к.б.н., науч. сотр. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: seife@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8950-6259>.

Романенкова Наталья Ивановна – к.м.н., ст. науч. сотр., вед. науч. сотр. Санкт-Петербургского НИИЭМ имени Пастера; e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6970-6368>.

Нгуен Т.Т.Т., MD, Head of Enteroviruses Laboratory, Immunology and Microbiology Department, Pasteur Institute in Ho Chi Minh City, Vietnam; e-mail: thao1103@yahoo.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3979-1666>.

Канаева Ольга Ильинична – науч. сотр. Санкт-Петербургского НИИЭМ имени Пастера; e-mail: ol.kanaeva@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7699>.

Селиванова Светлана Григорьевна – к.б.н., вед. науч. сотр. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: svetafor22@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6610-1774>.

Леонов Артем Викторович – мл. науч. сотр. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: thelastmanintheworld@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5486-3264>.

Розаева Надежда Рашидовна – ст. науч. сотр. Санкт-Петербургского НИИЭМ имени Пастера; e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1083-0537>.

Кашников Александр Юрьевич – науч. сотр. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: mevirfc@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1033-7347>.

Бичурина Майна Александровна – д.м.н., заведующая лабораторией Санкт-Петербургского НИИЭМ имени Пастера; e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5184-0315>.

Новикова Надежда Алексеевна – д.б.н., профессор, вед. науч. сотр. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, заведующий лабораторией; e-mail: novikova_na@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3710-6648>.

Molecular Epidemiological Monitoring of Circulation of Coxsackievirus A10

L.N. Golitsyna,¹ V.V. Zverev,¹ N.V. Ponomareva,¹ N.I. Romanenkova,² T.T.T. Nguyen,³ O.I. Kanaeva,²
S.G. Selivanova,¹ A.V. Leonov,¹ N.R. Rozaeva,² A.Yu. Kashnikov,¹ M.A. Bichurina,² N.A. Novikova¹

¹Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

²St. Petersburg Pasteur Institute, 14 Mira Street, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation

³Pasteur Institute in Ho Chi Minh City, 167 Pasteur, Phường 8, Quận 3, Tp. Hồ Chí Minh, Vietnam

Summary. Background: Coxsackievirus A10 (CV-A10) is currently one of the most common etiological agents of enterovirus infection (EVI). Over the past decade, severe and fatal cases of CV-A10 infection have become more frequent while clinical manifestations of the disease are similar to those of Enterovirus A71 infection. The objective of our study was to characterize circulation of Coxsackievirus A10 in the Russian Federation in 2008–2019 and to study the phylogenetic relationships of strains isolated in Russia and Vietnam. Materials and methods: In 2008–2019, 220 CV-A10 strains were isolated from patients with various clinical manifestations of EVI and from sewage water samples taken in the Russian Federation and then studied using molecular genetic methods. In addition to that, we analyzed 26 CV-A10 strains isolated from patients with hand, foot, and mouth disease

(HFMD) and acute flaccid paralysis in South Vietnam in 2018–2019. **Results:** We established a two-year periodicity of CV-A10 active circulation in Russia. In the structure of clinical forms of CV-A10 infection, herpetic angina prevailed (30.8 %), followed by minor illness (25.25 %), respiratory diseases (15.66 %), exanthema (14.65 %), gastrointestinal disorders (8.08 %), and asymptomatic infections (2.02 %). Symptoms of CNS damage (meningitis, meningoencephalitis) were observed in 3.53 % of cases. Most CV-A10 strains from Vietnam were isolated from patients with CNS affection of varying degrees of severity. During the study period, CV-A10 strains of genotypes C, E, and F3 circulated in the territory of the Russian Federation whereas the strains from South Vietnam were represented by genotypes F3 and F1. The studied strains showed a genetic relationship with those of CV-A10 circulating in different countries. Vietnamese and some Russian strains of the F3 genotype were genetically close to the strains isolated from severe cases. **Conclusions:** Molecular monitoring of CV-A10 circulation is an important component of the global epidemiological surveillance of EVI.

Keywords: enterovirus infection, Coxsackievirus A10, genotypes.

For citation: Golitsyna LN, Zverev VV, Ponomareva NV, Romanenkova NI, Nguyen Thao Thanh Thi, Kanaeva OI, Selivanova SG, Leonov AV, Rozaeva R, Kashnikov AY, Bichurina MA, Novikova NA. Molecular epidemiological monitoring of circulation of Coxsackievirus A10. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (4(337)):43–49. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-43-49>

Author information:

✉ Lyudmila N. **Golitsyna**, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: lyudmila_galitzina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8064-4476>.

Vladimir V. **Zverev**, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: arceo@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7862-9488>.

Natalia V. **Ponomareva**, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: seife@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8950-6259>.

Natalia I. **Romanenkova**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, St. Petersburg Pasteur Institute; e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6970-6368>.

Thao Thanh Thi **Nguyen**, MD, Head of Enteroviruses Laboratory, Immunology and Microbiology Department, Pasteur Institute in Ho Chi Minh City, Vietnam; e-mail: tthao1103@yahoo.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3979-1666>.

Olga I. **Kanaeva**, Researcher, St. Petersburg Pasteur Institute; e-mail: ol.kanaeva@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7699>

Svetlana G. **Selivanova**, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: svetafor22@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6610-1774>.

Artyom V. **Leonov**, Junior Researcher, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: thelastmanintheworld@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5486-3264>.

Nadezhda R. **Rozaeva**, Senior Researcher, St. Petersburg Pasteur Institute; e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1083-0537>.

Alexander Yu. **Kashnikov**, Researcher, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: mevircf@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1033-7347>.

Maina A. **Bichurina**, D.M.Sc., Head of the Laboratory, St. Petersburg Pasteur Institute; e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5184-0315>.

Nadezhda A. **Novikova**, D.Biol.Sc., Leading Researcher, Head of the Laboratory, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: novikova_na@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3710-6648>.

Введение. Энтеровирусные инфекции (ЭВИ) занимают значительное место в структуре инфекционной патологии человека. Возбудителями ЭВИ являются многочисленные (более ста представителей) энтеровирусы видов *Enterovirus A–D* (EV–A–D) рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae* [1].

В связи с полиорганный тропностью энтеровирусов ЭВИ может проявляться в виде различных клинических форм: серозный менингит, энцефалит, полинейропатия, экзантема и энантема, герпангина, миокардит, геморрагический конъюнктивит и др. Тяжесть течения заболевания также может варьировать от бессимптомной инфекции или легких лихорадочных состояний до серьезных заболеваний, сопровождающихся поражением сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Высокая пластичность генома, свойственная всем онРНК-содержащим вирусам, обуславливает динамичную эволюцию энтеровирусов, которая может привести к формированию штаммов с повышенной вирулентностью или атипичной патогенностью, обладающих при этом эпидемическим потенциалом.

Вирус Коксаки А10 (CV-A10, вид *Enterovirus A*) входит в группу первых непوليوмиелитных энтеровирусов, которые были открыты в 1950-х годах при изучении вспышки инфекционного заболевания с проявлением симптомов поражения центральной нервной системы (серозный менингит или острый вялый паралич) в г. Коксаки, штат Нью-Йорк, США [2]. Тем не менее до начала нынешнего столетия CV-A10 выявлялся относительно редко, преимущественно при спорадической заболеваемости энте-

ровирусной экзантемой (сокр. HFMD от англ. Hand, Foot and Mouth Disease) и герпангиной в странах Юго-Восточной Азии и Тихоокеанского региона, где основными возбудителями ЭВИ в то время являлись энтеровирусы А71 (EV-A71) и CV-A16. В 2008–2010 гг. в ряде европейских стран и Сингапуре происходят вспышки энтеровирусной экзантемы, связанные с CV-A6 и CV-A10 [3–5]. Немногим позже рост числа заболеваний, связанных с этими вирусами, фиксируется в Китае, Индии, Вьетнаме и других азиатских странах [6–8]. В настоящее время CV-A6 и CV-A10 вместе с EV-A71 и CV-A16 являются доминирующими возбудителями энтеровирусных экзантемных заболеваний и составляют значительную долю в структуре этиологических агентов ЭВИ в целом [9]. Одновременно с активизацией циркуляции появились сообщения об увеличении частоты тяжелых и летальных случаев при CV-A10-инфекции, схожих по клиническим проявлениям с осложнениями, вызываемыми системной инфекцией EV-A71 [10–13].

В России за последнее десятилетие одновременно с ростом активности циркуляции вирусов вида *Enterovirus A* было отмечено, так же, как и в других странах, увеличение доли CV-A10 в структуре этиологических агентов ЭВИ [14].

Штаммы CV-A10 были идентифицированы и в результате совместных российско-вьетнамских исследований циркуляции энтеровирусов в Социалистической Республике Вьетнам (СРВ), проводимых в рамках мероприятий по реализации распоряжения Правительства Российской Федерации от 19.08.2017 № 1789-р¹.

по оказанию научно-методической и материально-технической поддержки Социалистической Республике Вьетнам по противодействию угрозам инфекционных болезней и рискам, связанным с опасными для здоровья химическими веществами [15].

Цель исследования — охарактеризовать динамику циркуляции вируса Коксаки А10 в РФ в 2008–2019 гг., изучить филогенетические взаимосвязи штаммов, выявленных в РФ и СРВ.

Материалы и методы. Были исследованы штаммы вируса Коксаки А10, идентифицированного методом частичного секвенирования области VP1 генома [16]:

1) в рамках мониторинга энтеровирусной инфекции в РФ, проведенного в 2008–2019 гг. у 216 пациентов с различными клиническими формами ЭВИ и в 4 объектах окружающей среды [14, 17, 18];

2) в результате совместных российско-вьетнамских исследований циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов в Южном Вьетнаме в 2018–2019 гг. у 20 больных экзантемными формами ЭВИ и у 6 больных острым вялым параличом [17]. Выравнивание нуклеотидных последовательностей, построение дендрограмм и анализ филогенетических взаимоотношений осуществляли с использованием программного обеспечения MEGA 5.0 [19] и пакета программ Beast v1.8.1 [20]. Группы последовательностей с апостериорной вероятностью узла менее 0,95 при анализе не учитывались.

Результаты исследования. Системный молекулярный мониторинг циркуляции энтеровирусов проводится в РФ с 2008 г. — с момента организации региональных научно-методических центров по изучению ЭВИ и референс-центра по мониторингу ЭВИ. В рамках этого мониторинга циркуляция CV-A10 была впервые зафиксирована в 2009 г. — вирус был идентифицирован у двух пациентов с ОРВИ. В целом за период 2009–2019 гг. у пациентов с ЭВИ было выявлено 216 штаммов CV-A10, что в среднем составило 4,38 % от всех идентифицированных штаммов неполиомиелитных энтеровирусов [14, 17, 18]. Самая большая доля этого вируса (9,14 %) в структуре российской популяции энтеровирусов

была отмечена в 2017 г.: 208 из 216 штаммов CV-A10 были выделены на территории Европейской части России и Северного Кавказа. Заметный рост числа случаев ЭВИ, связанных с CV-A10, был отмечен в 2012 г. (рис. 1). С этого момента прослеживается двухлетняя периодичность активности циркуляции вируса с пиками в 2013, 2015, 2017 и 2019 гг. В пробах сточной воды CV-A10 обнаруживался относительно редко — по 2 случая в 2017 и 2019 гг.

За период 2009–2019 гг. циркуляция вируса Коксаки А10 была отмечена в 32 из 58 субъектов Европейской части России и Северного Кавказа.

В структуре клинических форм CV-A10-инфекции преобладали герпангина (30,8 %) и малая болезнь (25,25 %), значительную долю составили респираторные заболевания (15,66 %) и экзантемные формы (14,65 %). У 8,08 % больных проявлялись симптомы расстройства желудочно-кишечного тракта, в 2,02 % инфекция была бессимптомной. Симптомы поражения ЦНС (менингит, энцефалитическая реакция) были отмечены в 3,53 % случаев; увеличения частоты проявления неврологических симптомов при CV-A10-инфекции в отдельные годы на территории Европейской части России не отмечалось. Доля пациентов с CV-A10-инфекцией среди больных ЭВИ составила в среднем 0,54 %.

Наиболее часто (60,51 % случаев) CV-A10 обнаруживался у детей до 3 лет (рис. 2), доля взрослых составила 3,08 %.

В рамках совместных российско-вьетнамских исследований проведено генотипирование штаммов энтеровирусов, выделенных от больных из провинций Южного Вьетнама в 88 случаях энтеровирусной экзантемы в 2018–2019 гг. и в 26 случаях острых вялых параличей в 2018 г. [15]. CV-A10 был идентифицирован в 20 (22,73 %) и 6 (23,08 %) случаях соответственно. Следует отметить, что большинство случаев энтеровирусной экзантемы, связанных с CV-A10, сопровождалось неврологическими осложнениями разной степени тяжести (IIA и IIB по национальной классификации тяжести течения энтеровирусной инфекции [8]). Большинство

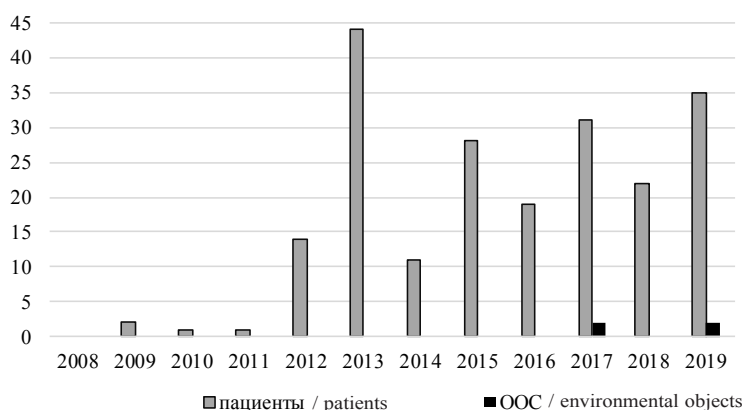


Рис. 1. Динамика обнаружения вируса Коксаки А10 у пациентов с ЭВИ и в объектах окружающей среды на территории Европейской части России в 2008–2019 гг.

Fig. 1. Dynamics of detection of Coxsackievirus A10 in patients with EVI and in environmental objects in the European part of Russia, 2008–2019

¹ Распоряжение Правительства РФ от 19.08.2017 № 1789-р «О выделении в 2017–2019 годах Роспотребнадзору, подведомственным Роспотребнадзору федеральным казенным учреждениям здравоохранения и федеральным бюджетным учреждениям науки бюджетных ассигнований».

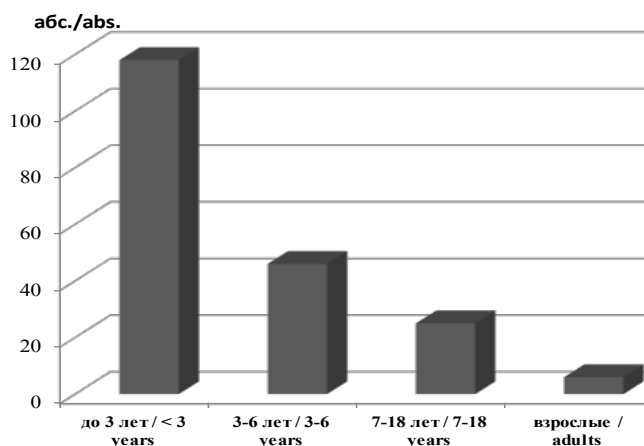


Рис. 2. Возрастная структура пациентов с CV-A10-инфекцией
Fig. 2. Age distribution of CV-A10 patients

(92,31 %) вьетнамских штаммов CV-A10 были выделены от детей до 3 лет.

В результате филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей фрагмента области VP1 генома было установлено, что в исследуемый период на территории РФ циркулировали штаммы CV-A10, относящиеся к трем генотипам: С, Е и F3 (рис. 3). Генотип Е был представлен только четырьмя штаммами, выявленными в 2014–2016 гг.; к генотипам С и F3 относилось большинство идентифицированных российских штаммов. Штаммы CV-A10 генотипа С выявлялись ежегодно, за исключением 2016 г. Циркуляция штаммов CV-A10 генотипа F3 на территории РФ впервые была зафиксирована в 2013 г., затем ежегодно в период 2015–2018 гг.

Большинство охарактеризованных в данном исследовании вьетнамских штаммов относилось к генотипу F3, один штамм, выделенный от больного с тяжелым течением заболевания, — к генотипу F1.

Внутри генотипов С и F3 изученные штаммы были генетически неоднородны. Нуклеотидные последовательности российских штаммов генотипа С, идентифицированные в 2017–2019 гг., вместе с последовательностями CV-A10, выделенных в 2016–2018 гг. в ряде европейских стран (Нидерланды, Греция, Великобритания) и США, образовали монофилетический кластер отдельно от штаммов того же генотипа, циркулировавших в прежние годы и в России, и в Европе. Гомология нуклеотидных последовательностей внутри этого кластера составляла не менее 96,4 %, с последовательностями внешних штаммов генотипа С — не более 92,8 %. Все российские штаммы CV-A10 генотипа F3 относились к субгенотипу F3, были представлены не менее чем пятью геновариантами и проявили родство с разными штаммами, циркуляция которых отмечалась в Юго-Восточной Азии и Тихоокеанском регионе. В самый большой кластер вошли российские штаммы, циркулировавшие в 2015–2018 гг. Последовательности этого геноварианта имели не менее 98,2 % гомологии с последовательностями штаммов, циркулировавших в 2014–2018 гг. в китайских провинциях Гуандун, Цзянси, Цзянсу и в Австралии [12, 21]. Российские штаммы CV-A10 субгенотипа F3, вошедшие в минорные кластеры, проявили родство с другими китайскими

штаммами, включая вирусы, выделенные от больных с тяжелой формой заболевания и в детальных случаях ЭВИ [10].

Большинство штаммов из Южного Вьетнама, идентифицированных в результате совместных российско-вьетнамских исследований, образовали достоверную филогенетическую группу вместе с китайскими штаммами, выделенными в 2017–2018 гг. в провинции Юньнань. В состав этой группы вошли вирусы, выделенные от больных с разной тяжестью течения заболевания. В прежние годы циркуляция CV-A10, относящихся к этому геноварианту, во Вьетнаме не отмечалась. Штамм VND18/102, выделенный в 2018 г. от больного энтеровирусной экзантемой с серьезными неврологическими осложнениями, проявил близкое генетическое родство со штаммами CV-A10 генотипа F1, циркулирующими в Южном и Северном Вьетнаме в 2014–2017 гг. [22, 23].

Обсуждение. Активизация циркуляции вирусов вида EV-A наблюдается в РФ начиная с 2010 г. [14]. Одновременно с этим в структуре клинических форм ЭВИ увеличивается доля экзантемных заболеваний и герпангины. Начиная с 2014 г. и до настоящего времени вирусы EV-A преобладают в структуре этиологических агентов ЭВИ в России. В этот период, так же, как и в других странах, CV-A10 после CV-A6, EV-A71, CV-A16 занимает доминирующее положение среди возбудителей энтеровирусной экзантемы и герпангины. Значительна его доля и среди возбудителей ЭВИ в целом.

В течение проведенного в РФ мониторинга CV-A10 проявил свойства, характерные для других EV-A: наиболее часто CV-A10-инфекция проявлялась в экзантемной форме и как герпангина; самая высокая частота обнаружения вируса наблюдалась в группе детей до 3 лет; прослеживалась двухлетняя периодичность активности циркуляции вируса. Подобными свойствами обладали CV-A10, EV-A71, CV-A16, циркулировавшие в РФ и в других странах [17, 24, 25].

Следует отметить, что в Китае в недавнем прошлом было отмечено увеличение частоты регистрации случаев тяжелого течения заболеваний, связанных с CV-A10. Так, в 2015 г. в г. Сямынь доля осложненных случаев энтеровирусной экзантемы, связанных с CV-A10, была необычно высока — 38,9 %, при этом общая частота обнаружения этого вируса у

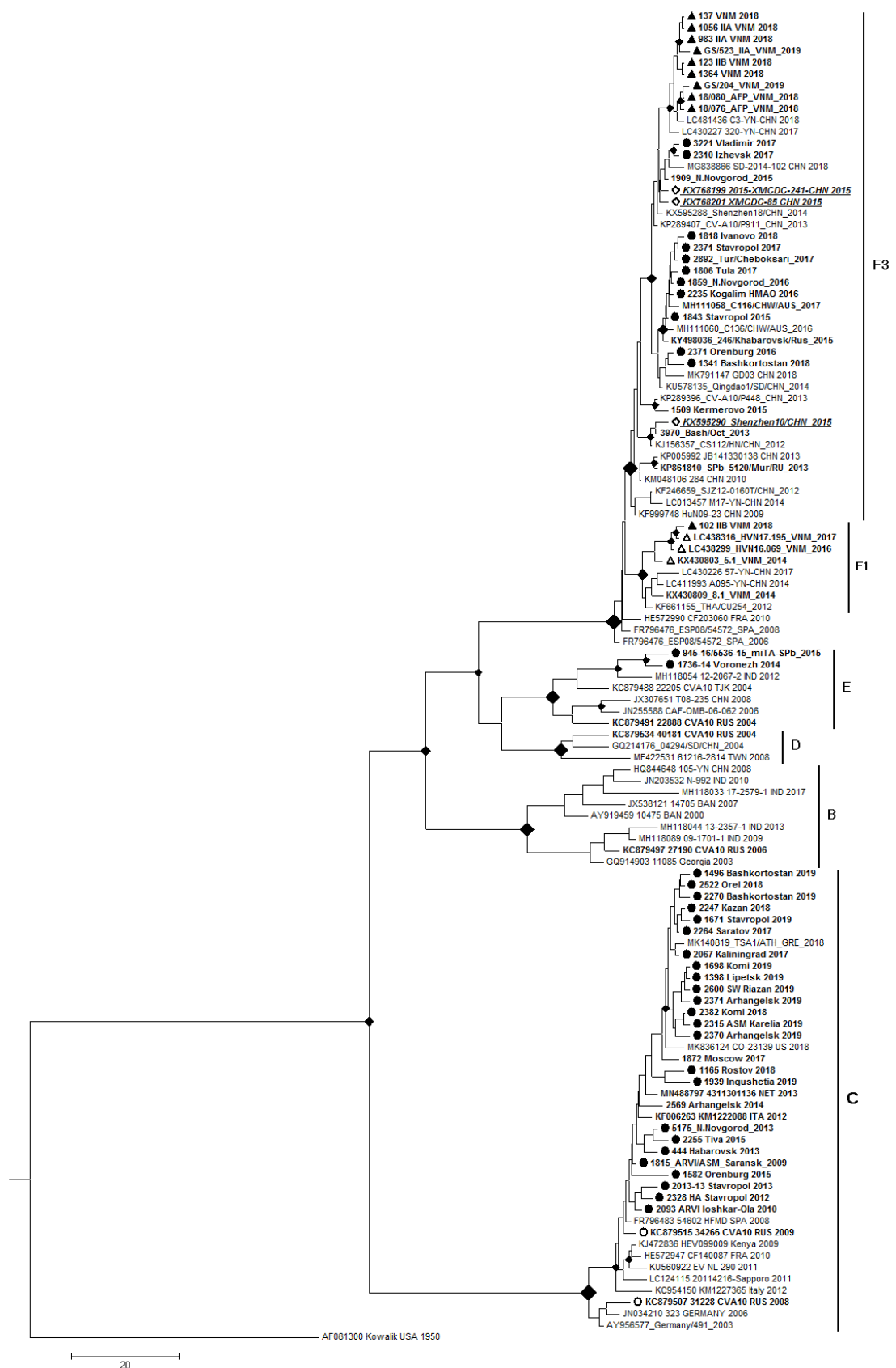


Рис. 3. Филлогенетические взаимоотношения штаммов CV-A10, идентифицированных в Российской Федерации в 2004–2019 гг. и в южных провинциях Социалистической Республики Вьетнам в 2018–2019 гг.

● – российские штаммы, ○ – российские штаммы, охарактеризованные в других исследованиях; ▲ – вьетнамские штаммы, △ – вьетнамские штаммы, охарактеризованные в других исследованиях; ◇ – штаммы, выделенные от больных с тяжелым течением заболевания.

Fig. 3. Phylogenetic relationships of CV-A10 strains identified in the Russian Federation in 2004–2019 and in the Southern provinces of the Socialist Republic of Vietnam in 2018–2019.

● – Russian strains, ○ – Russian strains described elsewhere; ▲ – Vietnamese strains, △ – Vietnamese strains described elsewhere; ◇ – strains isolated from severe cases.

больных была значительно меньше и составила 6,8 % [10]. В Шанхае частота выявления CV-A10 у больных менингитом, энцефалитом и менингоэнцефалитом в 2016 и 2018 гг. достигала 13,98 % и 38,53 % соответственно [26]. В нашем исследовании частота проявления симптомов поражения ЦНС у пациентов с CV-A10-инфекцией, госпитализированных в субъектах Европейской России, составила 3,53 %, а доля CV-A10 в типовой структуре энтеровирусов не превышала 9,14 %. Однако важно отметить, что в 2017 г. в субъектах Дальневосточного федерального округа доля CV-A10 среди типированных штаммов энтеровирусов была наибольшей и составила 33,0 %. Одновременно с этим в структуре клинических форм CV-A10-инфекции наблюдалось увеличение доли ЭВМ [27].

В научной литературе опубликован ряд сообщений, характеризующих циркуляцию CV-A10 в СРВ. В 2004 г. CV-A10 был выявлен у больного энцефалитом [28]. В одной из провинций Северного Вьетнама в 2016 г. доля CV-A10 в составе энтеровирусной популяции достигала 18,7 % [23]. В Южном Вьетнаме в 2013–2018 гг. частота обнаружения этого вируса у больных энтеровирусной экзантемой находилась в пределах 7,9–9,7 %; у больных с тяжелым течением заболевания CV-A10 был выявлен в 1,9 % случаев. По частоте обнаружения как в той, так и в другой выборке больных CV-A10 был на четвертом месте после EV-A71, CV-A6 и CV-A16 [8, 22]. В нашем исследовании CV-A10 занял второе место после EV-A71 среди вьетнамских энтеровирусов, выделенных от больных экзантемой в 2018–2019 гг. Важно отметить высокий процент выявления CV-A10 у больных острыми вялыми параличами: в этих случаях вирус также был вторым после EV-A71.

В результате проведенного филогенетического анализа удалось установить, что российские штаммы CV-A10, циркулировавшие в 2009–2019 гг., были генетически неоднородны и относились к трем генотипам: С, Е и F3. Ранее, в 2004–2008 гг., в России отмечалась циркуляция CV-A10 четырех генотипов: В, С, D и Е [29]. В 2015–2019 гг. поочередно доминировали CV-A10 генотипов С и F3. Российские штаммы этих генотипов, выделенные в разные периоды времени, проявили родство с различными зарубежными изолятами. Родственные российским штаммы были идентифицированы в странах Юго-Восточной Азии и Тихоокеанского региона. Такая генетическая неоднородность российских штаммов CV-A10 может свидетельствовать о множественных заносах этого вируса на территорию РФ в течение последнего десятилетия.

Китайскими исследователями было отмечено, что осложненные формы CV-A10-инфекции, зарегистрированные в разных провинциях, были связаны с вирусом субгенотипа F3 [9, 10]. По нашим данным, CV-A10, обнаруженные во Вьетнаме у больных с тяжелыми формами ЭВИ и острыми вялыми параличами, в подавляющем большинстве относились к субгенотипу F3, один штамм принадлежал субгенотипу F1. Несколько случаев энтеровирусного менингита в РФ были вызваны CV-A10 генотипа С. В Индии в 2009–2017 гг. случаи острых вялых параличей были связаны с CV-A10 генотипов В и Е [7]. Установленные факты свидетельствуют о том,

что тяжелое течение CV-A10-инфекции может быть обусловлено вирусами, относящимися к разным генотипам.

Закключение

Таким образом, эволюция вируса Коксаки А10 привела к формированию вариантов, получивших широкое распространение в мире. Одновременно увеличилось число случаев CV-A10-инфекции, сопровождающихся серьезными поражениями ЦНС. В связи с этим мониторинг циркуляции, изучение молекулярных и патогенетических свойств этого вируса, отслеживание формирования и оценка рисков распространения высоковирулентных вариантов, разработка средств специфической профилактики являются важной составляющей глобального эпидемиологического надзора за энтеровирусной инфекцией.

Информация о вкладе авторов: Л.Н. Голицына — разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста рукописи; В.В. Зверев, Н.В. Пономарева: генотипирование российских и вьетнамских штаммов — получение основного блока данных для анализа генетической информации; Н.И. Романенкова — организация взаимодействия с Институтом Пастера в Хошимине, проведение вирусологических исследований, редактирование текста рукописи, окончательное утверждение версии статьи; Т.Т.Т. Нгуен — систематизация первичных данных лабораторного исследования и формирование выборки вьетнамских штаммов; О.И. Канаева — молекулярно-генетические исследования при формировании выборки вьетнамских штаммов, вирусологические исследования; С.Г. Селиванова — систематизация информации по российским штаммам, генотипирование; А.В. Леонов — молекулярно-генетические исследования при формировании выборки вьетнамских штаммов, генотипирование; Н.Р. Розаева — вирусологические исследования; А.Ю. Кашников — генотипирование; М.А. Бичурина — редактирование текста рукописи, окончательное утверждение версии статьи; Н.А. Новикова — редактирование текста рукописи, окончательное утверждение версии статьи.

Финансирование: Исследование проведено на средства федерального бюджета, выделенные на финансирование отраслевой научной программы Роспотребнадзора и по распоряжению Правительства РФ от 13.07.2019 № 1536-р на мероприятия по оказанию научно-методической и материально-технической поддержки Социалистической Республике Вьетнам.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (пп. 1–13, 16, 19–26, 28, 29 см. References)

- Голицына Л.Н., Зверев В.В., Сашина Т.А., Епифанова Н.В., Новикова Н.А. Эпидемические варианты неполомиелитных энтеровирусов в Российской Федерации // Сборник трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика-2017», 18-20 апреля 2017 г. М., 2017. Т. 2. С. 351–352.
- Романенкова Н.И., Голицына Л.Н., Канаева О.И., Переладова И.В., Федюшкина И.В., Столярова Е.А. и др. Эпидемиологические особенности и этиологическая структура энтеровирусной инфекции в России, Вьетнаме и других странах Юго-Восточной Азии. В кн.: Актуальные направления и перспективы российско-вьетнамского сотрудничества в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия: коллективная монография / Под ред. А.Ю. Поповой. Волгоград: ООО «Издательство «Волга-Пресс», 2019. С. 215–243.
- Голицына Л.Н., Зверев В.В., Селиванова-Фомина С.Г., Пономарева Н.В., Кашников А.Ю., Созонов Д.В. и др. Этиологическая структура энтеровирусных инфекций в Российской Федерации в 2017–2018 гг. // Здоровье

- населения и среда обитания. 2019. № 8 (317). С. 30–38. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-317-8-30-38>
18. Голицына Л.Н., Зверев В.В., Пономарева Н.В., Кашников А.Ю., Леонов А.В., Сашина Т.А. и др. Эпидемиологическая ситуация по энтеровирусной инфекции в РФ в 2019 году: заболеваемость, результаты лабораторной диагностики, прогноз на 2020 г. // Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. 2020. № 7. С. 5–12. Доступно по <https://www.nniiem.ru/file/razrabotki/2020/byulleten-evi-2019-n7-may-2020-02.pdf> Ссылка активна на 28 февраля 2021.
 27. Сапега Е.Ю., Бутакова Л.В., Троценко О.Е., Горяев Д.В., Дмитриева Г.М., Детковская Т.Н. и др. Молекулярно-эпидемиологический анализ энтеровирусов, циркулирующих на территории Дальневосточного и Сибирского федеральных округов Российской Федерации, в том числе участвующих в возникновении очагов групповой заболеваемости // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2018. № 35 (35). С. 5–14.
- ### References
1. Zell R, Delwart E, Gorbalenya AE, Hovi T, King AMQ, Knowles NJ *et al.* ICTV virus taxonomy profile: Picornaviridae. *J Gen Virol.* 2017;98(10):2421–2422. doi: 10.1099/jgv.0.000911
 2. Dalldorf G. The coxsackie virus group. *Ann N Y Acad Sci.* 1953;56(3):583–6. doi: 10.1111/j.1749-6632.1953.tb30251.x
 3. Blomqvist S, Klemola P, Kaijalainen S, Paananen A, Simonen M-L, Tuvorinen T, *et al.* Co-circulation of coxsackieviruses A6 and A10 in hand, foot and mouth disease outbreak in Finland. *J Clin Virol.* 2010;48(1):49–54. doi: 10.1016/j.jcv.2010.02.002
 4. Bracho MA, González-Candelas F, Valero A, Cyrdoba J, Salazar A. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(12):2223–31. doi: 10.3201/eid1712.110395
 5. Wu Y, Yeo A, Phoon MC, Tan EL, Poh CL, Quak SH, *et al.* The largest outbreak of hand; foot and mouth disease in Singapore in 2008: the role of enterovirus 71 and coxsackievirus A strains. *Int J Infect Dis.* 2010;14(12):e1076–81. doi: 10.1016/j.ijid.2010.07.006
 6. Lu QB, Zhang XA, Wo Y, Xu H-M, Li X-J, Wang X-J *et al.* Circulation of Coxsackievirus A10 and A6 in hand-foot-mouth disease in China, 2009–2011. *PLoS ONE* 2012;7(12):e52073. doi: 10.1371/journal.pone.0052073
 7. Munivenkatappa A, Yadav PD, Nyayanit DA, Majumdar TD, Sangal L, Jain S, *et al.* Molecular diversity of Coxsackievirus A10 circulating in the southern and northern region of India [2009–17]. *Infect Genet Evol.* 2018;66:101–110. doi: 10.1016/j.meegid.2018.09.004
 8. Hoang MTV, Nguyen TA, Tran TT, Vu TTH, Le NTN, Nguyen THN, *et al.* Clinical and aetiological study of hand, foot and mouth disease in southern Vietnam, 2013–2015: Inpatients and outpatients. *Int J Infect Dis.* 2019;80:1–9. doi: 10.1016/j.ijid.2018.12.004
 9. Bian L, Gao F, Mao Q, Sun S, Wu X, Liu S, *et al.* Hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A10: more serious than it seems. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(4):233–242. doi: 10.1080/14787210.2019.1585242
 10. Chen M, He S, Yan Q, Xu X, Wu W, Ge S, *et al.* Severe hand, foot and mouth disease associated with Coxsackievirus A10 infections in Xiamen, China in 2015. *J Clin Virol.* 2017;93:20–24. doi: 10.1016/j.jcv.2017.05.011
 11. Fuschino ME, Lamson DM, Rush K, Carbone LS, Taff ML, Hua Z, *et al.* Detection of coxsackievirus A10 in multiple tissues of a fatal infant sepsis case. *J Clin Virol.* 2012;53(3):259–61. doi: 10.1016/j.jcv.2011.12.011
 12. Ji H, Fan H, Lu PX, Zhang X-F, Ai J, Shi C, *et al.* Surveillance for severe hand, foot, and mouth disease from 2009 to 2015 in Jiangsu province: epidemiology, etiology, and disease burden. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):79. doi: 10.1186/s12879-018-3659-7
 13. Okada H, Wada M, Sato H, Yamaguchi Y, Tanji H, Kurokawa K, *et al.* Neuromyelitis optica preceded by hyperCKemia and a possible association with coxsackie virus group A10 infection. *Intern Med.* 2013;52(23):2665–8. doi: 10.2169/internalmedicine.52.1042
 14. Golitsyna LN, Zverev VV, Sashina TA, Epifanova NV, Novikova NA. [Epidemic variants of non-polio enteroviruses in the Russian Federation] In: *Proceedings of the 9th All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation "Molecular Diagnostics-2017", Moscow, April 18–20, 2017.* Moscow, 2017;2:351–352. (In Russian).
 15. Romanenkova NI, Golitsyna LN, Kanaeva OI, Pereladova IV, Fedyushkina IV, Stolyarova EA, *et al.* [Epidemiological features and etiological structure of enterovirus infection in Russia, Vietnam and other countries of Southeast Asia]. In: *Current Directions and Prospects of Russian-Vietnamese Cooperation on Ensuring Sanitary and Epidemiological Wellbeing: Collective Monograph.* Popova AYU, ed. Volgograd: Volga-Press Publ., 2019:215–243. (In Russian).
 16. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA Sensitive, seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2006;44(8):2698–704. doi: 10.1128/JCM.00542-06
 17. Golitsyna LN, Zverev VV, Selivanova SG, Ponomareva NV, Kashnikov AYU, Sozonov DV, *et al.* Etiological structure of enterovirus infections in the Russian Federation in 2017–2018. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya.* 2019;(8(317)):30–38. (In Russian). doi: 10.35627/2219-5238/2019-317-8-30-38
 18. Golitsyna LN, Zverev VV, Ponomareva NV, Kashnikov AYU, Leonov AV, Sashina TA, *et al.* [Epidemiological situation on enterovirus infection in the Russian Federation in 2019: incidence, results of laboratory diagnostics, forecast for 2020.] *Zabolevayemost', Etiologicheskaya Struktura i Voprosy Profilaktiki Enterovirusnoy (Nepolio) Infektsii.* 2020;(7):5–15. (In Russian). Accessed February 28, 2021. <https://www.nniiem.ru/file/razrabotki/2020/byulleten-evi-2019-n7-may-2020-02.pdf>
 19. Tamura K, Peterson D, Peterson N, Stecher G, Nei M, Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol Biol Evol.* 2011;28(10):2731–9. doi: 10.1093/molbev/msr121
 20. Drummond AJ, Suchard MA, Xie D, Rambaut A. Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7. *Mol Biol Evol.* 2012;29(8):1969–73. doi: 10.1093/molbev/mss075
 21. Ji T, Guo Y, Huang W, Shi Y, Xu Y, Tong W, *et al.* The emerging sub-genotype C2 of CoxsackievirusA10 Associated with Hand, Foot and Mouth Disease extensively circulating in mainland of China. *Sci Rep.* 2018;8(1):13357. doi: 10.1038/s41598-018-31616-x
 22. Nhan LNT, Khanh TH, Hong NTT, Van HMT, Nhu LNT, Ny NTH, *et al.* Clinical, etiological and epidemiological investigations of hand, foot and mouth disease in southern Vietnam during 2015 – 2018. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(8):e0008544. doi: 10.1371/journal.pntd.0008544
 23. Hoa-Tran TN, Nguyen AT, Dao ATH, Kataoka C, Ta HTT, Nguyen HTV, *et al.* Genetic characterization of VP1 of coxsackieviruses A2, A4, and A10 associated with hand, foot, and mouth disease in Vietnam in 2012–2017: endemic circulation and emergence of new HFMD-causing lineages. *Arch Virol.* 2020;165(4):823–834. doi: 10.1007/s00705-020-04536-3
 24. Gonzalez G, Carr MJ, Kobayashi M, Hanaoka N, Fujimoto T. Enterovirus-associated hand-foot and mouth disease and neurological complications in Japan and the rest of the world. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20):5201. doi: 10.3390/ijms20205201
 25. Kang HJ, Yoon Y, Lee YP, Kim H-J, Lee D-Y, Lee JW, *et al.* A different epidemiology of enterovirus A and enterovirus B co-circulating in Korea, 2012–2019. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;pii:111. doi: 10.1093/jpids/piaa111
 26. Li J, Wang X, Cai J, Ge Y, Wang C, Qiu Y, *et al.* Non-polio enterovirus infections in children with central nervous system disorders in Shanghai, 2016–2018: Serotypes and clinical characteristics. *J Clin Virol.* 2020;129:104516. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104516
 27. Sapega EYu, Butakova LV, Trotsenko OE, Goryaev DV, Dmitrieva GM, Detkovskaya TN, *et al.* Molecular-epidemiologic analysis of enteroviruses circulating on the territory of the Far Eastern and Siberian Federal Districts of the Russian Federation including those that caused outbreaks of the disease. *Dalnevostochnyy Zhurnal Infektsionnoy Patologii.* 2018;35(35):5–14. (In Russian).
 28. Tu PV, Thao NTT, Perera D, Truong KH, Tien NTK, Thuong TC, *et al.* Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot, and mouth disease, southern Vietnam, 2005. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(11):1733–41. doi: 10.3201/eid1311.070632
 29. Lukashev AN, Shumilina EYu, Belalov IS, Ivanova OE, Ereemeeva TP, Reznik VI, *et al.* Recombination strategies and evolutionary dynamics of the Human enterovirus A global gene pool. *J Gen Virol.* 2014;95(Pt 4):868–873. doi: 10.1099/vir.0.060004-0

© Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В., 2021

УДК 579.61

Антибиотикорезистентность как фактор вирулентности условно-патогенных микроорганизмов

Н.А. Гординская, Е.В. Борискина, Д.В. Кряжев

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора,
ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

Резюме: Введение. Большое число инфекционных процессов ассоциированы с условно-патогенными микроорганизмами. Фенотип антибиотикоустойчивости таких возбудителей – это мультирезистентные штаммы с наличием различных β-лактамаз. Цель работы. Определение фенотипических особенностей антибиотикорезистентности стафилококков, энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий – возбудителей инфекций у пациентов лечебно-профилактических учреждений г. Нижнего Новгорода. Материал и методы. С помощью классических микробиологических методов и молекулярно-генетических исследований проанализированы 486 штаммов микроорганизмов, изолированных из верхних дыхательных путей, кишечника, мочи и раневого отделяемого за период 2019–2020 гг. У всех изолятов определяли фенотип антибиотикорезистентности диско-диффузионным методом (Bioanalyse) и на спектрофотометре Multiscan FC (ThermoScientific) с планшетами Microtatest (PLIVA-Lachema), а также молекулярные особенности механизмов устойчивости ПЦР-методом на приборе CFX96 (BioRad) с наборами АмплиСенс. Результаты и обсуждение. Результаты работы показали, что наиболее частым возбудителем инфекций (40,7 %) были грамотрицательные бактерии, из них энтеробактерии составили 27,1 %, неферментирующие бактерии – 13,6 %. В 37,6 % случаев выделялись стафилококки: *S. aureus* составил 13,4 %, коагулазонегативные штаммы – 24,2 %. Анализ антибиотикорезистентности выделенных изолятов показал высокий уровень устойчивости к антимикробным препаратам во всех стационарах, независимо от локуса выделения. Среди *S. aureus* имели фенотип метициллинрезистентных штаммов 26,3 %, среди коагулазонегативных стафилококков – 37,9 %; *mecA* ген обнаружен у 89,0 % метициллинрезистентных стафилококков. Наибольшее число антибиотикорезистентных штаммов среди грамотрицательных микроорганизмов обнаружено у *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *P. aeruginosa*. Устойчивость к карбапенемам выявлена 61,7 % *K. pneumoniae*, 75,1 % *A. baumannii* и 58,2 % *P. aeruginosa*. Результаты молекулярно-генетических исследований подтвердили наличие сериновых карбапенемаз KPC- и OXA-групп у всех полирезистентных *K. pneumoniae* и *A. baumannii*; у 40,9 % штаммов *P. aeruginosa* обнаружены гены металло-β-лактамазы VIM-группы. Продукция многочисленных β-лактамаз и наличие в геноме детерминант антибиотикоустойчивости обуславливают вирулентные свойства условно-патогенных микроорганизмов. Заключение. Таким образом, антибиотикорезистентность условно-патогенных микроорганизмов является причиной, способствующей хронизации инфекционных процессов. Широкое распространение антибиотикорезистентных возбудителей инфекций в настоящее время является серьезной проблемой здравоохранения, что определяет необходимость постоянного микробиологического мониторинга и изучения молекулярных механизмов устойчивости для выявления максимально активных антибиотиков и определения путей эрадикации полирезистентных штаммов.

Ключевые слова: условно-патогенные микроорганизмы, антибиотикорезистентность, *mecA* ген, β-лактамазы.

Для цитирования: Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В. Антибиотикорезистентность как фактор вирулентности условно-патогенных микроорганизмов // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4 (337). С. 50–56. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-50-56>

Информация об авторах:

✉ Гординская Наталья Александровна – д.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории микробиологии; e-mail: gordinskaya.nata@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4146-0332>.

Борискина Елена Владимировна – мл. науч. сотр. лаборатории микробиологии; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6249-9466>.

Кряжев Дмитрий Валерьевич – д.б.н., вед. науч. сотр., заведующий лабораторией микробиологии; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0517-8065>.

Antibiotic Resistance as a Virulence Factor of Opportunistic Microorganisms

N.A. Gordinskaya, E.V. Boriskina, D.V. Kryazhev

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

Summary. Introduction: A large number of infectious processes are associated with opportunistic microorganisms. The phenotype of antibiotic resistance of such pathogens is multidrug-resistant strains with the presence of various β-lactamases. Our objective was to determine the phenotypic and genotypic features of antibiotic resistance of staphylococci, enterobacteria, and non-fermenting Gram-negative bacteria – the cause of infectious diseases in patients of various health facilities of Nizhny Novgorod. Material and methods: Using classical microbiological methods and molecular genetic studies, we analyzed 486 strains of microorganisms isolated from the upper respiratory tract, intestines, urine, and wound discharge of patients in 2019–2020. In all isolates, the phenotype of antibiotic resistance was determined by the disco-diffusion method (Bioanalyse, Turkey) and using the Multiscan FC spectrophotometer (ThermoScientific, Finland) with Microtatest tablets (PLIVA-Lachema, Czech Republic), along with molecular features of resistance mechanisms by PCR on the CFX96 device (BioRad, USA) using AmpliSens kits (Russia). Results and discussion: The results showed that the most prevalent causative agents of infectious diseases (40.7 %) were Gram-negative bacteria, of which Enterobacteriaceae and non-fermenting bacteria accounted for 27.1 % and 13.6 % of cases, respectively. Staphylococci were isolated in 37.6 % of patients: *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci induced 13.4 % and 24.2 % of cases, respectively. The analysis of antibiotic resistance of the isolates showed a high level of antimicrobial resistance in all hospitals, regardless of the isolation locus. The phenotype of methicillin-resistant strains was found in 26.3 % and 37.9 % of *S. aureus* and coagulase-negative staphylococci, respectively; the *mecA* gene was found in 89.0 % of methicillin-resistant staphylococci. The highest number of antibiotic-resistant strains among Gram-negative microorganisms was observed in *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, and *P. aeruginosa*. We established that 61.7 % of *K. pneumoniae*, 75.1 % of *A. baumannii*, and 58.2 % of *P. aeruginosa* were resistant to carbapenems. The results of molecular genetic studies confirmed the presence of serine carbapenemases KPC and OXA groups in all multidrug-resistant *K. pneumoniae* and *A. baumannii*; genes of the metallo-β-lactamase of VIM group were found in 40.9 % strains of *P. aeruginosa*. The production of numerous β-lactamases and the presence of determinants of antibiotic resistance in the genome determine the virulent properties of opportunistic microorganisms. Conclusion: The antibiotic resistance of opportunistic microorganisms is the cause of developing a chronic infectious process. Today, a wide spread of antibiotic-resistant infectious agents is a serious public health problem, which determines the need for constant microbiological monitoring and studies of molecular mechanisms

of resistance to identify the most potent antibiotics and to determine the ways of eradication of multidrug-resistant strains.

Keywords: opportunistic microorganisms, antibiotic resistance, *mecA* gene, β -lactamases.

For citation: Gordinskaya NA, Boriskina EV, Kryazhev DV. Antibiotic resistance as a virulence factor of opportunistic microorganisms. *Zdorov'e Naseleeniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (4(337)):50–56. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-50-56>

Author information:

✉ Natalia A. Gordinskaya, D.M.Sc., Senior Researcher, Microbiology Laboratory, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: gordinskaya.nata@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4146-0332>.

Elena V. Boriskina, Junior Researcher, Microbiology Laboratory, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6249-9466>.

Dmitry V. Kryazhev, D.Biol.Sc., Leading Researcher, Head of the Microbiology Laboratory, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: labnikif@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0517-8065>.

Введение. В последние десятилетия на фоне роста инфекционной патологии заболевания все чаще ассоциированы с условно-патогенными микроорганизмами и нередко принимают затяжной или хронический характер. В настоящее время с инфекционным агентом тесно связывают не только «классические» инфекции, такие как риносинуситы, циститы, бронхиты, пневмонии, но также артриты, спондилиты, развитие атеросклеротических бляшек, язвенную болезнь желудка и другие. Сочетание в геноме условно-патогенных бактерий – детерминант резистентности и вирулентности – в последние годы обсуждают многие исследователи [1–4]. Выросла роль коагулазонегативных стафилококков (*Coagulase negative Staphylococcus* – CONS) в развитии внутрибольничных инфекций, их выявляют в 30 % случаев катетер-ассоциированных инфекций хирургических и неонатальных стационаров [5–7]. Особой проблемой становится распространение в стационарах, а также во внебольничной среде клинических изолятов коагулазонегативных стафилококков, устойчивых к цефокситину, которые проявляют резистентность не только ко всем β -лактамам антибиотикам, но и препаратам других классов [8–9]. Большое количество инфекционных процессов в настоящее время обусловлено наличием неферментирующих грамотрицательных бактерий. Так, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* нередко являются этиологическим фактором раневой инфекции [10], а также инфекционных процессов мочевыводящих путей и кишечника [11–14]. Фенотип таких возбудителей – это мультирезистентные штаммы с наличием различных β -лактамаз, включая металло-карбапенемазы [15–20]. Среди энтеробактерий определенное лидерство приобрела *Klebsiella pneumoniae*; ее выделяют при инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, при уроинфекциях, в кардиохирургии, нейрохирургии и отделении реанимации [21–23]. Лидерство *Klebsiella pneumoniae* обусловлено не столько численным преобладанием, сколько уникальным набором ферментов антибиотикорезистентности [24–26]. Кроме того, обращают на себя внимание *E. coli* с высоким уровнем устойчивости к антимикробным препаратам и наличием целого ряда генов вирулентности. Обнаруживают «проблемные» *E. coli* как у детей, так и у взрослых [27–29]. В связи с этим проведено исследование, целью которого является определение фенотипических и генотипических особенностей антибиотикорезистентности стафилококков, энтеробактерий и неферментирую-

щих грамотрицательных условно-патогенных микроорганизмов – возбудителей инфекций у пациентов лечебно-профилактических учреждений г. Нижнего Новгорода.

Материалы и методы. Работа выполнена в лаборатории микробиологии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. Проанализированы 486 штаммов микроорганизмов, изолированных из верхних дыхательных путей, кишечника, мочи и раневого отделяемого у пациентов различных лечебно-профилактических учреждений г. Нижнего Новгорода за период 2019–2020 гг. У всех изолятов определяли фенотип антибиотикорезистентности диско-диффузионным методом (Bioanalyse) и на спектрофотометре Multiscan FC (ThermoScientific) с планшетами Microtatest (PLIVA-Lachema), скрининг метициллинрезистентности (MRS) стафилококков проводили с цефокситином. Молекулярно-генетические особенности механизмов устойчивости изучали с помощью ПЦР Real-time на приборе CFX-96 (BioRad) с наборами АмплиСенс «MRSA-скрин-титр-FL», «MDR KPC/OXA 48-FL», «MDR A.b.-OXA-FL», «MDR MBL-FL».

Результаты. Результаты проведенного исследования условно-патогенных микроорганизмов – возбудителей различных инфекционных процессов – показали, что количество грамположительных (Гр+) и грамотрицательных (Гр–) микроорганизмов в разных локусах значительно отличалось. Так, при инфекциях верхних дыхательных путей Гр+ бактерии в сумме составили 69,8 %, а Гр– только 11,9 %, при воспалительных заболеваниях кишечника Гр– бактерии составили 62,1 %, а Гр+ 37,9 %. Из мочи и раневого отделяемого Гр– и Гр+ микроорганизмы выделялись с одинаковой частотой (рис. 1–4). Как видно из диаграмм, среди выделенных Гр+ микроорганизмов подавляющее большинство составили стафилококки, причем в ранах преобладал *S. aureus*, в других локусах лидировали коагулазонегативные стафилококки. Анализ антибиотикорезистентности стафилококков показал, что фенотип метициллинрезистентных (MRS) штаммов имели 26,3 % штаммов *S. aureus* и 37,9 % CONS, у 89,0 % MRS изолятов обнаружен *mecA* ген. При сравнении антибиотикорезистентности метициллинустойчивых и метициллинчувствительных (MSS) штаммов выявлены отличия не только в отношении бета-лактамов препаратов (табл. 1).

В отношении MRS стафилококков активными были ванкомицин, линезолид, даптомицин, тетрациклин и клиндамицин, а в отношении

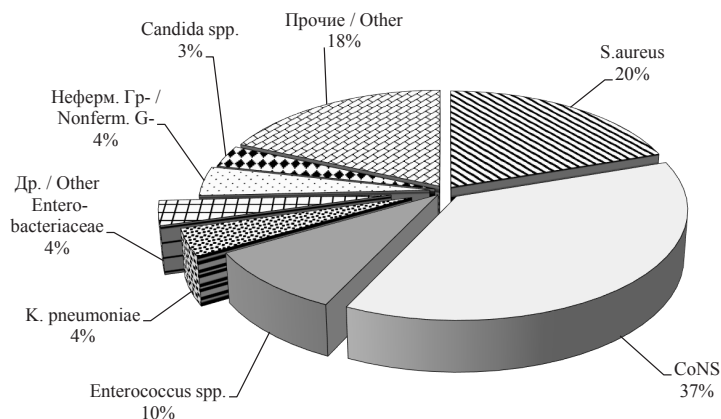


Рис. 1. Микроорганизмы, выделенные из носоглотки
Fig. 1. Microorganisms isolated from the nasopharynx

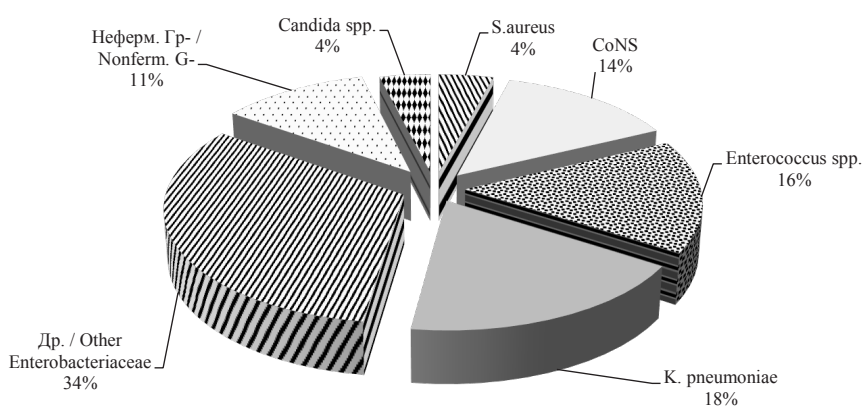


Рис. 2. Микроорганизмы, выделенные из кишечника
Fig. 2. Microorganisms isolated from the intestine

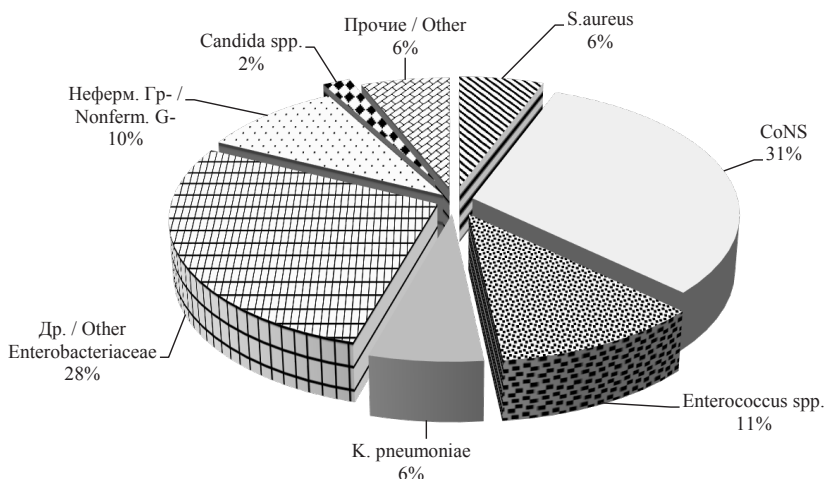


Рис. 3. Микроорганизмы, выделенные из мочи
Fig. 3. Microorganisms isolated from urine

MSS изолятов, кроме перечисленных препаратов, для большого числа штаммов сохраняли активность еще и триметоприм/сульфаметоксазол, рифампицин и фторхинолоны. Следует подчеркнуть появление в 2020 году стафилококков, резистентных к ванкомицину и линезолиду; это единичные штаммы, однако факт их появления в стационарах Нижнего Новгорода требует пристального внимания. В отношении ванкомицина выявлены штаммы

как с промежуточной резистентностью – VISA (vancomycin intermedius *Staphylococcus aureus*) штаммы, так и с минимальными подавляющими концентрациями (МПК) выше 4 мкг/мл. В отношении линезолида у всех устойчивых стафилококков МПК составляла 8–32 мкг/мл.

В перечне энтеробактерий проблема антибиотикорезистентности особенно остро выявлена для изолятов *Klebsiella pneumoniae*. Фенотипически более половины проанализиро-

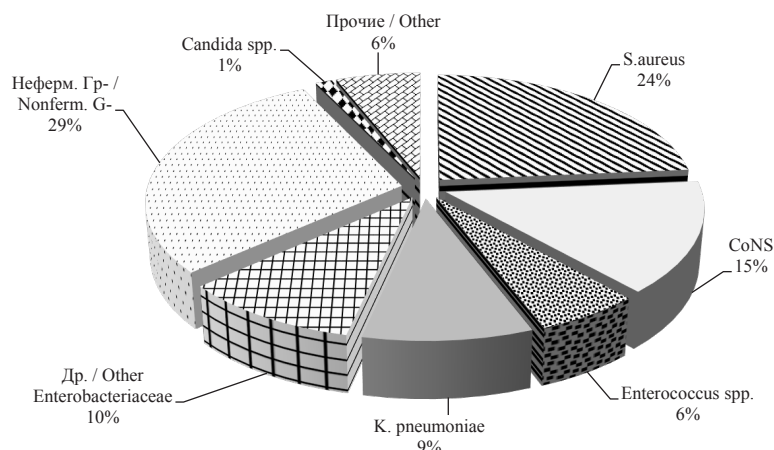


Рис. 4. Микроорганизмы, выделенные из раневого отделяемого
Fig. 4. Microorganisms isolated from wound discharge

Таблица 1. Фенотип антибиотикорезистентности золотистых и коагулазонегативных стафилококков (% резистентных штаммов)

Table 1. Phenotypes of antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci (% of resistant strains)

Препараты/штаммы / Antibiotics/strains	MRSA	MRS CoNS	MSSA	MSS CoNS
Ампициллин / Ampicillin	82,6	93,4	67,2	66,9
Гентамицин / Gentamycin	86,7	94,8	62,5	67,8
Амикацин / Amikacin	85,9	91,3	65,8	56,4
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	82,7	90,2	39,1	21,9
Левифлоксацин / Levofloxacin	66,8	62,5	18,6	24,2
Эритромицин / Erythromycin	84,7	82,9	16,5	12,4
Клиндамицин / Clindamycin	25,8	27,3	9,2	6,9
Тетрациклин / Tetracycline	21,3	22,1	11,7	13,5
Рифампицин / Rifampicin	57,6	56,2	17,6	16,3
Триметоприм/сульфаметоксазол / Trimethoprim/sulfamethoxazole	47,2	49,8	16,3	9,6
Даптомицин / Daptomycin	12,2	13,8	7,3	6,9
Ванкомицин / Vancomycin	0,3	0,4	0,6	0,3
Линезолид / Linezolid	0,6	0,9	0,2	0,3

ванных в работе штаммов *Klebsiella pneumoniae* были устойчивы к карбапенемам, тигециклину, цефтазидим/авибактаму; активным в отношении большинства изолятов оставался только колистин (рис. 5). Молекулярно-генетические исследования подтвердили наличие детерминант устойчивости у всех полирезистентных штаммов, гены КРС-подобных карбапенемаз обнаружены у 53,7 % клебсиелл, гены OXA-48-подобных карбапенемаз – у 78,1 % *Klebsiella pneumoniae*, а в 46,0 % выявлены одновременно оба варианта ферментов. Проанализированные *Klebsiella pneumoniae* занимают ведущее место в сравнении с другими грамотрицательными возбудителями по набору β-лактамаз разных классов как в детских стационарах, так и у взрослых пациентов. Более чем у трети изолятов *Klebsiella pneumoniae* (36,4 %) обнаружен ген металло-β-лактамаз (МБЛ) VIM группы; NDM-продуцентов за отчетный период выявлено не было.

Большое количество антибиотикорезистентных штаммов выявлено среди неферментирующих грамотрицательных бактерий – *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Высокую устойчивость проявляли изоляты *Pseudomonas*

aeruginosa по отношению к аминогликозидам и фторхинолонам (табл. 2). К карбапенемам *in vitro* были резистентны более половины изученных псевдомонад (в среднем 56,9 %), гены металло-карбапенемаз группы VIM выявлены у 40,9 % штаммов. Наиболее активными препаратами в отношении *P. aeruginosa* были только азтреонам, цефтазидим/авибактам и колистин.

Среди выделенных и проанализированных *Acinetobacter baumannii* антибиотикорезистентных штаммов было еще больше, чем среди *Pseudomonas aeruginosa*. Практически все изоляты *A. baumannii* фенотипически характеризовались устойчивостью к цефалоспорином III и IV поколений, а также фторхинолонам. К карбапенемам были устойчивы 75,1 % *A. baumannii*, наибольшую активность показали триметоприм/сульфаметоксазол и колистин. Продуцентов металло-β-лактамаз ПЦР-методом среди *A. baumannii* не было выявлено, но у большинства штаммов обнаружены гены, кодирующие продукцию сериновых карбапенемаз. Гены OXA-23-подобных карбапенемаз выявлены у 10,4 % штаммов, а OXA-40-подобных – у 92,7 % штаммов *A. baumannii*.

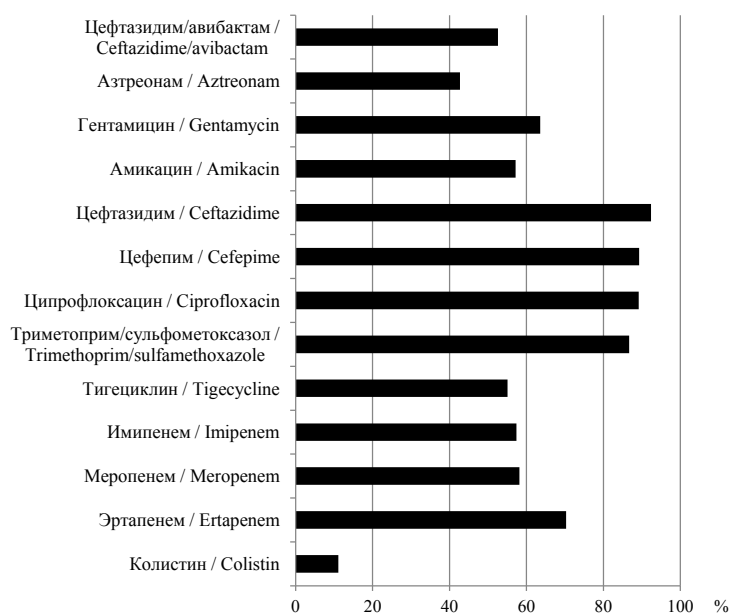


Рис. 5. Фенотип антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae*
Fig. 5. Phenotypes of antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*

Обсуждение. В последние десятилетия проблема антибиотикорезистентности занимает одну из ключевых позиций в системах общественного здравоохранения во всем мире и требует особого внимания со стороны медицинского сообщества. В отслеживании динамики чувствительности микроорганизмов с целью своевременной коррекции антимикробной терапии важную роль играет система мониторинга антибиотикорезистентности. Условно-патогенные микроорганизмы, составляющие нормальную микрофлору различных локусов человеческого организма, а также обитающие во внешней среде, при наличии в их геноме детерминант резистентности к антимикробным препаратам приобретают статус возбудителей инфекционных процессов. В данном исследовании проведена оценка уровня антибиотикорезистентности ведущих возбудителей различных инфекций у пациентов взрослых и детских стационаров крупного промышленного города. Этиологическая структура возбудителей инфекций представлена в основном стафилококками, клебсиеллами,

псевдомонадами и ацинетобактерами, которые отличались высокой резистентностью к антимикробным препаратам. В перечне выделенных стафилококков большую часть составляли коагулазонегативные представители рода, среди которых чаще, чем среди золотистых стафилококков, были метициллинрезистентные штаммы. Большее число проблемных MRS штаммов среди CONS по сравнению с MRSA отмечается в настоящее время в многочисленных публикациях [5, 8, 9]. Кроме того, в стационарах г. Нижнего Новгорода появились штаммы, устойчивые к ванкомицину и линезолиду, что может быть дополнительной проблемой для лечения и эрадикации возбудителя инфекции. Циркуляция стафилококков, устойчивых к гликопептидам и оксазолидинонам, требует еще и тщательного микробиологического и эпидемиологического мониторинга. Для выяснения конкретных механизмов устойчивости к линезолиду — наличия *sfh* гена или мутаций в 16S рибосомальной РНК — планируется в дальнейшем проведение полногеномного секвенирования штаммов.

Таблица 2. Фенотип антибиотикорезистентности неферментирующих грамотрицательных бактерий (% резистентных штаммов)

Table 2. Phenotypes of antibiotic resistance of nonfermenting Gram-negative bacteria (% of resistant strains)

Препараты/микробы / Antibiotics/microbes	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
Амикацин / Amikacin	64,1	83,2
Гентамицин / Gentamycin	69,0	79,3
Цефтазидим / Ceftazidime	71,2	100,0
Цефепим / Cefepime	66,8	96,4
Дорипенем / Doripenem	61,4	83,1
Имипенем / Imipenem	54,2	73,8
Меропенем / Meropenem	55,1	68,6
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	78,6	99,2
Колистин / Colistin	12,0	10,8
Тигециклин / Tigecycline	56,2	58,9
Цефтазидим/авибактам / Ceftazidime/avibactam	44,7	—
Триметоприм/сульфаметоксазол / Trimethoprim/sulfamethoxazole	—	49,2
Азтреонам / Aztreonam	47,6	—

Из числа представителей семейства *Enterobacteriaceae* независимо от биосубстрата чаще других выделялись *Klebsiella pneumoniae*. Отличались клебсиеллы не только частотой обнаружения, но и крайне высоким уровнем устойчивости к антимикробным препаратам разных классов. Большое количество полирезистентных клебсиелл выделялось в детских стационарах. Среди анализируемых в работе штаммов встречались полирезистентные, чувствительные только к колистину, а также панрезистентные штаммы, не чувствительные даже к полимиксинам; наличие таких изолятов у пациентов является серьезной лечебной проблемой стационара [2, 22, 30, 31]. В настоящее время *Klebsiella pneumoniae* среди условно-патогенных микроорганизмов отличается наибольшим числом детерминант резистентности, что нередко сочетается с генами вирулентности и гипермукоидным типом штаммов. Выделение таких изолятов при различных инфекционных процессах, изучение фенотипа и генотипа их устойчивости, а также определение наиболее активных препаратов в последние годы широко обсуждается в научной литературе [25, 26, 29, 32].

Как показали результаты исследования, в микробном пейзаже инфекций значительную долю составляют неферментирующие грамотрицательные бактерии *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, характеризующиеся высокой антибиотикорезистентностью. Молекулярно-генетические находки у штаммов *P. aeruginosa*, проанализированных в работе, соответствуют современным данным научной литературы [18, 20]. Носителей металло-бета-лактамаз NDM-группы, которые в последние годы были виновниками крупных вспышек нозокомиальных инфекций в разных стационарах, в анализируемый период не было выявлено. В то же время нами обнаружено большое число изолятов *P. aeruginosa*, продуцирующих МБЛ VIM-группы, которые широко распространены на территории Российской Федерации. Как показано в работе [15], у штаммов *P. aeruginosa*, содержащих гены *blavim-2*, обнаружены пять различных интегронов и типов инсерционных элементов в пориновых структурах трансмембранных каналов. Наблюдаемые перестройки в вариабельных областях свидетельствуют о высокой изменчивости штаммов и иллюстрируют необходимость дальнейших молекулярно-генетических исследований, касающихся не только продукции β -лактамаз, но и системы эффлюкса и пориновых структур.

Acinetobacter baumannii, которые еще недавно выделяли лишь из водоемов, с кожи подмышечных впадин и стоп жителей стран жаркого климата, в настоящее время нередко являются возбудителями различных инфекций и отличаются высоким уровнем устойчивости к антибиотикам [19]. Антибиотикорезистентность *A. baumannii*, проанализированная в работе, была крайне высокой, а молекулярные исследования показали наличие генов OXA-40 и OXA-23 карбапенемаз практически у всех штаммов, что согласуется с данными литературы [16, 17].

В данной работе не было обнаружено полирезистентных *E. coli*, однако малое число выделенных эшерихий и ограниченный период

наблюдения параллельно с имеющимися литературными данными о появлении в стационарах панрезистентных эшерихий показывают необходимость регулярного микробиологического мониторинга в этом плане.

В последние годы доказано, что распространение детерминант антибиотикорезистентности как фактора вирулентности бактерий может происходить не только через руки и предметы окружения в медицинских стационарах, но также их могут распространять во внебольничной среде птицы, домашние и сельскохозяйственные животные [33]. В этой связи планируется в дальнейшем изучение полирезистентных к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных как в лечебно-профилактических учреждениях, так и в ветеринарных клиниках.

Заключение. Таким образом, антибиотикорезистентность условно-патогенных микроорганизмов является в настоящее время серьезной проблемой, обуславливающей развитие инфекций, способствующей хронизации воспалительного процесса, приводящей к увеличению стоимости лечения пациентов и затрудняющей эрадикацию возбудителя. Широкое распространение антибиотикорезистентности условно-патогенных микроорганизмов открывает новые объекты исследований и диктует необходимость регулярного микробиологического мониторинга и дальнейшего изучения механизмов устойчивости.

Информация о вкладе авторов: Н.А. Гординская — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; Е.В. Борискина — получение данных и их анализ; Д.В. Кряжев — обзор публикаций по теме.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (пп. 2–9, 11, 13–17, 20–22 см. References)

1. Пальчун В.Н., Кафарская Л.И., Кунельская Н.А., Артемьев М.Е., Гуров А.В. Микробный пейзаж и пути рациональной антибиотикотерапии при острой гнойной патологии ЛОР-органов // Лечебное дело. 2004. № 4. С. 88–95.
10. Тапальский Д.В., Петровская Т.А., Козлова А.И., Эйдельштейн М.В. Потенцирование антибактериальной активности колистина в отношении множественно- и экстермально-резистентных клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa* антибиотиками разных групп // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020. Т. 22. № 2. С. 128–136. doi: 10/36488/смач.2020.2.128-136.
12. Гудима И.А. Микробиота урогенитального тракта и кишечника у здоровых женщин и при инфекции мочевых путей. Автореф. дисс. доктора медицинских наук, 2019. 44 с.
18. Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Шек Е.А. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013–2014 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19. № 1. С. 37–41.
19. Богомолова Н.С., Большаков Л.В., Кузнецова С.М. Проблема лечения гнойно-воспалительных осложнений, обусловленных *Acinetobacter baumannii* // Анестезиология и реаниматология. 2014. Т. 1. С. 26–32.
23. Анганова Е.В., Ветохина А.В., Распопина Л.А., Кичигина Е.Л., Савилов Е.Д. Состояние антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae* // Журнал Микробиология. 2017. № 5. С. 70–77.

