



Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (РОСПОТРЕБНАДЗОР)



ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии»
Роспотребнадзора

Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области

ФБУЗ – Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области»



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ
И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



РЕГИОНАЛЬНОЕ СОВЕЩАНИЕ

**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО
НАДЗОРА ЗА ПАРАЗИТАРНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЮЖНОМ И
СЕВЕРО-КАВКАЗСКОМ
ФЕДЕРАЛЬНЫХ ОКРУГАХ»**

МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО
НАДЗОРА ЗА ИНФЕКЦИОННЫМИ И
ПАРАЗИТАРНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ЮГЕ РОССИИ.
ЕРМОЛЬЕВСКИЕ ЧТЕНИЯ»**

ГОД НАУКИ И ТЕХНОЛОГИЙ

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора
г. Ростов-на-Дону, пер. Газетный, 109
Тел.: (863) 234-91-83; (863) 232-06-48
Электронная почта: rostovmtp@miltpr.ru;
nauch-org@yandex.ru; oif/mc-miltpr@yandex.ru
Сайт <http://www.miltpr.ru/>

9-10 сентября 2021 г.
г. Ростов-на-Дону

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА**

**ФБУН «РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
МИКРОБИОЛОГИИ И ПАРАЗИТОЛОГИИ» РОСПОТРЕБНАДЗОРА**



**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА
ИНФЕКЦИОННЫМИ И ПАРАЗИТАРНЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА ЮГЕ РОССИИ.
ЕРМОЛЬЕВСКИЕ ЧТЕНИЯ**

**СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ МЕЖРЕГИОНАЛЬНОЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ, ПОСВЯЩЕННОЙ ПАМЯТИ И
ЗАСЛУГАМ ЗИНАИДЫ ВИССАРИОНОВНЫ ЕРМОЛЬЕВОЙ**

9-10 сентября 2021 г.

Ростов-на-Дону
2021

УДК 613/614/616/578/579

ББК 28+52.6+52.7+53.0

Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными заболеваниями на юге России. Ермольевские чтения Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной памяти и заслугам Зинаиды Виссарионовны Ермольевой (Ростов-на-Дону, 9-10 сентября 2021 г.); под редакцией д.м.н. Т.И. Твердохлебовой. – 2021. – 200 с.

ISBN 978-5-98615-507-4

Рецензенты:

Зав. кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор Ю.М. Амбалов;

Профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н. Д.В. Донцов.

Сборник включает публикации участников межрегиональной научно-практической конференции, посвященной памяти и заслугам выдающегося отечественного ученого-микробиолога и эпидемиолога, академика АМН СССР Зинаиды Виссарионовны Ермольевой, регионального совещания «Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за паразитарными заболеваниями в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах», а также IV региональной междисциплинарной научной конференции молодых ученых «Актуальные вопросы инфектологии, паразитологии и экологии».

Публикации посвящены актуальным проблемам микробиологии, эпидемиологии, иммунологии, паразитологии и биотехнологии. В научных работах отражены вопросы заболеваемости инфекционными и паразитарными болезнями, совершенствования эпидемиологического надзора, санитарно-бактериологического и санитарно-паразитологического мониторинга окружающей среды, профилактики инфекционных болезней, современная эпидемиологическая ситуация по ряду заболеваний, в том числе COVID-19 в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах.

В целом, материалы научно-практической конференции объединяют направленность на практическое использование результатов проведенных исследований в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и представляют научный, практический интерес для специалистов органов и учреждений Роспотребнадзора, научно-исследовательских институтов, высших учебных заведений медицинского, биологического и ветеринарного профиля, студентов, аспирантов, врачей, работающих в смежных областях науки и практики.

©ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Твердохлебова Т.И. ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ - МИКРОБИОЛОГ 20-ОГО СТОЛЕТИЯ ЕРМОЛЬЕВА ЗИНАИДА ВИССАРИОНОВНА: ЗАСЛУГИ И ДОСТИЖЕНИЯ.....	8
Алешукина А.В., Денисенко В.В., Маркова К.Г., Алешукина И.С., Гапон М.Н., Алексанина Н.В., Пискунова С.Г., Харахашян Л.Е. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОМ РАССЛЕДОВАНИИ ВЕРОЯТНОСТИ ВСПЫШКИ ЭШЕРИХИОЗА У ДЕТЕЙ.....	19
Алешукина И.С, Нагорный С.А., Киосова Ю.В. РАЗРАБОТКА СОВРЕМЕННЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ (ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ MALDI- TOFMS, ПЦР В ДИАГНОСТИКЕ ГЕЛЬМИНТОЗОВ).....	25
Бородина О.В., Водопьянов С.О., Водопьянов А.С. БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ГЕНА ХОЛОДОВОГО ШОКА CSH1 UVIBRIO CHOLERAЕ	30
Гапон М.Н., Твердохлебова Т.И., Тагиров З.Т., Логинов И.А. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ ИСМП В РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ.....	33
Головченко Н. В., Теличева В. О., Ермакова Л. А., Нагорный С.А., Черникова М.П. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТОКСОКАРОЗА	43
Грушко И.П., Романова Е.Б., Твердохлебова Т.И., Гапон М.Н., Агафонова В.В., Хоменко И.Ю. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НАРЛАПРЕВИРА В КОМБИНАЦИИ С ПЕГИЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ-АЛЬФА И РИБАВИРИНОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С 1В ГЕНОТИПА	52
Гусев Е.А., Озеров А.А., Новиков М.С., Лучинин Д.Н., Прилепская Д.Р. Молчанова Е.В. ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ IN VITRO В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ЗАПАДНОГО НИЛА	58
Денисенко В.В., Алешукина А.В. МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID-19 В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2021 ГОДУ	61

Димидова Л.Л., Твердохлебова Т.И., Черникова М.П., Хуторянина И.В., Болатчиев К.Х. СЛУЧАИ РЕГИСТРАЦИИ ЭХИНОКОККОЗА В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....	65
Ермакова Л.А., Суладзе А.Г., Долгова Н.Н., Думбадзе О.С., Твердохлебова Т.И. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.....	69
Журавлёв П.В. ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ВОДОПОЛЬЗОВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ.....	81
Калюжина М.А., Твердохлебова Т.И., Ковалёв Е.В., Карпущенко Г.В., Думбадзе О.С., Литовко А.Р. СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ COVID-19 НА ПРИМЕРЕ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	88
Калюжин А.С. ПРИМЕНЕНИЕ ГЕОИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ ДЛЯ ОЦЕНКИ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ В ВОДНЫХ ЭКОСИСТЕМАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	92
Коврижко М.В., Агафонова В.В., Яговкин Э.А. РОЛЬ З.В. ЕРМОЛЬЕВОЙ В РАЗВИТИИ НАУКИ БИОТЕХНОЛОГИИ. ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ВАКЦИН В ФБУН РОСТОВНИИ МИКРОБИОЛОГИИ И ПАРАЗИТОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА	101
Костенич О.Б., Ермакова Л.А., Думбадзе О.С., Головченко Н.В., Теличева В.О., Андреева А.О. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «АЛЬБЕНДАЗОЛА», КАК РЕЗЕРВНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПИСТОРХОЗА	109
Когти Б. К., Лебидко И. Г. БЛОХИ ГРЫЗУНОВ В ЗАКАВКАЗСКОМ ВЫСОКОГОРНОМ ОЧАГЕ ЧУМЫ	117
Левченко Д.А., Горох А.М., Евтеев А.В., Кругликов В.Д., Непомнящая Н.Б. ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ ХОЛЕРНЫХ ВИБРИОНОВ O1 СЕРОГРУППЫ, ИЗОЛИРОВАННЫХ ИЗ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В ХОДЕ МОНИТОРИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В 2020 ГОДУ	120

Маркова К.Г., Голошва Е.В., Алешукина А.В. АНАЛИЗ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ РОТОГЛОТОК МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ЛПО ГОРОДА РОСТОВА-НА- ДОНУ, КАК ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ВРЕДНОСТИ.....	123
Мартюшева И.Б., Алешукина И.С., Алешукина А.В. УСИЛЕНИЕ ПАТОГЕННЫХ СВОЙСТВ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА <i>STAPHYLOCOCCUS</i> В АССОЦИАЦИЯХ С <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> В БИОПЛЕНКАХ	129
Матузкова А.Н., Алешукина А.В., Полищук И.С., Твердохлебова Т.И., Суладзе А.Г. РОЛЬ МИКРОБИОТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	133
Морозова М.А., Бугаев Л.А. РИСКИ ВОДНЫХ САПРОНОЗОВ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ АЭРОМОНАДАМИ В ВОДОЕМАХ ЮЖНОГО РЕГИОНА.....	138
Панасюк Н.В., Пичурин Н.Л., Добровольский О.П., Баташев В.В. ЭПИЗОТОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ, СОПУТСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ИНФРАСТРУКТУРЫ АЭРОПОРТА ПЛАТОВ.....	145
Полищук И.С., Алешукина И.С., Маркова К.Г., Алешукина А.В. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ РАСШИФРОВКА ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ И УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В ЛЕГКИХ У ЛЮДЕЙ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ ПРОБАМИ НА COVID-19.....	149
Яговкин Э.А., Решетов А.А., Колпакова Е.П., Коврижко М.В., Ванжа В.С., Троценко А.А. ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЪЮГАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ РАЗРАБОТКЕ РОТАВИРУСНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ	154
Рындич А.А., Твердохлебова Т.И., Матузкова А.Н., Суладзе А.Г. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В ЮЖНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА.....	158
Рындич А.А., Твердохлебова Т.И., Матузкова А.Н., Суладзе А.Г., Бондарева Я.Е. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА ЮГЕ РОССИИ	163

Седова Д.А., Алешукина И.С. МОНИТОРИНГ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ В НИЖНЕМ ТЕЧЕНИИ РЕКИ ДОН.....	168
Тазаян А.Н., Тамбиев Т.С., Дементьева А.В. МОНИТОРИНГ ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ РЫБ НА ТЕРРИТОРИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	171
Твердохлебова Т.И., Алешукина А.В., Корниенко И.В., Суладзе А.Г., Рындич А.А., Думбадзе О.С., Агафонова В.В., Алексанина Н.В., Колпаков Д.С., Матузкова А.Н., Маркова К.Г., Иванова С.Н., Полищук И.С., Алешукина И.С. ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ФБУН «РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МИКРОБИОЛОГИИ И ПАРАЗИТОЛОГИИ» РОСПОТРЕБНАДЗОРА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19	175
Троценко А.А, Коврижко М.В., Решетов А.А., Ванжа В.С., Твердохлебова Т.И. НОВАЯ ПОЛИВАЛЕНТНАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ ЛЕПТОСПИРОЗА ЧЕЛОВЕКА	181
Хуторянина И.В., Твердохлебова Т.И., Димидова Л.Л., Думбадзе О.С. ПРОБЛЕМА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОДЫ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВОДОЕМОВ ПАРАЗИТАРНЫМИ АГЕНТАМИ	186
Ковалев Е.В., Твердохлебова Т.И., Ерганова Е.Г., Ненадская С.А., Носков А.К., Чемисова О.С., Рындич А.А., Матузкова А.Н., Колпаков Д.С., Алешукина А.В., Суладзе А.Г., Бондарева Я.Е., Литовко А.Р. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ НА ТЕРРИТОРИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	191
Бугаева Т. К. ЗИНАИДА ВИССАРИОНОВНА ЕРМОЛЬЕВА – НЕПУБЛИЧНЫЕ ГРАНИ ТАЛАНТА	196
ПАМЯТИ ЭДУАРДА АЛЕКСАНДРОВИЧА ЯГОВКИНА.....	199

ВЫДАЮЩИЙСЯ УЧЕНЫЙ - МИКРОБИОЛОГ 20-ОГО СТОЛЕТИЯ ЕРМОЛЬЕВА ЗИНАИДА ВИССАРИОНОВНА: ЗАСЛУГИ И ДОСТИЖЕНИЯ

Твердохлебова Т. И.



В феврале 2021 исполнилось 100 лет с начала научной деятельности в Ростовском Бактериологическом институте (ныне ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора) выдающегося советского ученого-микробиолога, эпидемиолога, академика АМН СССР, создателя отечественного антибиотика пенициллина и других антибактериальных средств, инициатора многочисленных передовых исследований-Зинаиды Виссарионовны Ермольевой, которая внесла огромный и неоценимый вклад в развитие отечественной медицинской микробиологии, бактериохимии и биотехнологии, в подготовку кадров отечественных бактериологов.

Жизнь Зинаиды Виссарионовны пришлась на очень бурную эпоху в истории нашей страны и, несмотря на все сложности, ей удалось сделать удивительно много. Такого объема работы хватило бы с лихвой на несколько научных биографий.

Её имя всегда было связано с новыми и порой революционными открытиями.

Зинаида Виссарионовна прожила на донской земле более 27 лет. Родилась Зинаида Виссарионовна 2 октября 1898 года на хуторе Фролов-области Войска Донского (нынешний город Фролово Волгоградской области).

Длительное время точная дата ее рождения оставалась неясной. В одних источниках упоминается 24 октября, в других-27 октября. Работа сотрудников нашего института в Ростовском областном архиве позволила установить дату рождения Зинаиды Виссарионовны в ее заявлении при поступлении в институт, где в графе дата рождения было указано-2 октября.

Её отцом был зажиточный войсковой казачий старшина, подьесаул Виссарион Васильевич Ермольев. И на протяжении всей жизни Зинаида Виссарионовна называла себя донской казачкой. Семья Ермольевых была многочисленная, у Зинаиды было 4 брата и сестра. Через 9 лет после ее рождения отец умер и забота о детях полностью легла на плечи матери, Александры Гавриловны.

На хуторе, где жила семья, не было учебных заведений и Зинаида Виссарионовна со своей старшей сестрой Анной вынуждены были переехать в Новочеркасск (в те времена столица области Войска Донского), чтобы учиться в Мариинской женской гимназии.

После успешного окончания гимназии с золотой медалью в 1916 году Зинаида твердо решила стать врачом. И это решение, как и вся ее жизнь, было основано на стремлении помогать людям. По ее воспоминаниям, на выбор профессии повлияла история смерти ее любимого композитора Петра Ильича Чайковского, который, как известно, умер от холеры. Эта история поразила юную Зинаиду до глубины души. И она решила, что непременно станет врачом и получит лекарственное средство от этой опасной болезни.

Военное положение в стране на тот момент ставило свои ограничения и на медицинский факультет университета принимали только юношей. Однако, в 1915 году в Ростов-на-Дону из Варшавы эвакуировался Женский медицинский институт в составе Варшавского университета. Зинаида вместе с матерью написали прошение ректору и атаману войска Донского о зачислении. В итоге ей удалось поступить в данное образовательное учреждение.

В институте студентка Ермольева отлично училась, с большим интересом слушала лекции выдающихся ученых Варшавского университета: В.А. Барыкина, А.А. Колосова, И.Ф. Пожарийского, А.О. Карницкого, Н.В. Парийского и др.

Будущего академика с самого начала интересовала не просто медицина и инфекционные болезни, ее привлекала природа взаимодействия патогенов с организмом человека и биохимия микроорганизмов – неизвестная, малоизученная и от того еще более привлекательная.

С первых лет учебы Зинаида проявила выдающиеся черты своего характера: целеустремленность, твердость характера, высокая работоспособность, дисциплинированность и жажда знаний. Особенно ее увлекала экспериментальная исследовательская работа. Из воспоминаний Зинаиды Виссарионовны: «Еще будучи студенткой я вставала ни свет ни заря и пробиралась через форточку в лабораторию. Все еще закрыто, а мне хотелось лишней часок-другой посвятить опытам».

Начиная со второго курса, Зинаида выполняла научную работу под руководством профессора В.А. Барыкина, занимающегося изучением холерных и холероподобных вибрионов. (В.А. Барыкин работал с 1916 по 1921 годы директором Ростовского бактериологического института).

В 1921 году Ермольева З.В. была среди первых 295 ростовских выпускников с правом врачебной практики по всей территории РСФСР. В нашем распоряжении имеется архивный документ-свидетельство от бывшей студентки медицинского факультета Донского государственного университета о том, что она прослушала 10 семестров медицинского факультета, все практические занятия, установленные факультетом испытания в объеме полного курса медицинских наук по 31-му предмету и на основании изложенного удостоена медицинским факультетом 10 января 1921 года звания лекаря и согласно Постановлению Народного Комиссариата по просвещению от 1 февраля 1919 года имеет право врачебной практики по всей территории РСФСР.

После окончания Донского государственного университета и получения диплома с отличием в начале февраля 1921 г. выпускница университета Ермольева З.В. была направлена в конце февраля указанного года в соответствии с отношением Наркомата здравоохранения РСФСР (тогда направление называлось именно так – отношение) в Ростовский Бактериологический институт на должность врача санитарно-эпидемиологического отдела. Впоследствии она возглавила и до 1925 года руководила отделением холеры в данном учреждении, где в течение 5 лет занималась изучением биологических свойств возбудителя холеры, вопросами патогенеза, диагностики, клиники, профилактики, а также санитарной микробиологии данного заболевания.

В 1922 году в Ростове-на-Дону вспыхнула эпидемия холеры. Изучая пути заражения, Зинаида обнаружила в водопроводной воде вибрионы, которые, по ее мнению, могли служить возбудителем холеры. В доказательство этому она решилась провести опасный эксперимент – испытать предположение на себе (то есть провести опыт самозаражения). Первым ее шагом была нейтрализация желудочного сока с помощью раствора соды для того, чтобы исключить местное обеззараживание воды в полости желудка. В своей будущей монографии «Холера», З.В. Ермольева напишет: «Ермольевой было принято натошак 1 ½ (полтора) млрд микробных тел холероподобного вибриона. Через 18 часов наступило расстройство кишечника, а через 30 часов присоединились и другие явления. В посевах faeces-вибрионы, агглютинирующиеся с холерной сывороткой в разведении 1:6000, и одновременно неагглютинирующиеся штаммы».

Этот опыт привел к развитию тяжелого заболевания и едва не завершился смертью Зинаиды Виссарионовны, но выжив и продолжив исследования, она выдала блестящий результат. Мало кто решится на такой подвиг! Но именно он позволил впервые описать клиническую картину классической холеры. В протоколе одного из

экспериментов Зинаида Виссарионовна записала: «Опыт, который едва не кончился трагически, доказал, что некоторые холероподобные вибрионы, находясь в кишечнике человека, могут превращаться в истинные холерные вибрионы, вызывающие заболевание».

Это было научное открытие. Впервые в истории микробиологии З.В. Ермольева выделила из кишечника больного с диареей холероподобный светящийся вибрион, который вошел в номенклатуру бактерий как *V. Phosphorescens E.* Светящиеся холероподобные вибрионы стали носить имя нашей отечественной исследовательницы Ермольевой З.В. Таким образом, молодым ученым-микробиологом Ермольевой З.В. в годы работы Ростовском Бактериологическом институте была доказана возможность реверсии патогенных свойств измененных штаммов холерных вибрионов.

Проведенные исследования З.В. Ермольевой в период эпидемии холеры показали, что источником заражения этим опасным заболеванием населения Донской столицы стала грязная вода рек Дон и Темерник, используемая в целях водоснабжения города. Они способствовали разработке диагностики холеры и установлению устойчивости к хлору холероподобных бактерий. Полученные результаты и нелегкий труд послужили основанием подготовки санитарных норм по хлорированию воды, которые применяются до настоящего времени.

Результаты исследований З.В. Ермольевой, проведенных в этот период ее научной деятельности, являются золотым фондом изучения холеры не только у нас в стране но и за рубежом. Именно этот период деятельности З.В. Ермольевой отражен в трилогии Вениамина Каверина «Открытая книга» и в пьесе Александра Липовского «На пороге тайны», где Зинаида Виссарионовна была прототипами главных героинь Власенковой и Световой соответственно.

В 1923 году в журнале «Юго-Восточный вестник здравоохранения» публикуется первая статья Ермольевой под названием «К биологии холерного вибриона по материалу эпидемии за 1922 год в г. Ростове-на-Дону», а значительно позже, в 1942 году, многогранный опыт работы по этой проблеме был представлен в монографии «Холера».

В годы работы З.В. Ермольевой в Ростовском Бактериологическом институте зарождались новые направления в науке-биохимия микроорганизмов, или бактериохимия, и биотехнология.

Одновременно с работой в Ростовском Бактериологическом институте Зинаида Виссарионовна с октября 1921 года работает ассистентом на кафедре микробиологии Донского университета. Большим достижением Ростовского Бактериологического института, кафедр микробиологии, эпидемиологии Донского университета и практических учреждений Дона явилась ликвидация в 1922-1926 гг. крупнейших в стране эпидемий холеры и брюшного тифа.

Работая в Ростовском Бактериологическом институте и на кафедре микробиологии Донского университета Ермольева З.В. ежегодно принимала участие с докладами в работе съезда бактериологов и эпидемиологов. В нашем распоряжении имеются архивные материалы-заявления Зинаиды Виссарионовны в приемную ректора медицинского факультета Донского университета с просьбой разрешить командировку без содержания в г. Петроград (1924 г.) и в г. Москву (в 1925 г.) на съезд бактериологов и эпидемиологов для участия в нем с двумя докладами:

1. *V. Phosphorescens* при клинической картине холеры и связь их с другими вибрионами (1925 г.).

2. Желчная среда как фактор, способствующий биохимической и биологической изменчивости вибрионов (1925 г.).

Конечно же такого талантливого ученого не могли не заметить на Всесоюзных съездах и в 1925 году на должность руководителя отдела биохимии микробов Ермольеву З.В. по рекомендации профессора Барыкина В.А. пригласили в Москву в Институт биохимии им. А.Н. Баха Наркомздрава СССР, который в 1934 году вошел в состав Всесоюзного института экспериментальной медицины (ВИЭМ). Это была первая, профильная советская лаборатория по изучению микробной биохимии, основательницей и вдохновительницей которой стала Зинаида Виссарионовна. Скромный багаж ученого состоял из единственного чемодана с коллекцией из 500 лабораторных культур возбудителей холеры. В Москву также был переведен и научный руководитель Зинаиды Виссарионовны профессор Донского университета Владимир Александрович Барыкин, которого, в свою очередь, назначили научным руководителем Центрального института эпидемиологии и микробиологии Наркомздрава СССР.

В этот период Зинаида Виссарионовна обратила особое научное внимание на исследования ферментов и токсинов микроорганизмов-в то время малоизученные процессы жизнедеятельности микробов. В Советском союзе это явление изучали немногие исследователи. Обмену ценным опытом способствовали ее поездки в другие страны, в том числе во Францию и Германию. В связи с этим она все свободное время уделяла изучению иностранных языков: немецкому, французскому, английскому. В 1928 году З.В. Ермольева побывала во всемирно известном бактериологическом институте им. Луи Пастера в Париже. Особенно плодотворной оказалась совместная работа Зинаиды Виссарионовны с ее немецкими коллегами. Этот опыт принес свои плоды. Казалось бы, недавняя выпускница, но уже ценный ученый с колоссальными знаниями смогла представить первые публикации в немецких научных журналах, специализирующихся на вопросах микробиологии, эпидемиологии и биохимии. Одна за другой идут в печать ее научные статьи.

Значительную часть своей научной работы Зинаида Виссарионовна посвятила выделению и изучению веществ, оказывающих антибактериальное действие. В 30-е годы 20-ого столетия З.В. Ермольева активно занималась исследованиями свойств и

технологий выделения лизоцима. На этом научном пути она взяла за основу обнаруженное в 1909 году ученым Павлом Лащенковым вещество лизоцим. Ученый нашел его в курином яйце и обнаружил, что оно может приостанавливать рост и размножение микробов. Позже лизоцим нашли в слюне, слезах и др. биологических жидкостях человека. Много лет биологи пытались выяснить природу защиты организма от бактерий, и открытие лизоцима могло приоткрыть завесу тайны над этой биологической загадкой. Определив химическую природу вещества, исследовательница смогла обнаружить лизоцим в различных сельскохозяйственных культурах-хрене, редьке и т.д. Это открытие объяснило эффективность различных народных средств от многих болезней. Технология выделения лизоцима принадлежит З.В. Ермольевой, которая первой смогла концентрировать его, чтобы успешно использовать на практике в медицине в качестве антисептика. Фермент лизоцима начали использовать в пищевой промышленности в качестве консерванта. Значительно позже, в 1970 году, вместе со своими учениками Зинаида Виссарионовна смогла получить кристаллический лизоцим, который стали активно использовать в офтальмологии, хирургии, педиатрии и др. областях.

Получение препарата лизоцима и разработка методов его практического применения стало наиболее важным результатом исследования среди целого ряда интереснейших работ Ермольевой в 30-е годы.

К концу 30-х годов З.В. Ермольева была главным действующим специалистом в нашей стране по борьбе с холерой. Биография исследователя из-за этого была полна многочисленными опасными командировками. В 1939 году в Афганистане началась эпидемия холеры, и Ермольева З.В. с группой врачей была командирована в Среднюю Азию, чтобы предупредить распространение заболевания на территориях СССР. Здесь впервые был применен созданный ею холерный бактериофаг. Работая в Ташкентском институте вакцин и сывороток, Ермольева З.В. доработала свое новшество, получив комплексный препарат (так называемый бактериофаговый коктейль) для лечения одновременно четырех заболеваний - холеры, сальмонеллеза, брюшного тифа и дифтерии. За эту разработку в 1939 году Ермольевой З.В. было присвоено звание профессора (а степень доктора медицинских наук была присуждена ей в 1935 г.).

Здесь Зинаида Виссарионовна разработала экспресс-метод диагностики холеры, позволяющей подтвердить диагноз в течение 5-6 часов. Благодаря деятельности Ермольевой и ее коллег на территории Советского Союза тогда не возникло ни одного случая холеры.

Полученный Зинаидой Виссарионовной холерный бактериофаг широко использовался санитарно-эпидемиологической службой при проведении противохолерных мероприятий в осажденном Сталинграде, куда холера была занесена немецкой армией и угрожала нашим войскам распространением по путям эвакуации.

«З.В. Ермольева-ученый, известный не только своими трудами, но и врачевным подвигом в Сталинграде» - отметил писатель В.А. Каверин.

В Сталинград З.В. Ермольева была направлена в 1942 году - в тяжелейший для нашей страны период Великой Отечественной войны 1941-1945 годов. Была проведена сложная операция по переброске советских ученых в прифронтовую полосу из-за того, что обходными путями раздать местным жителям необходимое профилактическое средство было невозможно. Из воспоминаний Т.К. Бугаевой, родственницы Зинаиды Виссарионовны, известно, что группа ученых во главе с Зинаидой Виссарионовной была доставлена в г. Сталинград с использованием парашютов. Единственная надежда сталинградцев заключалась в налаживании производства холерного бактериофага в самом городе (в подвале разрушенного немцами здания). Несмотря на все опасности войны, Зинаида Виссарионовна Ермольева вместе со своими коллегами организовала массовую профилактику острых кишечных инфекций среди населения. Когда производство холерного бактериофага в городе было налажено, средство начали принимать по 50 тысяч человек в день. Также в городе было проведено хлорирование колодцев с водой и организованы массовые прививки. Благодаря оперативной работе врачей-микробиологов и эпидемиологов удалось избежать массовой эпидемии холеры в Сталинграде к концу августа 1942 года. За разработку новых эффективных методов диагностики холеры и организацию противоэпидемических и профилактических мероприятий профессор Ермольева З.В. получила Орден Ленина и совместно с коллегой из Всесоюзного института экспериментальной медицины Лидией Якобсон в 1943 году - Сталинскую премию 1-ой степени, которую они пожертвовали на строительство истребителя Ла-5, названного в ее честь - «Зинаида Ермольева». В наградном материале было написано: «... за участие в организации и проведении большой профилактической работы на фронтах Великой Отечественной войны, за разработку новых методов лабораторной диагностики и фагопрофилактики холеры...»

Имя Зинаиды Виссарионовны Ермольевой неразрывно связано с созданием первого отечественного препарата-пенициллина, становлением науки об антибиотиках, с их производством и применением в нашей стране. Ермольева еще в юности (в 30-е годы) начала заниматься исследованием свойств плесени. И хотя опыты были успешными, медицинские чиновники настояли на их прекращении, назвав это мракобесием. Во время второй мировой войны западные ученые наладили широкое производство пенициллина, но продавать технологию СССР не торопились. Профессору Ермольевой З.В., возглавлявшей тогда Всесоюзный институт экспериментальной медицины, порекомендовали продолжить ее работы с плесенью.

Находясь в Сталинграде и наблюдая за ранеными бойцами Красной Армии, Зинаида Ермольева обратила внимание на то, что большая часть из них умирала не от самих ран, а от заражения крови и связанных с этим осложнений. Тогда же ее лаборатория приступила к исследованиям, посвященным решению данной проблемы.

Ермольева начала заниматься изучением свойств плесени, опираясь на открытия британского микробиолога Александра Флеминга. В 1929 году он выявил принципиально новое для медицины вещество-пенициллин. Этот антибиотик, продуцируемый плесневыми грибами, стал настоящей революцией в фармакологии начала 20-го века. Однако Флеминг так и не смог сделать свое открытие массово-доступным, так как штамм-продуцент ценного вещества был крайне нестабилен. Пенициллин мог стать основой универсального лекарства от болезней, вызываемых стрептококками и стафилококками. Зинаида Виссарионовна вместе с коллегами приносила в лабораторию плесень с деревьев и газонов и выращивала ее в лабораторных условиях. 93-й по счету образец (плесень со стены бомбоубежища) показал необходимую активность. Так, уже в 1942 году появился первый отечественный препарат пенициллина «Крустозин», который спас многих раненых от смерти и инвалидности. Зинаида Виссарионовна писала: «Первый советский пенициллин-«Крустозин», который мы получили в нашей лаборатории, творил чудеса. Он значительно задерживал рост микробов, вызывающих заражение крови, воспаления легких и газовую гангрену». Важным было то, что для его синтеза использовалось только отечественное сырье. Величайшей заслугой Ермольевой З.В. является то, что она не только первой в нашей стране получила пенициллин, но и активно участвовала в организации, налаживании промышленного производства и внедрении в медицинскую практику этого первого отечественного антибиотика. И сделала она это в годы Великой Отечественной войны-труднейший период нашей истории. Первое испытание пенициллина проводилось хирургами в нескольких клиниках Москвы под руководством проф. И.Г. Руфанова, но, в основном, в Яузской больнице, где размещался эвакогоспиталь.

Уже в 1943 году его запустили в массовое производство. Использование лекарства в армии резко снизило смертность, связанную с гнойно-септической инфекцией. По мнению маршала Рокоссовского К.К., победа СССР в Великой Отечественной войне была одержана благодаря возвращению в строй 17 млн. раненых бойцов Красной Армии. А излечение раненых стало возможным только благодаря разработанному Ермольевой З.В. пенициллину.

В 1944 году в Москву приехала делегация западных ученых во главе с профессором Оксфордского университета Говардом Флори, которому удалось добиться аналогичного успеха. Они привезли штамм своего пенициллина для сравнения эффективности английского препарата, созданного Флори, с советским. Лечение проводили в двух группах раненых с сепсисом, находившихся в одинаково тяжелом состоянии. И хотя отечественный пенициллин – «Крустозин» был менее очищен и его применяли в меньших дозах, эффект лечения был не хуже, чем при применении английского препарата (разработанного в 1929 году Флемингом). Флори назвал Ермольеву З.В. «Госпожа-пенициллин». Впоследствии с его легкой руки это прозвище закрепилось за ней в научных кругах. А через год, в 1945 году, Говард

Флори, Эрнст Чей и Александр Флеминг получили за открытие пенициллина Нобелевскую премию.

При непосредственном участии З.В. Ермольевой в конце 1944 года на базе фабрики эндокринных препаратов в Москве был открыт экспериментальный цех, который начал выпуск жидкого концентрированного пенициллина. Так, в тяжелые годы Великой Отечественной войны начал свой славный путь отечественный пенициллин, созданный Зинаидой Виссарионовной.

Многогранный опыт работы по этой проблеме был обобщен ею в известной монографии «Пенициллин» (1946 год). В дальнейшем З.В. Ермольева продолжала работать над созданием других антибактериальных средств. Среди них-левомицетин, экмолин, эконовоциллин, бициллин, стрептомицин, тетрациклин; комбинированные препараты антибиотиков (дипасфен, эрициклин и др.).

В послевоенные годы Зинаида Виссарионовна Ермольева стала представлять Советский Союз во Всемирной организации здравоохранения. Она отлично знала языки, а количество ее заслуг перед отечественной медициной было выдающимся. Она была гордостью отечественной науки и с достоинством представляла научное сообщество нашей страны за рубежом на множестве международных конгрессов.

В 1945–1947 гг. Ермольева З.В. была директором Института биологической профилактики инфекций. В 1947 году на базе института был создан Всесоюзный научно-исследовательский институт пенициллина (позднее — Всесоюзный научно-исследовательский институт антибиотиков), в котором она заведовала отделом экспериментальной терапии. В 50-60-е годы Зинаида Виссарионовна возобновила свою публицистическую деятельность, прерванную войной. С 1952 года и до конца жизни З.В. Ермольева возглавляла кафедру микробиологии и лабораторию новых антибиотиков Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей - ЦОЛИУВ (ныне Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования), а кафедра и сегодня носит имя З.В. Ермольевой. Также она основала и была бессменным редактором журнала «Антибиотики», заместителем главного редактора медицинского реферативного журнала, членом редколлегии международного «Журнала антибиотиков», издаваемого в Токио, председателем Комитета по антибиотикам, а затем Всесоюзной проблемной комиссии по антибиотикам, членом Чехословацкого научного общества им. Пуркинье, членом президиума Общества СССР-Канада и др.

З.В. Ермольева была замечательным педагогом и, помимо собственных трудов, помогла воплотить безграничное множество трудов своих учеников. Возглавляя кафедру микробиологии ЦОЛИУВ она щедро делилась своим опытом и знаниями с врачами, проходившими обучение в институте. Огромный вклад внесен ею в дело подготовки научных кадров. Зинаида Виссарионовна создала крупную школу отечественной микробиологии и школу медицинской бактериохимии. Под ее руководством подготовлено и защищено около 180 диссертаций, в т.ч. 34-докторские.

З.В. Ермольева опубликовала 535 научных работ, в т.ч. 6 монографий.

В 1956 году ученый возглавила Комитет ВОЗ по антибиотикам. На этом посту Зинаида Ермольева оставалась до конца жизни.

В 60-е годы прошлого века Зинаида Виссарионовна разработала способ получения препарата интерферона – средства для профилактики гриппа и других вирусных инфекций, которое широко применяется и в настоящее время для профилактики COVID-19.

В этот период она стала известной на всю страну благодаря Вениамину Каверину. Советский писатель использовал биографию Зинаиды Виссарионовны в качестве прототипа истории жизни главной героини своего романа «Открытая книга» Татьяны Власенковой. Он издавался по частям в литературных журналах в 1948-1956 гг. Каверин знал З.В. Ермольеву лично с 1928 года. Их познакомил двоюродный брат писателя – Лев Зильбер, который был исследователем в области вирусологии и онкологии. Ученый на протяжении долгого времени был коллегой, а впоследствии – мужем Зинаиды Виссарионовны. Во время сталинских репрессий Зильбер оказался в лагере. На одном из свиданий с Зинаидой Виссарионовной он тайно передал ей рукопись своей научной работы, которую исследователь продолжил прямо в ГУЛАГе. Этот эпизод, как и многие другие, демонстрирует огромную смелость и преданность Ермольевой З.В. своему призванию.

И все это только об одном человеке-академике Зинаиде Виссарионовне Ермольевой, вклад которой в развитие отечественной науки, в разработку, производство и выпуск иммунобиологических препаратов, так необходимых и важных для страны в определенные периоды ее существования, в подготовку научных кадров и врачей- бактериологов невозможно переоценить.

Страна высоко оценило ее заслуги. Академик Ермольева З.В. была признана заслуженным деятелем науки РСФСР, лауреатом Сталинской премии СССР, кавалером двух орденов Ленина, ордена Трудового Красного Знамени, ордена Знак почета и др. наград.

Зинаида Виссарионовна продолжала работать и оставалась преданным исследователем до конца своей жизни. Она умерла 2 декабря 1974 года, оставив потомкам грандиозное научное наследие. И это наследие-результат неустанного и кропотливого труда, редкого и яркого таланта, невероятной целеустремленности и дальновидности, твердости и несгибаемости характера, высочайшей ответственности и организованности. А еще-незаурядности личности З.В. Ермольевой, свет обаяния которой продолжает озарять путь ее ученикам и последователям.

В нашем институте биотехнологические разработки, у истоков которых стояла З.В. Ермольева, продолжают осуществляться. В этом отношении мы можем считать себя отчасти учениками и последователями великого ученого Донской земли. За весь период существования института (с 1909 года) выпускались более 20 наименований иммунобиологических препаратов, среди которых: вакцинные препараты

(дизентерийная, туляремиальная, антирабическая, холерная, БЦЖ, гоновакцина, и др.), анатоксины (дифтерийный, столбнячный, стафилококковый), сыворотки (противодифтерийная, противоскарлатинозная, противохолерная), бактериофаги (брюшнотифозный, дизентерийный, холерный). Выпускались препараты крови (противокоревой и противостафилококковый гаммаглобулины, альбумин, протеин, гистаглобулин). За разработку двух препаратов (живая туляремиальная вакцина-Б.Я. Эльберт, Н.А. Гайский; лактоглобулины для лечения и профилактики острых кишечных инфекций и дисбактериозов у детей-В.И. Ермолов, С.В. Соболева и др.) институт дважды был удостоен Государственной премии РСФСР в области науки и техники. Разработаны в институте и выпускаются в настоящее время в промышленном масштабе 2 вакцины: лептоспирозная концентрированная инактивированная и гемофильная тип «b» конъюгированная на основе инновационных разработок с использованием современных мембранных и конъюгационных технологий, позволяющих модифицировать В-зависимые антигены (полисахариды, пептиды) в Т-зависимые.

В благодарность за заслуги и огромный вклад в развитие науки микробиологии, в память о работе в г. Ростове-на-Дону в Ростовском Бактериологическом институте (1921-1925 гг.) на здании ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора к 100-летию со дня основания института в 2009 году была установлена мемориальная доска З.В. Ермольевой.

В 1994 г. З.В. Ермольевой в г. Фролов Волгоградской области на улице, названной в её честь, была установлена памятная доска с надписью: «Улица названа именем лауреата Государственной премии СССР академика Ермольевой Зинаиды Виссарионовны. Под ее руководством в 1942 г. был разработан способ получения отечественного пенициллина». В 2019 году на базе Волгоградского государственного университета создан центр развития детей – Дом научной коллаборации имени З.В. Ермольевой.

В середине сентября 2021 года на территории Ростовского государственного медицинского университета-альма-матер Зинаиды Виссарионовны-состоится торжественное мероприятие по закладке камня в основание будущего памятника российскому ученому. Установка памятника - это дань памяти великому ученому, страстному и мужественному исследователю, совершившему важнейшие медицинские открытия во имя сохранения здоровья и жизни наших соотечественников. Это благодарность и дань глубочайшей признательности последующих поколений ученых - микробиологов, эпидемиологов за ее заслуги и достижения. Памятник послужит мотивацией студентам-медикам для отличной учебы, развития науки, самосовершенствования и самоотверженного служения своему народу.

Жизнь Зинаиды Виссарионовны Ермольевой, ее научно-профессиональный и жизненный, научно-трудовой путь – это подвиг, это пример безграничного и

самоотверженного служения любимой науке, своему народу и родной Отчизне, пример верности долгу и преданности призванию!

Слова В.А. Каверина, обращенные к Зинаиде Виссарионовне в открытом письме, блестяще охарактеризовали ее особый вклад в науку: «...Я не буду заниматься отвлеченными размышлениями о сходстве между литературой и наукой. И все же одну черту необходимо отметить, потому что она глубоко характерна для Вас. И наука, и литература-это творчество, в основе которого лежит неустанный кропотливый труд-труд, поглощающий все силы ума и сердца. Но среди ученых и среди людей искусства есть люди, которые работают, как бы прислушиваясь к какой-то затаенной радостной ноте, подобно тому, как музыкант, настраивая свой инструмент, прислушивается к камертону. Вы относитесь к этим счастливым ... Во всем, что Вы делаете, о чем думаете, звучит эта, то далекая, то еле слышная, но отчетливая чистая нота. Вот почему Вы сделали в науке так много!»

УДК 576.851.48-615.281

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКОГО МЕТОДА В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОМ РАССЛЕДОВАНИИ ВЕРОЯТНОСТИ ВСПЫШКИ ЭШЕРИХИОЗА У ДЕТЕЙ

Алешукина А.В.¹, Денисенко В.В.¹, Маркова К.Г.¹, Алешукина И.С.¹,
Гапон М.Н.¹, Алексанина Н.В.¹, Пискунова С.Г.², Харахашян Л.Е.²

¹ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

²ГБУ РО «Областная детская клиническая больница», г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Инфекция считается внутрибольничной, если она впервые проявляется через 48 часов или более после нахождения в больнице, при условии отсутствия клинических проявлений этих инфекций в момент поступления и исключения вероятности инкубационного периода. На английском языке такие инфекции называются *nosocomial infections*, от др.-греч. νοσοκομείον – госпиталь (от νόσος – болезнь, κομῆω – забочусь (определение ВОЗ)). В США, по оценкам Центров контроля и профилактики заболеваний, около 1,7 миллиона случаев внутрибольничных инфекций, вызванных всеми типами микроорганизмов, приводят или сопутствуют 99 000 смертям ежегодно. В Европе, по результатам проведенных госпитальных исследований, смертность от внутрибольничных инфекций составляет 25 000 случаев в год, из них две трети вызваны грамотрицательными микроорганизмами. Внутрибольничными агентами могут вызываться тяжёлые пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, крови, кишечные инфекции и других

органов. Для ВБИ характерны свои особенности эпидемиологии, отличающие её от классических инфекций. К ним относятся: своеобразие механизмов и факторов передачи, особенности течения эпидемиологического и инфекционного процессов, важная роль медицинского персонала ЛПУ в возникновении, поддержании и распространении очагов ВБИ [1,2].

Источниками в большинстве случаев служат: медицинский персонал; носители скрытых форм инфекции; больные с острой, стёртой или хронической формой инфекционных заболеваний, включая раневую инфекцию. Посетители стационаров очень редко бывают источниками ВБИ. Госпитальный штамм – это микроорганизм, изменившийся в результате циркуляции в отделении по своим генетическим свойствам, в результате мутаций или переноса генов (плазмид) обретший некоторые несвойственные «дикому» штамму характерные черты, позволяющие ему выживать в условиях стационара. Основные черты госпитальных штаммов - это устойчивость к одному или нескольким антибиотикам широкого спектра действия, устойчивость в условиях внешней среды, снижение чувствительности к антисептикам. Госпитальные штаммы очень разнообразны, в каждой больнице или отделении возможно появление своего характерного штамма со свойственным только ему набором биологических свойств [3].

Цель. Изучить возможность применения масс-спектрометрического анализа в эпидемиологическом расследовании вероятной вспышки эшерихиоза у детей.

Материалы и методы. Исследовали материал от 12 пациентов (фекалии, моча) из отделения реанимации и интенсивной терапии Ростовской областной детской больницы с гемолитико-уремическим синдромом. Произвели посев на дифференциально-диагностические среды отечественного производства: среда Эндо, среда Плоскирева, висмут-сульфит агар, желточно-солевой агар, 5% кровяной агар. Посев мочи проводили на накопительные среды и среду Уроселект 4. Изоляты идентифицировали масс-спектрометрически. Серовары определяли реакцией агглютинации с набором реагентов «Сыворотки диагностические эшерихиозные ОК-поливалентные для реакции агглютинации ОКА, ОКБ, ОКС, ОКД, ОКЕ» и моновалентными эшерихиозными сыворотками (ФКП «Армавирская биофабрика») [4].