References

- Palchun VT, Kafarskaya LI, Kunelskaya NA, Artemyev ME, Gurov AV. [Microbial landscape and ways of rational antibiotic therapy in acute purulent pathology of ENT organs]. *Lechebnoe Delo*. 2004;(4):88–95. (In Russian).
- Russo TA, Olson R, Fang CT, Stoesser N, Miller M, MacDonald U, et al. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol*. 2018;56(9):e00776–18. doi: 10.1128/JCM.00776-18
- Peña C, Cabot G, Gómez-Zorrilla S, Zamorano L, Ocampo-Sosa A, Murillas J, et al. Influence of virulence genotype and resistance profile in the mortality of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):539–48. doi: 10.1093/cid/ciu866
- Hennequin C, Forestier C, oxyR, a LysR-type regulator involved in *Klebsiella pneumoniae* mucosal and abiotic colonization. *Infect Immun*. 2009;77(12):5449–57. doi: 10.1128/IAI.00837-09
- Salgueiro VC, Iorio NL, Ferreira MC, Chamon RC, Dos Santos KR. Methicillin resistance and virulence genes in invasive and nasal *Staphylococcus epidermidis* isolated from neonates. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):15. doi: 10.1186/s12866-017-0930-9
- Barber KE, Smith JR, Raut A, Rybak MJ. Evaluation of tedizolid against *Staphylococcus aureus* and enterococci with reduced susceptibility to vancomycin, daptomycin or linezolid. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(1):152–5. doi: 10.1093/jac/dkv302
- Pastar I, Nusbaum AG, Gil J, Chen J, Valdes J, Stojadinovic O, et al. Interactions of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* USA300 and *Pseudomonas aeruginosa* in polymicrobial wound infection. *PLoS ONE*. 2013;8(2):56846. doi: 10.1371/journal.pone.0056846
- Heilmann C, Ziebuhr W, Becker K. Are coagulase-negative staphylococci virulent? *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(9):1071–1080. doi: 10.1016/j.cmi.2018.11.012
- Miragaia M. Factors contributing to the evolution of mecA-mediated β -lactam resistance in *Staphylococci*: update and new insights from whole genome sequencing (WGS). *Front Microbiol*. 2018;9:2723. doi: 10.3389/fmicb.2018.02723
- Tapalskiy DV, Petrovskaya TA, Kozlova AI, Edelstein MV. Potentiation of antimicrobial activity of colistin with antibiotics of different groups against multidrug- and extensively drug-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(2):128–136. (In Russian). doi: 10.36488/cmacc.2020.2.128-136
- Gupta V, Garg R, Garg S, Chander J, Attri AK. Coexistence of Extended Spectrum Beta-Lactamases, AmpC Beta-Lactamases and Metallo-Beta-Lactamases in *Acinetobacter baumannii* from burn patients: a report from a tertiary care centre of India. *Ann Burns Fire Disasters*. 2013;26(4):189–192.
- Gudima IA. [Microbiota of the urogenital tract and intestines in healthy women and those suffering from urinary tract infections]. Abstract of D.M.Sc. thesis. South Ural State Medical University, Chelyabinsk; 2019. Accessed March 15, 2021. <http://www.chelsma.ru/files/misc/avtoreferatgudimai.a.24.09.19.pdf>. (In Russian).
- Chuang CH, Wang YH, Chang HJ, Chen H-L, Huang Y-C, Lin T-Y, et al. Shanghai fever: a distinct *Pseudomonas aeruginosa* enteric disease. *Gut*. 2014;63(5):736–43. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304786
- Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1302186
- Bocharova Y, Savinova T, Lasareva A, Polikarpova S, Gordinskaya N, Mayanskiy N, et al. Genotypes, carbapenem carriage, integron diversity and oprD alterations among carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from Russia. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105899. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105899
- Zarrilli R, Pournaras S, Giannouli M, Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(1):11–9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.09.008
- Pelletier MR, Casella LG, Jones JW, Adams MD, Zurawski DV, Hazlett KRO, et al. Unique structural modifications are present in the lipopolysaccharide from colistin-resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(10):4831–40. doi: 10.1128/AAC.00865-13
- Edelstein MV, Sukhorukova MV, Skleenova EYu, Ivan-chik NV, Mikotina AV, Shek EA, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013–2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):37–41. (In Russian).
- Bogomolova NS, Bolshakov LV, Kuznetsova SM. Problem of treatment for pyo-inflammatory complications caused by *Acinetobacter*. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2014;(1):26–32. (In Russian).
- Singh G, Srinivasan R, Cheng J, Peng Z, Fujimura K, Baek MS, et al. Rearrangement of a large novel *Pseudomonas aeruginosa* gene island in strains isolated from a patient developing ventilator-associated pneumonia. *J Clin Microbiol*. 2014;52(7):2430–8. doi: 10.1128/JCM.01626-13
- Nishida S, Ono Y. Genomic analysis of a pan-resistant *Klebsiella pneumoniae* sequence type 11 identified in Japan in 2016. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105854. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.11.011
- Gu D, Dong N, Zheng Z, Lin D, Huang M, Wang L, et al. A fatal outbreak of ST11 carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in a Chinese hospital: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2017;18(1):37–46. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30489-9
- Anganova EV, Vetokhina AV, Raspopina LA, Kichigina EL, Savilov ED. State of antibiotics resistance of *Klebsiella pneumoniae*. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2017;(5):70–77. (In Russian).
- Krapp F, Morris AR, Ozer EA, Hauser AR. Virulence characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains from patients with necrotizing skin and soft tissue infections. *Sci Rep*. 2017;7(1):13533. doi: 10.1038/s41598-017-13524-8
- Lü Y, Zhao S, Liang H, Zhang W, Liu J, Hu H. The first report of a novel IncHI1B blaSIM-1-carrying megaplasmid pSIM-1-BJ01 from a clinical *Klebsiella pneumoniae* isolate. *Infect Drug Resist*. 2019;12:2103–2112. doi: 10.2147/IDR.S212333
- Silver LL. Fosfomycin: mechanism and resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;7(2):a025262. doi: 10.1101/cshperspect.a025262
- Spaulding CN, Klein RD, Ruer S, Kau AL, Schreiber HL, Cusumano ZT, et al. Selective depletion of uropathogenic *E. coli* from the gut by a FimH antagonist. *Nature*. 2017;546:528–532. doi: 10.1038/nature22972
- Pan YS, Liu JH, Han H, Zhao J-F, Yuan L, Wu H, et al. Novel arrangement of the blaCTX-M-55 gene in an *Escherichia coli* isolate coproducing 16S rRNA methylase. *J Basic Microbiol*. 2013;53(11):928–933. doi: 10.1002/jobm.201200318
- Tchesnocova VL, Rechkina E, Chan D, Haile HG, Larson L, Ferrier K, et al. Pandemic uropathogenic fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* have enhanced ability to persist in the gut and cause bacteriuria in healthy women. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):937–939. doi: 10.1093/cid/ciz547
- Tang Y, Shen P, Liang W, Jin J, Jiang X. A putative multi-replicon plasmid co-harboring beta-lactamase genes bla_{KPC-2}, bla_{CTX-M-14} and trimethoprim resistance gene dfrA25 from a *Klebsiella pneumoniae* sequence type (ST) 11 strain in China. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171339. doi: 10.1371/journal.pone.0171339
- Lomonaco S, Crawford MA, Lascolls C, Timme RE, Anderson K, Hodge DR, et al. Resistance of carbapenem- and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0198526. doi: 10.1371/journal.pone.0198526
- Wise MG, Horvath E, Young K, Sahm DF, Kazmierczak KM. Global survey of *Klebsiella pneumoniae* major porins from ertapenem non-susceptible isolates lacking carbapenemases. *J Med Microbiol*. 2018;67(3):289–295. doi: 10.1099/jmm.0.000691
- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015;40(4):277–83.

© Кузоватова Е.Е., Зайцева Н.Н., 2021

УДК 614.446.1+616.98+37.032

Анализ уровня компетенции обучающихся общеобразовательных организаций Нижегородской области в области профилактики распространения ВИЧ-инфекции

Е.Е. Кузоватова^{1,2}, Н.Н. Зайцева¹

¹ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора,
ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

²ГБОУ ДПО «Нижегородский институт развития образования»,
ул. Ванеева, д. 203, г. Нижний Новгород, 603122, Российская Федерация

Резюме: *Введение.* Решение проблемы распространения ВИЧ-инфекции в молодежной и подростковой среде связывают в том числе с системной реализацией первичной профилактики в образовательных организациях, результатом которой должно стать формирование у обучающихся необходимых компетенций по противодействию рискам здоровью. *Цель работы* – определить уровень компетенции подростков в области профилактики распространения ВИЧ-инфекции. *Материалы и методы.* С использованием методики интернет-опроса изучен уровень вышеуказанной компетенции у подростков, обучающихся в общеобразовательных организациях Нижегородской области. Выполнен сравнительный анализ показателей в подгруппах юношей и девушек. *Результаты исследования.* Уровень компетенции определен по четырем основным шкалам (эмоциональной, познавательной, практической и шкале поступков) и по дополнительной шкале (эрудиции). В целом в группе респондентов отмечен высокий уровень исследуемой компетенции. Девушки имели достоверно более высокие показатели по всем компонентам компетенции по сравнению с юношами ($p < 0,001$). В обеих подгруппах наиболее интенсивно выражен компонент «эрудиция». Для девушек важной составляющей является сопереживание ситуации. Выявлены различия в значимости отдельных аспектов оцениваемой компетенции. Из четырех приоритетных направлений деятельности по профилактике распространения ВИЧ-инфекции наибольшую значимость в глазах респондентов имеет управление охраной здоровья, эффективное взаимодействие ответственных структур ($p < 0,001$). *Заключение.* Результатом профилактической работы с подростками в образовательных организациях является формирование компетенций, необходимых для эффективного социального взаимодействия в вопросах предупреждения распространения ВИЧ-инфекции. Содержание и формы реализации профилактической работы должны содействовать развитию у обучающихся способности и готовности к самосохранению, саморазвитию, освоению навыков прогностического поведения. Оценка уровня компетенции, характеристика интенсивности ее компонентов, выявление приоритетов в выборе сферы приложения усилий по противодействию распространению ВИЧ могут быть использованы для повышения адресности профилактической работы с подростками.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, профилактика, компетенции, обучающиеся-подростки, интернет-опрос.

Для цитирования: Кузоватова Е.Е., Зайцева Н.Н. Анализ уровня компетенции обучающихся общеобразовательных организаций Нижегородской области в области профилактики распространения ВИЧ-инфекции // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4 (337). С. 57–65. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-57-65>

Информация об авторах:

✉ Кузоватова Елена Ефимовна – к.м.н., магистр здравоохранения, доцент, врач-инфекционист Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; доцент кафедры физической культуры, ОБЖ и здоровьесбережения ГБОУ ДПО «Нижегородский институт развития образования»; e-mail: prokaid@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3027-4427>.

Зайцева Наталья Николаевна – д.м.н., врио директора ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, руководитель Приволжского окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД; e-mail: micro@nniem.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5370-4026>.

Analysis of the Competence in Prevention of the Spread of HIV Infection among High School Students of the Nizhny Novgorod Region

E.E. Kuzovatova^{1,2}, N.N. Zaitseva¹

¹Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

²Nizhny Novgorod Institute for Education Development, 203 Vaneev Street, Nizhny Novgorod, 603122, Russian Federation

Summary. *Introduction:* Solution of the problem of prevention of the spread of HIV infection among adolescents and young adults is associated, inter alia, with systemic implementation of primary prevention strategies in educational establishments aimed at developing the necessary level of expertise in health risk management in students. The *objective* of our study was to determine the level of competence of adolescents in the field of HIV spread prevention. *Materials and methods:* The technique of an online survey was used to establish the competence of high school students aged 15–17 living in the Nizhny Novgorod Region and to compare its level between boys and girls. *Results:* The level of competence was determined by four basic scales (emotional, cognitive, practical, and the scale of actions) and the additional scale of erudition. The level of general competence of the respondents was found to be high. Girls had significantly higher scores by all scales ($p < 0.001$) compared to boys. The erudition component was most prominent in both subgroups. The emotional component (empathy) was more important for girls. We noted differences in the significance of individual aspects of the assessed competence. Of the four priority strategies of HIV epidemic spread prevention, the respondents chose health care management and effective interaction of responsible structures as key factors in disease spread stop ($p < 0.001$). *Conclusion:* Promoting competence in HIV spread prevention among students for their effective social interaction in HIV related issues is an important outcome of preventive activities at schools. The content and forms of their implementation should facilitate students' ability and readiness to self-protection, self-improvement, and mastering skills of predictive behaviour. Evaluating the level of competence and intensity of its components, setting priorities in choosing areas of applying efforts to reduce the risk of HIV epidemic growth can make prevention efforts more targeted.

Keywords: HIV infection, prevention, competence, adolescent students, online survey.

For citation: Kuzovatova EE, Zaitseva NN. Analysis of the competence in prevention of the spread of HIV infection among high school students of the Nizhny Novgorod Region. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (4(337)):57–65. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-57-65>

Author information:

✉ Elena E. Kuzovatova, Candidate of Medical Sciences, Master of Public Health, Associate Professor, Infectious Disease Physician, Privolzhsky District Center for AIDS Prevention and Control, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Senior Lecturer, Department of Physical Education, Life Safety and Health Preservation, Nizhny Novgorod Institute for Education Development; e-mail: prokaid@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3027-4427>.

Natalya N. Zaitseva, D.M.Sc., Acting Director, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Head of the Privolzhsky District Center for AIDS Prevention and Control; e-mail: micro@nniem.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5370-4026>.

Введение. Государственной стратегией противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года (далее — Стратегия)¹ определены основные направления деятельности по предупреждению развития эпидемии, снижению заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией и смертности от СПИДа. Ситуация с распространением ВИЧ-инфекции требует консолидации усилий многих структур — государственных, медицинских, педагогических, добровольческих. Достижение цели — снижения числа новых случаев ВИЧ-инфекции — требует усиления профилактической работы. Особое внимание в ней уделяется первичной профилактике, направленной на формирование общественного сознания, содействие повышению осознанности и ответственности в выборе варианта поведения в ситуациях риска инфицирования² [1]. В рамках Стратегии сектор образования рассматривается в качестве одного из ключевых партнеров. Активное привлечение педагогического сообщества к этой деятельности вовлекает в систему профилактических действий большое число детей и подростков, а также способствует формированию необходимых компетенций у самих педагогических работников [2, 3].

Приволжский окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН ННИИЭМ имени академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора (ПОЦ СПИД) осуществляет мониторинг эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в субъектах Приволжского федерального округа (ПФО), анализируя данные о качественных и количественных характеристиках эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в округе. В рамках межведомственного взаимодействия специалисты центра проводят поведенческие исследования с анкетированием основных участников образовательного процесса и их социальных партнеров, участвуют в разработке программ обучения педагогов проектированию профилактической деятельности с обучающимися по проблеме ВИЧ-инфекции. В 2018–2020 гг. центр в сотрудничестве с ГБОУ ДПО «Нижегородский институт развития образования» (НИРО) организовал участие во Всероссийской профилактической акции «СТОП ВИЧ/СПИД» педагогов и обучающихся образовательных организаций (ОО) Нижегородской области, в ходе которой были изучены аспекты отношения респондентов к проблеме предупреждения распространения ВИЧ-инфекции.

Цель исследования — определить уровень компетенции обучающихся-подростков в области профилактики распространения ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. В 2019–2020 гг. в исследовании по изучению уровня компетенции в области профилактики распространения ВИЧ-инфекции приняли участие 277 обучающихся 9–11 классов ОО города Нижнего Новгорода

и 19 районов Нижегородской области. 40 % респондентов составили юноши (111 человек). Возраст участников опроса 15–17 лет.

Была использована технология интернет-опроса с применением контрольно-измерительного инструмента (методики) «Определение уровня компетенции в области профилактики распространения ВИЧ-инфекции»³. Методика разработана в рамках реализации мероприятий п. 28 Межведомственного плана организации профилактической работы в сфере немедицинского потребления наркотиков на 2017 и на плановый период 2018 и 2019 гг. от 14 июня 2017 г. № 8/6–8326 Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Центр защиты прав и интересов детей» по заданию Департамента государственной политики в сфере защиты прав детей Минобрнауки России и адаптирована для целей настоящего исследования.

Опросник состоит из 42 пунктов. В 40 пунктах предлагаемые ответы по компонентным шкалам состоят из двух дихотомических утверждений А и Б (при этом одно из них позволяет говорить о наличии заинтересованности в предъявляемой ситуации, а другое о ее отсутствии) и двух промежуточных вариантов ответа. В пунктах 41 и 42 предлагаются структурированные вопросы, в которых оценивается готовность предложить свои усилия по противодействию эпидемии или ожидание активных действий от внешних структур. Комбинация вопросов в группы позволяет выявить отдельные аспекты изучаемой компетенции по разработанным шкалами.

Подготовку к проведению опроса в ОО осуществляли педагоги, предварительно освоившие методику при обучении на курсах повышения квалификации на кафедре физической культуры, ОБЖ и здоровьесбережения ГБОУ ДПО НИРО и сами принявшие участие в опросе. Специалисты ПОЦ СПИД выполнили анализ общего уровня компетенции взрослых респондентов и подростков, а также компетенций по шкалам и направлениям. Педагоги имели возможность проанализировать результаты опроса респондентов своих ОО. Все ответы были анонимизированы.

Полученные сводные результаты подвергались статистической обработке с использованием методов вариационной статистики, корреляционно-регрессионного анализа, вычисления средней ошибки (m). Оценку степени различия двух выборок проводили с помощью t -критерия Стьюдента (t). Выявленные различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В 2020 г. эпидемический процесс ВИЧ-инфекции в ПФО характеризовался высоким уровнем пораженности населения округа ВИЧ-инфекцией, сохранением доминирующих позиций полового пути передачи ВИЧ, реализуемого при гетеросексуальных контактах. На значительной части

¹ Распоряжение Правительства РФ от 21 декабря 2020 г. № 3468-р «О государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 г.».

² Стратегия развития воспитания в Российской Федерации на период до 2025 года (утв. постановлением Правительства Российской Федерации от 29 мая 2015 г. № 996-п). Доступно по: <http://static.government.ru/media/files/f5Z8H9tgUK5Y9qtJ0tEFnyHlBitwN4gB.pdf>. Ссылка активна на 26 февраля 2021.

³ Письмо Департамента государственной политики в сфере защиты прав детей Минобрнауки России от 11 сентября 2017 г. № 07-5107 «О проведении опроса обучающихся образовательных организаций Российской Федерации по самоисследованию уровня компетенции в области профилактики распространения ВИЧ-инфекции».

административных территорий округа отмечена тенденция к снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией, выявленная начиная с 2018 г.⁴ Средний показатель заболеваемости в ПФО в 2020 г. составил 48,5 на 100 000 населения, что существенно ниже уровня 2019 г. (64,1). Вместе с тем на пяти территориях округа в 2020 г. был зарегистрирован уровень инцидентности, превышающий среднеокружной. Нижегородская область по итогам 2020 г. находилась на седьмом месте в округе по показателю заболеваемости ВИЧ-инфекцией (табл. 1). Несмотря на снижение темпов заболеваемости пораженность населения области ВИЧ-инфекцией остается высоким (639,2 на 100 тыс. населения, инфицирован 1 из каждых 156 жителей области).

В условиях продолжающейся эпидемии ВИЧ-инфекции важнейшей задачей является профилактическая работа с молодежью и подростками — обязательный компонент воспитательной работы в ОО. В соответствии с требованиями федеральных государственных образовательных стандартов (ФГОС) профилактическая работа в ОО должна обеспечить формирование у обучающихся ценностей здорового образа жизни, готовность к социальному взаимодействию по вопросам профилактики инфекционных заболеваний, профилактики употребления наркотиков и психоактивных веществ⁵. Деятельность ОО по предупреждению ВИЧ-инфекции среди подростков рассматривается в контексте реализации целевых государственных, а также и региональных программ^{6,7}. Первичной профилактике в работе с обучающимися отводится основная роль. Результаты ранее проведенных нами исследований по изучению отношения к проблеме и навыков педагогов школ Нижегородской области в сфере организации профилактической работы с обучающимися показали, что три четверти опрошенных педагогов полагают, что сведения по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции и наркомании, представляемые на занятиях с обучающимися, должны быть достаточно

полными [4]. Следует отметить, что педагоги школ, в которых здоровьесберегающая и профилактическая деятельность по вопросам ВИЧ-инфекции среди учащихся активно проводилась уже в течение ряда лет, чаще выступали за полноту представляемых знаний по проблеме. Большинство опрошенных считали, что работа по профилактике ВИЧ-инфекции должна проводиться с учащимися начиная с 12–14 лет. Осознание глубины проблемы и наличие мотивации педагогов к проведению профилактической деятельности являются залогом ее успешной реализации [5, 6].

Необходимое условие эффективности профилактической работы — владение педагогами современными технологиями профилактики [7–9]. В настоящее время информационно-пропагандистская деятельность по вопросам ВИЧ-инфекции осуществляется в т. ч. через специализированный федеральный информационный ресурс, включающий проведение масштабных коммуникационных кампаний, комплексных коммуникационных проектов, всероссийских акций и т. п. Главным результатом влияния социальных акций как элемента комплекса образовательных воздействий должны стать не определенные знания, умения и навыки в заданных областях, а способность и готовность человека к эффективной и продуктивной деятельности, что в рамках компетентного подхода именуется «компетенцией»⁸. Планируемый эффект социальных акций — повышение осознанности и ответственности в выборе варианта поведения с тем, чтобы уменьшить число новых случаев инфицирования ВИЧ в стране. Участие подростков и молодежи в таких проектах призвано способствовать формированию устойчивой жизненной позиции, обладая которой учащиеся будут иметь не только знания о современных угрозах для жизни и здоровья, но и смогут сформировать готовность активно им противостоять [10].

ПОЦ СПИД в сотрудничестве с НИРО в рамках Всероссийской акции «День единых

Таблица 1. Количество новых случаев ВИЧ-инфекции в Нижегородской области и Приволжском федеральном округе в 2015–2020 гг.

Table 1. HIV incidence in the Nizhny Novgorod Region and the Volga Federal District (VFD), 2015–2020

	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.	2020 г.
Нижегородская область, число случаев / Nizhny Novgorod Region, cases	2 633	2 401	2 348	2 343	2 234	1 455
Заболеваемость (на 100 тыс. населения) / Incidence per 100,000 population	80,5	73,6	72,3	72,4	67,6	45,4
ПФО, число случаев / VFD, cases	20 457	20 390	20 900	20 151	18 834	14 212
Заболеваемость (на 100 тыс. населения) / Incidence per 100,000 population	68,8	68,7	70,5	68,2	64,1	48,5

⁴ Зайцева Н.Н., Альтова Е.Е., Кузоватова Е.Е. ВИЧ-инфекция в Приволжском федеральном округе в 2019 году. Информационный бюллетень. Т.78. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной, 2020. Доступно по: <https://www.nniiem.ru/file/razrabotki/2019/vich-pfo-2019.pdf>. Ссылка активна на 26 февраля 2021.

⁵ Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 17 декабря 2010 г. № 1897 «Об утверждении Федерального государственного образовательного стандарта основного общего образования».

⁶ Постановление Правительства Российской Федерации от 2 декабря 2017 г. № 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»».

⁷ Распоряжение Правительства Нижегородской области от 29 мая 2020 г. № 544-р «Об утверждении комплексного межведомственного плана мероприятий по профилактике безнадзорности и правонарушений несовершеннолетних Нижегородской области на 2020–2022 годы».

⁸ Воронин Е.Е., Латышева И.Б., Каминский Г.Д. и др. Разработка типовой межведомственной программы по вопросам профилактики ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения: методические рекомендации. М., 2018. 41 с. Доступно по: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=473119#02606058294989726>. Ссылка активна на 26 февраля 2021.

действий по информированию детей и молодежи против ВИЧ/СПИДа «ЗНАНИЕ — ОТВЕТСТВЕННОСТЬ — ЗДОРОВЬЕ» в 2018–2020 гг. провел интернет-опрос обучающихся-подростков Нижегородской области с целью определить уровень компетенции в вопросах профилактики распространения ВИЧ-инфекции. Всего в опросе приняли участие 474 обучающихся. В 2018 г. было организовано участие подростков в опросе, размещенном на веб-ресурсе <http://опрос-молодежи-о-вич.рф/>. Первичные данные для последующего анализа были доступны нам ограниченно. В 2019 г. с использованием содержания опросника специалистами ПОЦ СПИД сконструирован тест, который размещен на общедоступном веб-ресурсе <https://onlinetestpad.com/ru>, что позволило не только получить полный доступ к первичным данным, но и, сняв возрастные ограничения для респондентов, сформировать подгруппу респондентов-взрослых, а также выбрать дополнительные направления анализа данных. Были проанализированы результаты опроса 277 участников-подростков.

Использованная методика «Определение уровня компетенции в области профилактики распространения ВИЧ-инфекции» предназначена для диагностики интенсивности субъективного отношения к проблемам распространения ВИЧ-инфекции и уровня знаний в этой области. В своей совокупности отношение и знания соответствуют пониманию компетенции.

Формирование субъективного отношения человека к той или иной проблеме предполагает ее морально-нравственную оценку, включает активную познавательную деятельность, происходит в процессе развития практических умений и касается совершаемых человеком поступков. Соответственно, методика оценки уровня компетенции включает четыре основные шкалы и одну дополнительную (эрудиции), соответствующие четырем компонентам интенсивности отношения:

1) «эмоциональная шкала» служит для определения уровня заинтересованности проблемами распространения ВИЧ-инфекции и переживания сложившейся эпидемиологической ситуации (образно говоря, это ось «волнует, тревожит — не волнует, не тревожит»);

2) «познавательная шкала» служит для определения уровня готовности и стремления получать, искать и перерабатывать информацию по проблематике, связанной с ВИЧ-инфекцией, например, знать свои права в области диагностики, получения информации, лечения ВИЧ-инфекции, быть в курсе активности других субъектов профилактической деятельности;

3) «практическая шкала» служит для определения уровня готовности и стремления к практическому применению мер по профилактике ВИЧ-инфекции, прежде всего исходя из идеи поддержания и сохранения своего собственного здоровья и здоровья своих близких;

4) «шкала поступков» служит для определения готовности к личностной активности,

направленной на формирование здорового и безопасного образа жизни молодежи исходя из логики «это необходимо для всех»;

5) «шкала эрудиции» служит для определения объема и глубины имеющихся у личности сведений (знаний) о ВИЧ-инфекции, прежде всего, о путях ее передачи⁹.

Таким образом, содержание интернет-опроса обеспечивало достижение целей социальной акции:

1) привлечение внимания подростков к проблеме развития эпидемии ВИЧ-инфекции;

2) изучение отношения молодежи к данной проблеме;

3) распространение информации среди разных групп населения;

4) содействие формированию общественного сознания.

Каждая шкала интенсивности отношения в методике содержит восемь вопросов. Максимальное число баллов за ответ (четыре) отражает личностно-активное отношение к проблемам профилактики. Максимум баллов, который можно набрать по каждой шкале, 32. Уровни компетенции по шкалам определены как высокий (19 баллов и более), средний (12–18 баллов) и низкий (менее 12 баллов). Максимальное число баллов за опрос 160. Высокий уровень общей компетенции соответствует 96 баллам и более (или $\geq 60\%$ от максимально возможного количества баллов), средний — 62–95 баллов (39–59 %), низкий — 61 балл и менее ($\leq 38\%$). Набранное количество баллов служит показателем интенсивности отношения по выбранной шкале, обозначая, в каких сферах и в какой степени проявляется отношение. Респондент по завершении прохождения опроса получает результат в виде суммы баллов по каждой шкале, а затем самостоятельно вычисляет уровень общей компетенции.

Результаты анкетирования целевой группы «подростки» представлены в табл. 2.

Как девушки, так и юноши имели высокий уровень общей компетенции, однако в подгруппе девушек уровень общей компетенции оказался достоверно выше ($p < 0,001$). Также у девушек по сравнению с юношами отмечены более высокие значения уровня компетенции по отдельным шкалам ($p < 0,001$; по шкале эрудиции $p < 0,05$) (табл. 3).

Вместе с тем результаты другого нашего исследования по проблеме ВИЧ-инфекции, проведенного в 2016 г. среди учащихся ОО среднего профессионального образования с целью выявить их уровень знаний и отношение к людям, затронутым ВИЧ (100 участников в возрасте 15–17 лет), показали, что значительная часть подростков (от 31 % до 57 % в ответах на разные вопросы) сомневались в правильности своих знаний по различным аспектам ВИЧ-инфекции и, следовательно, не всегда могли определить безопасное поведение в той или иной ситуации риска [11]. Полученные данные свидетельствуют о сохраняющейся необходимости предоставления обучающимся

⁹ Приложение «Контрольно-измерительный инструмент (методика) «Определение уровня компетенции в области профилактики распространения ВИЧ-инфекции» к письму Департамента государственной политики в сфере защиты прав детей Минобрнауки России от 11 сентября 2017 г. № 07-5107 «О проведении опроса обучающихся образовательных организаций Российской Федерации по самоисследованию уровня компетенции в области профилактики распространения ВИЧ-инфекции».

достоверной и полной информации по теме с использованием для этих целей современных доступных и эффективных способов ее передачи.

В каждой из групп респондентов был проведен сравнительный анализ интенсивности субъективного отношения к проблеме ВИЧ/СПИДа по отдельным шкалам с использованием t-критерия Стьюдента. Анализ имел целью сравнить значимость для респондентов отдельных компонентов компетенции: обладание необходимыми знаниями по проблеме ВИЧ, стремление получить новую информацию в данной области, мотивация к овладению практическими умениями по профилактике ВИЧ, готовность организовать деятельность по противодействию распространению ВИЧ-инфекции.

Согласно концепции субъективных отношений В.Н. Мясищева, направленность предстоящего поведения личности зависит не столько от суммы имеющихся у нее знаний, сколько от отношения к проблеме и способом ее решения, от положительного или отрицательного вектора восприятия сути проблемы, от степени важности этой проблемы для человека¹⁰ [12].

В общей когорте респондентов наиболее выраженной оказалась знаниевая компонента компетенции: уровень компетенции по шкале эрудиции был достоверно выше по сравнению с показателями по всем остальным шкалам ($p < 0,001$). Уровень компетенции по эмоциональной шкале был достоверно выше по сравнению с показателями по другим шкалам, за исключением шкалы эрудиции ($p < 0,05$). Различия в уровнях компетенции по шкалам познавательной, практической и поступков статистически недостоверны (рис. 1).

Характеристика интенсивности отношения к проблеме профилактики распространения ВИЧ-инфекции по разным шкалам у девушек практически повторяла тенденции общей когорты: статистически значимое преобладание знаниевого компонента, на втором месте по

интенсивности оказался интерес к ситуации с распространением ВИЧ (шкала эмоций). Уровни компетенции в области использования имеющихся знаний на практике, намерения узнать больше по проблеме, готовность к личностной активности для общественного блага у девушек были достоверно ниже, чем уровень интереса к проблеме ($p < 0,05$). Установлено отсутствие значимых различий в интенсивности компонентов, характеризующих познавательную активность и готовность к практическим действиям, независимо от движущих мотивов – во имя личного или общественного блага.

У юношей по сравнению с девушками не столь выражена заинтересованность и тревога по поводу ситуации с развитием эпидемии ВИЧ, эмоциональный, познавательный и практический компоненты отношения к проблеме для юношей практически равнозначны (различия в уровнях компетенции статистически незначимы). Компонент компетенции по шкале поступков у юношей находится на последнем месте в иерархии значимости аспектов отношения к вопросам профилактики, т.е. мотив к участию в профилактической деятельности, который можно обозначить как «это необходимо для всех», для юношей не является приоритетным.

Технология онлайн-опроса является современным и удобным инструментом сбора и анализа социологических данных [13]. Использование популярного ресурса коммуникации вызывает интерес к мероприятию как у обучающихся, так и у привлеченных к участию взрослых респондентов. Кроме того, в 2020 г. в условиях массового перехода на дистанционные формы обучения и ограничения личных контактов в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции формат интернет-опроса представляет собой пример эффективного и безопасного социального взаимодействия по вопросам профилактики.

Использованная методика позволила провести диагностику интенсивности субъективного

Таблица 2. Уровень общей компетенции подростков Нижегородской области в области профилактики распространения ВИЧ-инфекции (баллы)

Table 2. The level of general competence of adolescents of the Nizhny Novgorod Region in prevention of the spread of HIV infection (points)

	Общая когорта / All cohort	Девушки / Girls (166)	Юноши / Boys (111)
Средний уровень общей компетенции / Average level of competence	115,64 ± 0,97	119,23 ± 1,22	110,27 ± 1,45
% от максимального / % of the maximum	71,8	74,4	68,8
Оценка / Rating	высокий / high	высокий / high	высокий / high

Таблица 3. Уровень компетенции подростков Нижегородской области в области профилактики распространения ВИЧ-инфекции по шкалам (баллы)

Table 3. The level of competence of adolescents of the Nizhny Novgorod Region in prevention of the spread of HIV infection by scales (points)

Шкалы / Scales	Девушки / Girls	Юноши / Boys
Эмоциональная / Emotional	24,18 ± 0,3	22,03 ± 0,37
Познавательная / Cognitive	23,03 ± 0,33	21,05 ± 0,43
Практическая / Practical	23,16 ± 0,27	21,52 ± 0,32
Поступков / Scale of actions	23,10 ± 0,38	20,83 ± 0,45
Эрудиции / Scale of erudition	25,76 ± 0,3	24,84 ± 0,34

¹⁰ Мясищев В.Н. Психология отношений: избранные психологические труды / Под ред. А.А. Бодалева. М.: Изд-во Московского психолого-социального ин-та; Воронеж: МОДЭК, 2011. 398 с.

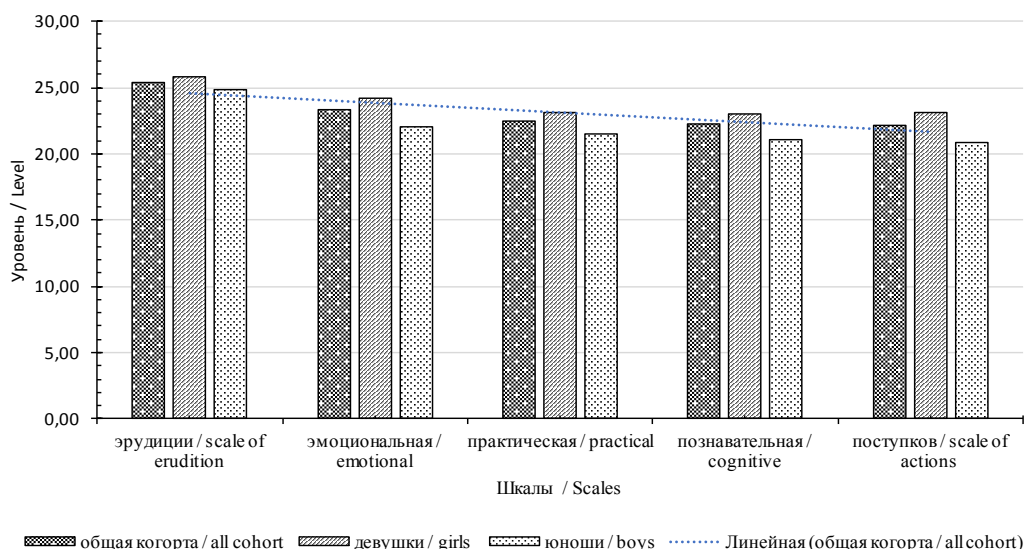


Рис. 1. Показатели уровня компетенции по шкалам в подгруппах юношей и девочек (баллы)
 Fig. 1. Competence levels of boys and girls by scales (points)

отношения подростков к проблеме распространения ВИЧ-инфекции и уровня знаний в этой области в их взаимосвязи как в когорте респондентов, так и на индивидуальном уровне. Дизайн и содержание опросника предусматривают возможность сортировки вопросов и создания новых шкал, позволяющих выявить мнение респондентов по иным аспектам проблемы ВИЧ-инфекции.

В зарубежной и отечественной литературе обсуждаются изменения в обществе, несущем бремя эпидемии ВИЧ-инфекции. В условиях продолжающейся эпидемии общество столкнулось с целым рядом проблем, связанных с лечением и уходом за инфицированными ВИЧ людьми, приверженностью лечению, раскрытием ВИЧ-статуса, стигмой и дискриминацией. Социальные аспекты проблемы ВИЧ-инфекции затрагивают широкий спектр культурных, политических и социальных изменений, включая глобализацию и интернационализацию, появилось понятие «политическая экономия СПИДа», отмечается возрастающая «биомедицинализация» ответа на эпидемию¹¹ [14, 15].

В нашем исследовании с помощью выбранного контрольно-измерительного инструмента была дополнительно проведена оценка субъективных представлений подростков относительно важности, предполагаемой эффективности и готовности к участию в различных видах деятельности по противодействию эпидемии. Область приложения усилий по противодействию в целях последующего анализа была обозначена как сфера, или направление, деятельности. Многофункциональный онлайн-конструктор тестов Online Test Pad, на платформу которого нами был перенесен опрос, содержит функцию автоматического форматирования результатов.

Опция «Профессиональная настройка шкал» позволяет реализовать практически любую логику расчета результата.

Авторы методики выделяют четыре приоритетных сферы деятельности:

- 1) экономические меры (сфера «экономика»);
- 2) нормативно-правовое обеспечение работы по профилактике распространения ВИЧ-инфекции (сфера «право»);
- 3) управление охраной здоровья (сфера «управление»);
- 4) образование по вопросам охраны здоровья и профилактики (сфера «образование»).

Согласно действующим нормативным документам приоритетные сферы соответствуют стратегическим направлениям деятельности по противодействию развитию эпидемии ВИЧ-инфекции, в число которых входит:

- совершенствование нормативно-правового регулирования, связанного с поражением населения ВИЧ-инфекцией;
- разработка новых и совершенствование существующих методов и технологий профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции;
- оценка социально-экономических последствий эпидемии;
- совершенствование организации деятельности службы по профилактике и борьбе со СПИДом;
- разработка и внедрение индивидуальных подходов и адресных программ профилактики ВИЧ-инфекции в каждом регионе;
- формирование толерантной социальной среды;
- повышение ценности здоровья и здорового образа жизни^{12,13}.

Особое значение в решении задач профилактической работы и в целом здоровьесберегающей

¹¹ Global AIDS Update. Seizing the moment. Tackling entrenched inequalities to end epidemics. UNAIDS, 2020. Доступно по: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2020/global-aids-report> Ссылка активна на 26 февраля 2021.

¹² Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 г. (утв. Распоряжением Правительства Российской Федерации от 21 декабря 2020 г. № 3468-р). Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400033496> Ссылка активна на 23.02.2021

¹³ Prevention Gap Report. UNAIDS, 2016. Доступно по: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/prevention-gap> Ссылка активна на 26 февраля 2021.

деятельности приобретает опора не только на владение соответствующими знаниями, но и на ценностные установки субъектов, участвующих в этой работе [3, 16].

Результаты исследования свидетельствуют, что подростки признают важность работы по каждому из приоритетных направлений, однако уровень значимости отдельных сфер деятельности для них неодинаков. Можно было выстроить определенную иерархию интенсивности субъективного отношения к направлениям приложения профилактических усилий (рис. 2).

В исследуемой когорте среди четырех стратегических направлений противодействия эпидемии приоритетным для респондентов является эффективное управление охраной здоровья населения, в т. ч. здоровья молодежи, — рациональное распределение полномочий и продуктивное взаимодействие различных ведомств и структур, задействованных в этой сфере, совершенствование профессиональных подходов в деле профилактики ВИЧ-инфекции. Значимость данной сферы была достоверно выше по сравнению с остальными направлениями деятельности ($p < 0,001$).

Наименее значимой для подростков оказалась экономическая составляющая профилактики — наличие экономических потерь вследствие эпидемии ВИЧ-инфекции, связанные с ней расходы на диагностику и лечение пациентов, затраты на медицинское оборудование и др. Увеличение экономической ценности здоровья в связи с продолжающейся эпидемией волнует респондентов достоверно меньше, чем любой иной аспект проблемы ($p < 0,001$).

Более важным для успешного противодействия эпидемии подростки считают совершенствование юридического сопровождения профилактических стратегий, обеспечение прав и свобод людей, затронутых эпидемией, компенсацию и предотвращение вреда, возникшего в связи с пораженностью населения

ВИЧ-инфекцией. Столь же важным представляется подросткам усиление пропагандистской работы, продвижение идеи сохранения здоровья на всех уровнях образования, пропаганда здорового и безопасного образа жизни, формирование навыков ответственного поведения и избегания ситуаций риска, связанных с ВИЧ-инфицированием. Различия в интенсивности отношения к поддержке действий по данным направлениям были статистически незначимы.

Такое распределение приоритетов профилактической деятельности было характерно как для девушек, так и для юношей. Однако в целом девушки показали более высокий уровень готовности к участию и действиям во всех стратегических сферах профилактики по сравнению с юношами ($p < 0,001$).

Заключение

Освоение молодыми людьми навыков социального взаимодействия по вопросам, связанным с развитием эпидемии ВИЧ-инфекции, требует формирования у них необходимых компетенций — владения адекватной информацией, неравнодушия к проблеме, проактивной позиции, готовности привлечь на свою сторону единомышленников. Подросткам необходимо сформировать свою точку зрения на изменения в общественной жизни (в сфере экономики, права, образования, управления), которые помогут изменить ситуацию к лучшему. Результаты исследования показали, что у подростков ведущим компонентом компетенции в области профилактики распространения ВИЧ-инфекции являются знания по проблеме. В соответствии с требованиями, изложенными в Стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ, сведения о заболевании, предоставляемые целевой аудитории, должны быть достоверными. Такой подход позволит сформировать у молодежи уверенность в возможности современной профилактики, диагностики и лечения, а также снизить уровень

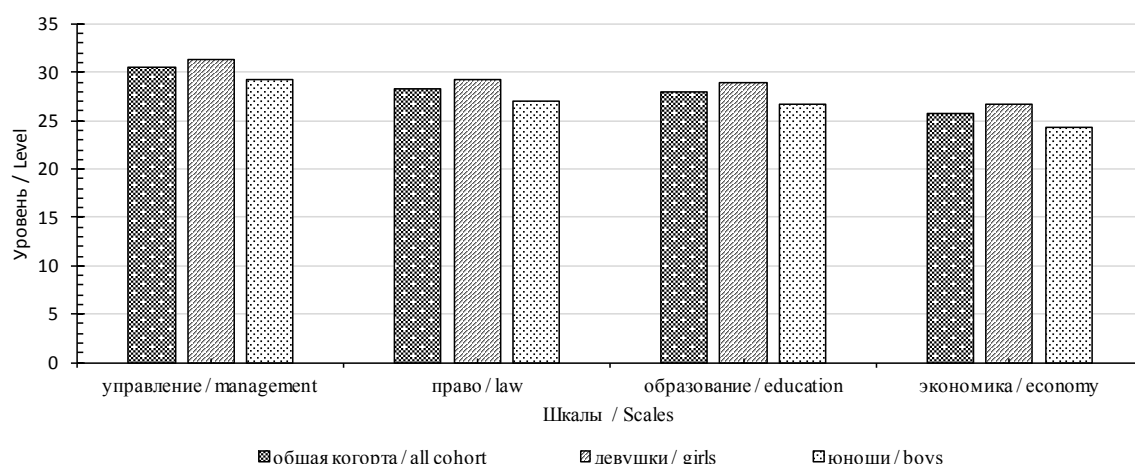


Рис. 2. Интенсивность отношения к различным направлениям профилактики распространения ВИЧ-инфекции у респондентов-подростков Нижегородской области (баллы)

Fig. 2. Intensity of the attitude to various directions of HIV prevention strategies in adolescent respondents of the Nizhny Novgorod Region (points)

¹² Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2030 г. (утв. Распоряжением Правительства Российской Федерации от 21 декабря 2020 г. № 3468-р). Доступно по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400033496> Ссылка активна на 23.02.2021

¹³ Prevention Gap Report. UNAIDS, 2016. Available at: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2016/prevention-gap>. Accessed: 23 Feb 2021.

дискриминации и стигматизации лиц, живущих с ВИЧ. У респондентов-девушек также присутствует значительно выраженное эмоциональное переживание сложившейся эпидемиологической ситуации. Значимость обладания хорошими знаниями по проблеме ВИЧ-инфекции как компонент общей компетенции в вопросах профилактики ВИЧ у подростков превалирует над готовностью искать новую информацию и намерением предпринимать конкретные практические действия. Однако уязвимость несовершеннолетних и молодежи перед ВИЧ-инфекцией обусловлена не только недостатком у них адекватной информации о ВИЧ/СПИДе, но и тем, что подростки и молодые люди зачастую не могут соединить имеющиеся знания с осознанием реального риска и не владеют навыками прогностического поведения. При общих высоких показателях компетенции респонденты-юноши имеют достоверно более низкую интенсивность отношения к проблеме по сравнению с девушками по всем проанализированным шкалам. Поступочный компонент компетенции, характеризующий стремление изменить отношение к проблеме других людей (членов семьи, друзей, общества) в соответствии с собственной позицией, оказался для этой группы наименее значимым. Мотивировать юношей к действиям профилактической направленности скорее будет идея сохранения собственного здоровья и здоровья близких людей, а не достижение общественного блага.

Опыт совместной работы ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной и ГБОУ ДПО НИРО по изучению уровня компетенции подростков Нижегородской области по вопросам профилактики распространения ВИЧ-инфекции с использованием современной и доступной технологии интернет-опроса явился примером эффективного межведомственного взаимодействия, давшего возможность привлечь к участию в акции значительное число обучающихся и педагогов. Полученные результаты могут быть использованы при разработке содержания обучения педагогов по вопросам проектирования профилактической работы в ОО с целью повышения адресности профилактических программ для подростков.

Информация о вкладе авторов: Е.Е. Кузоватова — разработка дизайна исследования, получение данных и их анализ, написание текста рукописи; Н.Н. Зайцева — обзор публикаций по теме.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (мл. 14 см. References)

1. Аглиуллина С.Т., Хасанова Г.Р. Современные стратегии профилактики ВИЧ-инфекции (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2018. Т. 3. № 1. С. 26–33.
2. Казин Э.М., Шерер Т.И. Реализация комплексного подхода профилактики употребления психоактивных веществ старшими подростками в образовательных организациях // Профессиональное образование в России и за рубежом. 2018. № 3 (31). С. 27–33.
3. Гладышева О.С., Яковлева М.А. Инновационный потенциал здоровьесберегающей деятельности в общеобразовательной практике // Нижегородское образование. 2019. № 3. С. 39–46.
4. Кузоватова Е.Е. Подготовка педагогов к проведению профилактической работы по социально-значимым заболеваниям в условиях общеобразовательной организации // Здоровье человека — 7: материалы VII международного научного конгресса валеологов. Под ред. В.В. Колобанова. Санкт-Петербург: Изд-во СПбГМУ, 2014. С. 212–217.
5. Райфшнайдер Т.Ю. Первичная профилактика ВИЧ-инфекции в образовательных учреждениях Российской Федерации // Образование личности. 2013. № 1. С. 25–31.
6. Ребикова Ю.В. Проблемы реализации социальными педагогами превентивного обучения детей и педагогов по вопросам ВИЧ-безопасности // Научное обеспечение системы повышения квалификации кадров. 2011. № 4 (9). С. 40–44.
7. Тарханова И.Ю. Новые подходы к организации профилактической работы в образовательной среде // Ярославский педагогический вестник. 2016. № 6. С. 42–46.
8. Бруснева В.В., Бруснев Л.А., Горбунова В.В. Проблемы совершенствования профилактики наркомании в молодежной среде // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 3. Доступно по: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27668> Ссылка активна на 26 февраля 2021.
9. Нелюбова Я.К., Мартыненко И.В. Интерактивные методы в профилактической работе с подростками: развитие социальных представлений и навыков // Психология и педагогика: методика и проблемы практического применения. 2014. № 38. С. 13–17.
10. Шиголина Т.Н. Интегративная программа «Выбери жизнь»: опыт эффективной работы по профилактике асоциального поведения и формированию здорового образа жизненного стиля среди детей и молодежи Нижегородской области // Лучшие практики субъектов Российской Федерации в сфере профилактики наркомании и других социально-негативных явлений: материалы I Всероссийского Байкальского форума профилактических проектов и лучших практик в сфере профилактики незаконного потребления наркотических средств и психотропных веществ и других социально-негативных явлений. Иркутск, 28–30 мая 2019 г. / [редкол.: В.Ю. Дорофеев [и др.]]. Иркутск: Изд-во ИГУ, 2019. С. 124–133.
11. Кузоватова Е.Е. Особенности проектирования профилактической работы с обучающимися по вопросам заболеваний с рисками поведения в контексте ФГОС ОО // Формирование здорового образа жизни детей и подростков: традиции и инновации: материалы IV международной научно-практической конференции, г. Белгород, 7 апреля 2017 г. Под ред. Е.А. Богачевой: в 2 частях. Ч. 1. Воронеж: Изд-во Черноземье, 2017. С. 180–183.
12. Карпова Э.Б., Исурина Г.Л., Журавлев А.Л. Психологическая концепция отношений В.Н. Мясищева: основы и содержание // Психологический журнал. 2020. Т. 41, № 2. С. 5–14. Доступно по: <http://ras.jes.su/psy/s020595920008488-2-1> Ссылка активна на 23.02.2021. doi: <https://doi.org/10.31857/S020595920008488-2>
13. Кед А.П., Агаева П.М. Интернет-опрос как метод социологического исследования // Проблемы современной экономики. 2015. № 27. С. 112–116.
15. Павлов С.В. Социальные настроения россиян в отношении ВИЧ-инфицированных // Социология медицины. 2018. Т. 17. № 1. С. 43–48. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2810-2018-17-1-43-48>
16. Гладышева О.С. Здоровьесберегающая деятельность как важнейшее направление в общеобразовательной практике: системный подход // Нижегородское образование. 2019. № 1. С. 15–21.

References

1. Agliullina ST, Khasanova GR. Modern prevention strategies of HIV infection (review of literature). *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(1):26–33. (In Russian). doi: 10.29413/ABS.2018-3.1.4
2. Kazin EM, Sherer TI. The implementation of a complex approach to prevent the consumption of psychoactive substances (PAS) by senior teenagers in educational establishments. *Professional'noe Obrazovanie v Rossii i za Rubezhom*. 2018;(3(31)):27–33. (In Russian).
3. Gladysheva OS, Yakovleva MA. An innovative potential of health saving activities in the general educational practice. *Nizhegorodskoe Obrazovanie*. 2019;(3):39–46. (In Russian).
4. Kuzovatova EE. [Teachers' training in realization of preventive work on socially significant diseases in general educational establishments]. In: *Human Health – 7: Proceedings of the 7th International Scientific Valeologists' Congress*. Kolobanov VV, ed. Saint Petersburg: SPbGM Publ., 2014:212–217. (In Russian).
5. Rayfshnayder TU. Primary prevention of HIV infection in educational institutions of the Russian Federation. *Obrazovanie Lichnosti*. 2013;(1):25–31. (In Russian).
6. Rebikova JV. [Problems of implementing HIV education of children and teachers by social educators.] *Nauchnoe Obespechenie Sistemy Povysheniya Kvalifikatsii Kadrov*. 2011;(4(9)):40–44. (In Russian).
7. Tarkhanova IYu. New approaches to organise preventive work in the educational environment. *Yaroslavskiy Pedagogicheskiy Vestnik*. 2016;(6):42–46. (In Russian).
8. Busheneva VV, Brusnev LA, Gorbunova VV. Problems of improvement of prophylactic work of drug addiction in youth environment. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2018;(3). Accessed February 26, 2021. <https://science-education.ru/en/article/view?id=27668> (In Russian).
9. Nelyubova YaK, Martynenko IV. [Interactive methods in prophylactic work with teenagers: development of social ideas and skills]. *Psikhologiya i Pedagogika: Metodika i Problemy Prakticheskogo Primeneniya*. 2014;(38):13–17. (In Russian).
10. Shigolina TN. [Interactive program “Choose Life”: experience of effective work on prevention of asocial behavior and developing healthy lifestyle in children and youth of Nizhny Novgorod Region]. In: *Best Practices of the Constituent Entities of the Russian Federation in Prevention of Drug Addiction and Other Socio-Negative Phenomena: Proceedings of the First All-Russian Baikal Forum of Preventive Projects and Best Practices in Prevention of Illegal Consumption of Narcotic Drugs and Psychotropic Substances and Other Socio-Negative Phenomena, Irkutsk, May 28–30, 2019*. Dorofeev VYu, Kamaev RA, Sotnikov SA, et al., eds. Irkutsk: IGU Publ., 2019:124–133. (In Russian). Accessed March 25, 2021. http://altaimolodoi.ru/wp-content/uploads/2019/07/Sbornik_Vserossiyskogo_Baikalskogo_foruma_2019-2.pdf
11. Kuzovatova EE. Designing of prevention activities in pupils aimed at health problems associated with risk behavior in the context of Federal State Educational Standards. In: *Formation of a Healthy Lifestyle of Children and Teenagers: Traditions and Innovations: Proceedings of the 4th International Scientific and Practical Conference, Belgorod, April 7, 2017*. Bogacheva EA, ed. Voronezh: Chernozem'e Publ., 2017;1:180–183. (In Russian).
12. Karpova EB, Isurina GL, Zhuravlev AL. Psychology of relations by V.N. Miasishchev: origins and contents. *Psikhologicheskiy Zhurnal*. 2020;41(2):5–14. (In Russian). doi: 10.31857/S020595920008488-2
13. Ked AP, Agaeva PM. [Online survey as a method of social research]. *Problemy Sovremennoi Ekonomiki*. 2015;(27):112–116. (In Russian).
14. Aggleton P, Kalichman S, Kippax S, Parker RG, de Wit J (Eds.). *Social Aspects of HIV*. Springer Nature, 2020.
15. Pavlov SV. The social attitudes of citizens of the Russian Federation concerning HIV-infected patients. *Sotsiologiya Meditsiny*. 2018;17(1):43–48. (In Russian). doi: 10.18821/1728-2810-2018-17-1-43-48
16. Gladysheva OS. Health-saving activities as the most important direction in the general education practice: a system approach. *Nizhegorodskoe Obrazovanie*. 2019;(1):15–21. (In Russian).

Статья получена: 03.03.21
Принята в печать: 14.04.21
Опубликована: 30.04.21



© Неумоина М.В., Шмакова Т.В., Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Шутова И.В., Денисенко Т.Л., Трошина Т.А., 2021

УДК 616-08-035+616.33

Влияние полиморфизма CYP2C19 на метаболизм и эффективность использования ингибиторов протонной помпы (Обзор клинико-лабораторных исследований)

М.В. Неумоина, Т.В. Шмакова, К.М. Перфилова, Н.В. Неумоина, И.В. Шутова, Т.Л. Денисенко, Т.А. Трошина

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

Резюме: *Введение.* Поиск причин снижения эффективности антихеликобактерной терапии и препаратов группы ингибиторов протонной помпы в лечении кислотозависимых заболеваний является актуальной задачей в связи с высокой распространенностью данных заболеваний, вносящих существенный вклад в снижение показателей здоровья населения. *Цель* – провести анализ литературных источников для оценки влияния генетического полиморфизма цитохрома P-450 CYP2C19 на частоту эрадикации пилорического хеликобактера, метаболизм ингибиторов протонной помпы, оценить его значение в эффективности их применения, определить возможные способы преодоления рефрактерности к этим препаратам в клинике. *Материалы и методы.* Выполнен анализ исследований в отечественных (eLibrary, CybeLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных. *Результаты.* Выявлен генетический полиморфизм CYP2C19 цитохрома P-450, в соответствии с которым выделены разные типы метаболизма лекарственных средств: быстрый, промежуточный, медленный и ультрабыстрый. Проанализирована взаимосвязь данного полиморфизма с биотрансформацией ингибиторов протонной помпы. Преобладание в России быстрого и промежуточного метаболизма у лиц европейской расы приводит к снижению эффективности кислотосупрессивной терапии и частоты эрадикации пилорического хеликобактера. Для повышения антисекреторного действия ингибиторов протонной помпы требуется коррекция суточной дозы и кратности приема препарата. *Обсуждение.* Зависимость биотрансформации ингибиторов протонной помпы от полиморфности CYP2C19 определяет различия между больными с разными типами метаболизма в эффективности этих препаратов, успехе антихеликобактерного лечения и клиническом исходе. Использование фармакогенетического тестирования полезно для прогнозирования ответа на ингибитор протонной помпы, вероятности развития нежелательных явлений, возможности персонализированных назначений у лиц с кислотозависимыми заболеваниями. *Выводы.* Генетическое тестирование цитохрома CYP2C19 позволяет оптимизировать использование ингибиторов протонной помпы, преодолеть рефрактерность и повысить качество лечения кислотозависимых заболеваний и частоту эрадикации пилорического хеликобактера.

Ключевые слова: ингибитор протонной помпы, цитохром, CYP2C19, метаболизм, кислотозависимые заболевания, эрадикация *Helicobacter pylori*.

Для цитирования: Неумоина М.В., Шмакова Т.В., Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Шутова И.В., Денисенко Т.Л., Трошина Т.А. Влияние полиморфизма CYP2C19 на метаболизм и эффективность использования ингибиторов протонной помпы (Обзор клинико-лабораторных исследований) // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4 (337). С. 66–73. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-66-73>

Информация об авторах:

✉ Неумоина Маргарита Викторовна – к.м.н., заведующий отделением клиники инфекционных болезней ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0153-3573>.

Шмакова Татьяна Викторовна – к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики клиники инфекционных болезней ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: tana2802@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6689-1411>.

Перфилова Ксения Михайловна – к.м.н., заместитель главного врача клиники инфекционных болезней ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: kperfilova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-9014>.

Неумоина Наталья Викторовна – к.м.н., главный врач клиники инфекционных болезней ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3484>.

Шутова Ирина Валентиновна – к.м.н., заведующий отделением клиники инфекционных болезней ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9113>.

Денисенко Татьяна Львовна – врач-бактериолог клиники инфекционных болезней ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7928-7141>.

Трошина Татьяна Артемьевна – заведующий отделением клиники инфекционных болезней ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3724-4258>.

Effects of CYP2C19 Polymorphism on Metabolism and Effectiveness of Proton Pump Inhibitors: A Review of Clinical and Laboratory Studies

M.V. Neumoina, T.V. Shmakova, K.M. Perfilova, N.V. Neumoina, I.V. Shutova, T.L. Denisenko, T.A. Troshina
Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

Summary. *Introduction:* Establishing the reasons for the decrease in the effectiveness of anti-*Helicobacter pylori* therapy and proton pump inhibitors in the treatment of acid-dependent diseases is an urgent task due to high prevalence of these disorders undermining population health. Our objective was to conduct a literature review to assess the influence of the genetic polymorphism of cytochrome P-450 CYP2C19 on the eradication rate of *Helicobacter pylori* and the metabolism of proton pump inhibitors, to evaluate the effectiveness of their use, and to determine possible ways of overcoming refractoriness to these drugs in the clinic. *Materials and methods:* We analyzed published studies found in domestic (eLibrary, CybeLeninka.ru) and international (PubMed, Cochrane Library) databases. *Results:* We revealed a genetic polymorphism CYP2C19 of cytochrome P-450, according to which different types of drug metabolism were identified: fast, intermediate, slow, and ultrafast. The relationship of this polymorphism with biotransformation of proton pump inhibitors was then analyzed. In Russia, the predominance of fast and intermediate metabolism in individuals of the Caucasian race decreases the efficacy of acid-suppressive therapy and the *Helicobacter pylori* eradication rate. Correction of the daily dose and frequency of drug administration are necessary to increase the antisecretory effect of proton pump inhibitors. *Discussion:* The dependence of proton pump inhibitor biotransformation on the CYP2C19 polymorphism determines the differences between patients with different types of metabolism in the effectiveness of these drugs, the success of anti-*Helicobacter pylori* treatment, and clinical outcomes. Pharmacogenetic testing is useful for predicting the response to proton pump inhibitors, the likelihood of developing adverse

events, and the possibility of personalized prescriptions in patients with acid-related diseases. **Conclusion:** Genetic testing of cytochrome CYP2C19 helps optimize the use of proton pump inhibitors, overcome refractoriness, and improve the quality of treatment of acid-dependent diseases and the overall *Helicobacter pylori* eradication rate.

Keywords: proton pump inhibitor, cytochrome, CYP2C19, metabolism, acid-dependent diseases, eradication of *Helicobacter pylori*.

For citation: Neumoina MV, Shmakova TV, Perfilova KM, Neumoina NV, Shutova IV, Denisenko TL, Troshina TA. Effects of CYP2C19 polymorphism on metabolism and effectiveness of proton pump inhibitors: A review of clinical and laboratory studies. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (4(337)):66–73. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-66-73>

Author information:

✉ Margarita V. Neumoina, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department, Infectious Disease Clinic, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0153-3573>.

Tatyana V. Shmakova, Candidate of Medical Sciences, clinical laboratory diagnostics doctor, Infectious Disease Clinic, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: tana2802@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6689-1411>.

Kseniya M. Perfilova, Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Doctor, Infectious Disease Clinic, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: kperfilova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6395-9014>.

Natalya V. Neumoina, Candidate of Medical Sciences, Head Doctor, Infectious Disease Clinic, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1394-3484>.

Irina V. Shutova, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department, Infectious Disease Clinic, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9113>.

Tatyana L. Denisenko, bacteriologist, Infectious Disease Clinic, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7928-7141>.

Tatyana A. Troshina, Head of the Department, Infectious Disease Clinic, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: tak1510@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3724-4258>.

Введение. Лекарственные средства класса ингибиторов протонной помпы (ИПП) во всем мире необходимы для лечения болезней, этиопатогенез которых связан с гиперпродукцией кислоты в желудке: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной и не связанной с хеликобактерной инфекцией (*H. pylori*), функциональной диспепсии, гастропатии и дуоденитиса, обусловленных приемом противовоспалительных нестероидных средств [1–3]. Одной из причин различий в эффективности антисекреторной терапии является скорость биотрансформации ИПП, происходящей в печени под действием ферментной системы цитохрома P-450. Это обширная группа белков, связанная с монооксидом углерода, участвующая в окислении эндогенных и экзогенных соединений. Цитохром P-450 преимущественно определяется в мембранах эндоплазматического ретикула гепатоцитов, наружных мембранах митохондрий. Меньшие концентрации ферментов цитохрома P-450 располагаются в мембранах эндоплазматического ретикула внепеченочных тканей (эпителии тонкой кишки, легких, почках) [4].

Изучено порядка 250 изоформ цитохрома P-450, из них около 50 разновидностей содержится в клетках человека. Ген CYP2C19 входит в подсемейство цитохрома P-450 и кодирует фермент монооксигеназу, который катализирует реакции, связанные с биотрансформацией лекарственных средств, включая ИПП. Мутации генотипа CYP2C19 могут изменять активность фермента, влияющего на скорость обменных процессов, и ослаблять или усиливать действие лекарственного препарата на пациента [5, 6].

В медицинском сообществе обсуждается проблема проведения генетического тестирования CYP2C19 как предиктора эффективности ИПП в клинике и прогнозирования факторов риска развития неблагоприятных реакций на использование ИПП. При выявлении полиморфизма CYP2C19, предопределяющего отсутствие

эффекта от применения кислотоподавляющей терапии, рекомендуется ее изменение, включающее выбор препарата, его дозировку и кратность употребления. Степень подавления желудочной секреции и продолжительность антисекреторного эффекта ИПП влияют на успех лечения заболеваний, связанных с избыточной выработкой кислоты, частоту обострений и рецидивов патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Выраженность кислотосупрессивной активности ИПП зависит от метаболизма применяемого препарата ИПП, который осуществляется с помощью цитохрома P-450 [7–9].

Цель работы – провести анализ отечественных и зарубежных литературных источников для оценки влияния генетического полиморфизма цитохрома P-450 CYP2C19 на частоту эрадикации *H. pylori*, метаболизм ИПП, оценить его значение в эффективности их применения, определить возможные способы преодоления рефрактерности к ИПП в клинической практике.

Материалы и методы. Выполнен анализ литературных источников – отечественных и зарубежных работ, посвященных эффективности эрадикации пилорического хеликобактера, метаболизма ингибиторов протонной помпы в зависимости от генетических особенностей цитохрома CYP2C19. Поиск литературы проводили в открытых отечественных (eLibrary, CybeLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane, Library) базах данных на русском и английском языках.

Результаты. Нуклеотидные вариации в геномной последовательности определяют генетическую неоднородность CYP2C19. Данный ген у человека локализован на десятой хромосоме [6, 9]. Известно семнадцать аллельных вариантов гена CYP2C19. Существуют аллели, способствующие снижению активности фермента, – CYP2C19*2 и CYP2C19*3 (аллели потери функции) и аллель CYP2C19*17 (аллель увеличения функции), соответствующая усиленной активности фермента и, соответственно,

ускоренному метаболизму лекарств. Аллель *17 гена CYP2C19, вызывая сверхбыстрый метаболизм ИПП, может привести к отсутствию эффекта от проведения антисекреторной терапии при кислотозависимых заболеваниях [7, 9, 10].

Принимая во внимание генетическую полиморфность CYP2C19, всех людей можно разделить на 4 типа. К первому типу относятся лица, у которых в гене CYP2C19 нет замен нуклеотидов. Это гомозиготные генотипы, являющиеся носителями двух аллелей «дикого» типа (*1/*1). Такую группу составляют индивиды с быстрым типом метаболизма ИПП. Следующий тип составляют лица, у которых генотип имеет замену нуклеотида в одной аллели. Это промежуточные гетерозиготные метаболитаторы (CYP2C19*1/*2, CYP2C19*1/*3), у которых активность соответствующего фермента снижена. Третью группу составляют индивиды, имеющие мутации в обеих аллелях гена. В данной группе лиц возможны варианты генотипа CYP2C19 — *2/*3, *3/*3, *2/*2, которые присущи медленному темпу метаболизма [5]. Четвертый тип — люди со сверхбыстрым метаболизмом лекарственных препаратов, имеющие аллель *17 (гомозиготы *17/*17 и с генотипом *17/*1) [11, 12].

Полиморфизм гена CYP2C19 имеет выраженные расовые, межэтнические и индивидуальные различия. По данным ряда исследователей в России среди европеоидов медленный тип метаболизма ИПП встречается редко (3,3 %), а среди азиатского населения частота его обнаружения составила 18,4 % [5, 13]. Промежуточные типы метаболизма ИПП были зарегистрированы чаще: 40,5 % у лиц европеоидной расы и 47,8 % у лиц монголоидной расы. Среди представителей европеоидной популяции различных стран мира доминирует быстрый тип метаболизма — 90 % [12]. Однако в России выявляемость быстрого типа метаболизма оказалась в среднем у 50,6 % лиц европеоидной расы и у 34,0 % лиц монголоидной расы (преимущественно у калмыков). В Татарстане преобладают лица с фенотипом быстрого типа метаболизма ИПП — 43,1 % (гомозиготы *1/*1) и промежуточного типа — 47,7 % (гетерозиготы).

Препараты из группы ИПП метаболизируются различными изоферментами цитохрома P450, в наибольшей степени — CYP2C19 и CYP3A4. Первая фаза активации большинства ИПП проходит под действием изофермента CYP2C19. В биотрансформации ИПП первого поколения (омепразол, лансопразол, пантопразол) значимую роль играют оба фермента (CYP2C19 и CYP3A4). В активации рабепразола и эзомепразола (ИПП второго поколения) значение CYP2C19 менее существенно [11, 12]. Эзомепразол метаболизируется преимущественно с помощью фермента CYP3A4. Биотрансформация рабепразола в основном проходит без участия этих ферментов и почти не зависит от полиморфизма CYP2C19. Пантопразол из всех ИПП первого поколения имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома P-450, поэтому его метаболизм связан с активностью данной ферментной системы минимально. При одновременном применении пантопразола с клопидогреем не уменьшалась антиагрегантная эффективность последнего, что

свидетельствует о благоприятном лекарственном взаимодействии препаратов [14]. Целесообразно избегать применение клопидогреем в сочетании с омепразолом или эзомепразолом как мощными ингибиторами CYP2C19, что, будет снижать антитромбоцитарную активность препарата [15]. Генотипирование CYP2C19 будет полезно для прогнозирования лекарственного взаимодействия с другими препаратами. Ферментативная активность CYP2C19 индуцируется применением рифампицина независимо от генотипа, и одновременное применение омепразола сопровождается усилением метаболизма, что необходимо учитывать при выборе дозы ИПП [16].

Поиск более действенных лекарств привел к созданию препарата второго поколения ИПП — эзомепразола (оптического левовращающего S-изомера омепразола) [17]. Метаболизм левовращающих изомеров ИПП происходит значительно медленнее как правовращающих, так и препаратов, являющихся смесями изомеров. Эта особенность химического строения эзомепразола обеспечивает более длительное подавление кислотопродукции у пациентов с быстрым темпом метаболизма ИПП.

Динамическое наблюдение за показателями внутрижелудочного pH, по данным суточной pH-метрии, позволяет оценить степень подавления секреции соляной кислоты клетками желудка под действием ИПП [18, 19]. В классе ИПП более активное и длительное антисекреторное действие принадлежит средствам второго поколения (эзомепразола и рабепразола), метаболизм которых в наименьшей степени зависит от полиморфности CYP2C19 [20].

Вариабельность генотипа CYP2C19 преимущественно влияет на лечебные свойства ИПП первого поколения, активность которых имеет менее выраженный кислотосупрессивный эффект при быстром темпе метаболизма [5, 7]. У людей с быстрым и промежуточным типом метаболизма однократный прием ИПП первого поколения не обеспечивает нужного уровня внутрижелудочного pH (более 4 в течение 24 часов). Рабепразол и эзомепразол способны сохранять интрагастральный pH выше 4 в течение суток у большинства пациентов, что свидетельствует о меньшей зависимости метаболизма этих препаратов от генетических особенностей CYP2C19.

В клинической практике ИПП назначаются при лечении многих заболеваний пищеварительного тракта. ИПП являются базисными медикаментами для лечения хеликобактериоза, входят в состав 3- и 4-компонентных комплексов терапии против *H. pylori*. В различных странах мира отмечено снижение эффективности эрадикации патогена, связанное с ростом количества устойчивых к антибиотикам штаммов *H. pylori*, что является определяющим фактором персистенции инфекции при гастродуоденальной патологии [21, 22]. Однако антисекреторная активность ИПП имеет значимую роль в успехе излечения от хеликобактерной инфекции, создавая условия для транспорта антибиотиков из плазмы крови в желудочный секрет, и способствует повышению активности антибиотиков в желудке. Полиморфизм гена CYP2C19 оказывает влияние на выраженность и длительность активной

работы ИПП, что изменяет их клиническую эффективность [3, 4, 20].

Исследования, выполненные в различных регионах России, показали неоднородность человеческой популяции по способности метаболизировать лекарства группы ИПП. Показано, что у больных, страдающих кислотозависимыми заболеваниями проживающих на территории России, преобладают быстрый и промежуточный тип метаболизма ИПП [5, 13, 23–25]. Исследование, проведенное на территории Москвы и Московской области у смешанного по этническому признаку населения, позволило установить, что большинство пациентов с ГЭРБ (83,5 %) относятся к гомозиготам CYP2C19, имеющим быстрый тип метаболизма ИПП [25]. Предложен алгоритм обследования лиц, страдающих ГЭРБ, позволяющий оптимизировать антисекреторное лечение препаратами из класса ИПП. Пациентам с ГЭРБ, имеющим высокую скорость биотрансформации, предложено принимать рабепразол в обычных дозах или иные ИПП в двойной дозировке (омепразол 80 мг в сутки, лансопразол 120 мг в сутки). В случаях медленного типа метаболизма следует использовать рабепразол в половинной дозировке или другие ИПП в обычных дозах (омепразол 40 мг в сутки, лансопразол 60 мг в сутки).

Согласно масштабным международным исследованиям в странах Европы и Северной Америки также отмечается высокая распространенность быстрого типа метаболизма ИПП. Иные рекомендации предложены для представителей монголоидной расы в связи с присущим этой расе медленным темпом метаболизма ИПП [26, 27].

Исследование связи генетической изменчивости CYP2C19 с антисекреторным действием ИПП особенно актуально при ГЭРБ. Турецкие исследователи провели сравнение кислотоингибирующих эффектов эзомепразола 40 мг, рабепразола 20 мг, лансопразола 30 мг и пантопразола 40 мг у пациентов с ГЭРБ и интенсивным типом метаболизма по генотипу CYP2C19 [28]. Сравнительный анализ эффективности препаратов показал, что эзомепразол, рабепразол и лансопразол при сравнении с пантопразолом оказывают наиболее продолжительный и выраженный антисекреторный эффект. Пантопразол является менее сильным ингибитором протонной помпы. Дозирование ИПП на основе генотипа CYP2C19 улучшит клинические исходы кислотозависимых заболеваний и сведет к минимуму нежелательные побочные эффекты [7].

В крупном метаанализе L. Hillman с соавторами рассмотрено дозирование ИПП с учетом генотипирования CYP2C19 у больных ГЭРБ [29]. При быстром типе биотрансформации выявлен повышенный риск невосприимчивости к терапии ИПП по сравнению с лицами, имеющими медленную скорость метаболизма. До 40 % пациентов с ГЭРБ имели стойкие симптомы несмотря на проводимое лечение ИПП.

В связи с доказательством феномена устойчивости к однократно принятой дозе ИПП у лиц с быстрым типом биотрансформации обсуждается коррекция кислотосупрессивной терапии в виде увеличения ежедневной дозы

ИПП и кратности приема с целью улучшения эффективности препаратов [30]. Вследствие этого Российскими и зарубежными авторами рекомендован индивидуальный выбор дозы и кратности приема ИПП в сложных клинических случаях [25, 29]. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации, выбор препарата из класса ИПП и его суточной дозы могут способствовать преодолению невосприимчивости к терапии ИПП у больных ГЭРБ. Для лечения таких пациентов преимущество имеет рабепразол, так как он метаболизируется в результате неферментативного процесса, или другие антисекреторные препараты, но только в больших дозах, что должно быть верифицировано с помощью суточной pH-метрии [31].

В настоящее время во всем мире отмечается значительное снижение эффективности медикаментозных эрадикационных схем лечения против *H. pylori* с использованием ИПП [32–34]. Ряд исследований, проведенных на территории России, позволил оценить значение полиморфности CYP2C19 как предиктора типа метаболизма ИПП и успешной эрадикации *H. pylori* при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки [19, 24]. Анализ, проведенный в Омской области, показал преобладание быстрого (71,4 %) и промежуточного (18,4 %) типов метаболизма. Такой темп метаболизма ИПП приводил к снижению антисекреторной активности ИПП и повышал риск отсутствия эффекта от антихеликобактерной терапии, что требовало проведения дозирования ИПП. Использование омепразола в дозах, рекомендованных в инструкции, при антихеликобактерной терапии позволило достичь рубцевания язвенного дефекта желудка у 93,33 % пациентов с медленной скоростью метаболизма, и у 68,56 % больных с быстрым темпом метаболизма. У пациентов с быстрым и промежуточным метаболизмом обострения были чаще и длительнее, чем у больных с медленным темпом биотрансформации ИПП. У лиц, получавших рабепразол или эзомепразол, эффективность терапии практически не зависела от полиморфности CYP2C19 [24]. В случаях невозможности проведения генотипирования следует выбрать такой препарат, метаболизм которого меньше зависит от генотипа, возможно – рабепразол.

Генетический полиморфизм CYP2C19 влияет на активность ИПП и эффективность антихеликобактерной терапии. Работа, выполненная в Японии Т. Тамуга с соавторами в течение шести лет, посвящена сравнению эффективности тройной эрадикационной терапии *H. pylori* с лансопрозолом или рабепразолом при определении и без определения типа метаболизма [33]. Обследованные больные были поделены на три группы в зависимости от генотипа CYP2C19. Первую группу составили больные с ускоренным метаболизмом (генотип CYP2C19*1*1). Следующие группы составили лица с промежуточным (генотип CYP2C19*1*2 или *1*3) и медленным (CYP2C19*2*2, *2*3 или *3*3) метаболизмом. Антихеликобактерный курс с назначением лансопразола, амоксициллина и кларитромицина, получали люди второй и третьей групп, в то время как больным с

высокой скоростью метаболизма назначался курс с использованием рабепразола в сочетании с амоксициллином и метронидазолом. В ситуациях, когда лечение проводилось без генетического тестирования частота эрадикации *H. pylori* составила 80 %, а при использовании генотипирования CYP2C19 эффект излечения от *H. pylori* был достоверно выше — 88,7 %. Данная работа подчеркивает значимость проведения генетического типирования CYP2C19 при выборе оптимального ИПП в режиме антихеликобактерной терапии. Так при быстром типе метаболизма целесообразно было использование рабепразола для достижения терапевтического эффекта и повышения скорости искоренения *H. pylori*.

Исследование, проведенное Y.A. Lin с соавторами в Китае, определило значение генетической полиморфности CYP2C19 для эффективности омепразола и рабепразола, входящих в состав тройной антихеликобактерной терапии с амоксициллином и левофloxацином [34]. Использование омепразола и рабепразола при разных типах метаболизма обнаружило различие в успехе излечения от *H. pylori*. В группе пациентов, получавших омепразол скорость элиминации патогена достоверно выше при медленном и промежуточном метаболизме, чем при быстром. Назначение рабепразола в тройной антихеликобактерной терапии не обнаружило значимых отличий в успехе уничтожения *H. pylori* между людьми с разными типами метаболизма. Авторы приходят к заключению, что при назначении стандартных доз омепразола в тройной схеме антихеликобактерной терапии частота эрадикации *H. pylori* зависит от генотипа CYP2C19. Рабепразол имеет преимущества при эрадикации *H. pylori*, поскольку его биотрансформация не зависит от генетического полиморфизма CYP2C19.

Работы, исполнителями которых изучено влияние генной полиморфности CYP2C19 на успешность терапии хеликобактериоза у европейцев, в том числе, у славян немногочисленны. Исследование, проведенное в 2008–2015 годах в Российской Федерации и Польше, выявило значительную зависимость эффективности тройной антихеликобактерной терапии с включением ИПП у славянских пациентов, страдающих пептическими язвами, от полиморфизма гена CYP2C19. Установлено, что тройной эрадикационный курс с включением ИПП обеспечивает более высокие показатели уничтожения *H. pylori* у лиц славянского типа с медленным типом метаболизма сравнительно с комбинированной группой больных промежуточного и быстрого метаболизма [35]. Выбор лекарственного средства и режим его приема обеспечит основу для рационального применения терапии ИПП с меньшим количеством побочных реакций и меньшими финансовыми затратами.