Для идентификации видов бактерий методом MALDI-TOF MS использовали настольный масс-спектрометр Microflex с базой данных MALDI Biotyper (Bruker Daltonics Germany). Подготовку к исследованию чистых культур штаммов и проведение анализа осуществляли по инструкции к прибору. Уровень идентификации бактерий трактовали по критериям, указанным в инструкции: 2.300-3.000 высокая вероятность идентификации вида; 2.000-2.299 надежная идентификация рода, вероятная идентификация вида; 1,700-1.999 вероятная идентификация рода; 0.00-1.699 ненадежная идентификация. Профили микроорганизмов получали с использованием Microflex LT MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics) с программным обеспечением FlexControl (BrukerDaltonics). Визуализацию проводили с помощью программного обеспечения Flex analysis3.3 (BrukerDaltonics). При изучении зон

спектров штаммов эшерихий использовался пакет программной среды R - MALDIquant. Антибиотикочувствительность проверяли у культур эшерихий, относящихся к энтеропатогенным серовариантам, диско-диффузионным методом с использованием набора стандартных коммерческих дисков (НИЦФ С-Петербург).

Результаты и обсуждение.

В материалах от 8 больных была обнаружена *Escherichia coli*, масс-спектрометрически подтвержденная с высокой и надежной долей вероятности (Score Value свыше 2.000). Вероятные возбудители ОКИ помимо эшерихий в исследуемых образцах представлены в таблице 1.

Таблица 1. Микроорганизмы, выделенные и идентифицированные из биологического материала у больных ГУС

№№ п/п	Номера больных детей	Биологический материал		
		фекалии		моча
1.	больной №2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *	-	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2.	больной №4	<i>A.baumannii</i> , <i>S.salivarius</i>	<i>Escherichia coli</i>	-
3.	больной №5	<i>E.faecium</i>	<i>Escherichia coli</i> **	<i>S epidermidis</i>
4.	больной №6	-	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
5.	больной № 7	<i>E.faecium</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>E.faecium</i>
6.	больной №8	сопутствующих нет	<i>Escherichia coli</i>	-
7.	больной №9	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Corynebacterium amycolatum</i> <i>S.hominis</i>
8.	больной №10 А	<i>K.pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>C.albicans</i>
9.	больной №10 Б	<i>K.pneumoniae</i> <i>E.faecalis</i> , <i>S.haemolyticus</i> , <i>M.morganii</i> ,	<i>Escherichia coli</i>	<i>C.albicans</i>
10.	больной №12	<i>E.faecalis</i>	<i>Escherichia coli</i>	

*здесь и далее микроорганизмы обнаружены в биоматериалах в количестве более 10⁶ Кое/г

**здесь и далее отмечены *Escherichia coli*, которые по серотипированию отнесены к патогенным эшерихиям

В реакции агглютинации были изучены 70 культур эшерихий. Положительный результат в реакции агглютинации был получен:

- с сывороткой ОКА для культур от больного №3 и №10 А и №10 Б на ++++;
- с сывороткой ОКД - №3 и №10 на +++ и ++ (соответственно).
- ОКЕ - №3 на ++.
- ОКВ и ОКС дали отрицательный результат со всеми культурами.

В таблице 2 приведены данные сероварьирования эшерихий моновалентными сыворотками.

Таблица 2. Сероварьирование эшерихий, выделенных от пациентов с ГУС

№№ п/п	Рабочий номер пациента	Моновалентные сыворотки (сероварианты)						
		O86	O15	O157	O111	O26	O18	O142
1.	№3	++++	++	-	++	++	-	-
2.	№10 А	-	++++	-	-	-	-	-
3.	№10 Б	-	++++	-	-	-	-	-

Таким образом, выделенные эшерихии были отнесены к энтеропатогенным кишечным палочкам (№3 - O86) и энтеротоксигенным кишечным палочкам (№10 А и №10 Б - O15). Проведенные исследования дали основание предположить внебольничное происхождение возбудителей ОКИ. В случае пациентов 10 А и 10 Б передача возбудителя была внутрисемейной (пациенты – родные брат и сестра).

Полученные масс-спектры энтеропатогенных эшерихий от больного №3, №10а и № 10б были объединены в дендрограмму и обработаны с использованием пакета программной среды R - MALDIquant. Полученные данные представлены на рисунке 1.

Обработанные с использованием когнитивных технологий масс-спектрометрические области пиков энтеропатогенных и энтеротоксигенных эшерихий показали совпадения данных масса/заряд в 39% областей пиков, при этом с высокими показателями m/z определены 23 % из этих областей пиков (таблица 3).

Таблица 3. Значения масса/заряд совпадающих областей пиков масс-спектрограмм энтеропатогенных эшерихий

Значения масса/заряд	2099	2177	2272	2687	2832*	3125	3121
	3165	3677	4183	4364*	4531	4777	4869
	5097	5382*	6256*	6316	7160	7275	7872
	9065*	9226	9535	9554	9740*		

*здесь и далее выделены наиболее частые совпадения областей пиков

Невысокие показатели совпадения областей пиков для сопоставляемых масс-спектрометрических областей пиков эшерихий свидетельствуют только о видовом совпадении анализируемых изолятов и подтверждают отсутствие общего происхождения культур.

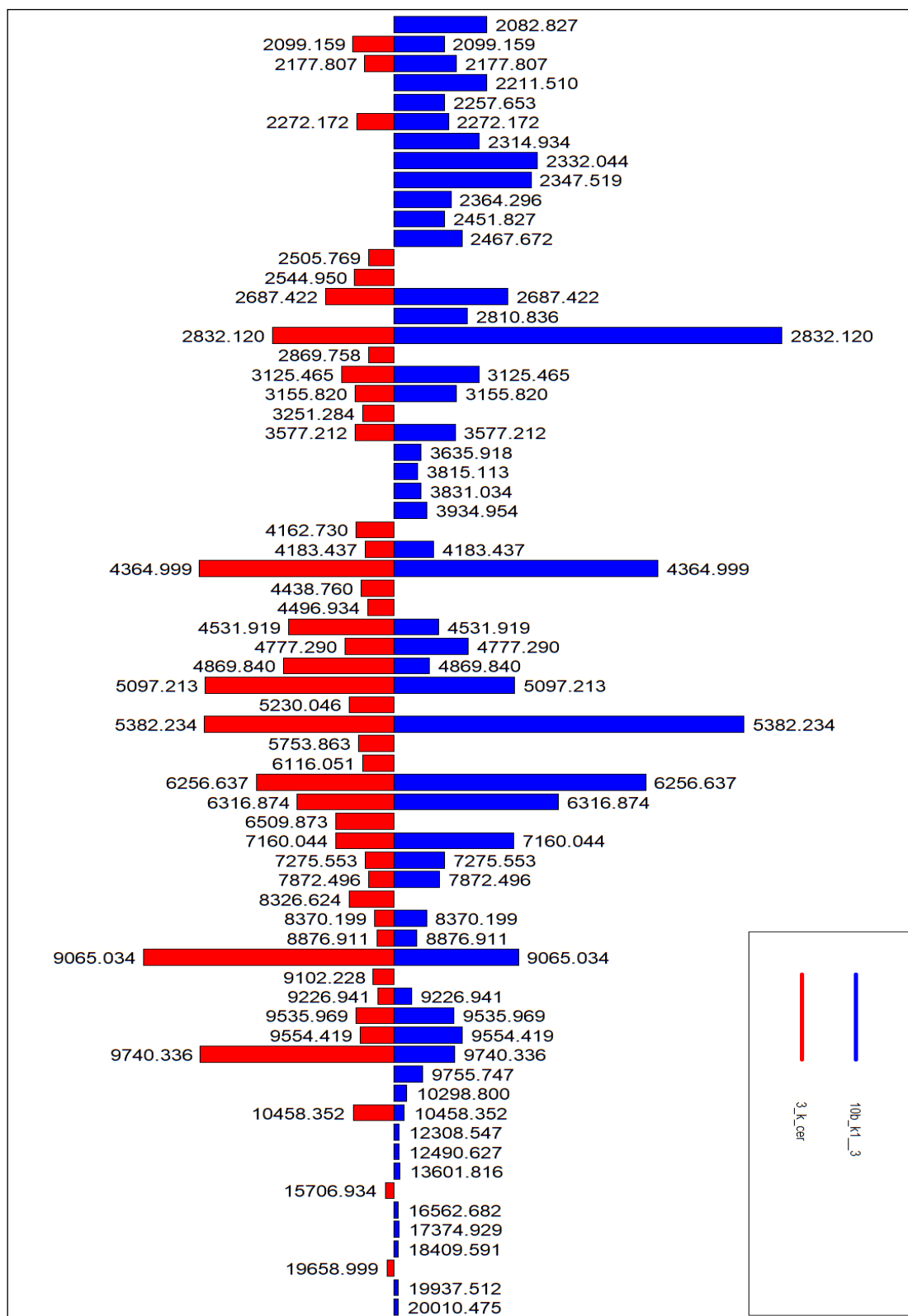


Рисунок 1. Совпадение областей пиков масса/заряд эшерихий большого №10Б (015) и большого №3 (086)

Далее были построены дендрограммы (рисунок 2).

Все масс-спектры тестируемых эшерихий имеют общность, определяющую принадлежность к виду и различаются в разной степени по происхождению. При этом масс-спектры №10 имеют общность между собой и отличие от масс-спектров №3.

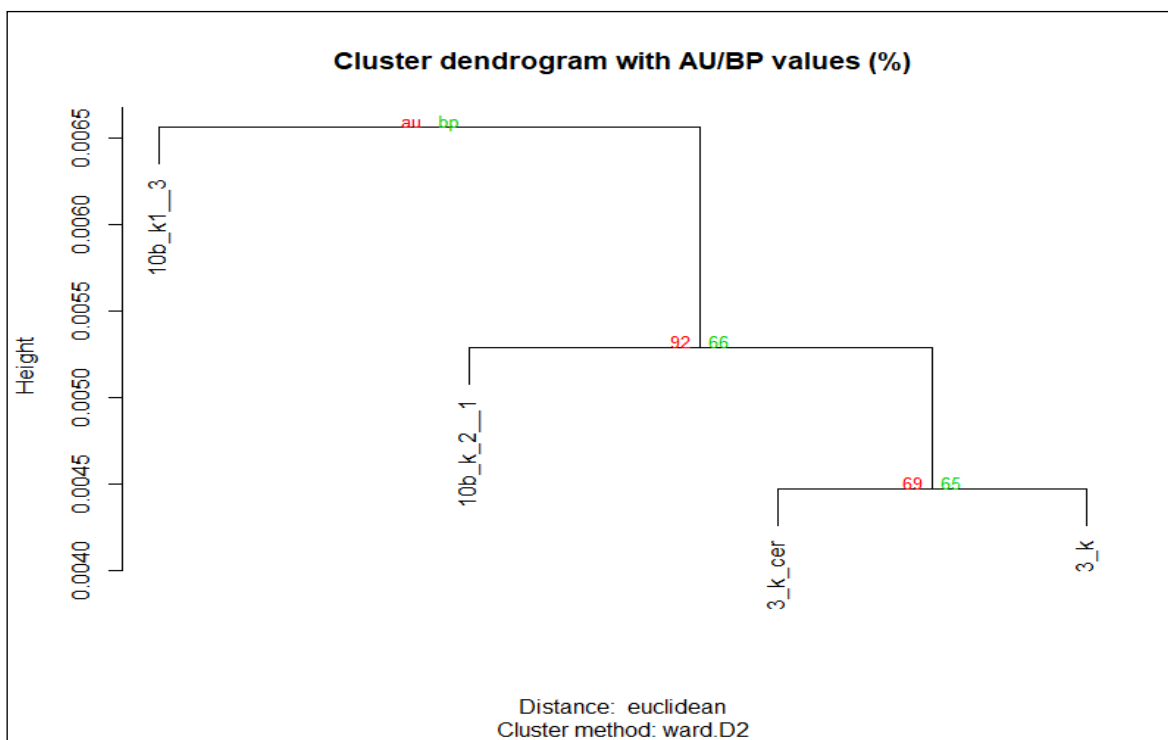


Рисунок 2. Видовая близкородственная связь масс-спектров эшерихий от больного №10Б (015) и больного №3 (086)

Антибиотикограммы тестируемых штаммов (№3 и №10Б) по отношению к азилидам (азитромицин), аминогликозидам I поколения (гентамицин); аминогликозидам II поколения (амикацин); карбапенемам I поколения (имипенем); хлорамфениколу; макролидам II поколения (кларитромицин); нитрофуранам (фурадонин); пенициллинам I поколения (оксациллин); пенициллинам с ингибитором БЛРС (амоксиклав); тетрациклинам; фторхинолонам II поколения (ципрофлоксацин); цефалоспорином I поколения (цефазолин) показали высокую чувствительность в 100% случаев. Для штаммов внутрибольничного происхождения характерна высокая частота встречаемости антибиотикорезистентности и полиантибиотикорезистентность (т.е. устойчивость более чем к 6 группам антибактериальных препаратов), что в данном случае не наблюдалось.

Заключение. Энтеропатогенные эшерихии, изолированные от больных с ОКИ, осложненных ГУС, судя по результатам серотипирования и масс-спектрометрии, не имеют общего происхождения. Высокая чувствительность к антибиотикам разных групп нехарактерна для штаммов внутрибольничного происхождения. Проведенное микробиологическое исследование свидетельствует о разном происхождении эшерихий, не связанном со стационаром.

Литература:

1. Покровский В. И, Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник 2 издание. М.: ГЭОТАР, 2007. – 816с.
2. Брико Н.И., Покровский В.И. Эпидемиология: учебник М:ГЭОТАР-Медиа, - 2015.-368с.

3. Аликеева Г.К., Ющук Н.Д., Кожевникова Г.М. Эшерихиозы // Журнал Лечащий врач.- 2007.- №11, (<https://www.lvrach.ru/2007/09/4716561>).

4. МУК 4.2.2963-11 Методические указания по лабораторной диагностике заболеваний, вызываемых *Escherichia coli*, продуцирующих шига-токсины (STEC-культуры), и обнаружению возбудителей STEC-инфекций в пищевых продуктах.

УДК 576.8 (082)

РАЗРАБОТКА СОВРЕМЕННЫХ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ (ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ MALDI-TOF MS, ПЦР В ДИАГНОСТИКЕ ГЕЛЬМИНТОЗОВ)

Алешукина И.С., Нагорный С.А., Киосова Ю.В.

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Актуальность. До недавнего времени в диагностике дирофиляриоза человека в качестве «золотого стандарта» использовалась гистологическая идентификация удаленных гельминтов. Этот анализ оказывался ненадежным, если нематоды повреждены: *Dirofilaria immitis* может быть ошибочно принята за *D. repens* и наоборот [1]. Микроскопия является трудоемким и долгим способом исследования зараженности собак и комаров филяриями, что препятствует проведению регулярного мониторинга, особенно в крупных масштабах. Молекулярно-генетические методы рассматриваются как альтернатива микроскопии. За последние десятилетия ПЦР-исследования показали не только быстроту исполнения, но и высокую чувствительность, специфичность и возможность дифференциации ДНК *D. Immitis* и *D. repens*. Использование ПЦР может привести к быстрому, высокопроизводительному скринингу дирофилярий у комаров-переносчиков. Новое поколение методов диагностики паразитарных заболеваний базируется на протеомных исследованиях. Самой современной методикой в рамках текущих протеомных стратегий является масс-спектрометрия [2,3].

Приоритетное направление изучения возможностей молекулярно-биологических методов в паразитологии успешно развивается сотрудниками лабораторий ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора

Цель исследования. Разработка современных молекулярно-генетических методов диагностики паразитарных болезней.

Задачи исследования. Разработка и внедрение в работу лаборатории ПЦР диагностики возбудителя дирофиляриоза в крови собак и комарах. Идентификация дирофилярий и аскарид (*Dirofilaria repens* и *Dirofilaria immitis*, *Ascaris suum* и *Ascaris lumbricoides*) с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF MS.

Объекты исследования: личинки и взрослые особи, соматические антигены дирофилярий (*D. immitis* и *D. repens*), аскариды *A. suum* и *A. lumbricoides*, кровососущие комары, кровь собак.

Методы исследования. ПЦР - диагностика, масс-спектрометрия (MALDI-TOF MS).

Для проведения ПЦР-диагностики в институте воспользовались известными праймерами, но они не работали. Совместно с ЮИЦ РАН на базе программы БЛАСТ была разработана новая пара праймеров. Эти праймеры были использованы в дальнейшем эксперименте, так как показали высокую эффективность и специфичность. Дизайн эксперимента с этими праймерами представлен на экране. Получение олигонуклеотидных праймеров осуществлялось на основе известных последовательностей видов *D. immitis* и *D. repens*, представленных в базе данных GenBank.

В настоящее время разрабатывается патент. Эта пара праймеров включена в работу с комарами. Эксперимент представляет собой исследование по отработке методики постановки ПЦР с целью идентификации возбудителя дирофиляриоза. Для этого использовали взрослых особей гельминтов *D. immitis* и *D. repens*, извлеченных при хирургическом вмешательстве.

Были спроектированы и секвенированы новые две пары праймеров для *D. immitis* и *D. repens*, амплифицирующие участок митохондриального гена цитохромоксидазы, поскольку используемые до настоящего времени пары праймеров, оказались некорректными для данного эксперимента.

Дизайн опыта представляет собой использование материала, который гомогенизировали при помощи ультразвука механически, а затем подвергали выделению ДНК. Реакцию амплификации проводили на приборе ДТпрайм 5 («ДНК-технология», г. Москва), согласно инструкции к набору реагентов.

Продукты амплификации визуализировали в 2 % агарозном геле. Таким образом, удалось подтвердить видовую принадлежность гельминта - *D. repens* на основании особенностей морфологии и результатов ПЦР диагностики.

После электрофореза проводили секвенирование продуктов. При наложении графиков в программе Blast, уровень гомологии последовательностей составил 99% для *D. immitis* (рис. 9), и 100% для *D. repens*.

Таким образом, в результате проведенных работ отработаны следующие этапы идентификации взрослых особей *D. repens* и *D. immitis* и их личинок в крови собак:

1) пробоподготовка крови собак с очищением микрофилярий от форменных элементов крови и гомогенизация взрослых особей гельминтов;

2) выделение ДНК из обработанной крови и гомогенизированных нематод с помощью наборов для выделения РибоПреп и СорбКровь;

3) Постановка ПЦР с выбранными праймерами и ДНК образцами в режиме RealTime;

4) Постановка фореа из полученных продуктов ПЦР.

С помощью полученных праймеров нами было проведено исследование по идентификации диروفиларии больной после иссечения опухоли пахового лимфатического узла. Биологический материал находился на нескольких стеклах гистологических препаратов.

При микроскопии в препаратах в центре лимфатического узла было два поперечных среза нематоды, имеющие хитиновую оболочку с окружающим выраженным хроническим гнойным воспалением, развитием грануляционной ткани. По соотношению поперечного размера и характерных гребневидных образований паразит идентифицирован нами как *Dirofilaria repens*. С целью уточнения видовой принадлежности нематоды и исключения инвазии *Dirofilaria immitis* было выполнено исследование материала препаратов методом ПЦР. И метод ПЦР подтвердил, что это *D. repens*.

В настоящее время на базе нашего института планируется скрининговое исследование комаров на наличие филярий.

Идентификация микроорганизмов с помощью MALDI-TOFMS хорошо изучена и широко используется в практике. В меньшей степени протеомный анализ применяется как таксономический инструмент для идентификации многоклеточных организмов [4,5].

Масс-спектрометрический анализ белковых экстрактов диروفиларий показал спектры с высокоинтенсивными пиками в диапазоне 2000–20000 кДа. Качество спектров (четкое графическое отражение массы) и интенсивность спектральных пиков были одинаковыми во всех образцах одного и того же вида. При использовании программного обеспечения Flexanalysis 3.3 было отмечено, что в спектрах, полученных от различных диروفиларий (*D. repens* и *D. immitis*) в диапазоне от 3400 до 6000 кДа, наблюдались достоверно частые пики, которые, вероятно, характеризуют весь род нематод. В диапазоне выше 6000 кДа спектры различались по репрезентативным пикам, что позволило дифференцировать один вид от другого по профилю белка. В спектре белка *D. immitis* (рис.15) достоверно отмечены пики в диапазоне m/z от 8600 до 10400 кДа, тогда как в спектрах *D. repens* был обнаружен пик в 11400 кДа.

Полученные результаты показывают возможность дифференциации вида *D. repens* от *D. immitis* с помощью метода MALDI-TOF MS. Следовательно, масс-спектрометрия может служить эффективным таксономическим инструментом не только при микробиологических, но и паразитологических исследованиях. Кроме диروفиларий посмотрели возможность использования масс-спектрометрии для

других нематод на примере аскарид (так как многие ученые считают, что *A. lumbricoides* и *A. suum* имеют общего предка).

Масс-спектрометрический анализ профилей белков *A. lumbricoides* и *A. suum* показал спектры с высокоинтенсивными пиками в диапазоне 2–20 кДа.

Незначительные различия в спектрах аскариды в том же интервале, который, по нашему мнению, характеризует виды нематод, возможно, связаны с тем, что возбудитель аскаридоза человека является эволюционно близким родственником аскариды свиней (потомок).

Анализ белковых экстрактов *A. suum* и *A. lumbricoides* с помощью MALDI-TOF MS позволил выявить спектры, которые отличаются по 5 из 8 мажорных пиков, что делает возможным дифференцировать по белковому профилю один вид от другого. Распределение паттернов и интенсивности спектральных пиков со схожей массой согласуется у всех образцов одного вида аскаридат, что доказывается идентичными профилями при наложении масс-спектрометрического пика друг на друга.

Для создания математической модели были использованы когнитивные технологии в частности среда R, позволяющая накапливать и анализировать полученные необработанные масс-спектры гельминтов *D. repens* и *D. immitis* проведены следующие исследования.

Масс-спектры дирофилярий строились с помощью MALDI-TOF масс-спектрометра Microflex (Bruker, Германия). Было получено по 5 масс-спектров дирофилярий от 2 особей *D. repens* и *D. immitis*.