В настоящее время возросло количество кислотозависимой патологии в педиатрической практике. В связи с этим увеличилась потребность приема ИПП у детей с болезнями пищеварительного тракта. Клинические исследования обнаружили эффективность и безопасность применения ИПП у детей с различными кислотозависимыми заболеваниями. Однако все же зарегистрированы побочные эффекты от

применения ИПП при коротких курсах терапии (до 3-х месяцев) и длительном приеме данных препаратов (особенно в течение нескольких лет) [36]. Среди побочных эффектов выделяют развитие у детей инфекционных процессов дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [37]. У пациентов дошкольного возраста с нормальным типом метаболизма чаще выявлялось развитие инфекционных побочных процессов, чем у детей с быстрым типом метаболизма, что подчеркивало значимость в педиатрии генотипирования CYP2C19 для выбора оптимальной и безопасной дозы ИПП. При проведении сравнительной эффективности ИПП у детей предпочтение отдано рабепразолу в связи с наиболее сильным, продолжительным и безопасным антисекреторным действием [36, 38]. Это можно объяснить тем, что рабепразол, в отличие от других ИПП, метаболизируется неферментным путем и его эффективность не зависит от генетически обусловленной активности изоферментов цитохрома P450.

У пациентов среднего и старшего возраста применение ИПП также связано с рядом побочных эффектов [39]. Метаболиты ИПП могут обратимо ингибировать CYP2C19 и вызывать заболевание почек или острый интерстициальный нефрит [40]. Имеются данные о том, что длительное применение ИПП влияет на микробиоту кишечника и повышает риск развития инфекции *Clostridium difficile* [41]. Амбулаторное применение ИПП связано с 1,5-кратным повышением риска развития внебольничной пневмонии, и наибольший риск наблюдается в течение первых 30 дней после начала терапии [42]. Наблюдательное исследование, проведенное в Германии, установило, что пациенты в возрасте 75 лет и старше, регулярно получающие лечение ИПП, имели значительное повышение риска развития деменции [43]. Также, имеются данные о повышении риска развития переломов бедра и позвоночника на фоне использования ИПП при лечении кислотозависимых заболеваний [44]. Учитывая разнообразие побочных эффектов на фоне лечения ИПП и возможность межлекарственного взаимодействия, необходим персонализированный подход к назначению кислотосупрессивной терапии в соответствии с генетическим полиморфизмом CYP2C19 [45].

Обсуждение. Проведение генетического тестирования CYP2C19 пациентов с кислотозависимыми заболеваниями перед началом лечения играет значимую роль. Эффект антисекреторной терапии определяется мощностью и длительностью кислотосупрессивного действия ИПП. Зависимость метаболизма ИПП от генной полиморфности CYP2C19 определяет различия между больными с разными типами метаболизма [20, 46]. Выбор лекарственного средства из класса ИПП и его дозирование влияют на выраженность антисекреторного действия и излечение хеликобактерной инфекции [46–48]. Использование фармакогенетического тестирования полезно для прогнозирования ответа на ИПП, вероятности развития нежелательных явлений, персонализированных назначений у лиц с кислотозависимыми заболеваниями [11]. Как видно из приведенных исследований, в России преобладают быстрый и промежуточный

тип метаболизма ИПП, поэтому необходимо производить коррекцию дозы в сторону увеличения, чтобы получить эффект в максимально возможном проценте случаев. Применение оптимальной и безопасной дозы ИПП при антихеликобактерной терапии позволит улучшить клинические исходы и предупредить развитие осложнений и рецидивов язвенной болезни. Обсуждается целесообразность повышения кратности и использования повышенных доз ИПП. При медленном типе метаболизма возможно применение ИПП однократно в сутки, для промежуточных и быстрых метаболизаторов нужен двукратный — четырехкратный прием препарата. Данный режим приема ИПП позволит усилить кислотосупрессивное действие ИПП, повысить эффективность антисекреторной, а также антихеликобактерной терапии, предупредить возможность осложнений и рецидивов кислотозависимых заболеваний. Однако при назначении ИПП следует учитывать возраст пациента и наличие сопутствующих заболеваний. Пациентам старших возрастных групп и при наличии почечно-печеночной патологии следует выбрать оптимальную дозу препарата с целью предупреждения побочных эффектов при длительном применении, возможно и снизив стандартную суточную терапевтическую дозу при медленном типе метаболизма ИПП.

Вероятность развития побочных инфекционных процессов в педиатрической практике на фоне длительного применения ИПП подчеркивает значимость определения генотипа CYP2C19 для предупреждения возможного развития неблагоприятных побочных эффектов у детей. В педиатрии преимуществом перед другими ИПП обладает рабепразол, так как имеет меньшую зависимость метаболизма с помощью CYP2C19, что не требует увеличения суточной дозы. Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни альтернативным препаратом является рабепразол — его применение повышает успех эрадикации *H. pylori* и дает более прогнозируемый результат лечения вне зависимости от генетического полиморфизма [1, 49].

Заключение. Таким образом, все представленные исследования в Российской и зарубежных популяциях направлены на охрану здоровья населения, снижение распространенности кислотозависимых заболеваний, деструктивной патологии пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Проблема рефрактерности к ИПП у больных кислотозависимыми заболеваниями требует коррекции дозы и кратности приема препарата для повышения эффективности антисекреторной терапии, предотвращения дальнейшего прогрессирования болезни, снижения риска развития рака пищевода и желудка. Зависимость метаболизма и эффективности использования ИПП от генотипа CYP2C19 требует поиска новых стратегий кислотосупрессивной терапии в целях превенции развития неблагоприятных клинических исходов кислотозависимых заболеваний, а следовательно, повышения качества жизни пациентов.

Информация о вкладе авторов: М.В. Неумоина, Т.В. Шамова — разработка дизайна исследования,

написание статьи; К.М. Перфилова — оформление окончательного варианта статьи; М.В. Неумоина, Н.В. Неумоина, Т.В. Шамова, К.М. Перфилова, И.В. Шутова, Т.Л. Денисенко, Т.А. Трошина — анализ публикаций по теме статьи.

Финансирование: исследование проводилось в рамках целевой научно-исследовательской программы 2021–2025 «Научное обеспечение эпидемиологического надзора и санитарной охраны территории Российской Федерации. Создание новых технологий, средств и методов контроля и профилактики инфекционных и паразитарных болезней».

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы
(пп. 2–4, 6–8, 10, 11, 14–18, 21, 26–30, 33, 34, 36–45, 47 см. References)

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдулхаков Р.А. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации 19 мая 2017 г.) // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27. № 4. С. 4–21. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21
5. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Шабуров Р.И. Ингибиторы протонной помпы в практике врача-терапевта // Терапия. 2019. № 5 (31). С. 120–126. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/>
9. Василевский И.В. Взаимодействие лекарство – ген и фармакологический ответ // Медицинские новости. 2020. № 3. С. 5–10.
12. Сычёв Д.А., Отделенов В.А., Денисенко Н.П., Смирнов В.В. Изучение активности изоферментов цитохрома P450 для прогнозирования межлекарственных взаимодействий лекарственных средств в условиях полипрагмазии // Фармакогенетика и Фармакогеномика. 2016. № 2. С. 4–11.
13. Китаева Е.Ю., Шпрах В.В., Мирзаев К.Б., Рыжикова К.А., Шуев Г.Н., Созаева Ж.А. и др. Частота полиморфизмов генов CYP2C19 и ABCB1, ассоциированных с изменением антиагрегантного действия клопидогрела, у русских и бурят // Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 3 (111). С. 43–50. doi: 10.20333/2500136-2018-3-43-50
19. Юренев Г.Л., Парцвания-Виноградова Е.В., Андреев Д.Н. и др. Состояние кислотообразующей функции желудка у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной ЯБЖ и ДПК, не ответивших на эрадикационную терапию // Медицинский совет. 2018. № 6. С. 174–179. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-174-179>
20. Карева Е.Н. Фармакогенетическое управление эффективностью и безопасностью ингибиторов протонных помп // РМЖ. 2021. № 4. С. 68–73.
22. Неумоина М.В., Перфилова К.М., Неумоина Н.В., Шутова И.В., Трошина Т.А., Шамова Т.В. и др. Проблема резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам как фактор риска прогрессирования инфекции // Анализ риска здоровью. 2020. № 2. С. 175–184. doi: 10.21668/health.risk/2020.2.19
23. Работягова Ю.С., Кляритская И.Л. Исследование генетического полиморфизма цитохрома P450 2C19 и его влияние на исход терапии у пациентов с ГЭРБ в крымской популяции // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2017. Т. 9. № 1. С. 96–101. doi: <https://doi.org/10.17816/mechnikov20179196-101>
24. Елохина Е.В., Скальский С.В., Костенко М.Б. Эффективность эрадикационной терапии у пациентов с быстрым и медленным метаболизмом ингибиторов протонной помпы // Научное обозрение. Медицинские науки. 2015. № 1. С. 169–170.

Ссылка активна на 08 февраля 2021. Доступно по: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=792>

25. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. Болезни пищевода. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 648 с. Ссылка активна на 03 марта 2021. Доступно по: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448748.html>
 31. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल. 2020. Т. 30. № 4. С. 70–97.
 32. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 8. С. 5–12. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh20178985-12>.
 35. Денисенко Н.П., Сычев Д.А., Сизова Ж.М., Рожков А.В., Кондрашов А.В. Влияние полиморфизмов CYP2C19 на эффективность тройной эрадикационной терапии на основе ИПП у пациентов — славян с язвенной болезнью: мета-анализ // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 11 (135). С. 11–16.
 46. Бакулина Н.В., Маев И.В., Савилова И.В., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А., Загородникова К.А. и др. Эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* в зависимости от генетического полиморфизма CYP2C19, MDR1 и IL-1b // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 8. С. 34–40. doi: [10.26442/00403660.2019.08.000380](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000380).
 48. Бикбавова Г.Р., Ахмедов В.А., Мухамеджанов Б.М. Методы повышения эффективности эрадикационной терапии // Русский медицинский журнал. 2019. Т. 27. № 7. С. 6–10.
 49. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल. 2016. Т. 26. № 6. С. 40–54.
- References**
1. Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, Sheptulin AA, Trukhmanov AS, Abdulkhakov RA, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of the literature and Russian gastroenterological association Advisory council resolution, May 19, 2017). *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017;27(4):4–21. (In Russian). doi: [10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-4-4-21)
 2. Hunt R, Armstrong D, Katelaris P, Afihe M, Bane A, Bhatia S, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(6):467–78. doi: [10.1097/MCG.0000000000000854](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000854)
 3. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2017;390(10094):613–624. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)32404-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32404-7)
 4. Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(6):430–438. doi: [10.1097/MOG.0000000000000392](https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000392)
 5. Kucheryavy YuA, Andreev DN, Shaburov RI. Proton pump inhibitors in the practice of physician. *Therapy*. 2019;5(31):120–126. (In Russian). doi: <https://dx.doi.org/10.18565/>
 6. Zastrozhin MS, Skryabin VY, Torrado M, Petrovna A, Sorokin AS, Grishina EA, et al. Effects of CYP2C19*2 polymorphisms on the efficacy and safety of phenazepam in patients with anxiety disorder and comorbid alcohol use disorder. *Pharmacogenomics*. 2020;21(2):111–123. doi: [10.2217/pgs-2019-0019](https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0019)
 7. El Roubi N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):447–460. doi: [10.1080/17425255.2018.1461835](https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1461835)
 8. Shah SC, Iyer PG, Moss SF. AGA clinical practice update on the management of refractory *Helicobacter pylori* infection: Expert review. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1831–1841. doi: [10.1053/j.gastro.2020.11.059](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.059)
 9. Vasilevski IV. Drug – gene interaction and pharmacotherapeutic response. *Meditinskie Novosti*. 2020;(3): 5–10. (In Russian). Accessed March 3, 2021. <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8980>
 10. Franciosi JP, Mougey EB, Williams A, Gomez Suarez RA, Thomas C, Creech CL, et al. Association between CYP2C19 extensive metabolizer phenotype and childhood anti-reflux surgery following failed proton pump inhibitor medication treatment. *Eur J Pediatr*. 2018;177(1):69–77. doi: [10.1007/s00431-017-3051-4](https://doi.org/10.1007/s00431-017-3051-4)
 11. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Driest SLV, Roubi NE, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;10.1002/cpt.2015. doi: [10.1002/cpt.2015](https://doi.org/10.1002/cpt.2015)
 12. Sychev DA, Otdelenov VA, Denisenko NP, Smirnov VV. The study of the activity of isoenzymes of cytochrome P450 for the prediction of drug-drug interactions of medicines in terms of polypharmacy. *Farmakogenetika i Farmakogenomika*. 2016;(2):4–11. (In Russian).
 13. Kitaeva EYu, Shprakh VV, Mirzaev KB, Ryzhikova KA, Shuev GN, Sozaeva ZhA, et al. Frequency of CYP2C19 and ABCB1 genes polymorphisms, associated with the change, caused by clopidogrel antiagregant among the Russians and the Buryats. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie*. 2018;(3(111)):43–50. (In Russian). doi: [10.20333/2500136-2018-3-43-50](https://doi.org/10.20333/2500136-2018-3-43-50)
 14. Choi YJ, Kim N, Jang JY, Cho J-Y, Nam RH, Park JH, et al. Pantoprazole does not reduce the antiplatelet effect of clopidogrel: A randomized controlled trial in Korea. *Gut Liver*. 2017;11(4):504–511. doi: [10.5009/gnl16352](https://doi.org/10.5009/gnl16352)
 15. Tangamornsuksan W, Thiansupornpong P, Morasuk T, Lohitnavy O, Lohitnavy M. A pharmacokinetic model of drug–drug interaction between clopidogrel and omeprazole at CYP2C19 in humans. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2017;2017:2704–2707. doi: [10.1109/EMBC.2017.8037415](https://doi.org/10.1109/EMBC.2017.8037415)
 16. Kamiya C, Inui N, Hakamata A, Miyakawa S, Tanaka S, Uchida S, et al. Effect of co-administered inducer or inhibitor on omeprazole pharmacokinetics based on CYP2C19 genotype. *J Pharmacol Sci*. 2019;139(4):361–366. doi: [10.1016/j.jphs.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.jphs.2019.03.001)
 17. Jing S, Zhu Y, Liu W, Yang K, Hu L, Deng D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of esomeprazole/sodium bicarbonate immediate-release capsules in healthy Chinese volunteers: A cross-over, randomized controlled trial. *Adv Ther*. 2021;38(3):1660–1676. doi: [10.1007/s12325-021-01644-7](https://doi.org/10.1007/s12325-021-01644-7)
 18. Ohkuma K, Iida H, Inoh Y, Kanoshima K, Ohkubo H, Nonaka T, et al. Comparison of the early effects of vonoprazan, lansoprazole and famotidine on intragastric pH: a three-way crossover study. *J Clin Biochem Nutr*. 2018;63(1):80–83. doi: [10.3164/jcbs.17-128](https://doi.org/10.3164/jcbs.17-128)
 19. Yurenev GL, Partsvania-Vinogradova EV, Andreev DN, Dicheva DT, Maev IV. State of acid-producing function of the stomach in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal ulcer disease and no response to eradication therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2018;(6):174–179. (In Russian). doi: [10.21518/2079-701X-2018-6-174-179](https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-174-179)
 20. Kareva EN. Pharmacogenetic management concerning efficacy and safety of proton-pump inhibitors. *RMJ*. 2021;(4):68–73. (In Russian).
 21. Zou Y, Qian X, Liu X, Song YP, Song C, Wu S, et al. The effect of antibiotic resistance on *Helicobacter pylori* eradication efficacy: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2020;25(4):e12714. doi: [10.1111/hel.12714](https://doi.org/10.1111/hel.12714)
 22. Neumoina MV, Perfilova KM, Neumoina NV, Shutova IV, Troshina TA, Shmakova TV, et al. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibacterial medications as a risk factor of infection development. *Health Risk*

- Analysis*. 2020;(2):175–184. (In Russian). doi: 10.21668/health.risk/2020.2.19.eng
23. Rabotyagova YS, Klyaritskaya IL. Investigation of cytochrom P450 2C19 genetic polymorphism and its effects on the therapy outcome in patients with gerdin the Crimean population. *Vestnik Severo-Zapadnogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta imeni I.I. Mechnikova*. 2017;9(1):96–101. (In Russian). doi: 10.17816/mechnikov20179196-101
 24. Elokina EV, Skalsky SV, Kostenko MB. Efficiency of eradication therapy at patients with the fast and slow metabolism of inhibitors of the proton pump. *Nauchnoe Obozrenie. Meditsinskie Nauki*. 2015;(1):169–170. (In Russian). Accessed: February 8, 2021. <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=792>
 25. Maev IV, Busarova GA, Andreev DN. [*Diseases of the Esophagus*.] Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2019. Accessed March 3, 2021. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448748.html>
 26. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
 27. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212–239. doi: 10.1038/ajg.2016.563
 28. Çelebi A, Aydın D, Kocaman O, Konduk BT, Şentürk Ö, Hülalü S. Comparison of the effects of esomeprazole 40 mg, rabeprazole 20 mg, lansoprazole 30 mg, and pantoprazole 40 mg on intragastric pH in extensive metabolizer patients with gastroesophageal reflux disease. *Türk J Gastroenterol*. 2016;27(5):408–414. doi: 10.5152/tjg.2016.1551421
 29. Hillman L, Yadlapati R, Thuluvath AJ, Berendsen MA, Pandolfino JE. A review of medical therapy for proton pump inhibitor nonresponsive gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus*. 2017;30(9):1–15. doi: 10.1093/dote/dox055
 30. Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, Andoh A, Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton-pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):716–726. doi: 10.1111/jgh.13233
 31. Ivashkin VT, Maev IV, Truhmanov AS, Lapina TL, Storonova OA, Zairat'yants OV, et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in Diagnosis and Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *Russ zh gastroenterol gepatol koloproktol*. 2020;30(4):70–97. (In Russian). doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
 32. Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017;89(8):5–12. (In Russian). doi: 10.17116/terarkh20178985-12
 33. Tamura T, Kurata M, Inoue S, Kondo T, Goto Y, Kamiya Y, et al. Improvements in *Helicobacter pylori* eradication rates through clinical CYP2C19 genotyping. *Nagoya J Med Sci*. 2011;73(1-2):25–31. Accessed March 3, 2021. <https://www.pubfacts.com/detail/21614934>
 34. Lin YA, Wang H, Gu ZJ, Wang W-J, Zeng X-Y, Du Y-L, et al. Effect of CYP2C19 gene polymorphisms on proton pump inhibitor, amoxicillin and levofloxacin triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Med Sci Monit*. 2017;23:2701–2707. doi: 10.12659/msm.901514
 35. Denisenko NP, Sychev DA, Sizova ZM, Rozhkov AV, Kondrashov AV. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple eradication therapy in Slavic patients with peptic ulcers: a meta-analysis. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2016;(11(135)):11–16. (In Russian).
 36. Gupta K. CYP2C19 phenotype and risk of proton pump inhibitor-associated infections. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200867A. doi: 10.1542/peds.2020-0867A
 37. Bernal CJ, Aka I, Carroll RJ, Coco JR, Lima JJ, Acra SA, et al. CYP2C19 phenotype and risk of proton pump inhibitor-associated infections. *Pediatrics*. 2019;144(6):e20190857. doi: 10.1542/peds.2019-0857
 38. Sabet S, McGhee JE. New guidance on cytochrome P450 2C19 phenotype-based use of proton pump inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(5):697–699. doi: 10.1097/MPG.0000000000003082
 39. Schoenfeld AJ, Grady D. Adverse effects associated with proton pump inhibitors. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):172–174. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7927
 40. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):238–246. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.7193
 41. Clooney AG, Bernstein CN, Leslie WD, Vagianos K, Sargent M, Laserna-Mendieta EJ, et al. A comparison of the gut microbiome between long-term users and non-users of proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(9):974–984. doi: 10.1111/apt.13568
 42. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128004. doi: 10.1371/journal.pone.0128004
 43. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol*. 2016;73(4):410–416. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791
 44. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):339–347. doi: 10.1007/s00198-015-3365-x
 45. Galvis AA, Rangel AA, Regino WO. Personalized therapy for *Helicobacter pylori*: CYP2C19 genotype effect on first-line triple therapy. *Helicobacter*. 2019;24(3):e12574. doi: 10.1111/hel.12574
 46. Bakulina NV, Maev IV, Savilova IV, Bakulin IG, Il'chishina TA, Zagorodnikov KA, et al. Efficacy of *H. pylori* eradication depending on genetic polymorphism of CYP2C19, MDR1 and IL-1β. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2019;91(8):34–40. (In Russian). doi: 10.26442/00403660.2019.08.000380
 47. Ram MR, Teh X, Rajakumar T, Goh KL, Leow AHR, Poh BH, et al. Polymorphisms in the host SYP2C19 gene and antibiotic-resistance attributes of *Helicobacter pylori* isolates influence the outcome of triple therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(1):11–16. doi: 10.1093/jac/dky401
 48. Bibbavova GR, Akhmedov VA, Mukhamedzhanov BM. [Methods for increasing the efficacy of eradication therapy]. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2019;27(7):6–10. (In Russian).
 49. Ivashkin VT, Sheptulin AA, Mayev IV, Baranskaya EK, Trukhmanov AS, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2016;26(6):40–54. (In Russian). doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54

© Новиков В.В., Кравченко Г.А., Собчак Д.М., Новиков Д.В., Шумилова С.В., 2021

УДК 578.76:571.27

Роль растворимых молекул CD25, CD38, CD95 в формировании иммуносупрессии при цитомегаловирусной инфекции

В.В. Новиков^{1,2}, Г.А. Кравченко², Д.М. Собчак³, Д.В. Новиков¹, С.В. Шумилова²

¹ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» Минобрнауки России, пр. Гагарина, д. 23, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603005, Российская Федерация

Резюме: Введение. Инфицирование цитомегаловирусом (ЦМВ), принадлежащим к бета-герпесвирусам, широко распространено в человеческой популяции и приближается у пожилых лиц к 100 %. Обычно инфекция протекает в латентной форме, но при развитии иммуносупрессии способна к реактивации. Механизмы реактивации до конца не изучены. Целью настоящей работы явилось исследование роли растворимых молекул CD25, CD38, CD95 в формировании иммуносупрессии при цитомегаловирусной инфекции. Материалы и методы. В работе использовали образцы сыворотки крови больных с цитомегаловирусной инфекцией в стадии реактивации, подтвержденной с помощью клинических и лабораторных данных. Больные проходили лечение в Инфекционной клинической больнице № 2 г. Нижнего Новгорода. Сывороточное содержание суммарных и олигомерных растворимых молекул CD25, CD38 и CD95 определяли иммуноферментным методом с помощью моноклональных антител и поликлональных антител, направленных против белков мононуклеарных клеток периферической крови человека. Результаты регистрировали спектрофотометрически и оценивали, переводя единицы оптической плотности в условные единицы (U/ml). Результаты. Показано, что у больных с реактивацией цитомегаловирусной инфекции происходит повышение сывороточного содержания суммарной и олигомерной фракций растворимых молекул CD25, CD38 и CD95. Если сывороточное содержание суммарной и олигомерной фракций молекул CD25 и CD38 повышается в одинаковой степени, то для олигомерной фракции молекул CD95 обнаружено более выраженное повышение в сравнении с суммарной фракцией. Полученные данные позволяют предположить наличие при цитомегаловирусной инфекции механизма супрессии иммунного ответа, связанного с инициацией апоптоза эффекторных Т-лимфоцитов с участием олигомерной формы молекул CD95. Заключение. Изменения в содержании и структурно-функциональном состоянии растворимых дифференцировочных молекул CD25, CD38 и CD95 свидетельствуют об их участии в механизмах иммуносупрессии у больных с цитомегаловирусной инфекцией.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, иммуносупрессия, растворимые молекулы CD25, CD38, CD95.

Для цитирования: Новиков В.В., Кравченко Г.А., Собчак Д.М., Новиков Д.В., Шумилова С.В. Роль растворимых молекул CD25, CD38, CD95 в формировании иммуносупрессии при цитомегаловирусной инфекции // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4 (337). С. 74–78. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-74-78>

Информация об авторах:

✉ Новиков Виктор Владимирович – д.б.н., профессор, заведующий лабораторией иммунохимии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, профессор кафедры молекулярной биологии и иммунологии Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского; e-mail: mbre@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2449-7213>.

Кравченко Галина Анатольевна – к.б.н., доцент; доцент кафедры молекулярной биологии и иммунологии Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского; e-mail: kravchukgala@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6983-6883>.

Собчак Девора Михайловна – д.м.н., профессор; профессор кафедры инфекционных болезней Приволжского государственного медицинского университета; e-mail: sobchak_devora@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3828-9316>

Новиков Дмитрий Викторович – к.б.н., доцент; вед. науч. сотр. ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора; e-mail: novikov.dv75@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7049-6935>.

Шумилова Светлана Викторовна – к.б.н., ст. науч. сотр. Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского; email: swetlana.shumilova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2727-2888>.

The Role of Soluble Molecules CD25, CD38, and CD95 in the Development of Immunosuppression in Cytomegalovirus Infection

V.V. Novikov,^{1,2} G.A. Kravchenko,² D.M. Sobchak,³ D.V. Novikov,¹ S.V. Shumilova²

¹Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

²National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 23 Gagarin Avenue, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

³Volga Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

Summary. Introduction: Cytomegalovirus (CMV) infection is a common beta-herpesvirus infection widely spread in the human population. The proportion of infected population increases with age and approaches 100 % in elderly people. The infection is usually latent but is capable of reactivation when immunosuppression develops. The mechanisms of reactivation are not fully understood. The objective of our study was to evaluate the role of soluble molecules CD25, CD38, CD95 in the development of immunosuppression in CMV infection. Materials and methods: We used 18 serum samples from cases of CMV disease in the stage of reactivation, all confirmed by clinical and laboratory data. The patients received treatment in Nizhny Novgorod Infectious Disease Hospital No. 2. The serum content of the total and oligomeric soluble molecules CD25, CD38, and CD95 was identified by ELISA using monoclonal and polyclonal antibodies against human peripheral blood mononuclear cell proteins. The results were recorded spectrophotometrically and evaluated by converting optical density units to conventional units (U/mL). Results: We established an increase in the serum content of total and oligomeric fractions of soluble molecules CD25, CD38, and CD95 in the cases of CMV disease. While the serum content of the total and oligomeric fractions of molecules CD25 and CD38 increased equally, the oligomeric fraction of molecules CD95 demonstrated a more pronounced increase compared to the total fraction of these molecules. Our findings suggest the immune response suppression mechanism associated with initiation of apoptosis of effector T lymphocytes involving oligomeric form of molecules CD95. Conclusion: Changes in the content, structural and functional state of soluble differentiating molecules CD25, CD38, and CD95 indicate their involvement in immunosuppression mechanisms in patients with CMV infection.

Keywords: cytomegalovirus infection, immunosuppression, soluble molecules CD25, CD38, and CD95.

For citation: Novikov VV, Kravchenko GA, Sobchak DM, Novikov DV, Shumilova SV. The role of soluble molecules CD25, CD38, CD95 in the development of immunosuppression in cytomegalovirus infection. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (4(337)):74–78. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-74-78>

Author information:

✉ Viktor V. Novikov, D.Biol.Sc., Professor, Head of the Laboratory of Immunochemistry, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Professor of the Department of Molecular Biology and Microbiology, National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; e-mail: mbre@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2449-7213>.

Galina A. Kravchenko, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Department of Molecular Biology and Immunology, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; e-mail: kravchukgala@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6983-6883>.

Devora M. Sobchak, D.M.Sc., Professor, Department of Infectious Diseases of the Volga Research Medical University; e-mail: sobchak_devora@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3828-9316>.

Dmitry V. Novikov, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, e-mail: novikov.dv75@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7049-6935>.

Svetlana V. Shumilova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Institute of Biology and Biomedicine, Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod; e-mail: swetlana.shumilova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2727-2888>.

Cytomegalovirus (CMV) infection is a common beta-herpesvirus infection widely spread in the human population. CMV is usually acquired in childhood through body fluids, such as saliva, tears, urine, breast milk, and other secretions from infected individuals, and can be also transmitted through organ and tissue transplants. The proportion of infected population increases with age and approaches 100 % in elderly people [1]. Pathogenic properties of CMV were first discovered in 1965, when it was shown to be associated with a disease similar to infectious mononucleosis [2]. At present, it is well known that CMV causes a wide range of clinical syndromes based on immunosuppression. Primary CMV infection is usually asymptomatic, although it can manifest itself as a nonspecific febrile illness or infectious mononucleosis-like syndrome characterized by fever and lymphadenopathy. The result is a latent infection of many cells, including endothelial, epithelial, smooth muscle cells and fibroblasts, where the virus can replicate and then be spread by peripheral monocytes and circulating endothelial cells throughout the body [3]. Primary CMV infection leads to the production of CMV-specific IgM and later IgG antibodies, which persist throughout life and act as markers of infection [4]. Reactivation of CMV infection is observed in immunocompromised persons, such as AIDS patients, recipients of solid organ transplants and hematopoietic stem cells, cancer patients on the background of immunosuppressive therapy, and newborns with intrauterine infection. CMV infection during pregnancy can lead to intrauterine infection of the fetus and congenital CMV disease. Reactivation of CMV infection is accompanied by certain changes in cellular immunity, particularly CD4+ lymphopenia, induced by the increased production of such cytokines as IL-1, gamma interferon, IL-21, and IL-17A, but a reduced production of IL-2 [5–9]. The reduced IL-2 level, the production by the virus itself of an IL-10-like protein causing immunosuppression, and an increase in the level of TGF-beta production hamper adequate immune response. One of the important signs of CMV infection is the presence of the population of CMV-specific CD8+ memory T cells, leading to a phenomenon called memory inflation, and indicating immunodeficiency. Molecular mechanisms of developing immunosuppression are still far from being fully understood [10].

The objective of our study was to evaluate the role of soluble molecules CD25, CD38, and CD95 in the formation of immunosuppression related to CMV infection.

Materials and methods. We used 18 serum samples from cases of CMV infection in the stage of reactivation, all confirmed by clinical and laboratory data. The patients received treatment in Nizhny Novgorod Infectious Disease Hospital No. 2. Healthy volunteers' serum samples were kindly provided by the Nizhny Novgorod Regional Blood Transfusion Center. The serum content of total and oligomeric soluble molecules CD25, CD38, and CD95 was determined using mouse monoclonal antibodies (MCA) of the ICO series (MCA ICO-105, ICO-20, and ICO-160, respectively) and goat polyclonal antibodies against human peripheral blood mononuclear cell proteins [11].

To determine the level of total fractions of soluble molecules, polyclonal antibodies were diluted with 0.85 % NaCl solution in the ratio of 1 : 700, 1 : 500, and 1 : 1,000 respectively. To determine the level of oligomeric fractions of soluble molecules CD25, CD38, and CD95, monoclonal antibodies ICO-105, ICO-20, and ICO-160, respectively, were used in dilution of 1 : 500, 1 : 700, and 1 : 1200. The antibodies were adsorbed to plates in a volume of 100 µg/mL. The plates were incubated for 2 hours at 42 °C and the unbound antibodies were then washed four times with phosphate saline buffer (pH 7.4) with 0.1 % Tween-20 (PSB-T). In the first well row of the adsorbed material, 100 µL of positive control serum was added in the following dilutions: whole serum, 1 : 2, 1 : 4, 1 : 8, 1 : 64, etc. Serum was diluted with PSB-T, 100 µL of PSB-T was added to 2 to 3 wells to control background reactions. The rest of the wells were filled with 100 µL of the studied serum samples. The tablets were incubated for 24 hours at room temperature and washed as described above. Then, 100 µL of a solution of monoclonal antibodies conjugated with horseradish peroxidase was added to all wells in the working concentration (ICO-105, ICO-20, and ICO-160 in dilution for the total forms of 1:500, 1 : 700, and 1 : 1,200, respectively, for oligomeric forms – 1 : 1,000). The plates were incubated during one hour at 42 °C and then washed 5 to 6 times with PSB -T. To manifest the reaction, 100 µL of the freshly prepared substrate solution was added to all the wells. The enzymatic reaction was stopped after 20 minutes by adding 50 µL of the stop reagent, and the microplates were immediately placed in a Multiskan® EX microplate photometer (Finland) for measurement at a wavelength of 450 nm. The instrument readings were then converted from optical density units to conventional units (U/mL).

The calibration curve was constructed on the basis of the positive control titration. The optical density

value corresponding to the working dilution of the studied serum samples was taken as 1,000 U/mL.

Statistical data processing was performed using the Mann-Whitney test. The results were calculated using the Biostatistics software.

Results. The serum level of the total fraction of soluble molecules CD25 was 193.2 ± 9.0 U/mL, which was statistically significant ($p = 0.004$) and 1.9 times higher than the norm (98.4 ± 9.0 U/mL). An even more pronounced 2.2-fold excess ($P = 0.001$) was observed for the oligomeric form of soluble molecules CD25 (Fig. 1).

The increased level of soluble molecules CD25 (soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R) reflects activation of T cells and appears in the blood due to proteolytic shedding from activated cells on the feedback principle, inhibiting the immune response [12]. One of the sources of soluble molecules CD25 is regulatory T cells characterized by a high density of expression of CD25 molecules [13]. By releasing large amounts of soluble CD25 molecules into the intercellular space, regulatory T cells can further control T cell proliferation, enhancing their inhibitory effect [14]. An increase in the serum level of the soluble interleukin-2 receptor was reported in patients with acute CMV mononucleosis syndrome and in women of childbearing age with CMV infection [15, 16]. An increase in the serum level of soluble molecules CD25 was shown during CMV reactivation after liver transplantation [17]. Recently, an increase in the serum content of the total fraction of soluble CD25 molecules in the blood of patients with CMV hepatitis was demonstrated [18]. However, the total fraction of these proteins is represented in the blood by both monomeric and oligomeric (dimeric) forms. The function of the latter remains unclear, but it is assumed to be involved in the development of immunosuppression [11]. Our findings show similar changes in the level of the oligomeric and total fraction of soluble molecules CD25, which indicates their joint participation in the inhibition of the immune response during CMV infection.

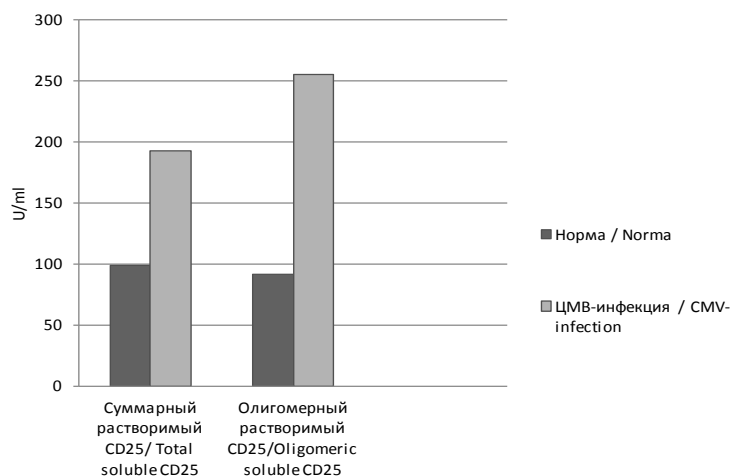
Another differentiating molecule that takes part in the activation of T cells in the membrane

form and is capable of inhibiting immune reactions in a soluble form is the molecule CD38 [19, 20]. Changes in the serum content of its known dimeric (oligomeric) form in immunodeficiency states differ from the changes in the content of the total fraction of soluble molecules CD38 [21]. In our patients infected with CMV, the serum level of the total fraction of soluble molecules CD38 averaged 356.0 ± 61.7 U/mL, which was 1.8 times higher than the normal level (200.3 ± 16.5 U/mL, $p = 0.006$). The content of the oligomeric fraction changed similarly (Fig. 2).

The membrane form of molecules CD38 has several functions. Along with the transmission of a signal within the cell during activation of lymphocytes, it is able to act as an adhesion protein involved in intercellular interactions and cell migration. Soluble CD38 molecules in this situation can act as blockers of these processes causing immunosuppression typical of CMV infection in the activation stage.

The molecule that serves, on the one hand, as an activation antigen of lymphocytes, and, on the other hand, is a receptor initiating one of the pathways of external apoptosis (Fas-mediated apoptosis), is the CD95 molecule. In its soluble form, it has either pro-apoptotic or anti-apoptotic properties, depending on its structural state. It has been demonstrated that the oligomeric form of the soluble molecule CD95, interacting with the Fas ligand on the membrane of effector T lymphocytes, causes their apoptosis by reverse signaling. The monomeric form inhibits the apoptotic processes of target cells [22–24].