Предварительная обработка спектров с помощью пакета MALDIquant состояла из следующих шагов:

1. Импорт необработанных спектров в среду R.
2. Применение к спектрам сглаживания, необходимого для фильтрации высокочастотного шума.
3. Вычитание из спектров базовой линии, представляющей собой повышение интенсивности в области низких значений масса/заряд (m/z).
4. Нормализация, необходимая для корректировки различий в интенсивности спектров, вызванных, в частности, тем, что для получения различных спектров использовалось различное количество лазерных импульсов.
5. Процедура выравнивания спектров по оси m/z .
6. Усреднение повторных спектров для одних и тех же гельминтов.
7. Использование алгоритма обнаружения пиков, необходимого как для определения характеристик пиков, так и для уменьшения объема анализируемых данных.
8. Процедура выравнивания пиков, необходимая для коррекции их сдвигов вдоль горизонтальной оси.
9. Создание матрицы характеристик пиков

10. Построение дендрограмм.

После усреднения масс-спектров было обнаружено, что для особей 1 и 2 *D. repens*, равно как для особей 1 и 2 *D. immitis* отделы дендрограмм совпадают с высокой долей вероятности. *D. immitis* 1 и 2 показатель совпадения 100%. Для *D. repens* 1 и 2 показатель совпадения составлял до 70%, что вероятно связано с отличием фенотипов особей. Полученные результаты могут быть использованы для создания библиотеки с целью ускоренной и объективной дифференциации диروفиллярий.

Заключение. Спроектированные нами и секвенированные новые пары праймеров для диагностики *D. immitis* и *D. repens*, показали высокую чувствительность, специфичность и возможность дифференциации ДНК *D. immitis* и *D. repens*.

Отработаны этапы идентификации взрослых особей и их личинок в крови собак методом ПЦР, включающие: гомогенизацию взрослых особей гельминтов, очищение личинок от форменных элементов крови, выделения ДНК с последующей постановкой ПЦР с выбранными праймерами и проведение электрофореза из полученных продуктов.

Дальнейшее проведение исследований масс-спектрометрического анализа *D. repens* и *D. immitis*, *A. suum* и *A. lumbricoides* позволит определить эталонные масс-спектры для идентификации гельминтов.

В перспективе – разработка математической модели, позволяющей накапливать и анализировать полученные спектры разных гельминтов, что обеспечит создание библиотечной базы масс-спектров нематод для дифференциальной диагностики видовой принадлежности, как самих гельминтов, так и их частей и фрагментов.

Литература:

1. Крыжановская О. А., Лазарева А. В., Пономаренко О.А., Катосова Л. К., Тепаев Р. Ф., Карасева О.В., Чеботарь И. В. 2014. Масс-спектрометрическая идентификация возбудителей инфекций кровотока: опыт в педиатрической практике. Российский педиатрический журнал 5 : 4–9.
2. León I.R., Neves-Ferreira A.G., Valente R.H., Mota E.M., Lenzi H.L., Perales J. 2007. Improved protein identification efficiency by mass spectrometry using N-terminal chemical derivatization of peptides from *Angiostrongylus costaricensis*, a nematode with unknown genome. Journal of Mass Spectrometry 42 (6) : 781–92. doi: 10.1002/jms.1214
3. Calderaro A., Piergianni M., Montecchini S., Buttrini M. et al. 2016. MALDI-TOF mass spectrometry as a potential tool for *Trichomonas vaginalis* identification. BMC Infectious Diseases. 16 : 261. doi: 10.1186/s12879-016-1594-z
4. Нагорный С.А., Алешукина А.В., Алешукина И.С., Ермакова Л.А., Пшеничная Н.Ю., Криворотова Е.Ю. Способ подготовки проб материала для идентификации вида нематод методом MALDI-TOF Biotype. Патент № 27003280 от 16.10 2019. Заявка на изобретение №2018139361/04(065383) от 7.11.2018.

5. Gibb S., Strimmer K. Mass Spectrometry Analysis Using MALDIquant. Statistical Analysis of Proteomics, Metabolomics, and Lipidomics Data Using Mass Spectrometry. 2017. P. 101-124.

БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ГЕНА ХОЛОДОВОГО ШОКА CSH1 У VIBRIO CHOLERAЕ

Бородина О.В., Водопьянов С.О., Водопьянов А.С.

*ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора,
г. Ростов-на-Дону, Россия*

Введение. Одним из важных факторов внешней среды, действующих на территории Российской Федерации, является низкая температура, характерная для осенне-зимнего периода. И хотя для эндемичных по холере регионов, находящихся в южных широтах, этот фактор не столь актуален, механизмы, обуславливающие устойчивость холерных вибрионов к низким температурам, явились объектом изучения многих групп исследователей [1-3]. Установлено, что одним из универсальных механизмов адаптации микроорганизмов к холодовому фактору является продукция белков холодового шока [4]. Итогом этих исследований явилось выявление у холерных вибрионов двух белков холодового шока с молекулярной массой 7.7 kDa и 7.5 kDa кодируемых генами *cspA* и *cspV*, причем эти генетические структуры присутствовали у токсигенных и атоксигенных штаммов [1].

На территории Российской Федерации в ходе проведения мониторинга холеры постоянно выделяют штаммы O1 *ctx- tcp-* холерных вибрионов. Проведенное INDEL-типирование показало высокую гетерогенность выделенных культур, что проявилось в одномоментной циркуляции многих INDEL-генотипов. Однако иногда O1 штаммы одного INDEL-генотипа стабильно выделяли в некоторых регионах на протяжении многих лет [5], [6] что может свидетельствовать о существовании у O1 *ctx- tcp-* штаммов факторов, обуславливающих их выживание, в том числе и при низкой температуре. Однако работы для выявления этих факторов не проводились. При изучении нуклеотидной последовательности *ctx- tcp-* штамма *Vibrio cholerae* O1 20000 (GenBank: CP036500.1) в составе второй хромосомы идентифицирован ген холодового шока *csh1*.

Целью настоящей работы явился биоинформационный анализ распространения гена холодового шока *csh1* у штаммов O1 *Vibrio cholerae*.

Материалы и методы. Локальная база геномов штаммов O1 *Vibrio cholerae* создана на основании данных GenBank и содержит информацию о полногеномных

сиквенсах 1534 штаммов. Свойства штаммов были взяты из описания. Виртуальное INDEL-типирование и встречаемость гена *csH1* с помощью виртуальных праймеров в локальной базе геномов оценивали с помощью авторского программного обеспечения GeneExpert, PrimerM и VirtualPCR, написанного на языке программирования Java [5, 6].

Результаты и обсуждение.

Проведенный поиск с помощью алгоритма BLAST показал, что ген *csH1* встречается только в составе полных геномов семи штаммов *Vibrio cholerae*. Причем если у штаммов Env-390 и 2012Env-9 ген *csH1* был локализован в составе первой хромосомы, то у штаммов SP6G, SA3G, AAS91, VC_hf7 как и у прототипного штамма 20000 он находился в составе второй хромосомы. У штамма 10432-62 локализация гена *csH1* не установлена.

При этом «классический» ген *cspA* по данным GenBank при анализе 50 полных геномов у 49 штаммов локализовался в составе второй хромосомы. Полученный результат, на наш взгляд, может свидетельствовать о встраивании гена холодового шока *csH1* в структуру мобильного генетического элемента или геномного островка способного перемещаться в том числе и между хромосомами вибриона [1,7].

Интересно, что ни один из полных геномов других микроорганизмов, представленных в GenBank, не содержал данного генетического элемента. Данный факт доказывает видовую специфичность гена холодового шока *csH1* для *Vibrio cholerae*. Этот факт делает крайне маловероятным приобретение вибрионами гена холодового шока *csH1* посредством горизонтального переноса от других микроорганизмов.

Для проверки возможности нахождения гена холодового шока *csH1* в составе мобильного генетического элемента была изучена корреляция между INDEL-генотипом и наличием гена холодового шока *csH1* у штаммов *Vibrio cholerae* O1, входящих в состав локальной базы геномов. В исследование были взяты нуклеотидные последовательности штаммов относящихся к четырем мажорным кластерам F4, F7, G4 и H6, представленные в базе максимальным числом штаммов. Полученные результаты (Таблица) говорят о существовании двух типов распределения *csH1*+ генотипа среди изученных культур. В первом случае штаммы INDEL-генотипов F4, F7 и отчасти F10 были представлены только *csH1*+ культурами. В тоже время среди штаммов, относящихся к INDEL-генотипам G4 и H6, были выявлены штаммы с *csH1*+ и *csH1*-генотипами. На наш взгляд, наиболее вероятной причиной данного факта является возможность горизонтального переноса гена холодового шока *csH1* между штаммами одного INDEL-генотипа *Vibrio cholerae* O1.

Таблица. Наличие гена холодового шока *csh1* у штаммов *Vibrio cholerae* O1 разных INDEL-генотипов по результатам анализа *in silico*

№	INDEL-Кластер	Общее число штаммов в кластере	<i>csh1</i> + генотип	<i>csh1</i> - генотип
1	F4	15	15	0
2	F7	4	4	0
3	G4	19	12	7
4	H6	6	5	1
5	F10	1	1	0

Полученные в ходе биоинформационного анализа локальной базы 1534 геномов *Vibrio cholerae* O1 свидетельствуют в пользу локализации гена холодового шока *csh1* в составе мобильного генетического элемента. Об этом свидетельствует локализация *csh1* в составе разных хромосом и возможность горизонтального переноса гена холодового шока *csh1*. Это делает вероятным передачу указанной структуры другим штаммам холерного вибриона в случае сообщения реципиенту гена *csh1* значительного селективного преимущества. На наш взгляд, для понимания биологической роли *csh1*+ генотипа и его значения для выживания вибрионов в условиях низких температур необходимы дальнейшие исследования.

Литература:

1. Dutta A., Kundu JK, Chatterjee R, Chaudhuri K. In silico comparative study of the genomic islands of *Vibrio cholerae* MJ1236 with those of Classical and El Tor N16961 strains of *Vibrio cholerae*. // FEMS Microbiol Lett. 2011 Aug; 321(1):75-81. doi: 10.1111/j.1574-6968.2011.02316.x. Epub 2011 Jun 6.
2. Заднова С.П., Баданин Д.В., Плеханов Н.А., Полунина Т.А., Котова Н.В., Крицкий А.А., Федоров А.В., Краснов Я.М. Сравнительные протеомные профили типичного штамма и генетически измененного варианта *Vibrio cholerae* O1 серогруппы биовара Эль Тор. Проблемы особо опасных инфекций. 2020; 3:150–153. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-150-153.
3. J.W. Carrol, M.C. Mateescu, K. Chava, R.R. Colwell, A.K. Bej // Response and tolerance of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 to cold temperatures // Antonie Van Leeuwenhoek. 2001 Sep;79(3-4):377-84. doi: 10.1023/a:1012004725373.
4. Barria C, Malecki M, Arraiano CM. // Bacterial adaptation to cold // Microbiology 2013 Dec;159 (Pt 12):2437-2443. doi: 10.1099/mic.0.052209-0. Epub 2013 Sep 25.
5. Водопьянов А.С., Водопьянов С.О., Олейников И.П., Мишанькин Б.Н. INDEL-типирование штаммов *Vibrio cholerae*. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017;22(4): 195-200.
6. Водопьянов А.С., Водопьянов С.О., Олейников И.П., Писанов Р.В. Выявление штаммов *Vibrio cholerae* «гаитянской» группы с помощью полимеразной цепной реакции на основе INDEL-типирования. Журнал микробиологии,

эпидемиологии и иммунобиологии. 2020; 97(3): 265–270. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-3-9>.

7. Matteo Spagnoletti, Daniela Ceccarelli, Mauro M. Colombo Rapid detection by multiplex PCR of Genomic Islands, prophages and Integrative Conjugative Elements in *V. cholerae* 7th pandemic variants// Journal of Microbiological Methods 88 (2012) 98–102.

УДК616:579.61

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ ИСМП В РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

Гапон М.Н.¹, Твердохлебова Т.И.¹, Тагиров З.Т.², Логинов И.А.²

¹ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Создание безопасной среды для пребывания пациентов в стационарах и обеспечение качества медицинской помощи является одной из важнейших задач здравоохранения. Общие подходы к профилактике инфекций в учреждениях, оказывающих медицинскую помощь, отражены в «Национальной концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи» [1].

Данная проблема приобретает особое значение в родовспомогательных учреждениях, так как именно там инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), представляют угрозу здоровью и жизни сразу двух человек - матери и младенца [2, 3]. По данным ВОЗ, инфекциям подвержен каждый 10 новорождённый. Возбудители гнойно-воспалительных заболеваний новорождённых и родильниц представлены как грамотрицательными, так и грамположительными бактериями [3].

В соответствии с законом развития эпидемического процесса для выяснения причин возникновения ИСМП в родовспомогательных учреждениях и их профилактики необходимо учитывать все звенья эпидемической цепи: источник инфекции - условия распространения инфекции - пути передачи - биологические свойства инфекционного агента - восприимчивость макроорганизма.

Считается, что причиной, определяющей эпидемический процесс, служит концентрация в стационарах пациентов со сниженным иммунитетом [4, 5]. Так как угнетение иммунорезистентности организма человека происходит при нарушении микробной экологии толстой кишки [6, 7, 8, 9], то людей с высокой численностью

условно-патогенных микробов (УПМ) рассматривают, как потенциальный источник инфекций [10]. В роддомах такими людьми могут быть как медработники, так и беременные женщины. Причиной, ослабляющей иммунитет новорождённых и вызывающей их заболеваемость, могут являться любые условно-патогенные микробы, включая энтеробактерии и ротавирусы (РВИ). Однако стафилококковая инфекция является одной из наиболее опасных, осложняющей результат оказания медицинской помощи в родовспомогательных учреждениях, причиной заражения новорождённых и их гибели. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.04.2011г. №302н, с целью предупреждения распространения стафилококка медицинский персонал и пациенты родильных домов, обязательно проходят обследование на носительство стафилококка в верхних дыхательных путях. Несмотря на принимаемые меры по соблюдению санитарно-эпидемиологического режима, происходит попадание инфекционного агента в родовспомогательные учреждения, что требует выявления причин распространения инфекции и устранения её источников. Особое внимание следует уделять лицам с хроническим тонзиллитом (ХТ), так как проводимая им санация, к сожалению, не ликвидирует бактерионосительство, а развитие антибиотикорезистентности у стафилококков обуславливает появление некультивируемых форм и способствует получению ложноотрицательных результатов при бактериологическом мониторинге. Используемые в настоящее время для обработки медицинских учреждений перекись- и хлорсодержащие дезинфицирующие средства не являются полностью безопасными и утрачивают свою эффективность с развитием к ним резистентности у микроорганизмов, что, в свою очередь, инициирует проведение исследований и в этом направлении.

В связи с актуальностью проблемы, **целью** работы стало совершенствование методов профилактики ИСМП в условиях родовспомогательных учреждений.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

- определить особенности микробиоты толстой кишки, состояние местной неспецифической резистентности (локальный антиоксидантный и иммунный статус) в копрофильтратах беременных в разные периоды гестации, у рожениц и новорождённых;
- выявить присутствие ротавируса в копрофильтратах у беременных на разных сроках беременности, после родов, у младенцев;
- изучить особенности микрофлоры нёбных миндалин и толстой кишки, местный цитокиновый статус у беременных с хроническим тонзиллитом;
- установить критерии раннего выявления лиц, представляющих угрозу по распространению инфекции;
- установить сроки проведения эффективной профилактики снижения местного иммунитета, антиоксидантного и цитокинового статуса;
- усовершенствовать способ выявления условно-патогенных микроорганизмов;
- исследовать обсеменённость поверхностей различных объектов, пациентов, сотрудников роддома и установить родство выделенных штаммов;

- осуществить поиск эффективных и безопасных дезинфицирующих средств.

Объекты и методы исследования. Объектами для исследования в период с 2016 по 2020 гг. являлись 692 человека, из которых 426 беременных женщин на разных сроках гестации, 86 небеременных женщин, 110 родильниц, 70 новорождённых.

Среди обследованных беременных женщин 40% имели физиологическое родоразрешение, 60% - Кесарево сечение, 64,8% - с хроническим тонзиллитом (ХТ), 31,7% - с функциональной патологией билиарной системы (ДЖВП), 19,7% были практически здоровы.

Материалом для исследования служили содержимое толстой кишки, копрофильтраты, мазки из глотки, с кожи людей и смывы с объектов акушерского помещения.

Для исследования микрофлоры содержимого толстой кишки, нёбных миндалин, обсеменённости объектов окружающей среды в родовспомогательных учреждениях, использовали микробиологические методы [11] в соответствии с Приказом Минздрава СССР № 535 от 22.04.1985 г. «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений», ОСТ 91500.11.0004-2003, утв. Приказом Минздрава РФ от 09.06.2003 г. № 231 и методическими рекомендациям 2007 года. Антибиотикограммы выделенных штаммов УПМ (энтеробактерий и стафилококков) определяли диско-диффузионным методом с использованием скрининговых тестов [12].

Анализ состояния показателей местной неспецифической резистентности (локального иммунного и антиоксидантного статуса) у беременных и их новорождённых проводили после определения содержания про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и γ -ИФН), величины цитокинового индекса (Иц), активностей антиоксидантных ферментов - каталазы и супероксиддисмутазы (СОД), количества малонового диальдегида (МДА), величины локального антиоксидантного индекса (ЛАИ). Состояние антиоксидантного статуса определяли с помощью стандартных биохимических методов [13, 14, 15, 16].

Содержание цитокинов в копрофильтратах определяли иммуноферментным анализом (ИФА). Контролем служили показатели концентрации интерлейкинов в сыворотке крови, приведённые в инструкции по применению тест-систем «ИФА-БЕСТ».

Полученные результаты обрабатывали с применением программного пакета электронных таблиц Microsoft EXCEL.

Результаты и обсуждение.

Результаты исследования показали, что дисбиоз у беременных характеризуется субклиническим течением с высоким содержанием условно-патогенных бактерий на фоне практически нормального количества резидентной микрофлоры. При изучении особенностей кишечной микрофлоры у беременных часто обнаруживалось низкое

содержание бифидобактерий и высокая численность условно-патогенной микрофлоры, среди которой встречались бактерии *p. Clostridium*, *p. Enterobacter*, *p. Klebsiella*, *p. Pseudomonas*, *p. Proteus*, атипичные эшерихии и повышенное количество энтерококков. К последнему триместру беременности отмечалось увеличение общей численности УПМ в ассоциациях, что соответствовало II-III степени дисбиоза.

В большинстве (58%) случаев была подтверждена зависимость величины цитокинового индекса от степени дисбиоза толстой кишки у беременных. Высокие степени дисбиоза у обследованных соответствовали высоким значениям Иц. В динамике беременности Иц увеличивался, свидетельствуя о снижении местного иммунного статуса к последнему сроку гестации. У беременных при дисбиозе кишечника регистрировалась интенсивная продукция провоспалительных цитокинов – γ -ИФН, ИЛ-1 β , ИЛ-8, с широким разбросом величин показателей, свидетельствующим о нестабильности местной иммунной защиты. Повышение уровня γ -ИФН отмечалось наравне с повышением степени дисбиоза в кишечнике. У беременных и небеременных женщин дисбиоз сопровождался цитокиновым дисбалансом, указывающим на слабость локального иммунитета и возможность данных лиц являться переносчиками инфекций в стационарах разных профилей.

Данные об изменении показателей местного иммунитета в динамике беременности и после родов показали, что в первые два триместра беременности местный цитокиновый дисбаланс присутствовал при II-III степени дисбиоза и при наличии ротавируса. В третьем триместре цитокиновый дисбаланс проявлялся увеличением количества ИЛ-2, ИЛ-10, γ -ИФН на фоне возрастающей численности УПМ. После родов количество УПМ сокращалось, а содержание цитокинов снижалось в 10 раз, оставаясь, как прежде, на высоком уровне. Состояние местного цитокинового статуса новорождённых характеризовалось отсутствием γ -ИФН, высоким содержанием ИЛ-2 и ИЛ-4 в двухнедельном возрасте, снижением их уровня к четвертой неделе, что свидетельствовало о физиологичности данного состояния.

Ротавирусная инфекция у беременных обнаруживалась значительно чаще во II триместре и одинаково редко - в I и III. Закономерность присутствия ротавируса от степени дисбиоза кишечника отсутствовала. У всех женщин с ротавирусной инфекцией определялся цитокиновый дисбаланс - высокий уровень ИЛ-2 и γ -ИФН, свидетельствующий о местном воспалительном процессе с возможной транслокацией УПМ из кишечника в другие биотопы, что указывает на необходимость проведения комплексного обследования беременных. Установлена закономерность распространения бессимптомной ротавирусной инфекции среди беременных, которая соответствует сезонности выделения ротавируса у женщин детородного возраста и совпадает с хронологией заражения детей первого месяца жизни. Однако в связи с тем, что ротавирус у рожениц выявлялся значительно реже заболеваемости младенцев, предполагается, что источником заражения детей может быть не только мать, но и любые контактные лица с бессимптомным течением инфекции.

У беременных на последнем сроке гестации чаще регистрировалась III степень дисбиоза, что отражалось на состоянии местной неспецифической резистентности. У

всех женщин при дисбиозе кишечника в копрофильтратах регистрировалось в разной степени высокое содержание малонового диальдегида относительно этого же показателя у людей без дисбиоза, что свидетельствовало об активации процессов перекисного окисления липидов и эндоэкологическом неблагополучии, нарастающем к исходу беременности и отягощающем это состояние, указывая на приоритетность использования данного показателя для отбора лиц, угрожаемых по распространению УПМ в родовспомогательных учреждениях. Отмечалась прямая связь количества МДА и обратная связь локального антиоксидантного индекса, активностей супероксиддисмутазы и каталазы со степенью микробного дисбаланса. Низкая активность антиоксидантных ферментов первой линии защиты свидетельствовала о её несостоятельности в последнем триместре беременности.

Для комплексной оценки состояния местной неспецифической резистентности использовали локальный антиоксидантный индекс (ЛАИ), отражающий соотношение антиоксидантной защиты к состоянию перекисного окисления липидов.

Зафиксировано, что ЛАИ в копрофильтратах небеременных женщин без дисбиоза составлял более 20 у.е. С таким показателем ЛАИ в кишечном биоценозе не были отмечены качественные и количественные изменения в популяции эшерихий, не встречались гемолитические энтерококки и золотистый стафилококк. Анализ кишечной микрофлоры позволил выявить дисбиоз I, II и III степени у 78 беременных женщин, среди которых 17,95% составляли лица с I степенью дисбиоза и показателем ЛАИ выше 20 у.е. Остальные 82,05% обследованных имели II и III степень дисбиоза с ЛАИ менее 20 у.е. При изменениях микробного пейзажа, соответствующих II компенсированной степени, значения ЛАИ находились в диапазоне от 14 до 20 у.е. При II субкомпенсированной и III степени дисбиоза значения ЛАИ были от 0 до 14 у.е. Таким образом, степени дисбиоза связаны с уровнем ЛАИ в копрофильтратах, что подтверждено коэффициентом Спирмена ($\rho=1$, при $p<0,05$).

После родов, несмотря на уменьшение концентрации УПМ, ослабление местной неспецифической резистентности оставалось некомпенсированным.

У всех беременных с клинически подтвержденным диагнозом хронического тонзиллита были установлены нарушения микрoэкологического равновесия в толстой кишке, соответствующие II-III степени тяжести, с преобладанием в 87% случаев II степени, что не зависело от срока гестации. При бактериологическом исследовании поверхности миндалин в этой группе беременных, в большинстве (87%) случаев были выделены стрептококки разных групп, на 7% реже - золотистый стафилококк.

Исследование микрофлоры у беременных с хроническим тонзиллитом выявило присутствие золотистого стафилококка в небных миндалинах в 80,4% случаев, в содержимом толстой кишки в 74,7%. Из всех выделенных с поверхности миндалин штаммов *S.aureus* 65,4% оказались некультивируемыми, а 72,8% - метициллин-резистентными штаммами (MRSA).

Таким образом, было установлено, что беременные женщины с хроническим тонзиллитом являются носителями некультивируемых и, в большинстве случаев,

антибиотикорезистентных форм золотистого стафилококка. В связи с этим, одной из причин распространения стафилококковой инфекции при оказании медицинской помощи в родовспомогательных учреждениях можно считать некачественное бактериологическое обследование беременных. Это указывает на необходимость внедрения в практику способа выделения некультивируемых форм стафилококков при бактериологическом обследовании беременных как из верхних дыхательных путей, так и из толстой кишки, с последующей санацией организма, что, в свою очередь, должно снизить экспансию стафилококковой инфекции при оказании медицинской помощи в родовспомогательных учреждениях.

Видовая идентичность штаммов УПМ, выделенных из биотопов толстой кишки матери и ребёнка, чаще выявлялась при совместном пребывании в стационаре и указывала на возможность их попадания от матерей к детям не только путём транслокации во время беременности и родов, но также при уходе за ребёнком. Выделенные штаммы УПМ были устойчивы к макролидам 1 поколения (эритромицину), цефалоспорином 2 поколения (цефуроксиму), карбоксипеницилинам (тикарциллину). Чувствительность присутствовала только к аминогликозиду 2 поколения (тобрамицину). Антибиотикорезистентность выделенных штаммов УПМ свидетельствует об их эпидемической значимости - агрессивности и возможном внутрибольничном происхождении.

Использование диско-диффузионного метода антибиотикочувствительности позволило установить близкородственность 80 штаммов условно-патогенных микробов, выделенных от беременных и их новорождённых.

Сравнение качественного и количественного состава микробиома толстой кишки у беременных после пребывания в стационаре и у негоспитализированных беременных выявило, что у первой группы присутствовали представители УПМ – стафилококки, лактозонегативные энтеробактерии (чаще - клебсиеллы, протеи, реже - энтеробактеры). В динамике беременности их количество стабильно увеличивалось, значительно превышая допустимые значения к исходу процесса. У негоспитализированных женщин на ранних сроках беременности условно-патогенная микрофлора в кале присутствовала в допустимых пределах.

Все выделенные от беременных условно-патогенные микробы были устойчивы к группе бета-лактамовых антибиотиков и ванкомицину, что позволяет отнести их к группе БЛРС и указывает на их внутрибольничное происхождение. Так как подобные штаммы появлялись у беременных с первого триместра и численно нарастали к исходу беременности, можно предположить, что инфицирование женщин происходило во время их первого пребывания в стационарах гинекологического профиля.

Характерным отличием состояния микробиоты толстой кишки женщин после Кесарева сечения явилось значительное снижение численности нормальных эубионтов относительно референсных значений. Так, содержание бифидобактерий обнаруживалось менее 10^6 КоЕ/г, лактобактерий менее 10^6 КоЕ/г, энтерококков менее 10^5 КоЕ/г. Среди представителей УПМ определялись кандиды в предельно

допустимом количестве 10^4 КоЕ/г, клостридии – 10^5 – 10^6 КоЕ/г. Представленная картина, возможно, является результатом использования антибактериальной терапии, проводимой при операционном вмешательстве. В результате физиологического родоразрешения число бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков находилось на нижней границе нормы, тогда как количество условно-патогенных энтеробактерий возрастало до 10^6 - 10^7 КоЕ/г, а клостридий до 10^7 КоЕ/г.

У беременных с функциональной патологией билиарной системы (ДЖВП), составляющих 31,7% от всех обследованных беременных, на разных сроках беременности определялись гемолитические формы кишечной палочки (10^6 - 10^7 КоЕ/г), которые сокращались в численности после родов (до 10^5 - 10^6 КоЕ/г) и не обнаруживались в кале у их новорождённых. Это указывает на то, что гемолитический признак, присутствующий у *E.coli* при ДЖВП, проявляется только в определённых условиях организма и не передаётся от матери к ребёнку.

Установленные особенности кишечного микробиоценоза в группах здоровых беременных, беременных с хроническим тонзиллитом, родильниц с физиологическим родоразрешением и с Кесаревым сечением, коррелировали с изменением состояния местного иммунного и антиоксидантного статусов.

С участием гастроэнтерологов проводилась коррекция микробиологических нарушений у беременных, выявленных на разных сроках гестации. Анализ эффективности проводимых мероприятий осуществлялся по результатам восстановления нарушенной микробиологии толстой кишки, местного антиоксидантного и цитокинового статуса.

Так, у беременных до коррекции среднее количество МДА составляло: в I триместре - $2,4 \pm 0,1$ нмоль/мл, во II триместре - $3,4 \pm 0,1$ нмоль/мл, в III триместре - $5,2 \pm 0,2$ нмоль/мл. После коррекции микрофлоры, осуществляемой в первом триместре, средние показатели МДА значительно изменялись и достигали $0,7 \pm 0,02$ нмоль/мл. При коррекции, проводимой во втором триместре средние значения МДА составляли $2,7 \pm 0,2$ нмоль/мл. Коррекция в третьем триместре не давала достоверно значимых снижений высокого количества МДА, соответствующего в среднем $5,0 \pm 0,4$ нмоль/мл.

Коррекция микробного дисбаланса на разных сроках гестации дала 100% положительный эффект лишь при её проведении в первом триместре беременности, что коррелировало с нормализацией показателя МДА (от 0 до 2 нмоль/мл) в копрофильтратах, активацией ферментов локальной антиоксидантной защиты (СОД с $9,97 \pm 0,36$ до $14,2 \pm 3,1$ у.е./мин мл; каталазы с $6,68 \pm 0,33$ до $7,0 \pm 0,12$ мкатал/мл/час) и нормализацией уровня гамма-интерферона (от 0 до 10 пг/мл). При проведении микробной коррекции у беременных во втором и третьем триместре положительного результата выявлено не было. Наряду с бактериологическими показателями УПМ, средний уровень содержания МДА в копрофильтратах с $4,6 \pm 0,3$ нмоль/мл перед коррекцией, снижался до $0,7 \pm 0,02$ нмоль/мл после неё. Успешный исход коррекции, проводимой во втором триместре, составил 58,3%. В третьем триместре

незначительное увеличение числа нормальных эубионтов при стабильно высоком содержании УПМ отмечалось лишь в 6,25% случаев.

При коррекции дисбиоза на начальном этапе беременности, содержание МДА составляло от 0 до 4 нмоль/мл и соответствовало 1-2 степени дисбиотических нарушений. Коррекция, проводимая в 3 триместре беременности, не имела достоверно положительного результата, чему соответствовал высокий уровень МДА (более 4 нмоль/мл) и γ -ИФН (более 100 пг/мл). В ряде случаев отрицательные результаты восстановления микробного равновесия были связаны с невыполнением пациентками рекомендаций.

Основываясь на полученных данных, лучший эффект отмечался при коррекции дисбиоза на ранних сроках гестации, так как микрoэкологические нарушения, выявленные в начале беременности, не были сопряжены с деструктивными процессами в мембранах колоноцитов, что позволило в большинстве случаев восстановить микробную экологию в биотопах толстой кишки и тем самым сохранить эндoэкологическое благополучие у беременных. Предполагается, что выявление условно-патогенной микрофлоры с последующей биокоррекцией у женщин до беременности и на ранних сроках гестации может служить профилактикой осложнений, связанных с ИСМП в родовспомогательных учреждениях, и способствовать благополучному исходу беременности.

В ходе бактериологического исследования смывов с предметов, окружающих родильниц и новорождённых в роддоме (пеленальный столик, стены, дверные ручки и др.), была выявлена их микробная обсеменённость. Золотистый стафилококк был обнаружен на дверных ручках, бортиках детских кроваток, коже сосков рожениц, на слизистой ротовой полости новорождённых, на грудной накладке матери. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* присутствовали на коже и ладонях детей, в ротовой полости матерей и врача акушера-гинеколога, во влагалище и на коже бедра рожениц. На поверхности стен, столов, оборудования кандиды и золотистый стафилококк не обнаруживались.

С целью профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в родовспомогательных учреждениях, осуществлён поиск средств, обладающих нетоксичными свойствами и высокой антибактериальной активностью относительно широкого спектра госпитальных штаммов.

Привлекло внимание средство на основе органического серебра 999,9 пробы и воды, не содержащее спирт. Были проведены испытания продукции серий «ARGION» и «ARGION PURE» в эксперименте на музейных культурах микроорганизмов III-IV групп патогенности *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, дрожжеподобных грибах *Candida albicans* и на части одноимённых штаммов, выделенных от пациенток родовспомогательных учреждений г. Ростова-на-Дону, обладающих устойчивостью к антибиотикам, спирту и хлорсодержащим дезинфектантам. Опытные образцы антисептиков и санитайзеров

были использованы для обработки различных поверхностей (полов, стен, дверей, мебели), рук сотрудников и пациенток одного из городских роддомов.

Контроль эффективности проводимой дезинфекции осуществляли путём бактериологического исследования смывов с кожи рук и поверхностей помещений до и после их обработки.

Использование антисептиков и санитайзеров серий «ARGION» и «ARGION PURE» как в концентрированном, так и в разбавленном виде выявило их высокую антибактериальную и противогрибковую активность. Результаты эксперимента свидетельствовали о слабой активности испытуемых образцов в отношении эпидермального стафилококка, что является положительным свойством, позволяющим сохранить естественную защиту кожных покровов и проводить дезинфекцию помещений без использования средств индивидуальной защиты.

Заключение. Результатами работы, проведённой с целью совершенствования методов профилактики ИСМП в родовспомогательных учреждениях, стали:

1. Биохимические и иммунологические критерии (уровень малонового диальдегида более 2 нмоль/мл и γ -ИНФ более 10 пг/мл в копрофильтратах), позволяющие выявлять людей со сниженной неспецифической и иммунологической резистентностью, высоким содержанием УПМ, являющихся важным фактором, способствующим распространению ИСМП в роддомах и других медицинских стационарах.

2. Определение максимально благоприятного периода для эффективной коррекции дисбиоза у беременных, которым является период прегравидарной подготовки и первый триместр. В более поздние сроки увеличение уровня МДА, свидетельствующего об активации процессов перекисного окисления липидов и деструкции клеточных мембран, препятствует восстановлению микробиологического равновесия, местной антиоксидантной и иммунной защиты.

3. Способ выделения некультивируемых форм стафилококков может способствовать устранению ложноотрицательных результатов при бактериологическом мониторинге пациентов и медицинского персонала. Проведение бактериологического обследования на любом сроке беременности с использованием нового способа выделения золотистого стафилококка из верхних дыхательных путей и толстой кишки с последующей биокоррекцией должно снизить экспансию стафилококковой инфекции при оказании медицинской помощи и повысить эффективность имеющихся санитарно-эпидемиологических мер по предотвращению ИСМП в родовспомогательных учреждениях.

4. Новое нетоксичное обеззараживающее средство на основе органического серебра 999 пробы «ARGION» и «ARGIONPURE», эффективность которого подтверждена в отношении микроорганизмов III-IV групп патогенности, являющихся причиной осложнений при оказании медицинской помощи в стационарах. Использование данного средства может обеспечить эпидемиологическую безопасность в учреждениях любого медицинского профиля.

В настоящее время продолжается разработка эффективных схем профилактики ИСМП.

Литература:

1. Покровский В.И. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по её положениям / В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, Н.И. Брико и др., - Н.-Новгород: Издательство «Ремедиум Приволжье», 2012. – 84 с.

2. Благодаров А.С. Проблема обеспечения безопасности новорожденных и родильниц в учреждениях Нижнего Новгорода и Нижегородской области / А. С. Благодаров, В. В. Шкарин, И. Г. Алексеева и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2010. - № 5. - С. 9 - 14.

3. Семина Н.А. Особенности эпидемиологии и эпидемического надзора за внутрибольничными инфекциями на современном этапе / Н. А. Семина, Е. П. Ковалева, В. Г. Акимкин, С. В. Сидоренко // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2006. - № 4. - С. 22 - 25.

4. Кудрявцева Л.Г. Пейзаж и частота выделения возбудителей гнойно-септических инфекций от новорожденных в течение первого года функционирования перинатального центра / Л. Г. Кудрявцева, Н. Г. Зуева, В. И. Сергеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2013. - № 4. - С. 61-64.

5. Покровский В.И. Внутрибольничные инфекции: новые горизонты профилактики / В. И. Покровский, В. Г. Акимкин, Н. И. Брико, Е. Б. Брусина и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2011. - № 1. - С. 4 - 7.

6. Гапон М.Н. Показатели местного цитокинового статуса людей с дисбактериозом толстой кишки // М. Н. Гапон, Л. Н. Терновская, О. В. Денисенко и др. // ЖМЭИ. - 2014. - № 6. - С. 73-77.

7. Бондаренко В. М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич // М.: ГЭОТАР-медиа, 2007. - 300 с.

8. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации / М.: «Триада», 2011. – 88 с.

9. Суворов А.Н. Дисбиоз кишечника / А. Н. Суворов, Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский // Руководство по диагностике и лечению. - С-Пб: ИнформМед, 2013. – 269 с.

10. Бондаренко В.М. Механизмы транслокации бактериальной аутофлоры в развитии эндогенной инфекции // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал) - 2013. - № 3. - On-line версия журнала на сайте <http://www.elmag.uran.ru>.

11. Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника. Методические рекомендации. М., 2007. - 68 с.

12. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. МУК 4.2.1890-04. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91 с.

13. Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин // Лаб. дело. – 1988. - № 1.

14. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова // Лаб. Дело. - 1988. - № 1. - С. 16 - 19.

15. Сирота Т.В. Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использования его для измерения активности супероксиддисмутазы // Вопр. мед. Химии. - 1999. - № 3. - С. 14 – 15.

16. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С. 66 - 68.

УДК 619:616.995.132

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ТОКСОКАРОЗА

**Головченко Н. В., Теличева В. О., Ермакова Л. А., Нагорный С.А.,
Черникова М.П.**

*ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и
паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия*

Введение. Актуальной проблемой педиатрии на юге России являются геогельминтозы и, в первую очередь, токсокароз за счет интенсивной контаминации объектов окружающей среды жизнеспособными яйцами *Toxocara canis* [1].

Токсокароз - зоонозный геогельминтоз, источником которого являются животные семейств псовых и кошачьих, широко распространен во всем мире. Возбудители инвазии – круглые черви рода *Toxocara stiles*, 1907 [2]: *Toxocara canis*, реже *Toxocara cati* и *Toxocara leonina*. Человек заражается при употреблении в пищу продуктов, загрязненных почвой, контаминированной инвазионными яйцами данных аскаридат [2, 3].

В настоящее время диагностика тканевых гельминтозов, к которому среди прочих относится токсокароз, остается одной из наиболее сложных медицинских проблем. Вариабельность клинической симптоматики (от тяжелых поражений до бессимптомных скрытых форм, отсутствие патогномичных признаков и достоверных неинвазивных способов диагностики этой группы инвазий являются

основными причинами несвоевременной и неверной (гипо- и/или гипер-) клинической и эпидемиологической диагностики [4].

Выбор метода диагностики этих заболеваний и правильная интерпретация лабораторных и инструментальных данных являются важнейшими инструментами верификации диагноза при данных паразитозах. Одним из наиболее широко применяемых методов диагностики токсокароза на сегодняшний день является твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) с целью выявления иммуноглобулинов G к *Toxocara canis* [5].

Целью исследования является оценка диагностической значимости иммунологических методов – иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунного блоттинга (ИБ) для верификации токсокароза человека.

Материалы и методы исследования: Проведен анализ данных официальной статистической отчетности, а также ретроспективный и проспективный анализ медицинских карт 75 больных, направленных в клинику инфекционных и паразитарных болезней ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора в связи с положительным результатом ИФА с токсокарозным антигеном в 2017-2020 гг. Пациентам выполнялись общеклинические, биохимические и иммунологические исследования крови. Сыворотки крови исследовали с помощью тест систем «Токсокара-IgG-ИФА-БЕСТ» (562 пробы). ИБ выполняли с помощью наборов «ТОХОСАРА Western BlotIgG», производства LDBIODiagnostecs. Методом ИБ исследовано 12 проб сывороток, содержащих IgG к токсокарам.

Проведен анализ результатов 2056 сероэпидемиологических исследований среди условно здорового населения ряда территорий юга России.

Результаты. Анализ данных официальной статистической отчетности показал, что в последние годы в Российской Федерации регистрируется снижение заболеваемости населения токсокарозом (Рис. 1).

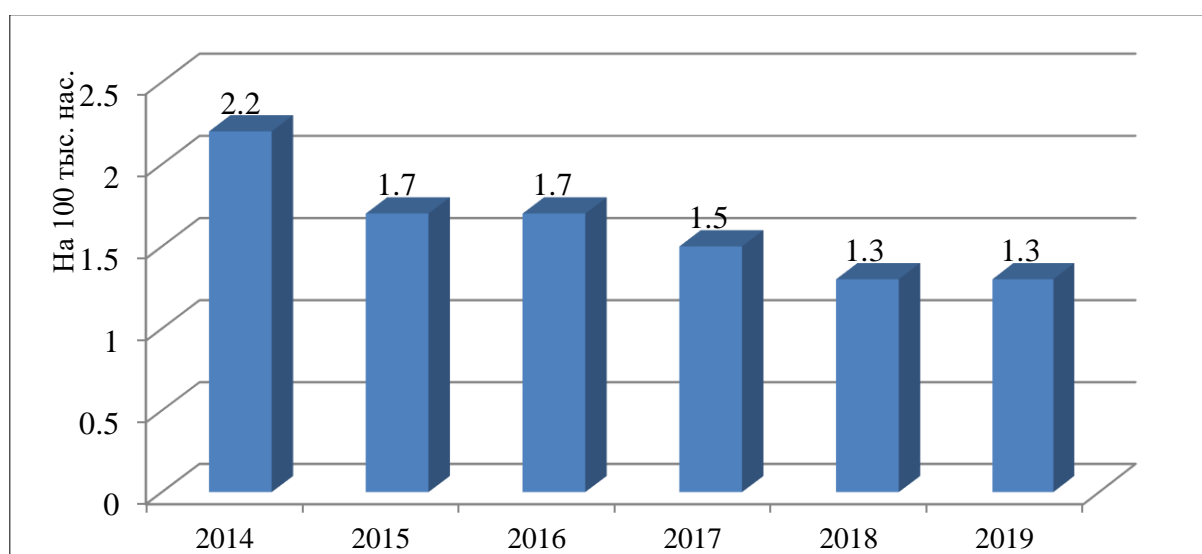


Рисунок 1. Динамика заболеваемости токсокарозом населения Российской Федерации в 2014-2019 гг.

Анализ данных сероэпидемиологических исследований на ряде территорий юга России показал, что доля положительных результатов ИФА с токсокарозным антигеном среди условно здорового населения может достигать 37,2% (Рис. 2).