In our studies, the content of the total form of soluble molecules CD95 increased in the blood serum of patients with CMV infection by 1.4 times ($p = 0.036$) from 374.5 ± 23.0 U/mL in healthy volunteers to 533.0 ± 56.7 U/mL in the infected patients. For the oligomeric form of this protein molecule, more pronounced changes in its content were recorded. The serum level of the oligomeric form of CD95 increased in patients with CMV infection by 2.2 times ($p = 0.001$) (Fig. 3). An increase in the serum content of the



* $p < 0.05$ различия значимы / the differences are significant

Рис. 1. . Сывороточный уровень суммарной и олигомерной фракций растворимых молекул CD25 в крови здоровых лиц и больных с цитомегаловирусной инфекцией

* — статистически значимые различия со здоровыми донорами крови ($P < 0.05$)

Fig. 1. . The serum level of the total and oligomeric fractions of soluble molecules CD25 in the blood of healthy persons and cases of CMV disease

* — statistically significant differences with healthy blood donors ($P < 0.05$)

total fraction of soluble molecules CD95 in the blood of patients with acute CMV infection after liver transplantation was reported previously [25]. A more pronounced increase in the oligomeric fraction of soluble molecules CD95 in comparison with their total fraction observed in our study suggests the presence of a CMV infection-related mechanism for suppressing the immune response associated with the initiation of apoptosis of effector T lymphocytes. The apoptosis in this situation will be triggered by the interaction of oligomeric forms of soluble molecules CD95 with their membrane ligand on the cell surface (Fas ligand), followed by transmission of the death signal to the cells.

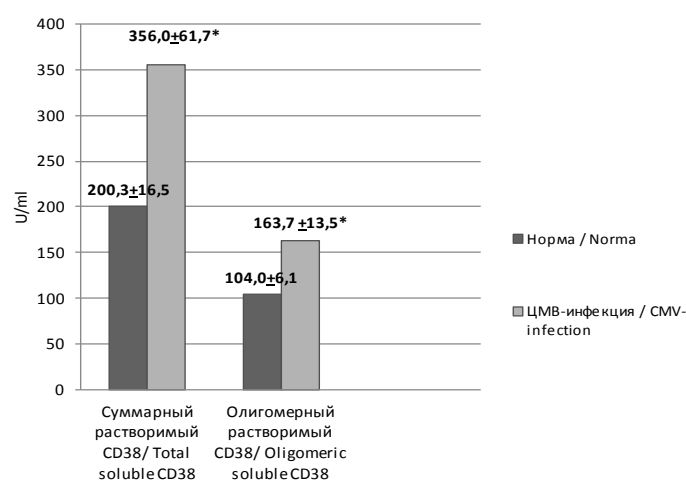
Thus, with the reactivation of CMV infection, pronounced disorders occur not only in the state of the cytokine network which controls the immune response, but also in the structural and functional state of the pool of soluble differentiating molecules

such as CD25, CD38, and CD95. At the same time, not only the content of these proteins in the biological fluids of the body changes, but there occur shifts in their nanostructural state, e.g., the relative content of the oligomeric form of molecules CD95 increases in relation to the total fraction of these proteins. The detected shifts in the state of the pool of soluble differentiating molecules in patients with reactivated CMV infection contribute to the development of immunosuppression, inhibiting various mechanisms of T cell immunity.

Conclusions

1. An increase in the serum content of total and oligomeric fractions of soluble molecules CD25, CD38 and CD95 occurs in patients with reactivated CMV infection.

2. While the serum content of the total and oligomeric fractions of molecules CD25 and CD38 increased equally, the oligomeric fraction of



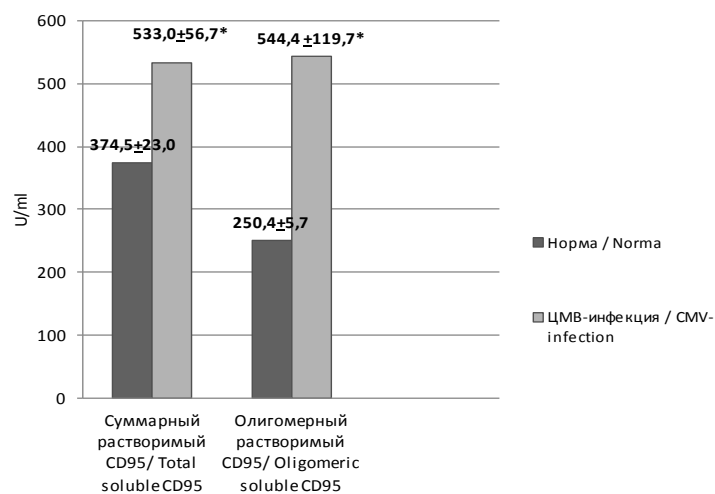
* $p < 0,05$ различия значимы / the differences are significant

Рис. 2. Сывороточный уровень суммарной и олигомерной фракций растворимых молекул CD38 в крови здоровых лиц и больных с цитомегаловирусной инфекцией

* — статистически значимые различия со здоровыми донорами крови ($P < 0,05$)

Fig. 2. The serum level of the total and oligomeric fractions of soluble molecules CD38 in the blood of healthy persons and cases of CMV disease

* — statistically significant differences with healthy blood donors ($P < 0.05$)



* $p < 0,05$ различия значимы / the differences are significant

Рис. 3. Сывороточный уровень суммарной и олигомерной фракций растворимых молекул CD95 в крови здоровых лиц и больных с цитомегаловирусной инфекцией

* — статистически значимые различия со здоровыми донорами крови ($P < 0,05$)

Fig. 3. The serum level of the total and oligomeric fractions of soluble molecules CD95 in the blood of healthy persons and cases of CMV disease.

* — statistically significant differences with healthy blood donors ($P < 0.05$)

molecules CD95 demonstrated a more pronounced increase in comparison with the total fraction of these molecules.

3. Changes in the content, structural and functional state of soluble differentiating molecules CD25, CD38, and CD95 indicate their involvement in immunosuppression mechanisms in patients with CMV infection.

Author contribution: V.V. Novikov developed the study design; G.A. Kravchenko obtained and analyzed data; D.M. Sobchak analyzed clinical materials; D.V. Novikov obtained data and reviewed publications on the topic; S.V. Shumilova wrote the text of the manuscript.

Conflict of interest: The authors declare that they have no competing interests.

Funding: The study was carried out within the framework of the Sectoral Research Program "Research and Development with the Purpose of Ensuring Sanitary and Epidemiological Wellbeing and Infectious Disease Prevention in the Russian Federation".

Respect for patients' rights: A written informed consent was obtained from all subjects prior to participation.

Compliance with the rules of bioethics: The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology.

Список литературы

(пп. 1–10, 12–18, 21, 23–25 см. References)

- Лебедев М.Ю., Шолкина М.Н., Новиков Д.В., Шумилова С.В., Новиков В.В., Караулов А.В. Сывороточное содержание растворимых молекул CD25 и CD95 у ожоговых больных // Вестник Российской академии медицинских наук. 2017. Т. 72. № 4. С. 276–281.
- Новиков В.В., Макарова Е.В., Шумилова С.В., Красногорова Н.В., Варварина Г.Н. Растворимые дифференцировочные молекулы как биомаркеры при ХОБЛ. Аллергология и иммунология. 2017. Т. 18. № 3. С. 157–160.
- Новиков В.В., Евсегнеева И.В. Новые дифференцировочные антигены человека, утвержденные на VII Международном Воркшопе // Российский биотерапевтический журнал. 2003. Т. 2. № 3. С. 3–6.
- Голенков А.К., Митина Т.А., Новиков В.В., Тагиров О.Т., Королева В.В., Крыжанов М.А. и др. Клиническое значение растворимых молекул адгезии (sCD50 - ICAM - 3), апоптоза (sCD95) и sHLA класса I при лимфопролиферативных заболеваниях // Российский биотерапевтический журнал. 2002. Т. 1. № 1. С. 60–64.
- Ziemann M, Thiele T. Transfusion-transmitted CMV infection – current knowledge and future perspectives. *Transfus Med.* 2017; 27(4):238–248. doi: 10.1111/tme.12437
- Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr.* 2016;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015
- Silva JM, Pinheiro-Silva R, Dhyan A, Pontes GS. Cytomegalovirus and Epstein-Barr infections: prevalence and impact on patients with hematological diseases. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1627824. doi: 10.1155/2020/1627824
- Vauloup-Fellous C, Berth M, Heskia F, Dugua JM, Grangeot-Keros L. Re-evaluation of the VIDAS (®) cytomegalovirus (CMV) IgG avidity assay: determination of new cut-off values based on the study of kinetics of CMV-IgG maturation. *J Clin Virol.* 2013;56(2):118–23. doi: 10.1016/j.jcv.2012.10.017
- Kabani N, Ross SA. Congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis.* 2020;5:221(Suppl 1):S9–S14. doi: 10.1093/infdis/jiz446
- Lindemann M, Korth J, Sun M, Xu S, Struve C, Werner K, et al. The cytomegalovirus-specific IL-21 ELISpot correlates with allograft function of kidney transplant recipients. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12):3945. doi: 10.3390/ijms19123945
- Leruez-Ville M, Foulon I, Pass R, Ville Y. Cytomegalovirus infection during pregnancy: state of the science. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(3):330–349. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.018
- Afshari A, Yaghobi R, Karimi MH, Darbouy M, Azarpira N, Geramizadeh B, et al. IL-17 mRNA expression and cytomegalovirus infection in liver transplant patients. *Exp Clin Transplant.* 2015;13(Suppl 1):83–89.
- Dornieden T, Wilde B, Korth J, Werner K, Horn PA, Witzke O, et al. Enhancement of cytomegalovirus-specific cytokine production after modulation of the costimulation in kidney transplant patients. *J Immunol Res.* 2019;2019:3926175. doi: 10.1155/2019/3926175
- Klenerman P, Oxenius A. T cell responses to cytomegalovirus. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(6):367–77. doi: 10.1038/nri.2016.38
- Lebedev MJu, Sholkina MN, Novikov DV, Shumilova SV, Novikov VV, Karaulov AV. Soluble CD25 and CD95 molecules level at burns. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2017;72(4):276–281. (In Russian). doi: 10.15690/vramn772
- Ma A, Zhang L, Ye X, Chen J, Yu J, Zhuang L, et al. High levels of circulating IL-8 and soluble IL-2R are associated with prolonged illness in patients with severe COVID-19. *Front Immunol.* 2021;12:626235. doi: 10.3389/fimmu.2021.626235
- Vanmaris RMM, Rijkers GT. Biological role of the soluble interleukin-2 receptor in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2017;34(2):122–129. doi: 10.36141/svdlid.v34i2.5369
- Sun HL, Ma CJ, Du XF, Yang S-Y, Lv X, Zhao H, et al. Soluble IL-2Ra correlates with imbalances of Th1/Th2 and Tc1/Tc2 cells in patients with acute brucellosis. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):92. doi: 10.1186/s40249-020-00699-y
- Marcante R, Cavedon G. Soluble CD4, CD8 and interleukin-2 receptor levels in patients with acute cytomegalovirus mononucleosis syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1991;19(3):99–102.
- Zedtwitz-Liebenstein K, Diab-Elschahaw M, Frass M. Human cytomegalovirus infection in nonimmunocompromised patients: a retrospective analysis and review of the literature. *Intervirology.* 2016;59(3):159–162. doi: 10.1159/000454772
- Da Cunha T, Wu GY. Cytomegalovirus hepatitis in immunocompetent and immunocompromised hosts. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(1):106–115. doi: 10.14218/JCTH.2020.00088
- Komura T, Kagaya T, Takayama H, Yanagi M, Yoshio T, Sugimoto S, et al. Clinical features and dynamics of T cells-related markers in immunocompetent patients with cytomegalovirus hepatitis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2020;2020:8874620. doi: 10.1155/2020/8874620
- Novikov VV, Makarova EV, Shumilova SV, Krasnogorova NV, Varvarina GN. Soluble differentiation molecules as biomarkers in COPD. *Allergologiya i Immunologiya.* 2017;18(3):157–160. (In Russian).
- Novikov VV, Evsegneeveva IV. New human differentiation antigens adopted at the VII International Workshop. *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal.* 2003; 2(3):3–6. (In Russian).
- Lebedev MJu, Egorova NI, Sholkina MN, Vilkov SA, Baryshnikov AJu, Novikov VV. Serum levels of different forms of soluble CD38 antigen in burned patients. *Burns.* 2004;30(6):552–556. doi: 10.1016/j.burns.2004.01.029
- Golenkov AK, Mitina TA, Novikov VV, Tagirov OT, Koroleva VV, Kryzhanov MA, et al. [Clinical significance of soluble adhesion molecules (sCD50 - ICAM-3), apoptosis (sCD95) and sHLA class I in lymphoproliferative diseases.] *Rossiyskiy Bioterapevticheskiy Zhurnal.* 2002;1(1):60–64. (In Russian).
- Vincent FB, Kandane-Rathnayake R, Koelmeyer R, et al. Associations of serum soluble Fas and Fas ligand (FasL) with outcomes in systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2020;7(1):e000375. doi: 10.1136/lupus-2019-000375
- Ptitsina YuS, Bornyakova LA, Baryshnikov AYU, Martynova TG, Kryzhanova MA, Novikov VV. A soluble form of FAS/APO-1(CD95) antigen in the serum of viral hepatitis patients. *International Journal on Immunorehabilitation.* 1999;(14):110.
- Wang Y, Liu Y, Han R, Li Q, Yao Z, Niu W, et al. Monitoring of CD95 and CD38 expression in peripheral blood T lymphocytes during active human cytomegalovirus infection after orthotopic liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(1):138–42. doi: 10.1111/j.1440-1746.2009.05966.x

© Попкова М.И., Уткин О.В., 2021

УДК 614.442

Особенности эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза в Нижегородской области в современный период

М.И. Попкова, О.В. Уткин

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора,
ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

Резюме: *Введение.* В настоящее время наблюдается процесс формирования принципиально новой эпидемиологической ситуации по инфекционному мононуклеозу. В России за последнее десятилетие констатируется повсеместное повышение уровня заболеваемости инфекционным мононуклеозом, увеличение его удельного веса в структуре инфекций дыхательных путей, рост экономической значимости. Сведения о характере эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза на разных территориях ограничены. *Цель исследования.* Изучить особенности эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза в Нижегородской области в последнее десятилетие. *Материалы и методы.* На основании данных официальной статистической отчетности проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости инфекционным мононуклеозом на территории Нижегородской области за 2010–2019 гг. с применением стандартных статистических подходов. *Результаты и их обсуждение.* Многолетняя динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом в Нижегородской области характеризовалась стабильным уровнем ($+0,6\%$), среднескользящий показатель составил $12,6 \pm 0,6\%$. Выявлена осенне-зимне-весенняя сезонность с двумя пиками (ноябрь – декабрь и май). В структуре заболевших основную долю составляли дети 0–14 лет ($72,8 \pm 2,2\%$). Наиболее высокие показатели заболеваемости регистрировались в возрасте 1–2 и 3–6 лет. Установлена разнонаправленная тенденция многолетней динамики заболеваемости среди детей 0–6 лет (снижение) и 7 лет и старше (рост). У подростков 15–17 лет наблюдался самый выраженный темп прироста заболеваемости ($+7,5\%$). Типовая годовая динамика в группе взрослых отличалась выраженной весенне-летней сезонностью, отсутствием характерного роста в осенние месяцы и низким уровнем в декабре. Выявленные особенности эпидемического процесса в разных возрастных группах требуют уточнения и детализации. *Выводы.* Установлены определенные закономерности и особенности эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза на территории Нижегородской области в настоящее время, что является важным звеном эпидемиологического надзора за инфекцией и научной основой для совершенствования существующей системы профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, эпидемический процесс, заболеваемость, сезонность, вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ).

Для цитирования: Попкова М.И., Уткин О.В. Особенности эпидемического процесса инфекционного мононуклеоза в Нижегородской области в современный период // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4 (337). С. 79–86. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-79-86>

Информация об авторах:

✉ **Попкова** Мария Игоревна – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии; e-mail: popmarig@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5864-5862>.

Уткин Олег Владимирович – к.б.н., ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярной биологии и биотехнологии; e-mail: utkino2004@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-525X>.

Features of the Current Epidemic Process of Infectious Mononucleosis in the Nizhny Novgorod Region

M.I. Popkova, O.V. Utkin

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

Summary. *Introduction:* Today, we are witnessing the process of forming a fundamentally new epidemiological situation on infectious mononucleosis. Over the past decade, a general increase in the incidence of infectious mononucleosis, its proportion in the structure of respiratory tract infections, and economic importance was noted in Russia. Information about the epidemic process of infectious mononucleosis in different areas is limited. *Our objective* was to study the features of the epidemic process of infectious mononucleosis in the Nizhny Novgorod Region in 2010–2019. *Methods:* We conducted a retrospective epidemiological analysis of the incidence of infectious mononucleosis in the Nizhny Novgorod Region for 2010–2019 based on official statistics using standard statistical approaches. *Results and discussion:* The long-term incidence rate of infectious mononucleosis in the Nizhny Novgorod Region was stable ($+0.6\%$) with the long-term average rate of $12.6 \pm 0.6\%$. An autumn-winter-spring seasonality with two distinct peaks (in November–December and May) was revealed. The majority of cases were children aged 0–14 years ($72.8 \pm 2.2\%$). The highest incidence rates were registered in the age groups of 1–2 and 3–6 years. We established a reverse trend in the disease incidence among children aged 0–6 (decrease) and 7 years and older (increase). Adolescents aged 15–17 demonstrated the most pronounced growth rate ($+7.5\%$). The typical annual dynamics in adults was distinguished by a clear spring-summer seasonality, the absence of a characteristic growth in the autumn months, and a low rate in December. The identified features of the epidemic process in different age groups require clarification and detailing. *Conclusions:* We established recent patterns and features of the epidemic process of infectious mononucleosis in the Nizhny Novgorod Region. This work is an important component of epidemiological surveillance of infection and a scientific basis for improving the existing system of preventive and anti-epidemic measures.

Keywords: infectious mononucleosis, epidemic process, incidence rate, seasonality, Epstein-Barr virus (EBV).

For citation: Popkova MI, Utkin OV. Features of the current epidemic process of infectious mononucleosis in the Nizhny Novgorod Region. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (4(337)):79–86. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-79-86>

Author information:

✉ **Mariia I. Popkova**, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Biology and Biotechnology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: popmarig@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5864-5862>.

Oleg V. Utkin, Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher, Head of the Laboratory of Molecular Biology and Biotechnology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: utkino2004@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-525X>.

Введение. В начале XXI века инфекционный мононуклеоз (ИМ) по-прежнему представляет собой серьезную проблему для здравоохранения во всем мире. Термин «инфекционный мононуклеоз» был предложен Т. Sprunt и F. Evans в 1920 году [1]. За прошедшее столетие в эпидемиологическом аспекте сложилось общее представление об этом заболевании как широко распространенной «детской» инфекции, ассоциированной в основном с вирусом Эпштейна — Барр (ВЭБ).

В настоящее время в ряде работ зарубежных и отечественных исследователей отмечается процесс формирования принципиально новой эпидемиологической ситуации по ИМ. В качестве общей тенденции констатируется эволюция серопревалентности, в частности к ВЭБ. Частота обнаружения антител снижается среди детей младшего возраста и наблюдается сдвиг случаев первичного инфицирования в сторону старших возрастных групп [2–4]. Отмечается постоянный рост случаев, требующих госпитализации [5, 6], прогнозируется увеличение тяжелых форм течения инфекции [4]. На территории некоторых европейских стран (Польша, Дания) детектируется два пика заболеваемости ВЭБ-ИМ: первый среди детей 1–5 лет (62 %) и второй у подростков (24,6 %) [7, 8].

В Российской Федерации (РФ) ИМ подлежит официальной статистической отчетности с 1990 года [9]. В РФ на протяжении последнего десятилетия ИМ входит в число нозологий с наибольшим экономическим ущербом; в 2019 г. он составил 4 144 779,7 тыс. руб.¹. В настоящее время наблюдается повсеместное повышение уровня заболеваемости ИМ. В структуре инфекций дыхательных путей удельный вес ИМ имеет выраженную тенденцию к росту. Прогнозируется переход ИМ в категорию массовых заболеваний [9]. ИМ характеризуется повсеместным, но неравномерным распространением: от отсутствия зарегистрированных случаев заболевания в Республике Ингушетия до самых высоких значений среднеголетнего уровня в Республике Марий Эл [10]. Именно поэтому общероссийские показатели не отражают особенностей эпидемического процесса ИМ в отдельных регионах. До сих пор не изученным остается вопрос о причинах столь контрастного распределения ИМ. Сведения о характере эпидемического процесса ИМ на разных территориях ограничиваются немногочисленными исследованиями, которые выполняются в определенный момент времени и не имеют систематического характера.

В настоящее время ИМ приобретает особую медико-социальную значимость. По данным анализа медицинской документации на основе изучения случаев госпитализации российские специалисты отмечают «повзросление» ИМ, что уже привело к утяжелению клинического течения инфекции [11, 12]. Однако данные

результаты не были сопоставлены с периодичностью эпидемического процесса ИМ в годы с высоким и низким уровнем заболеваемости и требуют уточнения.

В настоящее время известно, что наибольший удельный вес в этиологии ИМ составляет ВЭБ (76,64 %) [13]. При этом в 24 % случаев заболевание протекает как микст-инфекция [14], а доля неуточненного мононуклеоза составляет до 32 % [13]. В то время как для некоторых инфекционных заболеваний изучение этиологической структуры патогенов и использование этой информации при осуществлении эпидемиологического надзора уже вошло в рутинную практику, расшифровка этиологии ИМ, согласно МКБ-10, до настоящего времени не регламентируется. Кроме того, отсутствует специфическая вакцинопрофилактика в отношении этиологических агентов ИМ, что не позволяет рассчитывать в ближайшем будущем на улучшение эпидемиологической ситуации, как на территории РФ, так и в мире в целом.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей эпидемического процесса ИМ в Нижегородской области в последнее десятилетие.

Материалы и методы. В работе использованы официальные статистические данные регистрируемой заболеваемости ИМ на территории Нижегородской области в 2010–2020 гг., источником которых является база данных «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа»².

Работа выполнена на основе алгоритма ретроспективного эпидемиологического анализа, изложенного Н.Н. Потехиной и др. (2009) [15]. Проведен анализ многолетней динамики заболеваемости ИМ с определением направленности и выраженности общей тенденции. Средний темп прироста (Тср.) оценивался по следующим критериям: от 0 до ± 1 % — стабильный уровень заболеваемости, от $\pm 1,1$ до ± 5 % — умеренно выраженный, более $\pm 5,1$ % — выраженный. Анализ типовой помесечной динамики заболеваемости с расчетом верхнего предела круглогодичной заболеваемости (ВПКГЗ), верхней и нижней доверительной границ (ВДГ, НДГ) показателей для каждого месяца выполнен раздельно в периоды подъемов и спадов заболеваемости. Оценка структуры годовой и помесечной заболеваемости проведена в отдельные годы путем сравнения фактических показателей за анализируемый год с типовой динамикой, при этом рассчитывался удельный вес заболеваемости по формам проявления эпидемического процесса (круглогодичная, сезонная, незарегистрированная вспышечная). Показатели заболеваемости выражали в относительных единицах на 100 000 населения или отдельной возрастной группы (‰). Проявления эпидемического процесса ИМ изучались среди совокупного населения Нижегородской области, а также в сравнении

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. Доступно по: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=14933. Ссылка активна на 17 февраля 2021.

² Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа [Электронный ресурс]. Электрон. базы данных, текстовые, графические данные и прикладная программа. Н.Новгород: ННИИЭМ, 2018. Доступно по: <http://epid-atlas.nniiem.ru/>. Ссылка активна на 17 февраля 2021.

между отдельными возрастными группами: до 1 года, 1–2 года, 3–6 лет, 7–14 лет, 15–17 лет, 18 лет и старше.

Полученные в работе результаты подвергались статистической обработке по общепринятой методике с использованием вариационной статистики. Все динамические ряды показателей изначально проверялись на резко отличающиеся величины. Проводили вычисление средней величины (M), средней ошибки (m), достоверности разности между двумя величинами (t -критерий Стьюдента), уровня значимости (p), коэффициента корреляции (r). Статистически значимыми принимали значения $p \leq 0,05$.

Результаты. Анализ многолетней динамики заболеваемости ИМ в Нижегородской области в 2010–2019 гг. При оценке динамики регистрируемой заболеваемости ИМ в Нижегородской области за 2010–2020 гг. выявлено, что значения на 100 000 населения варьировали от 16,1 в 2019 г. до 6,5 в 2020 г. (рис. 1).

Учитывая тот факт, что на территории Нижегородской области, как и в большинстве регионов России, с апреля 2020 г. были введены ограничительные мероприятия по профилактике распространения COVID-19, которые могли существенным образом изменить течение инфекций с аэрозольным механизмом передачи возбудителей, при дальнейшем ретроспективном анализе заболеваемости ИМ этот год был исключен.

По результатам анализа многолетней динамики заболеваемости ИМ в Нижегородской области в 2010–2019 гг. значения варьировали от 11,4 до 16,1 ‰. Обращает на себя внимание тот факт, что амплитуда колебаний показателей в интервале 2010–2017 гг. была относительно равномерной, ежегодный темп роста/снижения не превышал $\pm 8,8\%$. В 2018–2019 гг. характер динамики значительно изменился: ежегодно прирост показателей увеличивался до $+18,9\%$.

Среди совокупного населения Нижегородской области многолетняя динамика заболеваемости ИМ в 2010–2019 гг. характеризовалась стабильным уровнем (Тср. = $+0,6\%$). Среднемноголетний уровень заболеваемости за анализируемый период составил $12,6 \pm 0,6$ ‰. При анализе цикличности эпидемического процесса ИМ на основании пересечения кривой многолетней динамики с прямолинейной тенденцией выявлялись годы подъема (2010, 2012, 2015, 2016, 2018, 2019) и спада (2011, 2013, 2014, 2017) заболеваемости. Обнаружено, что анализируемый период содержал 3 восходящих и 4 нисходящих компоненты продолжительностью 1–2 года, которые сформировали 2 полных цикла со средней продолжительностью 3 года. В целом для достоверной оценки цикличности эпидемического процесса ИМ необходимо продолжить динамическое наблюдение до становления полных 3–4 циклов.

Анализ годовой динамики заболеваемости ИМ в Нижегородской области в 2010–2019 гг. Анализ типовой помесечной динамики заболеваемости ИМ осуществлялся на основании официальных данных по сроку регистрации случаев. Учитывая влияние периодических колебаний в многолетней динамике, анализ выполнен нами отдельно в годы подъема (рис. 2а) и спадов (рис. 2б) заболеваемости.

При анализе типовой помесечной заболеваемости ИМ на территории Нижегородской области выявлена осенне-зимне-весенняя сезонность, которая отличалась двухволновым характером распределения. Минимальный уровень заболеваемости наблюдался в августе. В годы подъема заболеваемости сезонный рост осенью начинался в ноябре, достигая пика в декабре, и снижался в феврале (общая продолжительность составила 4 месяца). Весенний подъем характеризовался началом в апреле и пиком регистрации в мае, а его уровень был

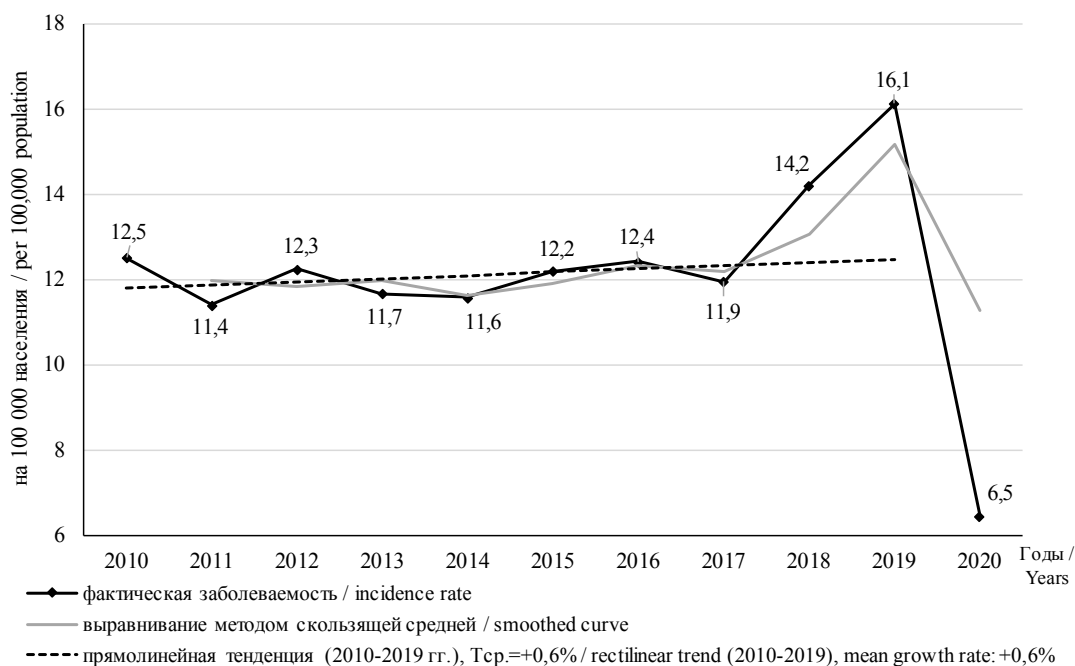


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости ИМ в Нижегородской области в 2010–2020 гг.

Fig. 1. Infectious mononucleosis incidence rates in the Nizhny Novgorod Region, 2010–2020

равнозначен показателям в декабре (общая продолжительность составила 2 месяца). С июня по октябрь наблюдался выраженный межсезонный спад заболеваемости. В годы с низким уровнем ИМ сезонные периоды отличались меньшей продолжительностью на один месяц, выраженностью, величиной сезонной надбавки и относительно низким уровнем майского пика. Максимальный уровень заболеваемости в период осенне-зимнего подъема смещался на ноябрь.

Существенных различий в уровне круглогодичной заболеваемости ИМ в годы периодических подъемов и спадов заболеваемости не выявлено (1,07 и 1,04 ‰ соответственно). По форме проявлений эпидемического процесса в годовой и помесечной динамике заболеваемости ИМ преобладающей составляющей является круглогодичная заболеваемость. В годы подъема ее удельный вес составлял $87,8 \pm 1,6 \%$, в годы спада — $92,6 \pm 1,3 \%$. Сезонная компонента более выражена в годы с высоким уровнем заболеваемости ($11,0 \pm 1,5 \%$) в отличие от лет с низким уровнем заболеваемости ($7,4 \pm 1,3 \%$). Несмотря на то, что в анализируемый период случаев зарегистрированной вспышечной заболеваемости ИМ не было, целесообразным явилось вычисление незарегистрированной

вспышечной компоненты в эпидемическом процессе. Незарегистрированная вспышечная заболеваемость определялась в отдельные годы только в периоды подъема уровня ИМ: 2012 г. (0,2 %), 2016 г. (0,9 %), 2019 г. (6,2 %). Кроме того, в отдельные годы на территории области отмечались внесезонные кратковременные повышения заболеваемости ИМ небольшой интенсивности в летние месяцы.

Проявления эпидемического процесса ИМ в разных возрастных группах населения Нижегородской области в 2010–2019 гг. Учитывая тот факт, что разные авторы при анализе заболеваемости ИМ сравнивают, как правило, две общие возрастные категории (дети до 14 лет и лица 15 лет и старше), нами исходно проведена оценка эпидемического процесса именно среди этих групп населения. Результаты свидетельствуют о существенном преобладании в структуре заболевших ИМ детей 0–14 лет ($72,8 \pm 2,2 \%$, $p < 0,001$). По средним многолетним показателям в этой группе отмечалось 20-кратное превышение уровня заболеваемости по сравнению с более старшей возрастной группой ($92,7 \pm 4,5$ против $4,46 \pm 0,39 \text{ ‰}$, $t = 19,5$, $p < 0,001$). В многолетней динамике между ними наблюдалась синхронность изменения показателей (кроме 2017 г.), при этом средний темп прироста в

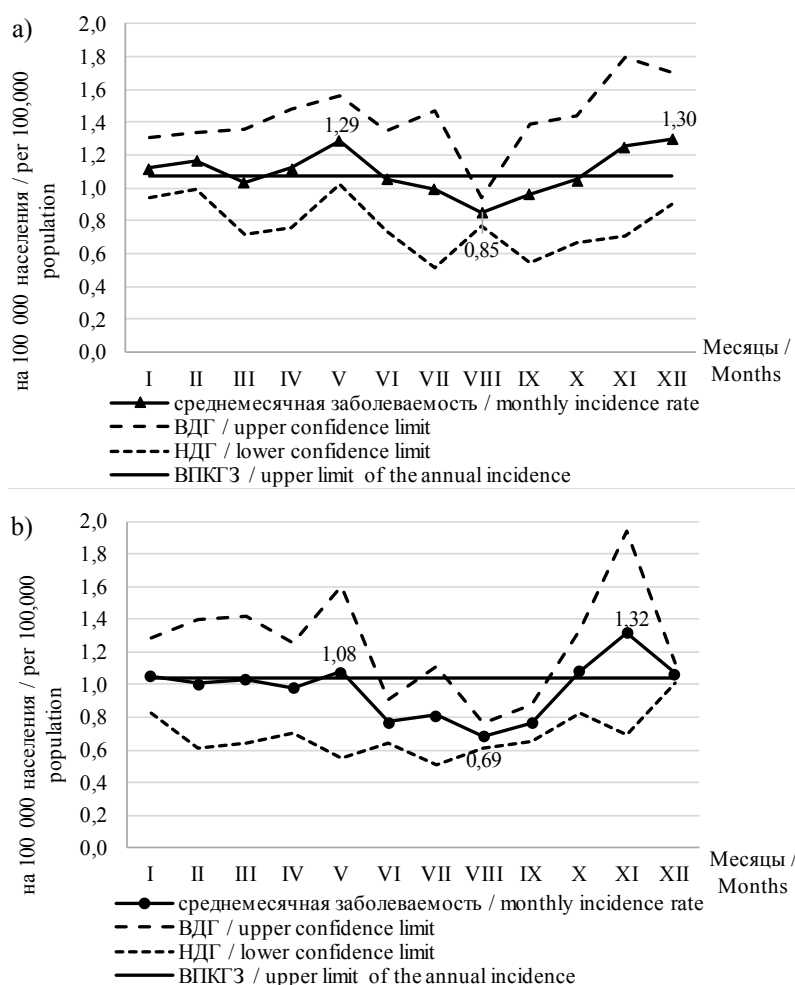


Рис. 2. Типовая помесечная динамика заболеваемости ИМ в Нижегородской области в 2010–2019 гг.:

а) в годы подъема заболеваемости; б) в годы спада заболеваемости

Fig. 2. Average monthly incidence rates of infectious mononucleosis in the Nizhny Novgorod Region, 2010–2019:

а) in the years with rising incidence; б) in the years with declining incidence

многолетней динамике заболеваемости ИМ детей 0–14 лет и лиц 15 лет и старше характеризовался умеренно выраженной тенденцией к росту (Тср. = +1,7 % и Тср. = +2,7 % соответственно).

Кроме того, нами изучены особенности проявления эпидемического процесса ИМ в отдельных возрастных группах: до 1 года, 1–2 года, 3–6 лет, 7–14 лет, 15–17 лет, 18 лет и старше. Полученные результаты по возрастной структуры, среднемноголетних уровней и общей тенденции заболеваемости представлены в таблице.

По результатам сравнительного анализа установлена общая тенденция, указывающая на то, что заболеваемость ИМ чаще регистрировалась у детей 3–6 лет (различия с группой 1–2 лет статистически недостоверны), значительно реже у детей до 1 года и подростков 15–17 лет ($p < 0,05$). Суммарно возрастная категория детей дошкольного возраста (до 6 лет включительно) ежегодно составляет более половины всех случаев ИМ в Нижегородской области ($54,8 \pm 2,4 \%$, $p < 0,05$). Школьники 7–17 лет и взрослые 18 лет и старше представлены в структуре заболевших практически в равной степени ($24,1 \pm 2,1$ и $21,0 \pm 2,1$ соответственно). В 2019 г. впервые за анализируемый период возросла доля заболевших взрослых, достигнув значений, характерных для детей 0–6 лет ($32,7 \%$ и $39,2 \%$ соответственно).

На основе средних многолетних интенсивных показателей установлены возрастные группы риска ИМ, включающие детей 1–2 лет ($133,1 \pm 13,9 \text{‰‰‰}$) и 3–6 лет ($106,9 \pm 9,2 \text{‰‰‰}$) ($p < 0,01$ по сравнению с остальными возрастными группами). Минимальный уровень заболеваемости регистрировался среди взрослых 18 лет и старше ($3,3 \pm 0,4 \text{‰‰‰}$). Заболеваемость ИМ у детей 7–14 лет и подростков 15–17 лет не различалась.

Еще раз отметим, что заболеваемость детей 0–14 лет суммарно характеризовалась умеренно выраженным темпом прироста (Тср. = +1,7 %). Однако более детальный по возрастной анализ продемонстрировал разнонаправленные тенденции многолетней динамики. Как видно из таблицы, тенденция к росту заболеваемости выявлялась только в группе детей 7–14 лет (Тср. = +3,6 %). В других возрастных группах (до 1 года, 1–2 лет и 3–6 лет), наоборот, об-

наружена тенденция к снижению заболеваемости ИМ, наиболее выраженная у детей до 1 года (Тср. = –10,1 %). Следует отметить, что в группе лиц 15 лет и старше на фоне общей тенденции к росту (Тср. = +2,7 %) наблюдался наиболее выраженный средний темп прироста у подростков 15–17 лет (Тср. = +7,5 %).

Установлено, что у детей 0–2 лет динамика изменения заболеваемости отличалась по сравнению с другими возрастными группами противоположной направленностью. Это проявлялось в минимальных значениях заболеваемости у детей 0–2 лет в годы пиков роста ИМ, особенно выраженных в 2012 и 2019 гг. Проведен попарный корреляционный анализ между отдельными возрастными группами с учетом многолетней динамики. Установлены две статистически значимых зависимости: первая – между взрослыми 18 лет и старше и детьми 0–2 лет ($r = -0,75$, $p = 0,015$); вторая – между взрослыми 18 лет и старше и подростками 15–17 лет ($r = +0,95$, $p < 0,001$).