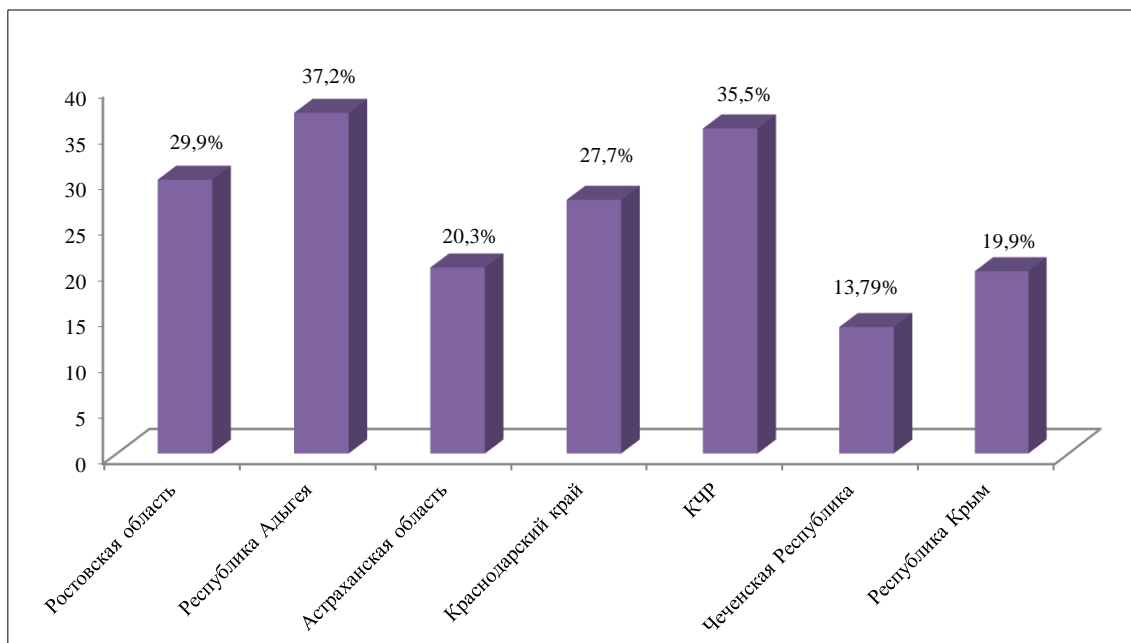


Рисунок 2. Результаты сероэпидемиологического обследования на токсокароз населения ряда территорий России

На основании результатов клинического, лабораторного обследования диагноз токсокароз верифицирован в 26 случаях (у одного взрослого и 25 детей). У остальных пациентов диагностированы другие заболевания, в том числе паразитарные инвазии. Окончательный диагноз токсокароз устанавливался на основании эозинофилии периферической крови, положительного результата ИФА с токсокарозным антигеном и регресса клинических симптомов инвазии при положительной динамике показателей периферической крови после проведенного антигельминтного лечения [6]. По выраженности клинической симптоматики висцеральный токсокароз протекал в манифестной и скрытой формах. Анализ результатов лабораторного обследования показал, что лейкомоидная реакция эозинофильного типа регистрировалась у всех больных. В группе больных со скрытым токсокарозом эозинофилия периферической крови составляла в среднем $15,7 \pm 9,31\%$, уровень гемоглобина - $115,1 \pm 15,64$ г/л, лейкоцитов - $10,6 \pm 2,3 \times 10^9$ /л, коэффициент позитивности ИФА с токсокарозным антигеном - $7,9 \pm 2,1$ У.Е. В группе детей с манифестным токсокарозом эти же показатели были соответственно: $25,5 \pm 15,0\%$; $109,9 \pm 12,6$ г/л; $11,5 \pm 4,1 \times 10^9$ /л; $9,2 \pm 2,2$ У.Е [4].

Для изучения диагностической значимости ИФА с токсокарозным антигеном проведен скрининговый анализ 562 сывороток крови пациентов клиники инфекционных и паразитарных болезней. Из них – 16 – проб от больных с

верифицированным токсокарозом и 546 - от больных, у которых токсокароз был исключен (табл. 1).

Таблица 1. Результаты ROC- анализа ИФА с токсокарозным антигеном сывороток крови больных клиники инфекционных и паразитарных болезней (2019-2020 гг.)

		Disease		
		Present	Absent	
Test	Positive:	15	60	75
	Negative:	1	486	487
		16	546	

Sensitivity	93,75%	69,77% to 99,84%
Specificity	89,01%	86,08% to 91,51%
Positive Likelihood Ratio	8,53	6,51 to 11,18
Negative Likelihood Ratio	0,07	0,01 to 0,47
Disease prevalence	2,85%	1,64% to 4,58%
Positive Predictive Value	20,00%	11,65% to 30,83%
Negative Predictive Value	99,79%	98,86% to 99,99%

Распространенность положительного результата ИФА с токсокарозным антигеном 13,4%. Наши результаты несколько отличаются от данных сероэпидемиологического мониторинга условно здорового населения Ростовской области (29,9%), в связи с большей долей сывороток от детского населения, среди которого позитивные результаты регистрируются значительно реже. Сыворотки, исследованные в рамках сероэпидемиологического мониторинга, отобраны среди условно здорового населения. Кроме того при учете результатов анализа эффективности ИФА положительным расценивали результат с КП выше 4,1 (в соответствии с инструкцией производителя данной тест системы.)

Изучение диагностической значимости ИФА методом ROC-анализа показало, что чувствительность данного метода составила 93,75%, специфичность – 89,01% . Показатель AUC равен 0,85 (рис.3). Прогностическая ценность положительного результата составила 20,0%, отрицательного – 99,79%.

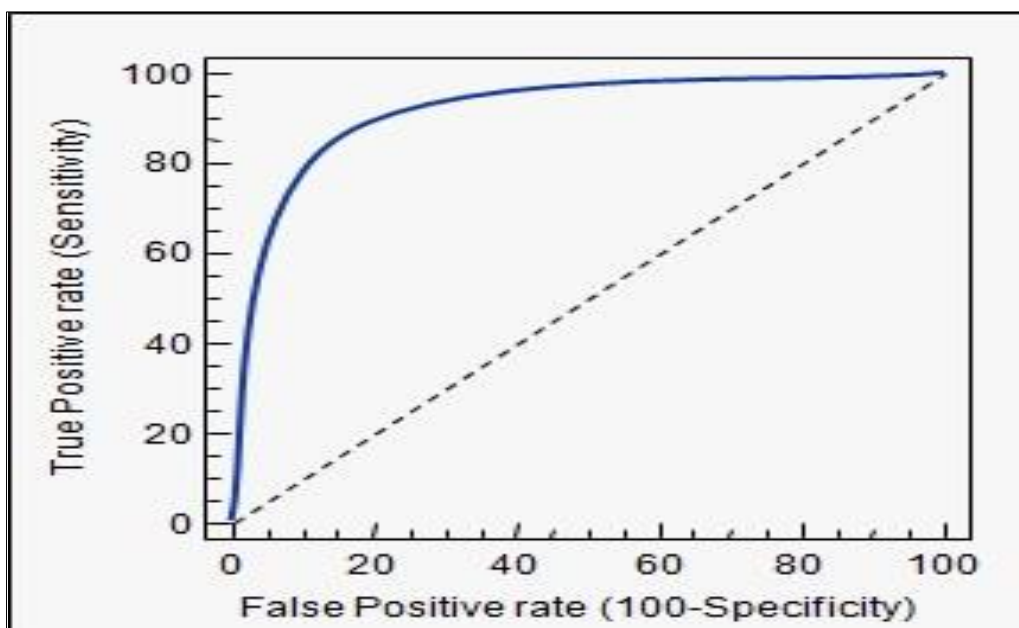


Рисунок 3. ROC–кривая ИФА с токсокарозным антигеном

Для изучения эффективности применения метода иммунного блоттинга с целью дифференциации белков различной степени специфичности мы применяли набор «ТОХОСАРАWBIgG». Полученные результаты интерпретировали в соответствии с инструкцией к тест системе (рис. 4).

По инструкции специфичной для токсокароза является зона белков с низкой молекулярной массой. Появление на стрипе 2 и более полосок в области низкомолекулярных белков (от 24 до 35 kDa) свидетельствует о наличии в образце сыворотки специфичных IgG к *Toxocara canis*. Белки с высокой молекулярной массой > 80 kDa являются неспецифичными (перекрестными с другими гельминтами).

Исследование 12 проб, содержащих IgG к антигенам токсокар, показало, что у 1 пациента с энтеробиозом, 1 – описторхозом и 1 с эхинококкозом были выявлены как специфичные белки, так и неспецифичные (табл. 2). У 2 больных (сахарный диабет и бронхиальная астма) также выявлялись как специфичные, так и неспецифичные белки. Отрицательный результат зарегистрирован только в одной пробе с положительным ИФА с аскаридозным антигеном. У 4 больных с токсокарозом также выявлялись как специфичные, так и неспецифичные белки.

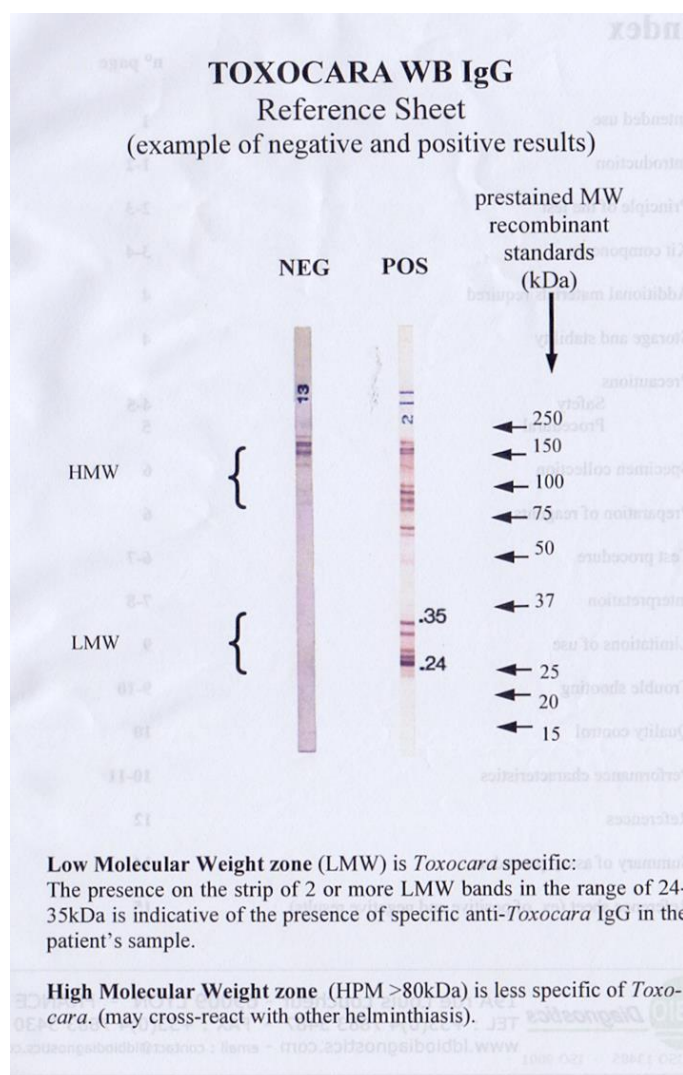


Рисунок 4. Интерпретация результатов иммунного блоттинга в соответствии с инструкцией к тест системе

Таблица 2. Результаты проведения иммунного блоттинга 12 проб сывороток больных, содержащих IgG к *Toxocara canis* методом иммунного блоттинга

	Спектр низкомолекулярных белков (24-35 kDa)	Спектр неспецифических, высокомолекулярных белков (>80 kDa)	Отрицательный результат
Больные токсокарозом	4	4	0
Больные другими паразитарными инвазиями	3	3	1
Больные, у которых паразитарная инвазия была исключена	2	4	0
Всего	11	11	1

Обсуждение. В отличие от большинства зарубежных стран [7] в Российской Федерации токсокароз подлежит обязательной регистрации и о каждом случае заболевания информация поступает в Роспотребнадзор, что позволяет иметь относительно полное представление о заболеваемости данной инвазией в субъектах Российской Федерации.

Результаты нашего исследования свидетельствуют в пользу улучшения эпидемиологической ситуации по токсокарозу и соответствуют как данным официальной статистической отчетности, Государственного доклада Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году», так и данным литературы [8]. Однако, в отличие от федеральной статистической отчетности и результатов исследования ряда ученых [7, 9, 10], позиционирующих токсокароз как урбанистическую патологию преимущественно взрослого населения, по нашим данным, на юге России инвазии подвержены в первую очередь дети раннего возраста до 4 лет (52%), проживающие в условиях частных домовладений (76%) [4]. Такое несоответствие может быть связано с отсутствием надежных методов лабораторной диагностики инвазии, что приводит к гипердиагностике токсокароза у взрослого населения и гиподиагностике у детей, среди которых инвазия нередко протекает бессимптомно (по нашим данным, в 36% случаев) [12]. В регионах, где почва контаминирована яйцами токсокар, регистрируется значительная доля серопозитивных в отношении IgG к *Toxocara canis* среди условно здорового населения, что является одной из причин гипердиагностики токсокароза [11]. Положительный результат ИФА с токсокарозным антигеном регистрируется также у больных, страдающих аллергиями и другими паразитарными болезнями. Это соответствует полученным нами данным: из 57 больных с положительным результатом ИФА у 54,4% были верифицированы иные паразитарные или системные болезни.

Одним из наиболее постоянных неспецифических признаков глистной инвазии является эозинофилия [2]. По нашим данным, этот показатель при токсокарозе у детей варьировал от 15,6±9,31% при скрытом токсокарозе до 25,5±15,0% при висцеральном. В некоторых случаях эозинофилия превышала 60%, что в сочетании с лейкоцитозом, анемией и ускоренной СОЭ требовало дифференциальной диагностики с заболеваниями крови. В таких клинических ситуациях серологические исследования с целью выявления специфических иммуноглобулинов к *Toxocara canis* играли важную роль в обосновании клинического диагноза. Для верификации токсокароза большое значение имеют результаты общеклинического обследования, и, по нашим данным, ИФА с токсокарозным антигеном обладает достаточной точностью и может быть применен для его скрининговой диагностики [13].

Таким образом, анализ результатов иммунного блоттинга при использовании изучаемой тест системы показал, что позитивные результаты регистрируются не

только у больных токсокарозом, но и у больных другими гельминтозами и аллергическими болезнями.

Результаты проведенного анализа эффективности иммунологических методов при токсокарозе являются менее диагностически ценными, чем, например, при эхинококкозе [14].

Полученные результаты позволили обосновать алгоритм действий врача при подозрении на токсокароз. С целью исключения инвазии другими паразитарными патогенами всем больным с подозрением на токсокароз необходимо выполнять исследования кала методами обогащения, включая соскобы из перианальных складок, методом накопления биологического материала с последующим его обогащением. На весь период обследования больному требуется назначение гипоаллергенной диеты, консультации гематолога. При регрессе лейкомоидной реакции в период обследования только за счет энтеросорбции и гипоаллергенной диеты можно исключить паразитарную инвазию [6].

Диагноз токсокароз устанавливается только после того, когда исключены все заболевания, протекающие с лейкомоидной реакцией эозинофильного типа:

1. исключение паразитарных болезней с применением методов обогащения
2. исключение заболеваний крови, обследование у гематологов
3. исключение болезней, протекающих с поражением органов дыхания
4. положительная динамика гематологических показателей на фоне проводимой десенсибилизирующей терапии.

Заключение. Несмотря на положительную динамику эпидемиологической ситуации, токсокароз на сегодняшний день остается социально значимой проблемой здравоохранения, особенно на территориях, где нередко регистрируются стихийные бедствия (наводнения, оползни, паводки) [15]. Для своевременной диагностики инвазии у детей на территориях, где регистрируется заболеваемость токсокарозом и высокая контаминация окружающей среды инвазионными яйцами геогельминтов, целесообразно исследование периферической крови, в первую очередь, детского населения не реже 1 раза в год в осенний период. При выявлении эозинофилии периферической крови показано дальнейшее обследование в соответствии с обоснованным нами алгоритмом.

Литература:

1. Димидова Л.Л., Хуторянина И.В., Черникова М.П., Думбадзе О.С., Твердохлебова Т.И., Портнова Г.В., Шовгенова Н.З. Объекты окружающей природной среды, как факторы передачи паразитозов. Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2019. № 20. С. 194-199.
2. Сергиев В.П., Лобзин Ю.В., Козлов С.С. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы). СПб: Фолиант; 2016.

3. Despommier D. Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. *ClinMicrobiolRev.* 2003;16(2):265–272. DOI: 10.1128/cmr.16.2.265-272.2003.

4. Андреева А.О., Головченко Н.В., Журавлев А.С. Токсокароз у детей: эпидемиологические, клинические и лабораторные аспекты. *РМЖ «Медицинское обозрение»* №11 от 30.11.2020 стр. 670-675.

5. Ермакова Л.А., Твердохлебова Т.И., Пшеничная Н.Ю. Диагностическая значимость иммуноферментного анализа при ларвальных гельминтозах (трихинеллез, эхинококкоз, токсокароз). *Профилактическая и клиническая медицина.* 2012. № 3 (44). С. 59-63.

6. Пшеничная Н.Ю., Андреева А.О., Киосова Ю.В., Костенич О.Б., Ширинян А.А., Ибраимова С.М. Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся лейкомоидной реакцией эозинофильного типа у детей. Инфекционно-воспалительные заболевания как междисциплинарная проблема. *Материалы III межрегиональной научно-практической конференции.* 2019. С. 227-231.

7. GuangxuMa, Holland C., Wang T. et al. Human toxocariasis. *Lancet InfectDis.* 2018;18(1):e14–e24. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30331-6.

8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. – 206 с.

9. Nichols R.L. The etiology of visceral larva migrans. I. Diagnostic morphology of infective second-stage *Toxocara* larvae. *Parasitol.* 1956;42:349–362. 1988;1:692–695.

10. Мазманян М.В., Тумольская Н.И. Аллергические реакции при паразитозах у детей. *РМЖ. Мать и дитя.* 2014;22(14):1072-1075.

11. Твердохлебова Т.И., Думбадзе О.С., Ермакова Л.А., Ковалев Е.В., Алешукина А.В., Нагорный С.А., Болатчиев К.Х., Хуторянина И.В. Ситуация по ларвальным гельминтозам на юге России и оптимизация эпидемиологического надзора за ними. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2018. № 6. С. 72-80.

12. Головченко Н.В., Ширинян А.А., Костенич О.Б., Ермакова Л.А. Актуальные вопросы диагностики токсокароза. Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2018;19:139–141.

13. Головченко Н.В., Костенич О.Б., Ширинян А.А., Гопаца Г.В., Коваленко А.П. Оценка значимости иммуноферментного анализа при диагностике паразитарных болезней с позиций доказательной медицины. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2018. № 35 (35). С. 64-71.

14. Ермакова Л.А., Головченко Н.В., Теличева В.О., Киосова Ю.В., Твердохлебова Т.И. Оценка ИФА и значения иммуноблоттинга для диагностики эхинококкоза. *Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология,*

диагностика, лечение и профилактика. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Под ред. В.И. Покровского. Москва, 2020. С. 77.

15. Vaseriny U.I., Khromenkovay E.P., Dimidova L.L., Tverdokhlebova T.I., Nagornyi S.A., Prokopova L.V., Dumbadze O.S., Murashovan.Ye., Butayeva T.M., Agirovaa.Kh., Osmolovsky S.V., Papatsenko L.B., Soldatova M.V. Impact of consequences of natural disasters on the circulation of causative agents of parasitic diseases. Medical Parasitology and Parasitic Diseases.2005.№ 4.С. 8-13.

УДК 616.36-002.2:615.281.8:615.37

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НАРЛАПРЕВИРА В КОМБИНАЦИИ С ПЕГИЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ-АЛЬФА И РИБАВИРИНОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С 1В ГЕНОТИПА

**Грушко И.П.¹, Романова Е.Б.², Твердохлебова Т.И.¹, Гапон М.Н.¹,
Агафонова В.В.¹, Хоменко И.Ю.³**

¹ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

²Ростовская областная инфекционная больница, г. Ростов-на-Дону, Россия

³МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону», г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Во всем мире лечение хронического гепатита С (ХГС) продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения [1,2,3]. Из всех известных на сегодня основных генотипов и субтипов вируса гепатита С (HCV) в России преобладает 1b генотип (встречается в 70-85% зарегистрированных случаев). Он отличается наибольшим числом исходов в цирроз печени (ЦП) и среди всех генотипов обладает высокой устойчивостью к противовирусной терапии (ПВТ) [4,5].

К настоящему времени разработаны высокоэффективные режимы противовирусной терапии, включающие в свой состав препараты прямого противовирусного действия (ПППД), в связи с чем HCV-инфекция становится полностью излечимой [6]. Однако столь оптимистичные настроения нивелируются тем, что в России, к сожалению, пока все еще нет отечественного производства ПППД, которые бы обладали пангенотипной активностью. В то же время доступ к ПППД, выпуск которых осуществляется за рубежом, ограничен из-за высокой их стоимости [7].

Первым и пока еще единственным Российским ПППД, мощным пероральным ингибитором NS3/4A сериновой протеазы вируса гепатита С (ВГС), является нарлапревир (SCH 900518) [8,9]. Зарегистрирован препарат в мае 2016 года. Механизм действия нарлапревира направлен на подавление репликации ВГС в инфицированных клетках хозяина при помощи обратимого ковалентного связывания препарата с активным участком NS3 протеазы посредством кетоамидной группы. Нарлапревир является препаратом второго поколения, на порядок превышает эффективность ПППД первого поколения и практически не связывается с протеазами человека [10].

Клинические исследования нарлапревира в различных схемах лечения больных ХГС проводились как в России, так и за рубежом. Фармакокинетика нарлапревира изучалась у пациентов с ХГС и ЦП, класс А по Child-Pugh, ассоциированного с HCV-инфекцией [11].

В исследованиях с нарлапревиром была доказана фармакоэкономическая выгода и доступность терапии ХГС в России [12].

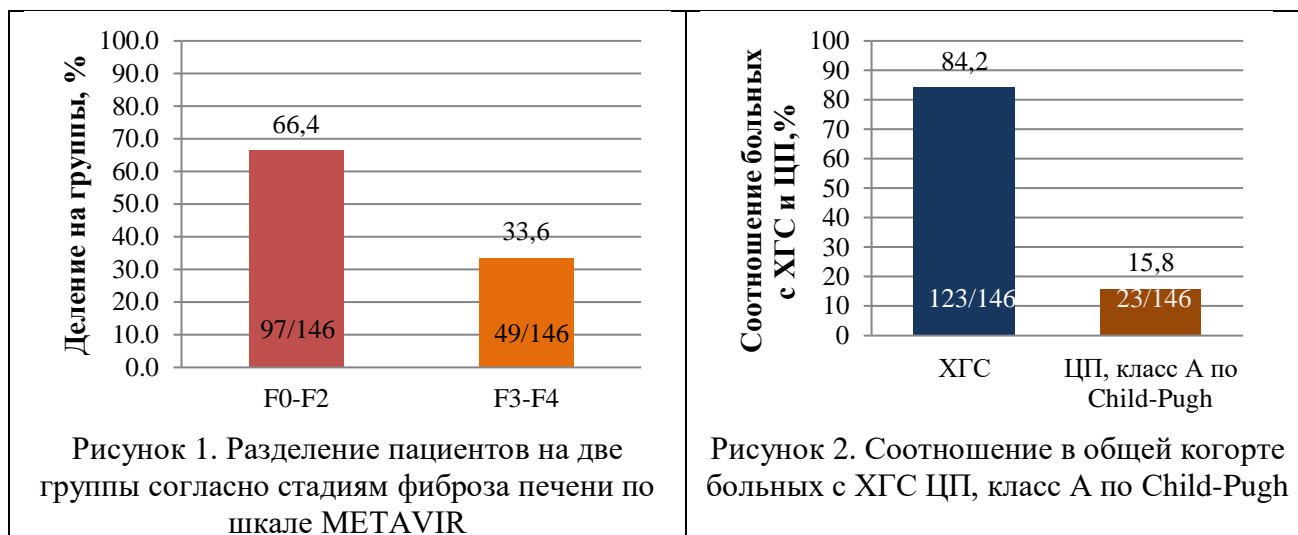
Материалы и методы. Исследование проведено у 123 больных ХГС и 23 – ЦП, класс А по Child-Pugh, ранее не получавших противовирусную терапию или имевших неудачный опыт лечения стандартной «двойной» терапией (пегилированный интерферон-альфа и рибавирин). Базой выполнения работы явился Ростовский гепатологический центр МБУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко» г. Ростова-на-Дону.

Условиями отбора для участия в исследовании явились – наличие в крови РНК HCV 1b генотипа, возраст не моложе 18 лет, отсутствие тяжелой сопутствующей соматической патологии, требующей постоянного медикаментозного лечения, отрицательный анализ на наличие в организме вируса гепатита В и ВИЧ-инфекции, отказ от употребления инъекционных психотропных препаратов и алкоголя (для зависимых).

Со всеми пациентами, включенными в когорту, индивидуально проведена беседа и было получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Возрастной диапазон исследуемых варьировал от 18 до 82 лет, медиана – 48,5, средний возраст – $46,86 \pm 1,02$ лет. В возрастной структуре преобладали лица моложе 50 лет – 83 пациента (56,85%). Большинство пациентов были мужского пола – 82 человека (56,16%).

В зависимости от стадии фиброза по шкале METAVIR больных разделили на 2 подгруппы: F0-F2 – 97 человек (66,4%) и F3-F4 – 49 человек (33,6%) из них 23 (15,8% от общего числа) с ЦП, класс А по Child-Pugh (Рис. 1,2). Стадию фиброза печени определяли при помощи метода непрямой эластометрии на аппарате FibroScan (Франция).



До начала лечения все участники исследования прошли программу общеклинического и инструментального обследования, которая включала:

оценку жалоб и анамнестических сведений с детальным анализом медицинской документации (амбулаторные карты, в случае повторной госпитализации – выписки из карт стационарного больного). Полученные при этом данные нами были использованы для оценки характера течения болезни, установления или, главным образом, исключения сопутствующей патологии;

- 1) физикальный осмотр;
- 2) общеклиническое исследование крови с использованием гематологического анализатора Sysmex-21 (Япония);
- 3) исследование основных биохимических показателей крови, характеризующих функциональное состояние печени (фракционное определение концентрации билирубина в сыворотке крови, уровень сывороточных трансаминаз – АлАТ, АсАТ). Для выявления нарушений белок-синтетической функции печени проводили определение общего белка и белковых фракций в сыворотке крови. Все исследования выполнялись на биохимическом анализаторе PICCOLO XPRESS (США);
- 4) отдельную индикацию классов антител к HCV;
- 5) качественное определение РНК HCV и генотипирование с помощью наборов «АмплиСенс HCV-генотип» ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора;
- 6) комплексное ультразвуковое исследование органов брюшной полости аппаратом «Hitachi EUB-450»;
- 7) эзофагогастродуоденоскопию для оценки состояния вен пищевода;
- 8) непрямую эластометрию печени с помощью аппарата FibroScan (Франция).

В 43,2% случаев (63/146) до проведения противовирусной терапии в крови пациентов концентрация РНК HCV превышала 500000 МЕ/мл. У остальных обследованных отмечался умеренный уровень виремии. Основные показатели данных о пациентах на начальном этапе исследования приведены в таблице.

Таблица 1. Показатели данных о пациентах на начальном этапе исследования

Показатель	Характеристика показателя
Средний возраст, годы	46,86±1,02 лет
РНК HCV > 500000 МЕ/мл, n(%)	63 (43,2)
Генотип 1b, n(%)	146 (100)
Предыдущий неудачный опыт лечения, n(%)	9 (6,2)
Подгруппа со стадиями фиброза по шкале METAVIR F0-2, n(%)	97 (66,4)
Подгруппа со стадиями фиброза по шкале METAVIR F3-4, n(%)	49 (33,6)
Цирроз, n(%)	23 (15,8)

При разработке дизайна исследования (Рис. 3) учтены современные методологические подходы к оценке эффективности ПВТ у больных ХГС. Всем пациентам назначали нарлапревир 200 мг один раз в сутки, ритонавир 100 мг один раз в сутки, пегилированный интерферон-α (ПЭГ) 180 мкг подкожно один раз в неделю, рибавирин (РБВ) 1000-1200 мг в сутки (в зависимости от массы тела) ежедневно на протяжении 12 недель. Далее еще в течение 12 недель проводилась стандартная «двойная» терапия (ПЭГ/РБВ).

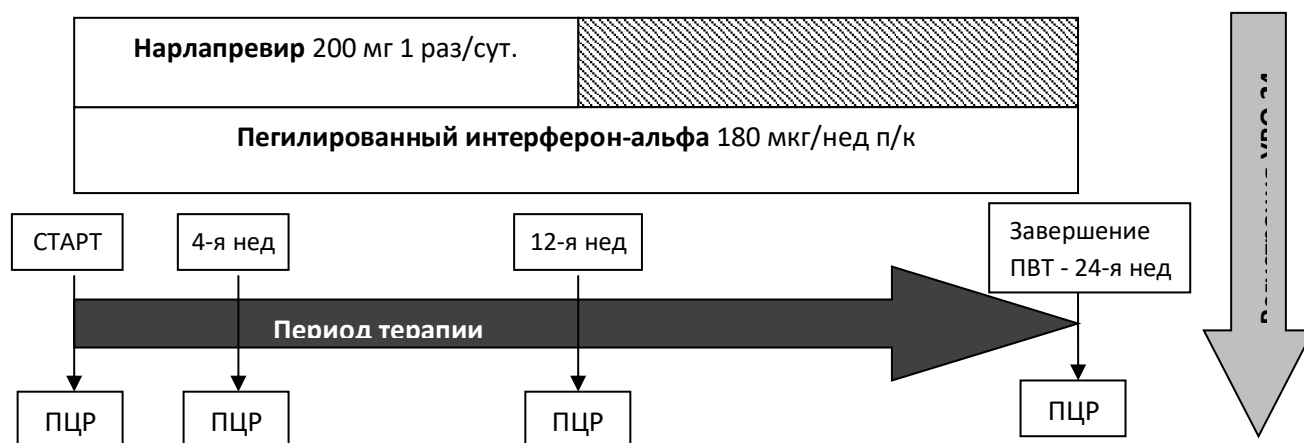


Рисунок 3. Дизайн исследования

Программа клинико-лабораторного мониторинга в ходе ПВТ включала:

- осмотр пациента не реже одного раза в две недели;
- общий клинический и биохимический (АлАТ, АсАТ, общий и связанный билирубин, общий белок) анализы крови 1 раз в 2 недели;
- ПЦР с порогом аналитической чувствительности 10МЕ/мл к РНК HCV (количественное определение) на 4-ой, 12-ой и 24-ой неделе терапии;
- контроль переносимости препаратов, в том числе тестирование по шкале Бека – на протяжении первых 24 недель.

Для оценки эффективности противовирусной терапии через 24 недели после окончания курса проверяли уровень РНК HCV с целью определения доли пациентов, достигших устойчивого вирусологического ответа (УВО24).

Результаты и обсуждение. Полностью прошли назначенный курс ПВТ 130 (89%) больных ХГС из них с ЦП – 19. Досрочно прекращена ПВТ была у 11 (7,5%) больных из-за развития нежелательных явлений (НЯ). Отсутствовал ранний вирусологический ответ (РВО) у 2 (1,4%) пациентов. Не завершили лечение по различным причинам, не связанным с проведением ПВТ 3 (2,1%) больных (Рис. 4). С 2 (1,4%) пациентами был потерян контакт на 24-ой неделе ПВТ, в связи с чем, не был проведен ПЦР-контроль на завершающем этапе обследования.



Рисунок 4. Причины, приведшие к досрочному прекращению «трехкомпонентной» ПВТ у больных ХГС

В подгруппе F0-2 УВО24 достигнут у 97,7% (85/87) человек, не получен вирусологический ответ (ВО) у 2 пациентов. В подгруппе F3-4 неопределяемый уровень РНК HCV достигнут у 82,9% (34/41) пациентов. Из 19 пациентов с ЦП УВО достигнут у 14 (73,7%). Отсутствовал ВО у 8 больных (из них 5 с ЦП) (Рис. 5).

Среди наблюдаемых у 9 (6,2%) ранее был неудачный опыт «стандартной двухкомпонентной» ПВТ (ПЭГ/РБВ) 48 недель – без вирусологического ответа). После завершения курса «трехкомпонентной» ПВТ у 7 из них удалось достичь УВО (Рис. 5).

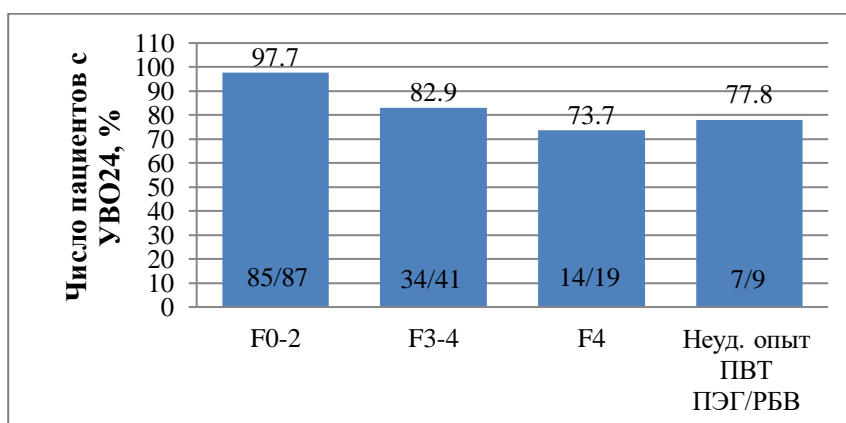


Рисунок 5. Частота достижения УВО24 у пациентов с ХГС на разной стадии фиброза и у пациентов с неудачным опытом лечения «стандартной двухкомпонентной» ПВТ (ПЭГ/РБВ)

Заключение. На сегодняшний день ингибиторы протез являются наиболее востребованными препаратами прямого действия для лечения ХГС, вызванного наиболее распространенным в России вирусом 1b генотипа.

В результате проведенного клинического исследования, на фоне хорошей переносимости наларпревира в составе интерферонсодержащей схемы ПВТ, мы наблюдали высокую противовирусную активность выбранной нами терапии. Наибольший эффект был достигнут у пациентов с менее выраженной степенью фиброза (F1-2) и не получавших ранее стандартную «двойную» терапию (ПЭГ/РБВ). Тем не менее, достаточно хорошие результаты были получены и у пациентов с выраженным фиброзом печени (F3), включая больных с ЦП (F4) и имевших в анамнезе предыдущий неудачный опыт ПВТ. Частота и выраженность НЯ при использовании указанного режима ПВТ не имели достоверных отличий по сравнению со стандартной «двойной» терапией (ПЭГ/РБВ).

Литература:

1. Михайлов М.И., Ющук Н.Д., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Исаева О.В., Знойко О.О., Климова Е.А. Вирусные гепатиты – проблема общественного здоровья в Российской Федерации (проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов). ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ 2018; (2): 20–29. doi: 10.24411/2411-8621-2018-12002.

2. Мазина Н.К., Мазин П.В. Современные подходы к решению проблем лечения вирусных гепатитов (обзор). Вятский медицинский вестник 2017; 3(55): 73–78.

3. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А., Сагалова О.И., Шестакова И.В., Покровский В.И. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. Терапевтический архив 2015; 87(11): 5–10. doi:10.171116/terarh201587115-10.

4. Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиенического образования населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. <http://cgon.rospotrebnadzor.ru/content/63/1372/>

5. Schaffstein S., Rampini S.K., Müllhaupt B. СМЕ. Therapie der chronischen Hepatitis C. (Jan.2014). <https://doi.org/10.1024/1661-8157/a001618>

6. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=12322&phrase_id=1843760.

7. Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., Коновалова Л.Н., Лобзин Ю.В. Фармакоэкономические аспекты терапии ХГС (1 генотип) у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты. Журнал инфектологии 2017; 9(2): 101–110. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-101-110.

8. de Bruijne J., Bergmann J.F., Reesink H.W., Weegink C.J., Molenkamp R., Schinkel J., Tong X., Li J., Treitel M.A., Hughes E.A., van Lier J.J., van Vliet A.A., Janssen H.L.A., de Knegt R.J. Antiviral activity of nalarprevir combined with ritonavir and

pegylated interferon in chronic hepatitis C patients. *Hepatology* 2010; 52(5): 1590–1599. <https://doi.org/10.1002/hep.23899>.

9. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Знойко О.О., Климова Е.А., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Богомоллов П.О., Бурневич Э.З., Галушко М.Ю., Гейвандова Н.И., Жданов К.В., Эсауленко Е.В., Кижло С.Н., Константинов Д.Ю., Миронова Н.И., Морозов В.Г., Стребкова Е.А., Никитин И.Г., Осипенко М.Ф., Пасечников В.Д., Сагалова О.И., Хаертынова И.М., Чуланов В.П., Яковлев А.А., Васютин И.А., Тархова Е.П., Красавина Э.Н., Самсонов М.Ю. Эффективность и безопасность отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени (результаты исследования PIONEER). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2017; 27(6): 41–51. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-41-51>.

10. Бакулин И.Г. Нарлапревир – отечественный препарат прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С. Результаты исследования PIONEER. *Поликлиника. Гастроэнтерология* 2016; (4): 52–4.

11. Бурневич Э.З., Тихонова Ю.Н., Щаницина С.Е. Нарлапревир, бустированный ритонавиром, в комбинации с пегилированным интерфероном-α и рибавирином в лечении хронического гепатита С. *Клиническая фармакология и терапия* 2014; 23(5): 34–39.

12. Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., Коновалова Л.Н., Лобзин Ю.В. Ингибитор протеазы нарлапревир в терапии хронического гепатита С 1 генотипа у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, без цирроза: фармакоэкономические аспекты. *Журнал инфектологии* 2017; 9(1): 100–103. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9- 100- 103.

УДК 615.281.8

ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ IN VITRO В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ЗАПАДНОГО НИЛА

**Гусев Е.А.¹, Озеров А.А.², Новиков М.С.², Лучинин Д.Н.¹, Прилепская Д.Р.^{1,2},
Молчанова Е.В.^{1,2}**

¹*ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт»
Роспотребнадзора, г. Волгоград, Россия*

²*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград, Россия*

Введение. Вирус Западного Нила (ВЗН) относится к роду *Flavivirus*, антигенному комплексу японского энцефалита семейства *Flaviviridae*, поддерживается в энзоотическом цикле передачи между орнитофильными комарами и птицами и является возбудителем лихорадки Западного Нила (ЛЗН). При инфицировании ВЗН у людей чаще всего развивается бессимптомная форма заболевания, но также возможны клинические проявления в виде лихорадки, менингита и энцефалита [1; 2; 3].

В настоящее время эпидемиологическая обстановка в мире в отношении ЛЗН остаётся неблагоприятной. В 2020 г. случаи заболевания лихорадкой Западного Нила были зарегистрированы в Европейском, Американском, Африканском регионах, а также в Российской Федерации. Несмотря на общее снижение уровня заболеваемости, в последние годы наблюдается тенденция к увеличению числа случаев среднетяжелых и тяжелых форм проявлений. За последние 10 лет наблюдения за эпидемическим процессом лихорадки Западного Нила в России наибольшее количество таких форм ЛЗН зарегистрировано в республиках Крым, Дагестан, в Краснодарском и Ставропольском краях, в Саратовской, Астраханской, Ростовской, Волгоградской и Воронежской областях [4].

Учитывая достаточно высокий уровень летальности при данной нозологии (около 5% по данным CDC за 1999-2019 г. [5]), отсутствие средств специфической профилактики и лечения, поиск препаратов, обладающих эффективной противовирусной активностью, является актуальным направлением исследования. Определенный интерес в этом отношении вызывают ненуклеозидные производные.

Известно, что к первому этапу лабораторного изучения противовирусной эффективности новых химических соединений относятся исследования, проводимые с использованием культур клеток.

Целью настоящей работы являлось доклиническое изучение специфической активности ненуклеозидпроизводных *in vitro* в отношении вируса Западного Нила.

Материалы и методы. В работе использовали штамм вируса Западного Нила (WNV_Volg601/18), депонированный в государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций и рикетсиозов ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора под номером V-959; полногеномная последовательность представлена в GenBank под номером MN619800.1.

Изучение специфической активности различных азотсодержащих гетероциклических соединений (Z527, Z661, Z671, Z862, Z863, Z864, Z867, Z907, Z908, Z913, Z936, Z937, Z946, Z947, Z948, Z949) в отношении вируса Западного Нила проводили согласно методическим рекомендациям по доклиническому изучению специфической противовирусной активности лекарственных средств [6]. Для определения ингибирования репродукции ВЗН использовали микрометод. Для этого культуру клеток Vero выращивали в среде DMEM ("БиолоТ") с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (Sigma-Aldrich), 1 % L-глутамин (Gibco) и 1 % антибиотика/антимикотика (Sigma-Aldrich) при 37 °С, 5,5 % CO₂ и 70 % влажности в 48-луночных планшетах. В каждую лунку вносили по 0,15 мл суспензии вируса (в

концентрации от 10^1 до 10^8 БОЕ/мл), затем — по 0,15 мл поддерживающей среды, содержащей исследуемые вещества (в концентрации 100 мкМ; 10 мкМ; 1 мкМ; 0,1 мкМ; 0,01 мкМ и 0,001 мкМ). Через 48-96 ч оценивали цитотоксические и противовирусные свойства вещества по степени подавления цитопатического действия (ЦПД) и вычисляли химиотерапевтический индекс (ХТИ) препаратов [6].

Результаты и обсуждение.

Изучение противовирусных препаратов в культуре клеток включает оценку токсичности соединения для культуры клеток и определение уровня подавления репродукции вируса. Достоинством микрометода является одновременная оценка токсичности и предварительное изучение вирусингибирующего действия соединений. Максимально переносимой концентрацией препарата (МПК), нетоксичной для клеток, обычно считают 1/2 от концентрации, не оказывающей цитопатического действия. Критериями оценки эффективности действия препарата являются снижение инфекционного титра, подавление репродукции вируса в условиях одноциклового исследования, ХТИ.

Основным и наиболее достоверно характеризующим критерием при изучении специфического противовирусного действия соединений является показатель ХТИ, определяемый отношением среднетоксичной концентрации вещества (TK_{50}) к среднеэффективной вирусингибирующей концентрации ($ЭK_{50}$). Выраженную активность проявляют соединения, у которых снижение титра вируса при действии МПК вещества составляет не менее 2,0 lg, подавление репродукции вируса в условиях одноциклового исследования - на 1,25 - 2,0 lg и ХТИ 8 и больше. Эти соединения можно считать перспективными для дальнейших исследований на животных [6].

В результате исследования азотсодержащих гетероциклических соединений Z527, Z661, Z671, Z862, Z863, Z864, Z867, Z907, Z908, Z913, Z936, Z937, Z946, Z947, Z948, Z949 была установлена токсичность для культуры клеток Vero и специфическая активность в отношении ВЗН.

Так, минимальной токсичностью и наибольшей эффективностью характеризовался препарат Z671, который снижал титр вируса на 3,2 lg (ХТИ составил 250). При его внесении в концентрации 0,4 мкМ или 0,12 мкг/мл (составляющей 1/250 МПК) в среду для культивирования клеток подавление репродукции ВЗН составило более 90 %.

Соединение Z862 также обладало специфической активностью против ВЗН (0,1 мкМ), снижало титр вируса на 2,5 lg, но имело относительно высокую токсичность (среднетоксическая концентрация 10 мкМ, ХТИ=100). Аналогичные показатели специфической активности и токсичности были у соединения Z913. Остальные исследуемые вещества оказались недостаточно эффективными в сравнении с вышеуказанными соединениями (ХТИ от 14,3 до 40, снижение титра вируса менее 2,0 lg).

Таким образом, в опытах *in vitro* азотсодержащее гетероциклическое соединение Z671 показало высокую эффективность в отношении вируса Западного

Нила и может рассматриваться как перспективный препарат для изучения его активности на модели *in vivo* с использованием лабораторных животных.

Литература:

1. Lvov, D. K. West Nile virus and other zoonotic viruses in Russia: examples of emerging-reemerging situations./ D. K. Lvov, A. M. Butenko, V. L. Gromashevsky, A. I. Kovtunov, A. G. Prilipov, R. Kinney// Archives of Virology. Supplementa.- 2004.- V. 18.- P. 85-96.

2. David, S. Epidemiological and clinical aspects on West Nile virus, a globally emerging pathogen/ S. David, A. M. Abraham// Infectious Diseases.- 2016.- V. 48.- P. 571–586.

3. Rossi, S. L. West Nile virus/ S. L. Rossi, T. M. Ross, J. D. Evans// Clinics in Laboratory Medicine.- 2010.- V. 30, № 1.- P. 47-65.