При по возрастной анализе годовой динамики заболеваемости ИМ отличительные признаки типовой помесечной кривой обнаружены только в группе взрослых 18 лет и старше (рис. 3а и 3б). Для остальных возрастных групп описанные ранее закономерности годовой динамики являются общими.

Типовая помесечная заболеваемость ИМ в возрастной группе 18 лет и старше в годы подъема заболеваемости характеризовалась выраженным весенне-летним периодом (с апреля по июль), отсутствием характерного роста заболеваемости в осенние месяцы, низкими значениями в декабре. В годы с низким уровнем заболеваемости случаи ИМ в этой возрастной группе возникали в течение года спорадически и без выраженных сезонных периодов повышения.

Обращает на себя внимание эпидемиологически неблагоприятная ситуация по заболеваемости ИМ лиц 15–17 лет и 18 лет и старше в 2019 г., когда прирост уровня заболеваемости у них составил +80 % по сравнению с предыдущим годом. Обнаружено, что доля незарегистрированной вспышечной заболеваемости в этот год составила $32,8 \pm 0,16 \%$ и $45,37 \pm 0,03 \%$ соответственно. У взрослых она распределилась на 7 месяцев подряд, а у подростков наложилась на месяцы ежегодного сезонного повышения

Таблица. Сравнение показателей заболеваемости ИМ в Нижегородской области в 2010–2019 гг. среди населения разных возрастных групп

Table. Comparison of infectious mononucleosis incidence indicators in the Nizhny Novgorod Region by age groups, 2010–2019

Показатель / Indicator	Возрастная группа / Age group						Всего / Total
	до 1 года / 0–12 months	1–2 года / 1–2 years	3–6 лет / 3–6 years	7–14 лет / 7–14 years	15–17 лет / 15–17 years	18 лет и старше / ≥ 18 years	
Доля в структуре заболевших ($M \pm m$), % / Proportion of all cases ($M \pm m$), %	$1,3 \pm 0,5$	$23,0 \pm 2,1$	$30,5 \pm 2,3$	$17,9 \pm 1,9$	$6,2 \pm 1,2$	$21,0 \pm 2,1$	100
Среднемноголетний показатель заболеваемости ($M \pm m$), ‰‰‰ / Mean long-term incidence rate ($M \pm m$), ‰‰‰	$14,9 \pm 6,4$	$133,1 \pm 13,9$	$106,9 \pm 9,2$	$33,0 \pm 3,9$	$29,6 \pm 5,8$	$3,3 \pm 0,4$	$12,6 \pm 0,6$
Среднемноголетний темп прироста / снижения заболеваемости (Тср.), % / Mean long-term growth rate, %	–10,1	–1,9	–4,1	+ 3,6	+ 7,5	+ 2,4	+ 0,6

заболеваемости. При этом в 2018 г. на фоне очередного периодического роста заболеваемости в обеих группах незарегистрированная вспышечная заболеваемость не была установлена (рис. 3а).

Обсуждение. Известно, что изучение особенностей эпидемического процесса на отдельной территории является важным звеном общей системы эпидемиологического надзора за инфекцией и научной основой для совершенствования профилактических и противоэпидемических мероприятий. Эпидемиологические аспекты ИМ в Нижегородской области остаются малоизученными.

В настоящее время статистическая форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» объединяет сведения под общим кодом В27 — инфекционный мононуклеоз, в то время как МКБ-10 включает несколько подразделов, уточняющих диагноз (ВЭБ-, ЦМВ-, другой и неуточненной этиологии ИМ). Именно поэтому в рамках проведенного исследования этиологическая структура ИМ не изучалась. Мы полагаем, что разработка нормативно-правовых актов, регламентирующих

обязательную этиологическую расшифровку ИМ и отдельную регистрацию его форм, как это осуществляется при учете вирусных гепатитов, острых кишечных и других инфекций, позволит более объективно оценивать развитие эпидемического процесса ИМ, а также эффективно планировать профилактические и противоэпидемические мероприятия.

В динамике заболеваемости ИМ за тридцать лет от начала его регистрации в РФ отечественные ученые выделяют условные периоды [9, 10]. В последнее десятилетие за счет повышения уровня оказания клиничко-диагностических и лабораторных услуг населению выявлены изменения в эпидемическом процессе как в целом по России, так и на отдельных ее территориях. В нашей работе проведен анализ официальных статистических данных заболеваемости ИМ в Нижегородской области за период 2010–2019 гг. Регистрируемая заболеваемость варьировала от 11,4 до 16,1 ‰, что ниже общероссийских показателей и показателей отдельных территорий нашей страны (г. Москва, г. Санкт-Петербург). Эта же тенденция прослеживается при анализе отдельных возрастных групп. В целом доля

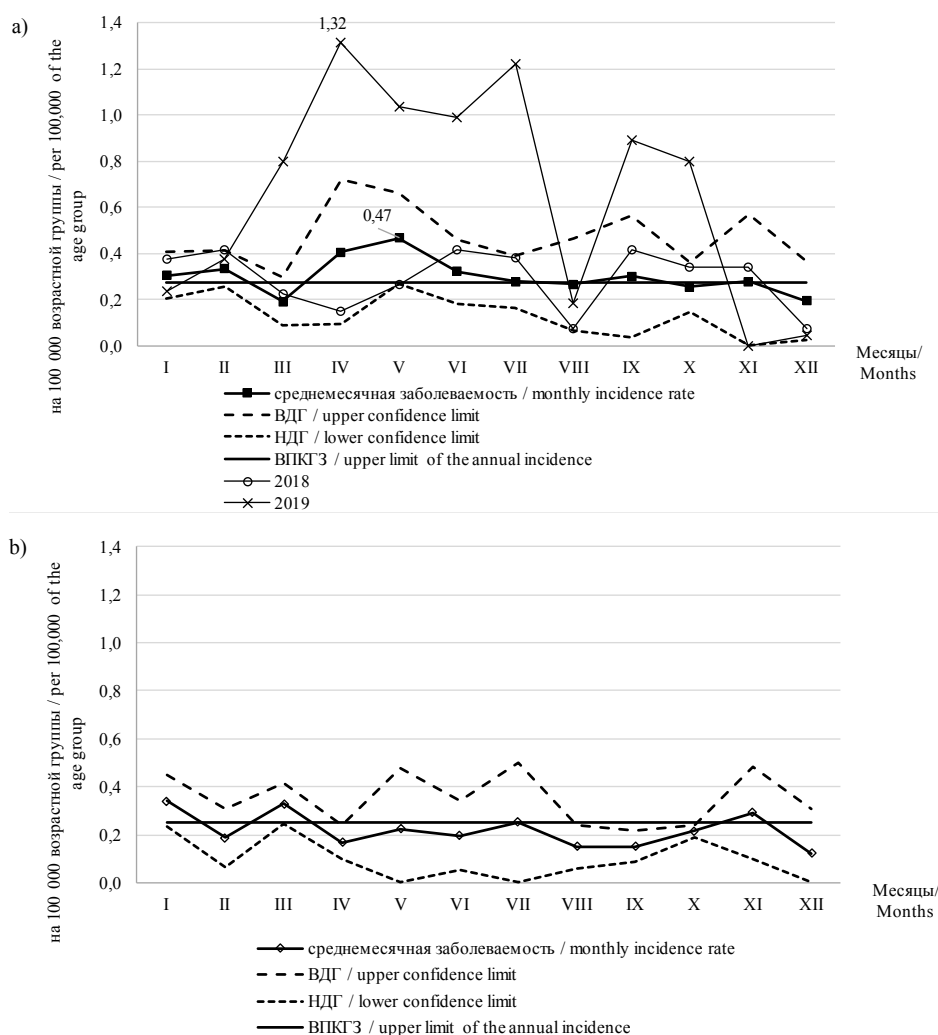


Рис. 3. Типовая помесечная динамика заболеваемости ИМ в Нижегородской области в 2010–2019 гг. и в отдельные годы (2018, 2019) в возрастной группе 18 лет и старше: а) в годы подъема заболеваемости; б) в годы спада заболеваемости

Fig. 3. Average monthly incidence rates of infectious mononucleosis in the Nizhny Novgorod Region in 2010–2019 and in select years (2018, 2019) in the age group of 18 years and older: а) in the years with rising incidence; б) in the years with declining incidence

детей 0–14 лет в структуре заболеваемости ИМ в Нижегородской области остается высокой (72,8 %) и сопоставима с аналогичными показателями Московского региона (76,9 %) [9].

По данным отечественных авторов, зафиксирована тенденция к росту заболеваемости ИМ как в целом по РФ, так и в группе детей 0–14 лет [9, 10]. По нашим данным, в Нижегородской области у детей 0–14 лет наблюдалась аналогичная динамика. При этом детальный анализ всех изучаемых возрастных групп показал, что в Нижегородской области в многолетней динамике заболеваемость среди детей до 6 лет характеризуется умеренно выраженным темпом снижения, при этом у детей до 1 года он наиболее выражен. Начиная с 7 лет, наоборот, динамика развивается в направлении роста, особенно выраженный темп прироста отмечается в группе подростков 15–17 лет. Полученные данные свидетельствуют о наличии и однонаправленном действии на эпидемический процесс общих для каждой из групп (0–6 лет и 7 лет и старше) постоянных факторов. Также обращает на себя внимание выявленная асинхронность динамики заболеваемости детей 0–2 лет и всех остальных возрастных групп. В результате попарного корреляционного анализа выявлена обратная связь средней силы между показателями заболеваемости ИМ детей 0–2 лет и взрослых лиц 18 лет и старше. Данный факт установлен впервые и требует дальнейших исследований причинно-следственного характера.

По данным литературы, эпидемический процесс ИМ характеризуется периодичностью 5–7 лет [10]. Нами показано, что в динамике заболеваемости ИМ в Нижегородской области можно выделить два полных цикла продолжительностью в среднем 3 года. Для их достоверной оценки исследование необходимо продолжить.

Одним из самых противоречивых при изучении эпидемического процесса ИМ остается вопрос сезонности. Анализ данных литературы, посвященных ему, позволил выделить три информационных блока: а) данные официальной статистической отчетности, б) медицинская документация по случаям заболеваний, в) результаты лабораторных исследований. В редких случаях в анализ включаются данные из разных блоков. Как следствие результаты оценки сезонности варьируют от исследования к исследованию. Например, по результатам применения «Моноспот-теста» сезонный пик приходился на февраль и отчасти на август [16]. В другом исследовании сезонность характеризовалась осенне-весенней периодичностью с пиками в апреле и октябре – ноябре [17]. Наконец, в Москве, по результатам параллельного анализа данных официальной статистики и лабораторных исследований, продемонстрировано наличие продолжительного сезонного подъема в холодное время года (октябрь – май) с двумя пиками в октябре/декабре и марте [18].

Анализ годовой динамики заболеваемости ИМ в Нижегородской области среди совокупного населения позволил нам установить наличие осенне-зимне-весенней сезонности с двумя выраженными пиками: осенью (ноябрь – декабрь) и весной (май). Круглогодичная

заболеваемость в структуре годовой динамики занимает основное место как в годы с высоким, так и низким уровнем заболеваемости, что свидетельствует о постоянно и длительно действующих факторах, определяющих закономерности эпидемического процесса. Сезонная компонента имела тенденцию к увеличению в годы с высоким уровнем заболеваемости ИМ. Установлено, что в отдельные годы заболеваемость ИМ могла носить не только спорадический, но, вероятно, и вспышечный характер. По расчетным данным, доля незарегистрированной вспышечной заболеваемости в 2019 г. составила 6,2 %. При оценке повозрастной годовой динамики основной вклад в резкий рост заболеваемости был обусловлен возрастными группами 15–17 лет и 18 лет и старше, а доля незарегистрированной вспышечной заболеваемости среди них составила 32,8 % и 45,4 % соответственно. Обращают на себя внимание обнаруженные особенности типовой годовой динамики в группе лиц 18 лет и старше, которые заключались в весенне-летней сезонности, отсутствии характерного роста в осенние месяцы и в декабре. Выявленные особенности типовой годовой динамики заболеваемости в определенных возрастных группах, а также ее проявления в 2019 г. требуют уточнения и детализации. Мы полагаем, что одним из социально значимых событий, которое могло оказать влияние на течение эпидемического процесса инфекционных заболеваний в регионе, стал чемпионат мира по футболу в 2018 г, который проходил и на территории г. Нижнего Новгорода.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить определенные закономерности и особенности эпидемического процесса ИМ на территории Нижегородской области в современный период.

Выводы

Динамика заболеваемости инфекционным мононуклеозом совокупного населения Нижегородской области в период 2010–2019 гг. характеризовалась стабилизацией эпидемического процесса. При этом в последние два года наблюдается тенденция к эпидемиологическому неблагополучию по заболеваемости ИМ у лиц 15 лет и старше.

Высокая доля детей до 14 лет в повозрастной структуре заболеваемости ИМ по-прежнему характеризует это заболевание как «детскую» инфекцию. По интенсивности эпидемического процесса возрастными группами риска на территории Нижегородской области являются дети 1–2 и 3–6 лет.

В группах детей до 6 лет и старше общая тенденция многолетней динамики заболеваемости ИМ имела разнонаправленный характер. Заболеваемость детей до 6 лет характеризовалась тенденцией к снижению (особенно у детей до 1 года). Многолетняя динамика эпидемического процесса отличалась тенденцией к росту у детей начиная с 7 лет с наибольшей выраженностью у подростков 15–17 лет.

В годовой динамике среди детей 0–17 лет наблюдалась осенне-зимне-весенняя сезонность с двумя пиками в мае и ноябре – декабре. В структуре годовой динамики основное место

принадлежит круглогодичной заболеваемости. Доля сезонной компоненты становилась меньше в годы снижения заболеваемости ИМ.

Среди взрослых заболеваемость ИМ отличалась весенне-летней сезонностью, отсутствием характерного роста в осенние месяцы и нетипично низким уровнем в декабре. В структуре эпидемического процесса ИМ в отдельные годы, характеризующиеся высоким уровнем заболеваемости, выявлялась незарегистрированная вспышечная заболеваемость.

В настоящее время при анализе заболеваемости ИМ на конкретных территориях следует целенаправленно проводить мониторинг в отдельных возрастных группах.

Учитывая полиэтиологичность и разнообразие клинических форм течения ИМ, объективное изучение его эпидемиологических особенностей не может базироваться только на оценке официально регистрируемой заболеваемости. Полученные нами результаты являются отражением манифестного компонента эпидемического процесса ИМ в Нижегородской области и основой для совершенствования эпидемиологического надзора за инфекцией на данной территории.

Информация о вкладе авторов: Уткин О.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Попкова М.И. — сбор и обработка материала, написание текста.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Соблюдения прав пациентов и правил биоэтики не требуется. Исследование является эпидемиологическим

Список литературы (пп. 1–8, 16 см. References)

- Михнева С.А., Мартынов Ю.В., Кухтевич Е.В., Гришина Ю.Ю. Инфекционный мононуклеоз: пространственно-временное проявление эпидемического процесса // *Здоровье населения и среда обитания*. 2018. № 10 (307). С. 50–54.
- Соломай Т.В. Динамика заболеваемости и территориальное распространение инфекционного мононуклеоза // *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019. Т. 63. № 4. С. 186–192.
- Тимченко В.Н., Баннова С.Л., Павлова Н.В., Павлова Е.Б., Каплина Т.А., Федорова А.В. и др. ВЭБ-мононуклеоз на госпитальном этапе: клиническая характеристика и этиотропная терапия у детей различного возраста // *Педиатр*. 2018. Т. 9. № 6. С. 77–82.
- Хакизимана Ж.К., Тимченко В.Н., Шакмаева М.А., Каплина Т.А., Субботина М.Д., Баннова С.Л. и др. ВЭБ-мононуклеоз у детей в современных условиях // *Детские инфекции*. 2020. Т. 19. № 2 (71). С. 23–28.
- Демина О.И., Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Тетова В.Б., Учаева О.Н. Клинические проявления инфекционного мононуклеоза при первичной или реактивированной герпесвирусной инфекции // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020. Т. 65. № 1. С. 37–44.
- Хмилевская С.А., Зайцева И.А. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза у детей // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2010. № 5 (54). С. 45–50.
- Потехина Н.Н., Ковалишена О.В., Пискарев Ю.Г., Никифоров В.А., Ершов В.И. Основы ретроспективного анализа инфекционной заболеваемости: учебное пособие / Под ред. Шкарина В.В., Рахманова Р.С. Нижний Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия, 2009. 160 с.
- Трунова О.А., Романенко Т.А., Старенькова О.В., Сусидко В.В. Некоторые аспекты эпидемического процесса Эпштейна-Барр вирусной инфекции // *Университетская Клиника*. 2017. № 3-1 (24). С. 204–209.
- Соломай Т.В., Филатов Н.Н. Сезонность инфекции, вызванной вирусом Эпштейна — Барр // *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12. № 4. С. 93–100. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-4-93-100>.

References

- Sprunt TP, Evans FA. Mononuclear leukocytosis in reaction to acute infections ("infectious mononucleosis"). *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1920;(31):410–7.
- Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y, Ito YM, Hashimoto S, Fukayama M, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int*. 2006;56(3):112–6. doi: 10.1111/j.1440-1827.2006.01936.x
- Dowd JB, Palermo T, Brite J, McDade TW, Aiello A. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6–19, 2003–2010. *PLoS One*. 2013;8(5):e64921. doi: 10.1371/journal.pone.0064921
- Fourcade G, Germe R, Guerber F, Lupo J, Baccard M, Seigneurin A, et al. Evolution of EBV seroprevalence and primary infection age in a French hospital and a city laboratory network, 2000–2016. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175574. doi: 10.1371/journal.pone.0175574
- Morris MC, Edmunds WJ. The changing epidemiology of infectious mononucleosis? *J Infect*. 2002;45(2):107–9. doi: 10.1053/jinf.2002.1022
- Devkota K, He M, Liu MY, Li Y, Zhang YW. Increasing Epstein-Barr virus infection in Chinese children: A single institutional based retrospective study. *F1000Res*. 2018;7:1211. doi: 10.12688/f1000research.15544.2
- Mazur-Melewska K, Breńska I, Jończyk-Potoczna K, Kemnitz P, Pieczonka-Ruszkowska I, Mania A, et al. Neurologic complications caused by Epstein-Barr virus in pediatric patients. *J Child Neurol*. 2016;31(6):700–8. doi: 10.1177/0883073815613563
- Rostgaard K, Balfour Jr HH, Jarrett R, Erikstrup C, Pedersen O, Ullum H, et al. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226436. doi: 10.1371/journal.pone.0226436
- Mikhneva SA, Martinov YuV, Kukhtevich EV, Grishina YuYu. Infectious mononucleosis: a spatiotemporal manifestation of the epidemic process. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2018;(10(307)):50–54. (In Russian). doi: 10.35627/2219-5238/2018-307-10-50-54
- Solomay TV. Dynamics of morbidity and territorial spread of infectious mononucleosis. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2019;63(4):186–192. (In Russian). doi: 10.18821/0044-197X-2019-63-4-186-92
- Timchenko VN, Bannova SL, Pavlova NV, Pavlova EB, Kaplina TA, Fedorova A.V, et al. VEB-mono-nucleosis in children at the hospital stage in modern conditions. *Pediatr*. 2018;9(6):77–82. (In Russian). doi: 10.17816/PED9677-82
- Hakizimana JK, Timchenko VN, Shakmaeva MA, Kaplina TA, Subbotina MD, Bannova SL, et al. EBV mononucleosis in children in modern conditions. *Detskie Infektsii*. 2020;19(2(71)):23–28. (In Russian). doi: 10.22627/2072-8107-2020-19-2-23-28
- Demina OI, Chebotareva TA, Mazankova LN, Tetova VB, Uchaeva ON. Clinical manifestations of infectious mononucleosis in primary or reactivated herpes virus infection. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*. 2020;65(1):37–44. (In Russian). doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44
- Khmilevskaya SA, Zaytseva IA. Clinical and epidemiologic aspects of infectious mononucleosis in children. *Epidemiologiya i Vaksinoprofilaktika*. 2010;(5(54)):45–50. (In Russian).
- Potekhina NN, Kovalishina OV, Piskarev YG, Nikiforov VA, Ershov VI, Shkarin VV, Rakhmanov RS, eds. *Fundamentals of a Retrospective Analysis of Infectious Morbidity: a Textbook*. Nizhny Novgorod: Nizhegorodskaya Gosudarstvennaya Meditsinskaya Akademiya, Publ.; 2009. (In Russian).
- Visser E, Milne D, Collacott I, McLernon D, Counsell C, Vickers M. The epidemiology of infectious mononucleosis in Northern Scotland: a decreasing incidence and winter peak. *BMC Infect Dis*. 2014;14:151. doi: 10.1186/1471-2334-14-151
- Trunova OA, Romanenko TA, Staren'kova OV, Susidko VV. Some aspects of the epidemic process of Epstein-Barr viral infection. *Universitetskaya Klinika*. 2017;(3-1(24)):204–9. (In Russian).
- Solomay TV, Filatov NN. Seasonality of infection caused by Epstein — Barr virus. *Zhurnal Infekologii*. 2020;12(4):93–100. (In Russian). doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-93-100

Статья получена: 03.03.21

Принята в печать: 14.04.21

Опубликована: 30.04.21

© Талаев В.Ю., Светлова М.В., Заиченко И.Е., Бабайкина О.Н., Воронина Е.В., 2021
УДК 615.371, 57.021

Методы исследования дендритных клеток человека, применимые для оценки действия вакцин

В.Ю. Талаев, М.В. Светлова, И.Е. Заиченко, О.Н. Бабайкина, Е.В. Воронина

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н.Блохиной» Роспотребнадзора,
ул. Малая Ямская, д. 71, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

Резюме: Введение. Вакцины являются одним из наиболее действенных средств профилактики инфекционных заболеваний. Их эффективность и безопасность гарантируется исследованиями свойств вакцин как на этапе их разработки, так и в ходе обязательных доклинических и клинических испытаний каждой новой вакцины. Дополнительную информацию о механизмах действия вакцин на клетки иммунной системы человека можно получить с использованием моделей иммунных реакций *in vitro*. Цель исследования – определить применимость отдельных методов исследования дендритных клеток человека *in vitro* для оценки действия вакцин. Дендритные клетки человека являются наиболее активными антигенпрезентирующими клетками, играющими ключевую роль в запуске первичного иммунного ответа на инфекцию или вакцину. Материалы и методы. Изучали влияние вакцин на созревание дендритных клеток, их фагоцитарную активность и способность стимулировать Т-лимфоциты *in vitro*. Результаты. Апробация методов проводилась с использованием широко применяемых вакцин с известным характером действия на иммунную систему. Показано, что все использованные вакцины индуцировали экспрессию маркеров созревания дендритных клеток. При этом различные вакцины индуцировали разный набор маркеров и степень экспрессии этих молекул. Описаны количественные методы оценки фагоцитоза и стимулирующей активности дендритных клеток. Выводы. Методы оценки фагоцитоза, фенотипического созревания и функциональных свойств дендритных клеток применимы для оценки действия вакцин. По нашему мнению, эти методы могут быть использованы для исследования механизмов действия прототипов вакцин на этапе их разработки и доклинических испытаний в качестве дополнения к традиционным способам оценки иммунного ответа.

Ключевые слова: вакцины, иммунный ответ, дендритные клетки, Т-лимфоциты, цитокины, модели иммунных реакций *in vitro*.

Для цитирования: Талаев В.Ю., Светлова М.В., Заиченко И.Е., Бабайкина О.Н., Воронина Е.В. Методы исследования дендритных клеток человека, применимые для оценки действия вакцин // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4 (337). С. 87–94. doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-87-94>

Информация об авторах:

✉ Талаев Владимир Юрьевич – д.м.н., проф. заведующий лабораторией клеточной иммунологии; e-mail: talaev@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1993-0622>.

Светлова Мария Владимировна – к.б.н., ст. науч. сотр.; e-mail: talaev@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4097-6780>.

Заиченко Ирина Евгеньевна – к.б.н., вед. науч. сотр.; e-mail: talaev@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5063-3111>.

Бабайкина Ольга Николаевна – к.м.н., ст. науч. сотр.; e-mail: talaev@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4527-6134>.

Воронина Елена Викторовна – к.б.н., науч. сотр.; e-mail: talaev@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1801-9693>.

Methods of Studying Human Dendritic Cells Applicable to Assessing Vaccine Efficacy

V.Yu. Talayev, M.V. Svetlova, I.Y. Zaichenko, O.N. Babaykina, E.V. Voronina

Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology,
71 Malaya Yamskaya Street, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

Summary. Introduction: Vaccines are one of the most effective means of preventing infectious diseases. Their effectiveness and safety are guaranteed by studies of vaccine properties, during their development and during the mandatory preclinical and clinical trials of each new vaccine. Additional information on the mechanisms of vaccine action on human immune system cells can be obtained using *in vitro* immune response models. The objective of the study was to determine applicability of certain methods of studying human dendritic cells *in vitro* to assessing the effect of vaccines. Dendritic cells are the most active antigen presenting cells, which play a key role in triggering a primary immune response to an infection or vaccine. Materials and methods: We studied the effect of vaccines on the maturation of dendritic cells, their phagocytic activity and the ability to stimulate T-lymphocytes *in vitro*. Results: To test the methods, we used vaccines with a known pattern of action on the immune system. All the vaccines induced the expression of dendritic cell maturation markers. At the same time, different vaccines induced a different set of markers and the degree of expression of these molecules. Quantitative methods for assessing phagocytosis and stimulating activity of dendritic cells are described. Conclusion: Methods for evaluation of phagocytosis, phenotypic maturation and functional properties of dendritic cells have been shown to be useful for evaluation of vaccine action. In our opinion, these methods, as a complement to traditional methods for evaluating the immune response, can be used to investigate the action of prototype vaccines at the stage of their development and preclinical trials.

Keywords: vaccines, immune response, dendritic cells, T-lymphocytes, cytokines, models of immune responses *in vitro*.

For citation: Talayev VYu, Svetlova MV, Zaichenko IY, Babaykina ON, Voronina EV. Methods of studying human dendritic cells applicable to assessing vaccine efficacy. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2021; (4(337)):87–94. (In Russian). doi: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-337-4-87-94>

Author information:

✉ Vladimir Yu. Talayev, D.M.Sc., Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: talaev@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1993-0622>.

Maria V. Svetlova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: talaev@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4097-6780>.

Irina Y. Zaichenko, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: talaev@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5063-3111>.

Olga N. Babaykina, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: talaev@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4527-6134>.

Elena V. Voronina, Candidate of Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Cellular Immunology, Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology; e-mail: talaev@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1801-9693>.

Введение. Одним из наиболее эффективных и безопасных средств профилактики инфекционных заболеваний человека является вакцинация. Внедрение массовой вакцинации в мировую медицинскую практику привело к искоренению оспы и превращению многих широко распространенных и опасных инфекций в редко встречающиеся заболевания. Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии за время своего существования внес существенный вклад в дело вакцинопрофилактики в нашей стране. В 30-е годы и во время Великой Отечественной войны институт на своей базе создал производственные мощности и внедрил в производство вакцины и сыворотки для профилактики бешенства, дифтерии, брюшного тифа и дизентерии. Знаменательно, что в 1952 году институт получил название «Горьковский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток». Под руководством Ирины Николаевны Блохиной, вступившей в должность директора в 1955 году, институт продолжал совершенствование производства иммунопрофилактических препаратов. В это время были освоены новые технологии культивирования вакцинных штаммов, под руководством Ирины Николаевны были созданы и внедрены в производство и медицинскую практику новые препараты для пассивной иммунопрофилактики стафилококковой инфекции, а также иммуноглобулин для внутривенного введения, который эффективно используется как для лечения иммунодефицитов, так и для профилактики тяжелых гнойно-септических заболеваний [1].

Вакцинопрофилактика, как, впрочем, любое направление медицины, требует постоянного развития. До сих пор существуют широко распространенные и социально значимые инфекции, против которых еще не созданы вакцины. Эволюция микромира ведет к появлению новых штаммов микроорганизмов, несущих существенную угрозу человечеству, таких как коронавирус SARS-CoV2 [2]. Кроме того, генетическая изменчивость инфекционных агентов может создавать пеструю картину географического распространения множества различных штаммов микроорганизмов, характерную, например, для энтеровирусов и ротавирусов [3, 4]. Эти особенности распределения штаммов по территориям планеты затрудняют создание вакцин для глобальной профилактики и требуют разработки вариантов вакцин с наибольшей ожидаемой локальной эффективностью. С другой стороны, успехи современной науки, в первую очередь молекулярной биологии, позволяют существенно усовершенствовать технологию производства вакцин и значительно ускорить разработку принципиально новых иммунобиологических препаратов. Однако вне зависимости от использования традиционных или недавно разработанных технологий производства любая новая вакцина перед внедрением в практику должна пройти длительный, трудоемкий и дорогостоящий цикл доклинических и клинических испытаний для доказательства эффективности и безопасности вакцины. Доклинические испытания включают эксперименты на животных, а также в моделях *in vitro*, причем актуальность оценки иммунных

реакций клеток человека на вакцину *in vitro* существенно возрастает при испытании вакцин против антропонозных инфекций, не имеющих адекватных моделей заболеваний у лабораторных животных. Кроме того, экспериментальные модели иммунных реакций *in vitro* могут быть полезны на стадии разработки для выявления возможных недостатков действия прототипов вакцин на отдельные клетки иммунной системы и поиска наиболее эффективного варианта дизайна разрабатываемой вакцины. В данной статье приведен обзор методов, применимых для оценки действия вакцин и адъювантов на дендритные клетки (ДК) человека *in vitro*. По нашему мнению, эти методы могут быть использованы как на этапе разработки вакцин, так и на этапе доклинических испытаний, поскольку являются полезным дополнением других иммунологических методов.

Миелоидные, или классические, ДК — высокоспециализированные антигенпрезентирующие клетки, специфическая функция которых заключается в сборе разнообразного органического материала, потенциально содержащего антигены инфекционных агентов, его частичное ферментативное разрушение и представление этого материала Т-лимфоцитам, а также стимуляция распознавших антиген Т-лимфоцитов для обеспечения их выживания и функционального созревания [5–8]. Способность к стимуляции Т-лимфоцитов у ДК проявляется существенно сильнее, чем у других антигенпрезентирующих клеток, что дает им уникальную способность эффективно вовлекать в иммунный ответ наивные Т-лимфоциты, т. е. клетки, не контактировавшие ранее с антигеном [9]. Соответственно, ДК критически необходимы для индукции первичного иммунного ответа, в частности для запуска иммунного ответа на вакцину. Жизненный цикл ДК разделен на отдельные фазы. В первой фазе т.н. незрелые ДК (нДК) активно собирают антигенный материал [9–12]. При распознавании характерных микробных молекул (молекулярных паттернов патогенов), а также провоспалительных цитокинов и молекул, сигнализирующих о повреждении клеток, ДК проходят этап функционального созревания. В ходе созревания они экспрессируют собранный антигенный материал на молекулах главного комплекса гистосовместимости, увеличивают экспрессию молекул для стимуляции Т-лимфоцитов [9, 13–19] и мигрируют в лимфоидные органы для контакта с Т-лимфоцитами [20–22]. Наконец, на заключительной фазе жизненного цикла зрелые ДК (зДК) представляют антигены Т-лимфоцитам и стимулируют их созревание в различные типы Т-клеток эффекторов и Т-клеток иммунологической памяти [23–25]. Описанные ниже методы позволяют оценить действие вакцин на различные этапы функционирования ДК человека.

Цель исследования — определить применимость отдельных методов исследования ДК человека *in vitro* для оценки действия вакцин.

Материалы и методы. В работе использовались туберкулезная вакцина (БЦЖ) «Микроген» (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи), рекомбинантная дрожжевая вакцина против гепатита В (ЗАО НПК «Комбиотех»), полисахаридная менингококковая

А+С вакцина (Sanofi Pasteur), вакцина «Гриппол Квадривалент» (НПО «Петровакс»), а также модельный микроорганизм *Bacillus cereus* штамм IP5832.

Получение незрелых ДК. Незрелые ДК получали из моноцитов венозной крови взрослых практически здоровых доноров с помощью культивирования моноцитов с интерлейкином-4 (ИЛ-4) и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ), как это описано ранее [26]. Для этого отбирали пробы венозной крови объемом 18 мл в вакуутайнеры с гепарином натрия и стерильно выделяли моноклеарные клетки периферической крови (МНПК) с помощью центрифугирования над слоем Diacoll 1077 (ООО «ДИА-М»). МНПК дважды отмывали средой DME, подсчитывали и готовили суспензию с концентрацией 4×10^6 клеток/мл в полной питательной среде (ППС) следующего состава: среда RPMI-1640 (Gibco) с 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (РАА) и 292 мг/л L-глутамин (ПанЭко). Суспензию вносили в лунки 24-луночного планшета (Costar) по 1 мл на лунку или в лунки 48-луночного планшета — по 0,5 мл на 1 лунку. Планшеты инкубировали при $+37^\circ\text{C}$ в атмосфере 5 % CO_2 и через 2 часа собирали неприлипшие клетки (лимфоциты), которые использовали для засева смешанных культур (см. ниже), тогда как прилипшие клетки (моноциты) культивировали в ППС с 20 нг/мл ИЛ-4 и 100 нг/мл ГМ-КСФ (SCI-store.ru) для получения ДК. ИЛ-4 и ГМ-КСФ повторно добавляли в культуры в той же концентрации на 3-й день культивирования. На 7-й день полученные из моноцитов незрелые ДК использовали для оценки их взаимодействия с вакцинами или модельными микроорганизмами.

Оценка фагоцитоза. Для отработки способа количественной оценки фагоцитоза использовали модельный микроорганизм *B. cereus*. Для флуоресцентного мечения *B. cereus* собирали из трех идентичных односточных культур, выращенных на скошенном МПА, и готовили суспензию микроорганизмов на забуференном фосфатами физиологическом растворе (PBS). Бактериальные клетки дважды отмывали PBS при 4500 об./мин в течение 5 мин. Затем концентрацию микроорганизмов определяли по стандарту мутности МакФарланда, доводили до 10^8 клеток/мл, смешивали с равным объемом 10 мкМ раствора CFSE (Carboxyfluorescein succinimidyl ester, eBioscience) в PBS и инкубировали в течение 30 мин при $+37^\circ\text{C}$. Затем меченые бациллы трижды отмывали от излишка метки и инактивировали с помощью автоклавирования при 1,2 атм в течение 7 мин. Микроорганизмы осаждали и готовили суспензии бактерий с концентрациями от 10^3 до 10^9 микроорганизмов/мл в забуференном фосфатами физиологическом растворе (PBS).

Незрелые ДК собирали и пересевали в концентрации 10^5 клеток/мл в лунки 96-луночного планшета в свежей ППС. Флуоресцентно меченые микроорганизмы вносили в лунки в конечной концентрации от 10^2 до 10^8 микроорганизмов/мл и инкубировали при $+37^\circ\text{C}$ в атмосфере 5 % CO_2 . Контролем служили лунки с дендритными клетками без микроорганизмов. Через 2 ч клетки собирали, осаждали и каждую пробу

ресуспендировали в 200 мкл PBS с 0,09 % азида натрия. Пробы анализировали на лазерном проточном цитофлуориметре FACSCalibur (BD Biosciences). С помощью программы CellQuest (BD Biosciences) оценивали два параметра: количество флуоресцирующих ДК и геометрическую среднюю интенсивность флуоресценции (GMFI) дендритных клеток, поглотивших бактерии.

Стимуляция дендритных клеток вакцинами. Незрелые ДК инкубировали в ППС при $+37^\circ\text{C}$ в атмосфере 5 % CO_2 в течение 48 ч с вакцинами в концентрациях от 0,025 до 0,2 дозы в мл. Негативным контролем являлись нДК, инкубированные 48 ч в ППС без стимуляторов. Положительным контролем являлись зДК, созревание которых было индуцировано 48-часовой инкубацией в ППС со смесью следующих провоспалительных медиаторов: ИЛ-1 β (конечная концентрация 25 нг/мл), ИЛ-6 (25 нг/мл), фактор некроза опухоли- α (50 нг/мл) и простагландин E2 (1 мкг/мл). После инкубации ДК собирали из культур, подсчитывали и однократно отмывали центрифугированием при 1200 об./мин в течение 10 мин. Для оценки фенотипа ДК ресуспендировали в PBS с 0,09 % азида натрия из расчета 2×10^5 клеток в объеме 50 мкл на одну пробу для проточной цитометрии. Для оценки функциональных свойств ДК ресуспендировали в ППС.

Анализ фенотипа дендритных клеток. Для окрашивания ДК использовали моноклональные антитела к HLA-DR, CD14 («Сорбент»), CD80, CD83, CD86, ICOSL, CCR5, CCR7, CXCR5 (eBioscience). Антитела добавляли в количестве, рекомендованном производителями, к пробам клеток объемом 50 мкл и инкубировали 20 мин при $+4^\circ\text{C}$. Затем клетки проб отмывали и ресуспендировали в PBS с 1 % параформальдегида. Цитометрический анализ выполняли на лазерном проточном цитофлуориметре FACSCalibur, гейтируя ДК в соответствии с профилями прямого и бокового светорассеяния.

Смешанная культура лимфоцитов и дендритных клеток. В качестве клеток, отвечающих на стимуляцию, использовали лимфоциты, которые выделяли как не прилипающие к пластику МНПК (см. выше). Из лимфоцитов готовили суспензию на ППС с концентрацией 10^6 клеток/мл и засевали в лунки 96-луночного планшета по 200 мкл (2×10^5 клеток) на лунку. В качестве клеток, стимулирующих смешанные культуры, использовали аллогенные ДК, инкубированные с вакцинами, а также нДК и зДК. Из собранных проб ДК готовили суспензии с концентрацией 4×10^5 клеток/мл на ППС. Каждую из полученных суспензий ДК вносили в лунки по 10 или 20 мкл. Таким образом, ДК вносились в лунки в количестве 2 или 4 % от числа лимфоцитов. Лунки без ДК использовались в качестве контрольных. Каждый вариант смешанной культуры засеивался в трех повторах. Объем во всех лунках доводился ППС до 220 мкл. Культуры инкубировали трое суток при $+37^\circ\text{C}$ в атмосфере 5 % CO_2 . Затем клетки в лунках осаждали центрифугированием планшетов и отбирали пробы надосадков для определения содержания цитокинов с помощью ИФА. Анализ концентрации интерферона- γ (ИНФ- γ), ИЛ-17A и ИЛ-5 в надосадках из

смешанных культур проводили с помощью набора «ИНФ-гамма-ИФА-Бест» («Вектор-Бест»), набора реактивов «ИФА-ИЛ-17А» («Цитокин») и набора для определения ИЛ-5 («R&D») соответственно. Анализ проводили в соответствии с инструкциями производителей. Результаты выражали в пг/мл.

Все данные представлены как $M \pm m$. Статистический анализ выполнен с помощью парного *t*-теста с поправкой Бонферрони.

Результаты и обсуждение. В нашем организме классические ДК представлены как минимум двумя субпопуляциями и несколькими подгруппами ДК, специфичными для отдельных тканей. У человека основными субпопуляциями ДК являются CD1c⁺ ДК, обладающие относительно универсальными свойствами, и «перекрестно презентующие» CD141⁺ ДК, обладающие повышенной способностью вовлекать цитотоксические CD8⁺ Т-лимфоциты в иммунный ответ на вирусные инфекции [27, 28]. В соответствии с этим для оценки действия вакцин на ДК человека было бы идеально использовать клетки этих субпопуляций, созревшие в естественных условиях организма и выделенные в чистые культуры с помощью магнитной сепарации и клеточного сортирования. Однако большинство ДК рассеяно в тканях различных лимфоидных и нелимфоидных органов, и основной путь их миграции протекает через систему лимфатических сосудов. Получение этих тканей человека для целей исследования травматично и небезопасно для доноров. В то же время в периферической крови — наиболее доступном материале для выделения клеток иммунной системы человека — ДК содержатся в чрезвычайно малом количестве, причем выделение этой минорной группы клеток сопровождается значительными потерями численности. По нашему опыту, из венозной крови взрослого здорового человека с помощью магнитной сепарации удается выделить в среднем $1,50 \pm 0,52$ тыс. классических ДК из 1 мл, из которых $88,75 \pm 1,12$ % являются CD1c⁺ ДК, а $9,47 \pm 1,27$ % составляют группу CD141⁺ ДК. Очевидно, что это количество клеток недостаточно для выполнения экспериментов *in vitro*, направленных на сравнение действия контрольных и нескольких исследуемых объектов (например, прототипов вакцин) на разнообразные фенотипические и функциональные характеристики ДК. В связи с этим для оценки действия вакцин на ДК человека представляется целесообразным использовать традиционный метод генерации ДК из моноцитов периферической крови в условиях *in vitro*, который позволяет получить относительно большое количество ДК из малого количества крови. При необходимости отдельные ключевые результаты, полученные на моноцитарных ДК, можно верифицировать с использованием ДК, созревших в естественных условиях организма.

В данной работе использованы нДК, полученные из моноцитов с помощью культивирования с ИЛ-4 и ГМ-КСФ в течение 7 суток. Используя этот метод, мы получали в среднем $92,3 \pm 11,4$ тысячи нДК из 1 мл периферической крови взрослых здоровых доноров. Полученные нДК обладали характерным фенотипом HLA-DR⁺CD14⁺CD80⁺CD83^{low}. Морфология клеток была также типична для моноцитарных нДК:

крупные округлые клетки с небольшим количеством коротких отростков, умеренной адгезивностью к культуральной поверхности и склонностью к объединению в кластеры.

Важнейшей функцией любых антигенпрезентирующих клеток, включая ДК, является сбор антигенного материала. Реализацию этой функции по отношению к вакцинам можно оценить с помощью введения в частицы вакцины флуоресцентной метки, инкубации меченого вакцинного материала с нДК и последующей количественной оценки накопления метки в ДК. Для мечения штаммов бактерий, которые планируется использовать для получения живых или инактивированных вакцин, можно использовать реагент CFSE. Этот исходно нефлуоресцирующий реагент хорошо проникает внутрь живых бактериальных клеток, приобретает сильные флуоресцентные свойства под действием внутриклеточных эстераз и прочно связывается с цитоплазматическими белками. После мечения бактериальные клетки следует инактивировать для того, чтобы прекратить размножение бактерий, которое с каждым делением будет уменьшать флуоресценцию бактерий. Затем следует подготовить суспензии с различной концентрацией меченых бактериальных клеток и добавить их в культуры нДК. После инкубации дендритные клетки собирают и анализируют на лазерном проточном цитофлуориметре, определяя долю флуоресцирующих клеток (т. е. клеток, поглотивших бактериальный материал) и среднюю геометрическую интенсивности их флуоресценции. Последний параметр зависит от количества флуоресцентного материала, накопленного каждой дендритной клеткой при фагоцитозе. Репрезентативный результат анализа фагоцитоза флуоресцентно меченого модельного микроорганизма (непатогенного комменсала *V. cereus*) дендритными клетками человека представлен на рис. 1. Наложение графиков флуоресценции наглядно демонстрирует рост количества поглотивших бактерии ДК и интенсивности их флуоресценции по мере увеличения концентрации бактерий в культуре, что проявляется в увеличении правого плеча кривой и сдвиге этого плеча вправо. Дозозависимый рост как количества ДК, успешно фагоцитировавших бактерии, так и количества флуоресцентного материала, поглощенного каждой клеткой, наблюдается в интервале концентраций от 10^5 до 10^7 бактерий/мл.

После поглощения антигенов нДК должна запустить процесс созревания, чтобы перейти к следующей фазе своего функционирования — фазе презентации собранных антигенов и стимуляции Т-лимфоцитов. Информативным и чувствительным способом оценки действия вакцин и их компонентов на созревание ДК является исследование набора мембранных молекул, ассоциированных с функцией зрелых ДК. Для отработки этого метода мы инкубировали нДК с различными вакцинами в течение 2 суток, а затем с помощью лазерной проточной цитофлуориметрии оценивали экспрессию следующих молекул: молекулы главного комплекса гистосовместимости HLA-DR, участвующей в презентации антигенов; молекул CD80 и CD86, отвечающих за дополнительную стимуляцию (ко-стимуляцию) Т-лимфоцитов; молекулы

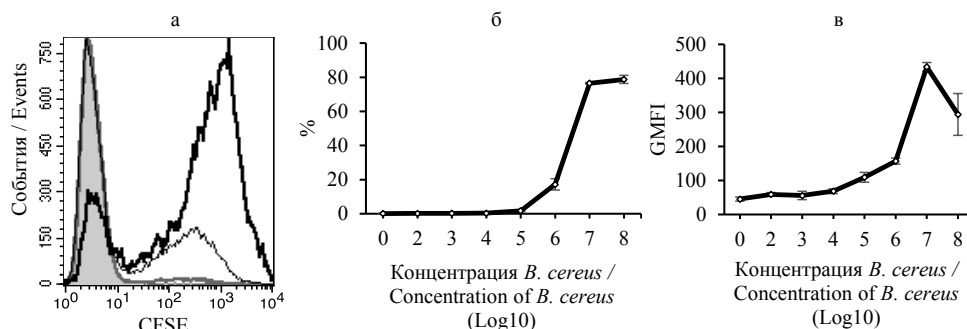


Рис. 1. Оценка фагоцитоза *B. cereus*, меченого CFSE, незрелыми ДК. Репрезентативный результат проточной цитофлуориметрии (а): гистограмма с серым полем — контрольные нДК без микроорганизмов; тонкая черная линия и толстая черная линия — нДК, инкубированные с 10^5 , 10^6 и 10^7 бактерий/мл соответственно. Дозовая зависимость количества ДК (%), поглотивших микроорганизм (б), и интенсивности флуоресценции этих ДК (в) от концентрации микроорганизмов

Fig. 1. Phagocytosis by immature DCs of CFSE-labeled *B. cereus*. A representative result of flow cytometry (a): histogram with a gray field — control nDCs without microorganisms, thin black line, thick gray line, thin black line and thick black line — nDCs incubated with 10^5 , 10^6 , and 10^7 bacteria/ml, respectively. Dose dependence of the amount of DCs (%) that have captured the microorganism (b) and the fluorescence intensity of these DCs (c) on the concentration of the microorganism

CD83, которая также обладает стимулирующими свойствами и является маркером ЗДК; ко-стимулирующей молекулы ICOSL, преимущественно участвующей в индукции гуморального иммунного ответа; хемокиновых рецепторов CXCR5 и CCR7, отвечающих за миграцию клеток в В- и Т-клеточные зоны регионарных лимфатических узлов соответственно, а также хемокинового рецептора CCR5, участвующего в миграции ДК в зону воспаления. Для контроля чистоты ДК оценивали экспрессию моноцитарного маркера CD14, который утрачивается при созревании моноцитов в нДК и не появляется при их дальнейшем созревании в ЗДК.

На первом этапе экспериментов мы определили концентрации вакцин, вызывающие фенотипическое созревание нДК. Оказалось, что различные вакцины индуцируют достоверный прирост экспрессии CD83 и CD86 на ДК при одинаковой концентрации вакцин в культуре — 0,2 дозы/мл, тогда как концентрация 0,05 дозы/мл вызывает незначительные и недостоверные изменения экспрессии этих молекул (рис. 2). В дальнейшем для оценки созревания ДК мы использовали концентрацию вакцин 0,2 дозы/мл.

Затем мы оценили действие на созревание ДК вакцин различных типов: живой вакцины БЦЖ, полисахаридной менингококковой вакцины, вакцины против гепатита В, содержащей адъювант алюминия гидроксид (АлГО), и

вакцины против гриппа «Гриполл квадριвалент», содержащей адъювант полиоксидоний (азоксимера бромид). При оценке экспрессии каждого маркера ДК оценивали 2 параметра: долю клеток, несущих маркер, и среднюю геометрическую интенсивности флуоресценции, которая зависит от среднего количества молекулы-маркера на одной клетке. В качестве негативного контроля были использованы нДК, культивированные без вакцин и стимуляторов созревания. Позитивным контролем созревания служили зрелые ДК, созревание которых было индуцировано смесью провоспалительных цитокинов и простагландина Е2. Пример действия различных типов вакцин на долю ДК, несущих маркеры, приведен на рис. 3, а действия вакцин на средние показатели интенсивности флуоресценции — на рис. 4. Необходимо отметить, что эти примеры приведены не для сравнения использованных вакцин, направленных на профилактику различных инфекций и индуцирующих разные типы иммунного ответа, а лишь для демонстрации различных результатов, которые можно получить с помощью анализа фенотипического созревания ДК.

Все вакцины вызвали определенные признаки созревания ДК, однако набор этих признаков и степень их выраженности существенно различались. Так, вакцина БЦЖ, защитные свойства которой преимущественно обеспечиваются клеточным иммунным ответом

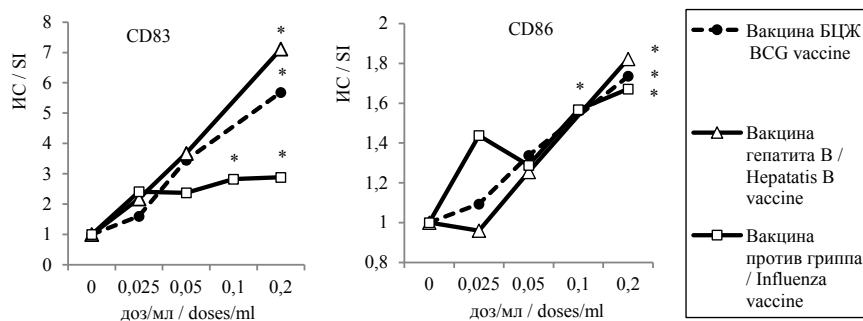


Рис. 2. Дозовая зависимость экспрессии CD83 и CD86 от концентрации вакцин в культурах ДК (доз/мл). Индекс стимуляции (ИС) — отношение доли несущих маркер ДК в культуре с вакциной к соответствующему параметру контрольной культуры нДК без вакцины. Вакцины указаны в легенде.

Fig. 2. Dose dependence of CD83 and CD86 expression on vaccine concentration in cultures of DCs (doses/ml). The stimulation index (SI) is the ratio of the proportion of DCs carrying the marker in the culture with vaccine to the corresponding parameter of the control culture of iDCs without vaccine. Vaccines are listed in the legend. * — significant difference from control iDCs ($p < 0,05$).

[29], продемонстрировала сильное стимулирующее действие на созревание ДК. В культуре ДК эта вакцина увеличивала долю $CD83^+$ и $CD86^+$ клеток (рис. 3а), а также интенсивность флуоресценции окрашенных молекул HLA-DR, CD80 CD83 и CD86 (рис. 4а) до уровней зрелых ДК положительного контроля. Кроме того, БЦЖ индуцировала рост экспрессии хемокинового рецептора CCR7 для миграции ДК в Т-клеточные зоны лимфатических узлов. В то же время БЦЖ подавляла экспрессию ICOSL (рис. 3а), что, по нашему мнению, не является недостатком вакцины, стимулирующей клеточный иммунный ответ. Полисахаридная менингококковая вакцина оказывала слабое действие на созревание ДК. Она увеличивала лишь плотность экспрессии HLA-DR (рис. 4б) и долю клеток, несущих CD83 (рис. 3б). Слабое действие этой вакцины на ДК мы связываем с особенностью полисахаридных антигенов менингококка, стимулирующих гуморальный (преимущественно Т-независимый) ответ. Вакцина против гепатита В, как и другие вакцины, содержащие адъювант гидроксид алюминия, эффективно стимулирует Т-зависимый гуморальный иммунный ответ [30]. В культуре ДК эта вакцина индуцировала выраженные признаки созревания клеток, увеличивая экспрессию молекул HLA-DR, CD83 и CD86, а

также хемокиновых рецепторов CCR7 и CXCR5 (рис. 3в и 4в). Стимулирующее действие этой вакцины на ДК практически полностью обеспечивается входящим в его состав гидроксидом алюминия, поскольку этот адъювант в концентрации, эквивалентной его содержанию в вакцине, индуцирует идентичные изменения фенотипа ДК, за исключением индукции CCR7. Следует отметить, что прирост интенсивности флуоресценции HLA-DR, CD83 и CD86, вызванный вакциной против гепатита В или ее адъювантом, был относительно небольшим, в результате уровень флуоресценции не достигал показателей зрелых ДК положительного контроля. В целом сходные изменения фенотипа ДК индуцировала вакцина против гриппа, также стимулирующая Т-зависимый гуморальный иммунный ответ [31]. Внесение этой вакцины в культуры нДК вызывало умеренное увеличение экспрессии молекул HLA-DR, CD80, CD83, CD86 и ICOSL (рис. 3г и 4г).

Следующим этапом функционирования ДК является презентация собранных антигенов Т-лимфоцитам и стимуляция их функционального созревания. В результате созревания наивные $CD8^+$ Т-лимфоциты, распознавшие антиген на ДК, приобретают цитотоксические свойства, а наивные $CD4^+$ Т-лимфоциты дифференцируются в один из типов зрелых Т-хелперов,

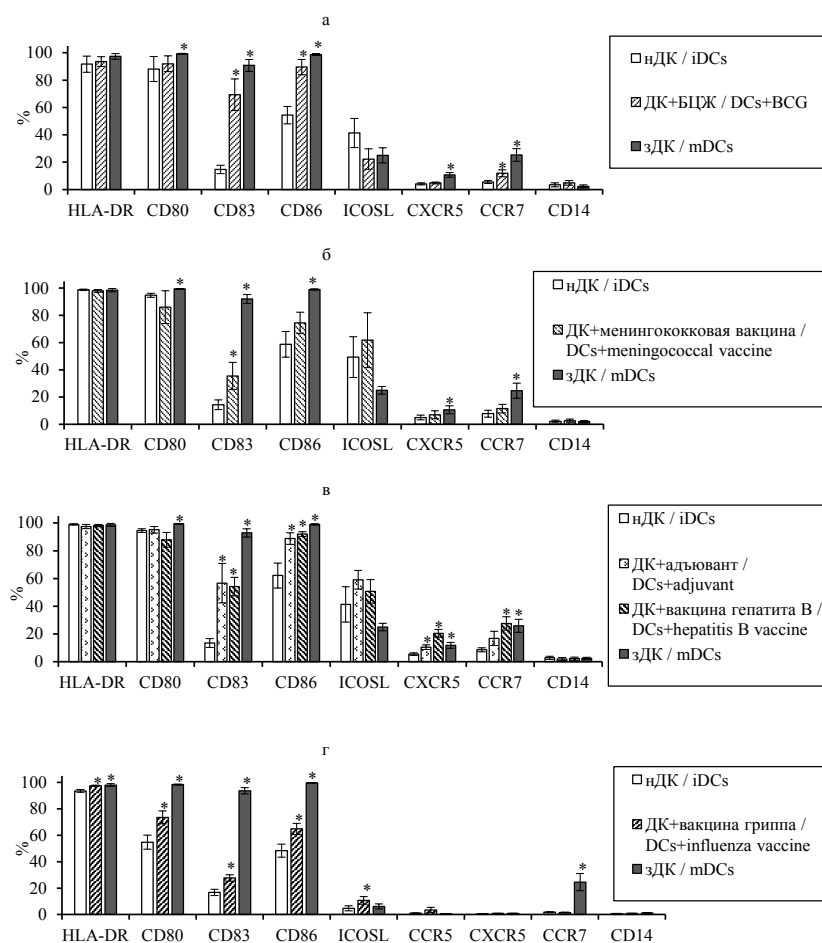


Рис. 3. Действие вакцин на экспрессию мембранных молекул ДК. Концентрация вакцин — 0,2 дозы/мл.

По оси X — названия молекул, оси Y — доля клеток, экспрессирующих молекулу.

Тип культур ДК обозначен в легендах. * — достоверное отличие от нДК (p < 0,05)

Fig. 3. The effect of vaccines on the expression of DC membrane molecules. The concentration of vaccines is 0.2 doses/ml. The X-axis shows the names of the molecules, the Y-axis shows the proportion of cells expressing the molecule. The type of DC cultures is specified in the legends. * — significant difference from iDCs (p < 0.05)

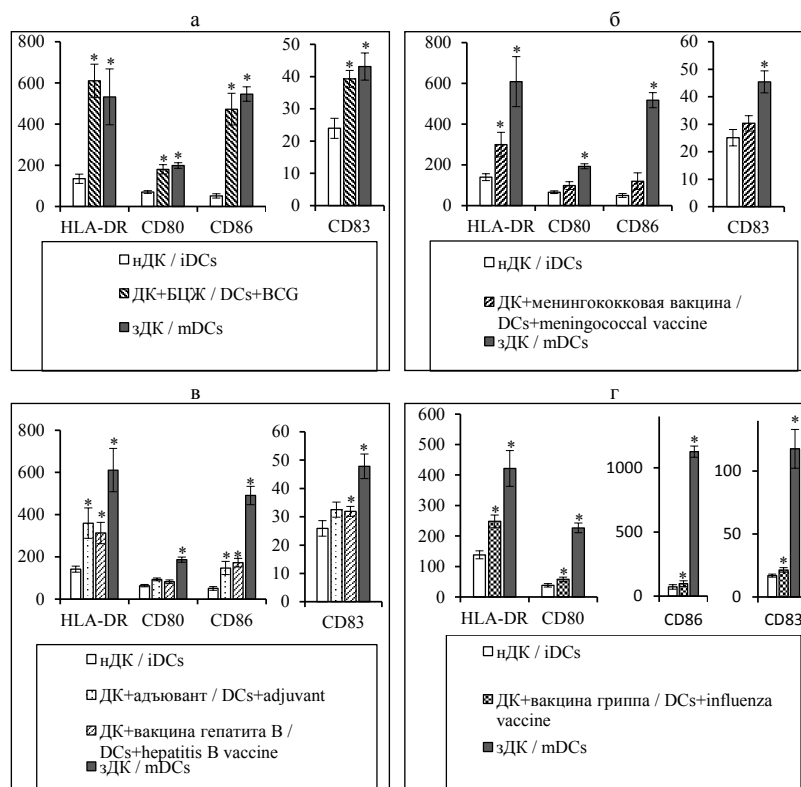


Рис. 4. Действие вакцин на интенсивность флуоресценции окрашенных мембранных молекул ДК. Концентрация вакцин — 0,2 дозы/мл. По оси X — названия молекул, оси Y — интенсивность флуоресценции (GMFI). Тип ДК обозначен в легендах. * — достоверное отличие от нДК ($p < 0,05$).

Fig. 4. The effect of vaccines on the fluorescence intensity of stained membrane molecules of dendritic cells (DCs). The concentration of vaccines is 0.2 doses/ml. The X-axis shows the names of the molecules, the Y-axis shows the fluorescence intensity (GMFI). The DC type is specified in the legends. * — significant difference from iDCs ($p < 0.05$).

отличающихся по набору продуцируемых цитокинов. Для оценки этого процесса мы использовали смешанную культуру, в которой лимфоциты стимулировались с помощью ДК, предварительно инкубированных с вакциной. Результат реакции оценивался по накоплению в культуральной среде цитокинов ИНФ- γ , ИЛ-17А и ИЛ-5. ИНФ- γ является ключевым цитокином Т-хелперов первого типа (Th1) — основных стимуляторов клеточных форм иммунных реакций. ИЛ-5 продуцируется Th2 и принимает участие в индукции гуморального иммунного ответа. ИЛ-17А является ключевым цитокином Th17, участвующих в индукции гнойного воспаления, а также отвечающих за защиту барьерных тканей, в первую очередь

слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. На рис. 5 представлен результат оценки действия вакцины с помощью смешанной культуры на примере БЦЖ. Показано, что предварительная инкубация ДК с вакциной БЦЖ в концентрации 0,2 дозы/мл усиливает их способность индуцировать продукцию ИНФ- γ в смешанной культуре по сравнению с контрольными нДК, не контактировавшими с вакциной. Причем это усиление ИНФ-индуцирующей способности ДК достоверно проявляется даже при малом количестве ДК в смешанной культуре (2 % от числа лимфоцитов). Также вакцина БЦЖ усиливает способность ДК индуцировать продукцию ИЛ-5 лимфоцитами. Однако усиление ИЛ-5-индуцирующей способ-

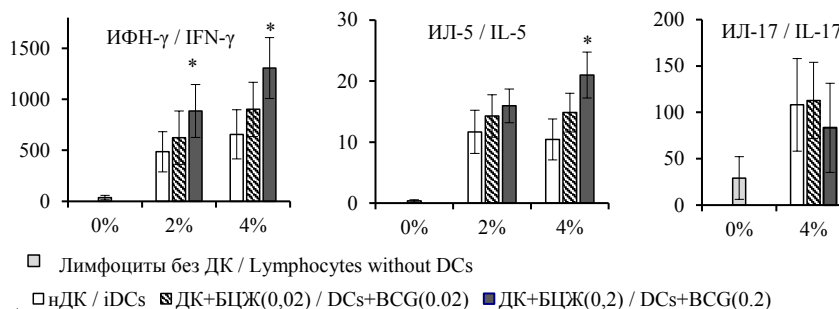


Рис. 5. Продукция цитокинов в смешанных культурах лимфоцитов с нДК или с ДК, предварительно инкубированными с вакциной БЦЖ в концентрации 0,02 дозы/мл (ДК+БЦЖ(0,02)) и 0,2 дозы/мл (ДК+БЦЖ(0,2)). По оси Y — концентрация цитокина в надосадках культур (пг/мл), по оси X — доля ДК в смешанных культурах. Тип ДК обозначен в легенде. * — достоверное отличие от смешанной культуры с нДК ($p < 0,05$).

Fig. 5. Production of cytokines in mixed cultures of lymphocytes with iDCs or DCs, pre-incubated with the BCG vaccine at a concentration of 0.02 doses/ml (DC+BCG(0.02)) and 0.2 doses/ml (DC+BCG(0.2)). Y-axis — cytokine concentration in culture supernatants (pg/ml), X-axis — the proportion of DCs in mixed cultures. The DC type is specified in the legend. * — significant difference from the mixed culture with iDCs ($p < 0.05$).

ности ДК наблюдается лишь при добавлении 4 % ДК в смешанную культуру. Инкубация с вакциной БЦЖ не усиливала способность ДК индуцировать продукцию ИЛ-17 лимфоцитами. Таким образом, БЦЖ усиливает способность ДК стимулировать клетки с Тх1-подобным профилем цитокинопродукции и в меньшей степени влияет на способность ДК стимулировать Тх2, что вполне соответствует ожидаемому эффекту этой вакцины, стимулирующей клеточный иммунитет.

Заключение. Показано, что методы оценки фагоцитоза, фенотипического созревания и функциональных свойств дендритных клеток человека *in vitro* применимы для оценки действия вакцин. Эти методы в качестве дополнения к традиционным способам оценки иммунного ответа могут быть использованы для исследования механизмов действия прототипов вакцин на этапе их разработки и доклинических испытаний.

Информация о вкладе авторов: В.Ю. Талаев — разработка дизайна исследования, написание текста рукописи; М.В. Светлова, И.Е. Заиченко, О.Н. Бабайкина, Е.В. Воронина — выполнение экспериментов, анализ полученных данных.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки за исключением оценки действия вакцины «Гриппол квадριвалент», проведенной при поддержке НПО «Петровакс».

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследования были одобрены решением Локального этического комитета ФБУН ННИИЭМ № 3 от 24.03.2020. Все доноры крови давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы (пп. 2–31 см. References)

- Ефимов Е.И., Григорьева Г.И., Королева В.В., Снегирева М.С. 100 лет большого пути. Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной // Здоровье населения и среда обитания. 2019. Т. 317. № 8. С. 4–10.
- Ефимов Е.И., Григорьева Г.И., Королева В.В., Снегирева М.С. 100 years of long way. Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2019;(8(317)):4–10. (In Russian). doi: 10.35627/2219-5238/2019-317-8-4-10
- Lancet COVID-19 Commissioners, Task Force Chairs, and Commission Secretariat. Lancet COVID-19 Commission Statement on the occasion of the 75th session of the UN General Assembly. *Lancet*. 2020;396(10257):1102–1124. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31927-9
- Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol*. 2005;15(1):29–56. doi: 10.1002/rmv.448
- GBD Diarrhoeal Diseases Collaborators. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):909–948. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30276-1
- Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol*. 1991;9:271–96. doi: 10.1146/annurev.iy.09.040191.001415
- Mellman I, Steinman RM. Dendritic cells: specialized and regulated antigen processing machines. *Cell*. 2001;106(3):255–258. doi: 10.1016/S0092-8674(01)00449-4
- Steinman RM. Decisions about dendritic cells: past, present, and future. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:1–22. doi: 10.1146/annurev-immunol-100311-102839
- Roche PA, Cresswell P. Antigen processing and presentation mechanisms in myeloid cells. *Microbiol Spectr*. 2016;4(3):209–223. doi: 10.1128/microbiolspec.MCHD-0008-2015
- Guermonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, Théry C, Amigorena S. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:621–67. doi: 10.1146/annurev.immunol.20.100301.064828
- Norbury CC. Drinking a lot is good for dendritic cells. *Immunology*. 2006;117(4):443–51. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02335.x
- Jutras I, Desjardins M. Phagocytosis: at the crossroads of innate and adaptive immunity. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2005;21:511–27. doi: 10.1146/annurev.cellbio.20.010403.102755
- Liu Z, Roche PA. Macropinocytosis in phagocytes: regulation of MHC class-II-restricted antigen presentation in dendritic cells. *Front Physiol*. 2015;6:1. doi: 10.3389/fphys.2015.00001
- de Jong JM, Schuurhuis DH, Ioan-Facsinay A, et al. Dendritic cells, but not macrophages or B cells, activate major histocompatibility complex class II-restricted CD4+ T cells upon immune-complex uptake *in vivo*. *Immunology*. 2006;119(4):499–506. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02464.x
- Benvenuti F. The dendritic cell synapse: a life dedicated to T cell activation. *Front Immunol*. 2016;7:70. doi: 10.3389/fimmu.2016.00070
- Inaba K, Inaba M. Antigen recognition and presentation by dendritic cells. *Int J Hematol*. 2005;81(3):181–7. doi: 10.1532/IJH97.04200
- Fiebiger E, Meraner P, Weber E, Fang IF, Stingl G, Ploegh H, et al. Cytokines regulate proteolysis in major histocompatibility complex class II-dependent antigen presentation by dendritic cells. *J Exp Med*. 2001;193(8):881–92. doi: 10.1084/jem.193.8.881
- Watts C. The exogenous pathway for antigen presentation on major histocompatibility complex class II and CD1 molecules. *Nat Immunol*. 2004;5(7):685–92. doi: 10.1038/ni1088
- Foti M, Granucci F, Pelizzola M, Beretta O, Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells in pathogen recognition and induction of immune responses: a functional genomics approach. *J Leukoc Biol*. 2006;79(5):913–6. doi: 10.1189/jlb.1005547
- Dalod M, Chelbi R, Malissen B, Lawrence T. Dendritic cell maturation: functional specialization through signaling specificity and transcriptional programming. *EMBO J*. 2014;33(10):1104–16. doi: 10.1002/emboj.201488027
- Platt AM, Randolph GJ. Dendritic cell migration through the lymphatic vasculature to lymph nodes. *Adv Immunol*. 2013;120:51–68. doi: 10.1016/B978-0-12-417028-5.00002-8
- Angeli V, Randolph GJ. Inflammation, lymphatic function, and dendritic cell migration. *Lymphat Res Biol*. 2006;4(4):217–28. doi: 10.1089/lrb.2006.4406
- de Winde CM, Munday C, Acton SE. Molecular mechanisms of dendritic cell migration in immunity and cancer. *Med Microbiol Immunol*. 2020;209(4):515–529. doi: 10.1007/s00430-020-00680-4
- Sallusto F, Lanzavecchia A. The instructive role of dendritic cells on T-cell responses. *Arthritis Res*. 2002;4(Suppl 3):S127–32. doi: 10.1186/ar567
- Bourque J, Hawiger D. Immunomodulatory bonds of the partnership between dendritic cells and T cells. *Crit Rev Immunol*. 2018;38(5):379–401. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2018026790
- Hilligan KL, Ronchese F. Antigen presentation by dendritic cells and their instruction of CD4+ T helper cell responses. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(6):587–599. doi: 10.1038/s41423-020-0465-0
- Talaye VY, Talaeva MV, Voronina EV, Babaykina ON. Migration of human dendritic cells *in vitro* induced by vaccines stimulating humoral and cellular immunity. *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine*. 2016;8(3):91–99. doi: 10.17691/stm2016.8.3.10
- Merad M, Sathe P, Helft J, Miller J, Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:563–604. doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-074950
- Collin M, Bigley V. Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology*. 2018;154(1):3–20. doi: 10.1111/imm.12888
- Goter-Robinson C, Derrick SC, Yang AL, Jeon BY, Morris SL. Protection against an aerogenic *Mycobacterium tuberculosis* infection in BCG-immunized and DNA-vaccinated mice is associated with early type I cytokine responses. *Vaccine*. 2006;24(17):3522–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.02.005
- Sokolovska A, Hem SL, HogenEsch H. Activation of dendritic cells and induction of CD4(+) T cell differentiation by aluminum-containing adjuvants. *Vaccine*. 2007;25(23):4575–85. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.03.045
- Talaye V, Zaichenko I, Svetlova M, Matveichev A, Babaykina O, Voronina E, et al. Low-dose influenza vaccine Grippol Quadrivalent with adjuvant Polyoxidentonium induces a T helper-2 mediated humoral immune response and increases NK cell activity. *Vaccine*. 2020;38(42):6645–6655. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.053

К 70-летию со дня рождения Евгения Игоревича Ефимова



15 марта 2021 года исполнилось 70 лет Евгению Игоревичу Ефимову, одному из ведущих ученых-эпидемиологов страны, Заслуженному врачу Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору, более 20 лет возглавлявшему Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.

Евгений Игоревич родился 15 марта 1951 года в г. Иваново. После окончания школы поступил в Ивановский государственный медицинский институт, затем стал слушателем военно-медицинского факультета Горьковского медицинского института, по окончании которого в 1974 году в звании лейтенанта был направлен для прохождения службы на Балтийской флот и назначен на должность начальника медицинской службы эскадренного миноносца «Смотрящий». Затем возглавлял отделение особо опасных инфекций санитарно-эпидемиологического отряда военно-морской базы г. Лиепая.

С 1982 по 1985 г. Е.И. Ефимов проходил обучение в адъюнктуре при кафедре общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в Ленинграде, по окончании которой в 1985 году защитил кандидатскую диссертацию на тему «Эпидемиология и профилактика менингококковой инфекции у военнослужащих».

Для дальнейшего прохождения службы Евгений Игоревич был направлен в город Томск на военно-медицинский факультет при Томском медицинском институте, работал старшим преподавателем указанной выше кафедры, где было положено начало его педагогической деятельности. В 1986 году Е.И. Ефимов был командирован в Афганистан, где принимал участие в боевых действиях в составе ограниченного контингента советских войск. Огромным достижением военных медиков в этой войне было возвращение в строй практически 97 % раненых и 98 % больных.

В сентябре 1987 года Евгений Игоревич вернулся в г. Горький, служил в Военно-медицинском институте Федеральной пограничной службы России на должности старшего

преподавателя, а затем, с 1993 по 1999 г., возглавлял кафедру общей и военной эпидемиологии. В 1998 году защитил диссертацию «Закономерности и механизмы развития эпидемического процесса менингококковой инфекции в воинских коллективах» на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

В 1999 году полковник Е.И. Ефимов возглавил Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии после ухода из жизни директора института И.Н. Блохиной, которая руководила институтом в течение 44 лет. В этот сложный период Евгению Игоревичу пришлось решать задачи оптимизации структуры научного учреждения, формирования кадрового потенциала, развития новых актуальных для региона направлений исследований, создания современной приборной и методической базы, обеспечивающей выполнение научных исследований на высоком уровне.

Важным событием для института явилось строительство нового специализированного научно-лабораторного корпуса, введенного в эксплуатацию в 2013 г., оснащенного современным лабораторным оборудованием.

Основными направлениями научной деятельности Е.И. Ефимова являются организация эпидемиологического надзора, профилактических и противоэпидемических мероприятий при инфекционных заболеваниях, донозологическая диагностика и коррекция вторичных иммунодефицитных состояний.

Евгений Игоревич является одним из основателей нового направления в научном обеспечении мониторинга инфекционной заболеваемости — разработки уникального геоинформационного проекта «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа», который широко внедряется в практическую работу органов и организаций Роспотребнадзора и здравоохранения Приволжского федерального округа. С 2020 года в рамках плановой НИР института ведутся разработки ГИС «Электронный эпидемиологический атлас России».

Особое внимание Е.И. Ефимов уделяет совершенствованию мониторинга возбудителей вирусных гепатитов, ОКИ, ИСМП, энтеровирусных инфекций, ВИЧ-инфекции, разработке комплекса препаратов-пробиотиков. С 2020 года под руководством профессора Е.И. Ефимова институт активно включился в борьбу с новыми вызовами и рисками здоровью населения, возглавив организацию диагностических исследований и научных разработок, касающихся новой коронавирусной инфекции.

Евгений Игоревич автор более трехсот пятидесяти научных работ, четырех изобретений. В рамках научной школы профессора Е.И. Ефимова защищены пять кандидатских и три докторских диссертации, в настоящее время выполняются еще две докторских и кандидатская диссертации.

Многолетний плодотворный труд Евгения Игоревича отмечен государственными наградами: почетным званием «Заслуженный врач Российской Федерации», нагрудными знаками «Отличнику здравоохранения» и «Почетный работник Роспотребнадзора», медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, медалью «90 лет Госсанэпидслужбе России», медалью «95 лет Госсанэпидслужбе России», почетными грамотами Минздрава России и Минздравсоцразвития России, Губернатора Нижегородской области и Законодательного собрания Нижегородской области, других органов и организаций, медалями за безупречную службу и юбилейными медалями

Министерства обороны СССР (РФ) и ФСБ России. Е.И. Ефимов — ветеран боевых действий в Республике Афганистан.

Профессор Е.И. Ефимов является почетным членом Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, награжден медалью общества «За практический вклад в укрепление здоровья нации».

Профессора Е.И. Ефимова отличают высочайший профессионализм, эрудиция и новаторство, организаторский талант, целеустремленность, преданность делу, высокая ответственность, открытость научным контактам и сотрудничеству, исключительная доброжелательность, забота о людях. Евгений Игоревич — один из успешных организаторов деятельности по научному обеспечению противоэпидемической защиты населения, который в своей карьере, начав трудовую деятельность военным врачом, прошел все ступени профессионального роста в области эпидемиологии и продолжает служить медицинской науке и в настоящее время.

Результаты научной и научно-практической деятельности Нижегородского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, более 20 лет возглавляемого профессором Е.И. Ефимовым, способствуют решению актуальных задач противоэпидемической защиты от инфекционных болезней населения Приволжского региона и России в целом.

От всей души желаем Евгению Игоревичу доброго здоровья, благополучия, плодотворной работы и новых творческих идей, дальнейших успехов в многогранной деятельности на благо российской науки и здоровья людей.