4. Путинцева, Е. В. Особенности эпидемиологической ситуации по лихорадке Западного Нила в Российской Федерации в 2020 г. и прогноз ее развития в 2021 г/ Е. В. Путинцева, С. К. Удовиченко, Н. В. Бородай, Д. Н. Никитин, А. А. Батурин, Е. В. Молчанова, И. М. Шпак, В. К. Фомина, А. В. Несговорова, А. С. Антонов, Д. Р. Прилепская, Д. В. Викторов, А. В. Топорков// Проблемы особо опасных инфекций.- 2021.- № 1.- С. 63–72.

5. <https://www.cdc.gov/westnile/statsmaps/cumMapsData.html#three>

6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.

УДК 616-093.098 : 004.041

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID-19 В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2021 ГОДУ

Денисенко В.В., Алешукина А.В.

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Первый случай заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в Ростовской области был зафиксирован 25.03.2020. Начиная с этой даты числа подтверждённых инфицированных и умерших от COVID-19 неуклонно росли. По данным Управления Роспотребнадзора по Ростовской области на 25.08.2021:

- число подтверждённых инфицированных коронавирусом достигло 121509;
- жертвами COVID-19 стали 5825 человек;
- за весь период выздоровели 105538 человек;
- лечение в стационарах получают 4156 пациентов;

- на аппаратах ИВЛ находятся 400 человек.

В этих условиях большое внимание привлекают математические модели, описывающие возможное развитие эпидемии COVID-19. За прошедшее с начала эпидемии время благодаря усилиям ученых по всему миру появилось несколько открытых эпидемиологических моделей и уточненные данные по их использованию. С помощью этих инструментов мы составили прогноз развития эпидемии в Ростовской области с 01.01.2021 по 01.11.2021.

Базовая модель SEIR была разработана в середине прошлого века и успешно использовалась для прогнозирования различных эпидемий. В этой модели все население делится на группы:

- *Susceptible (S)* – уязвимый;
- *Infected (I)* – зараженный;
- *Exposed (E)* – зараженный на стадии инкубационного периода;
- *Recovered (R)* – выздоровевший

и исследуются переходы между этими группами. Заражение уязвимых из группы (S) происходит в результате контактов с зараженными из групп (I) и (E). Причем, уязвимый, контактируя с кем-либо из группы (I), неизбежно переходит в группу (E). При контакте уязвимого с кем-либо из группы (E) возможны два варианта: либо он остается в группе (S), если человек, с которым он контактировал, еще не заразен, либо переходит в группу (E) в противном случае. Каждый зараженный из группы (I) имеет фиксированную вероятность выздороветь в единицу времени – то есть перейти в группу выздоровевших (R).

В основе базовой модели SEIR лежат два параметра: t – среднее время от заражения до выздоровления и R_0 – коэффициент воспроизводства (его понимают как среднее число людей, которых один зараженный успеет заразить за время, пока сам не выздоровеет). Параметр t можно представить как сумму двух параметров: продолжительности инкубационного периода до наступления симптомов (его «незаразной» и «заразной» частей) и времени между первыми симптомами и выздоровлением. В свою очередь, параметр R_0 можно представлять как сумму разных типов заражения: через контакты людей с симптомами и без симптомов или через окружающую среду, зараженные поверхности.

Параметр t зависит только от свойств вируса, в то время как параметр R_0 может принимать различные значения в разных популяциях и на разных стадиях эпидемии. Например, значение R_0 зависит от принятых мер по подавлению эпидемии (различные формы карантина, обязательное ношение масок, увеличение количества тестов, выявление заразившихся и отслеживание их контактов).

Главной особенностью модели SEIR является эпидемический переход: поведение модели совершенно отличается в зависимости от значения параметра R_0 . При $R_0 < 1$ (то есть когда каждый зараженный в среднем заражает меньше одного «уязвимого») эпидемия затухает. При $R_0 > 1$ эпидемия распространяется и охватывает

существенную часть населения. Это означает, что в случае, когда R_0 существенно больше единицы, эпидемия остановится только тогда, когда значительная доля населения переболеет и приобретет иммунитет, то есть доля населения из группы уязвимых (S) снизится настолько, что у вируса больше не будет достаточно «целей» для распространения.

Целью работы было создание математической модели распространения и прогнозирования новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Ростовской области в 2021 году.

Материалы и методы. Для моделирования распространения COVID-19 в Ростовской области использовалась интерактивная SEIR-модель [1], реализованная в виде web-приложения [2].

Для моделирования распространения COVID-19 в Ростовской области мы воспользовались интерактивной SEIR-моделью группы ученых из Базельского университета [1-2]. Она является доработанной и расширенной SEIR-моделью и учитывает большую часть параметров, необходимых для описания распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Мы использовали следующие значения параметров:

- Дата начала моделирования – 01.01.2021.
- Дата окончания моделирования – 01.11.2021.
- Численность популяции – 4197821 чел. (население Ростовской области)
- Возрастная структура популяции: 0-9 лет – 458 816 чел.; 10-19 лет – 413 428 чел.; 20-29 лет – 484 395 чел.; 30-39 лет – 701 785 чел.; 40-49 лет – 578 599 чел.; 50-59 лет – 557 687 чел.; 60-69 лет – 545 227 чел.; 70-79 лет – 275 570 чел.; 80+ лет – 182 314 чел.
- Начальное число зараженных – 23155 чел. (на начало моделирования).
- Начальное число умерших – 2077 чел. (на начало моделирования).
- Количество коек для пациентов COVID-19 – 3019.
- Количество коек для пациентов COVID-19 в отделениях интенсивной терапии – 969.
- Среднегодовой коэффициент воспроизводства в отсутствие сдерживающих мер $R_0=4,2$.
- Длительность латентного (незаразного) периода – 3 дня.
- Продолжительность периода заразности – 3 дня.
- Сезонность вируса – отсутствует.
- Эффективность мер противодействия – (режим самоизоляции, увеличение количества тестов, обязательное ношение масок, вакцинирование) оценивалась в разные периоды в 45-84%.

Результаты и обсуждение.

По результатам моделирования в Ростовской области на 01.11.2021 (рис.):

- число активных зараженных составит 2920 человек;
- жертвами COVID-19 станут 6899 человек;
- общее число выздоровевших за весь период составит 2447719 человек;
- лечение в стационарах будут получать 813 пациентов;
- на аппаратах ИВЛ будут находиться 143 человека.

Графически модель распространения COVID-19 в Ростовской области представлена на Рисунке 1.

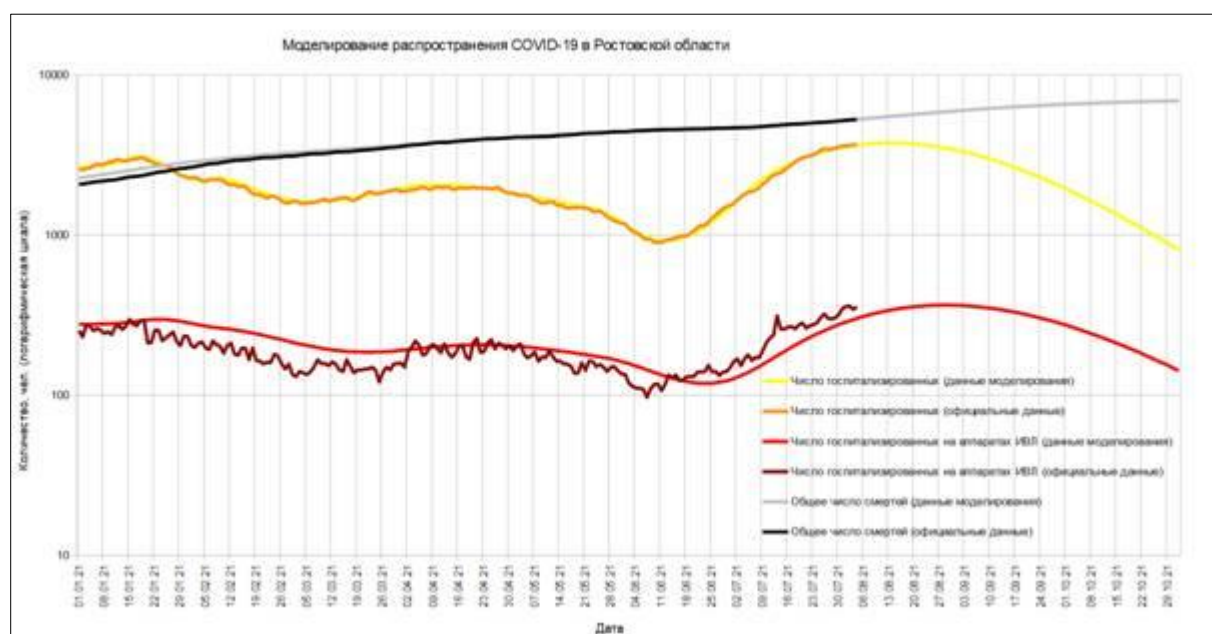


Рисунок. Результаты моделирования распространения COVID-19 в Ростовской области, 2021г.

Заключение. В целом прогноз распространения COVID-19 в Ростовской области в 2021 году благоприятный.

Согласно нашим расчетам, в Ростовской области к 01.11.2021 переболеют COVID-19 около 58 % населения. Это число может свидетельствовать о формировании к указанной дате значительного популяционного иммунитета в регионе.

График числа пациентов, получающих лечение в стационарах и график числа пациентов, находящихся на аппаратах ИВЛ, демонстрируют некоторый рост после праздничных дней (новогодние праздники, 23 февраля и 8 марта), которые сопровождаются увеличением числа социальных контактов и повышенной миграцией населения в том числе и за рубеж. «Третья волна» COVID-19 с максимальными показателями на август 2021 года также может быть связана с ростом числа социальных контактов и миграцией населения в отпускной период.

Таким образом, построенная нами модель указывает на угасание эпидпроцесса в сентябре-октябре 2021 года.

Литература:

1. Nicholas B Noll, Ivan Aksamentov, Valentin Druelle, Abrie Badenhorst, Bruno Ronzani, Gavin Jefferies, Jan Albert, Richard Neher. COVID-19 Scenarios: an interactive tool to explore the spread and associated morbidity and mortality of SARS-CoV-2. <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20091363>

2. COVID-19 Scenarios. [Электронный ресурс]. URL:<https://covid19-scenarios.org/>. Дата обращения 4.08.2021.

УДК 616-002.951.21

СЛУЧАИ РЕГИСТРАЦИИ ЭХИНОКОККОЗА В СУБЪЕКТАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Димидова Л.Л.¹, Твердохлебова Т.И.^{1,2}, Черникова М.П.¹, Хуторянина И.В.¹,
Болатчиев К.Х.³

¹ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

³ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия», г. Черкесск, Россия

Введение. Эхинококкоз – одно из многочисленных зоонозных паразитарных заболеваний, часто встречающихся у людей. По современным данным, эхинококкоз неравномерно распространен на земном шаре. Наиболее многочисленные случаи заболевания наблюдаются в странах, где доминирует сельскохозяйственная деятельность. В России эхинококкоз регистрируется, в основном, на территориях Приволжского и Северо-Кавказского федеральных округов. Основным источником инвазии – охотничьи, приотарные и беспризорные собаки, которые в свою очередь, заражаются, поедая пищевые отходы с кухонь, убойных площадок, а также внутренние органы забитых на дому животных. Заражение собак может происходить и при поедании падали на неблагоустроенных скотомогильниках. Эхинококк может поражать любой орган, но в большинстве случаев доминирующее положение занимают поражения таких органов как печень, легкие.

Эхинококкоз является наиболее социально-значимым среди ларвальных гельминтозов. Значимость его обусловлена развитием необратимых осложнений, приводящих к длительной утрате трудоспособности, инвалидизации и летальности, значительным числом резидуальных и рецидивных форм, требующих оказания высокотехнологичной хирургической помощи, в том числе при редких локализациях (эхинококкоз сердца, головного и спинного мозга и т.д.) [1].

Материалы и методы. При анализе заболеваемости эхинококкозом в 2018 – 2020 гг. использованы данные официальной статистики заболеваемости и данные, отраженные в 230 картах эпидемиологического обследования случаев заболевания эхинококкозом, поступивших из административных территорий Российской Федерации в адрес Референс-центра по мониторингу за ларвальными гельминтозами, функционирующего на базе ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора.

Результаты исследований. Установлено, что в Российской Федерации наибольшее число регистрируемых случаев эхинококкоза, вызываемого *Echinococcus granulosus*, выявлено в Северо-Кавказском федеральном округе (0,83 в 2018 г, 0,49 в 2019 г. и 0,40 в 2020 г.), превышая среднероссийский показатель в 2,5 раза (0,33, 0,33 и 0,16 на 100 тыс. населения в 2018, 2019 и 2020 гг. соответственно) (рис.1). Лидирующее место среди всех территорий СКФО занимала Республика Дагестан (1,67; 0,94; 9,61 случаев на 100 тыс. населения по анализируемым годам). На втором месте – Кабардино-Балкарская Республика с показателями заболеваемости эхинококкозом 1,16; 0,92 и 0,81 соответственно. В Республике Карачаево-Черкесия в 2018 г. заболеваемость составила 1,5, в 2019 г. 0,86. на 100 тыс. населения.

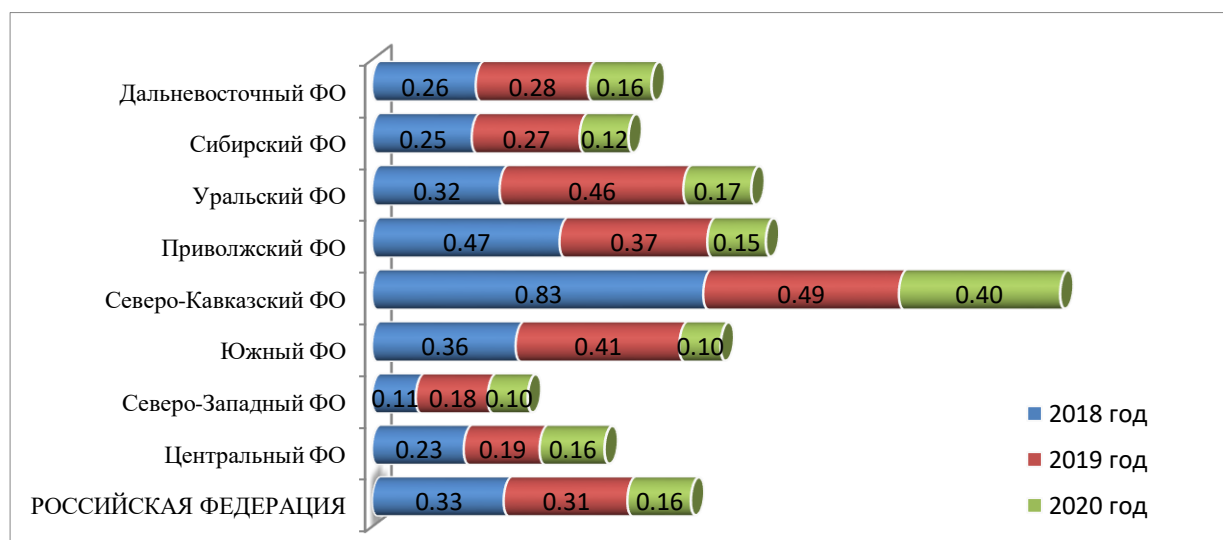


Рисунок 1. Заболеваемость эхинококкозом населения федеральных округов Российской Федерации в 2018-2020 гг.

Альвеококкоз в период наблюдения встречался реже. Заболеваемость в Российской Федерации в среднем составила 0,03; 0,04 и 0,02 на 100 тыс. населения в 2018, 2019 и 2020 гг. соответственно. В Северо-Кавказском и Южном федеральных округах заболевание не зарегистрировано. Показатели заболеваемости альвеококкозом выше среднероссийских в анализируемые годы наблюдались в Сибирском федеральном округе – 0,14 в 2018 г., 0,19 в 2019 г. и 0,09 в 2020 г. Превышение среднефедеральных показателей заболеваемости инвазией, вызванной

Echinococcus multilocularis, в 2018 и 2019 гг. имело место также в Уральском федеральном округе – 0,04 и 0,07 на 100 тыс. населения.

По данным 160 карт эпидемиологического обследования случаев заболевания эхинококкозом в 2019 году заболевание зарегистрировано у 73 (45,6%) мужчин и 87 (54,4%) женщин, а также у 8 (5%) подростков. Возраст женщин колебался от 15 до 74, мужчин – от 15 до 80 лет. Наиболее подвержены заболеванию были женщины в возрасте 60 лет и более. Число заболевших среди них в данном возрасте составил 32,2%, в возрасте до 15 лет – 3,4%. У мужчин наиболее часто эхинококкоз диагностировался в возрасте 20-29 лет – 19,2%; 50-59 лет -19,3 %; в возрасте 40-49, 60 лет и более – в 16,4% случаев от всех заболевших в 2019 году [2].

Из 70 случаев эхинококкоза в 2020 году 40 (57,1%) человек составили мужчины и 30 (42,9%) – женщины. Подростки до 15 лет составляли 12,9%. Более высокий процент заболевших наблюдался у женщин в возрасте 30 – 39 лет (30%) и 60 лет и более (23,3%) (рис.2).

Чаще всего как у мужчин, так и у женщин выявлялся эхинококкоз печени. В 2019 году у мужчин удельный вес эхинококкоза печени колебался от 50,0 % в возрастной группе 30 - 39 лет до 91,7% в возрасте 60 лет и более. В 2020 году эхинококкоз диагностировался также в чаще в возрасте 30-39 и 60 лет и более – по 22,5%.

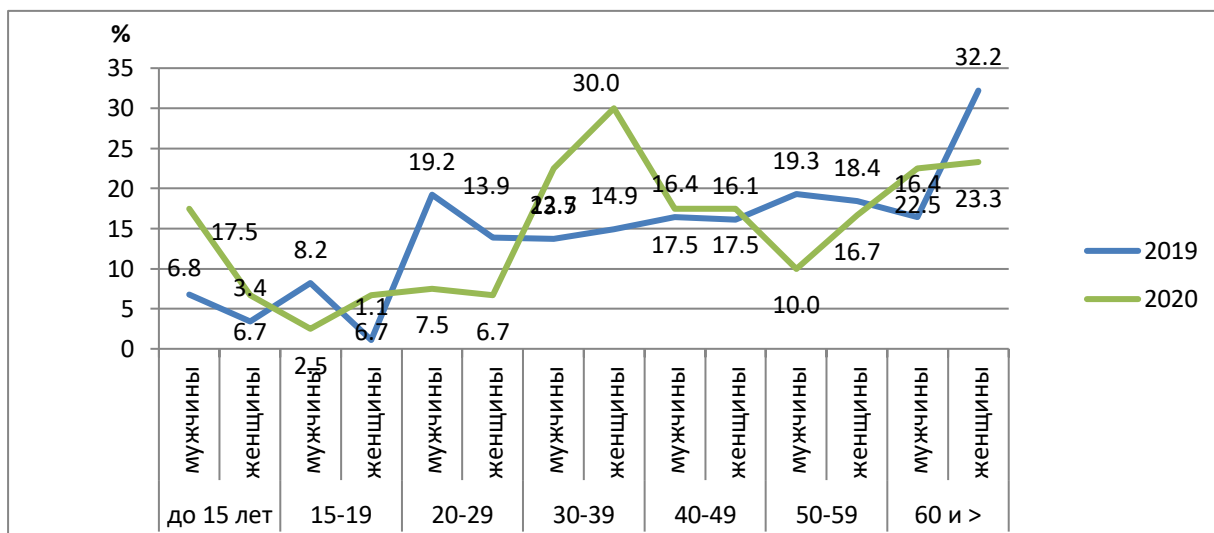


Рисунок 2. Распределение случаев заболевания эхинококкозом по возрасту и гендерной структуре (по данным карт эпидемиологического обследования случаев заболевания эхинококкозом) за период 2019 - 2020гг.

У женщин в 2019 году этот показатель был самым высоким в возрасте 60 лет и более – 92,4%. В 2020 году эхинококкоз печени среди женщин регистрируется в группах в возрасте 30 – 39 лет (26,7 %), и 60 лет и более (20,0%). У подростков эта локализация также встречалась чаще других - в 77,8% случаев, зарегистрированных в

2020 г. В меньшей степени представлена множественная локализация эхинококковых кист, поражающих несколько органов одновременно (рис. 3, 4).

Два случая эхинококкоза и два случая альвеококкоза печени в 2019 году, а также два случая сочетанного эхинококкоза (печень + легкие и печень + головной мозг) в 2020 году сопровождались летальным исходом (рис.3, 4).

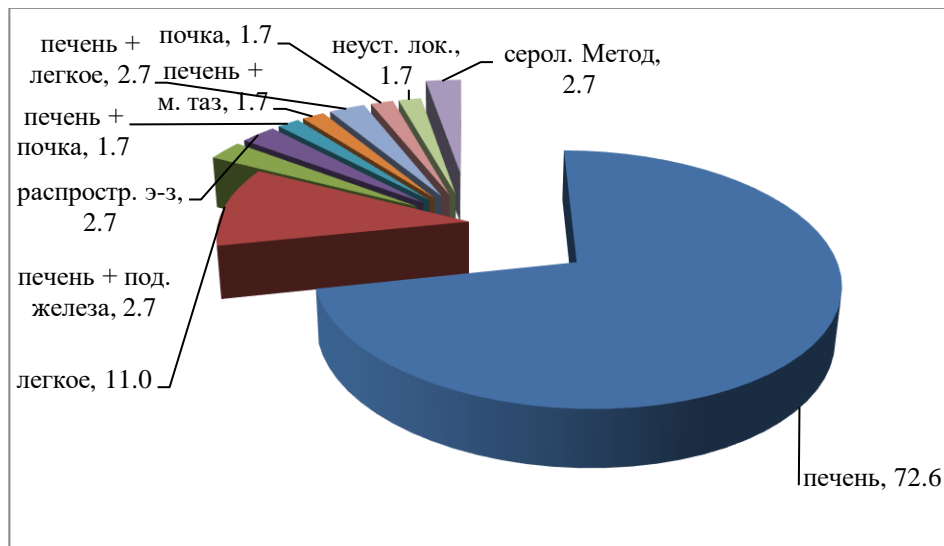


Рисунок 3. Локализация эхинококковых кист у больных эхинококкозом в 2019 г.

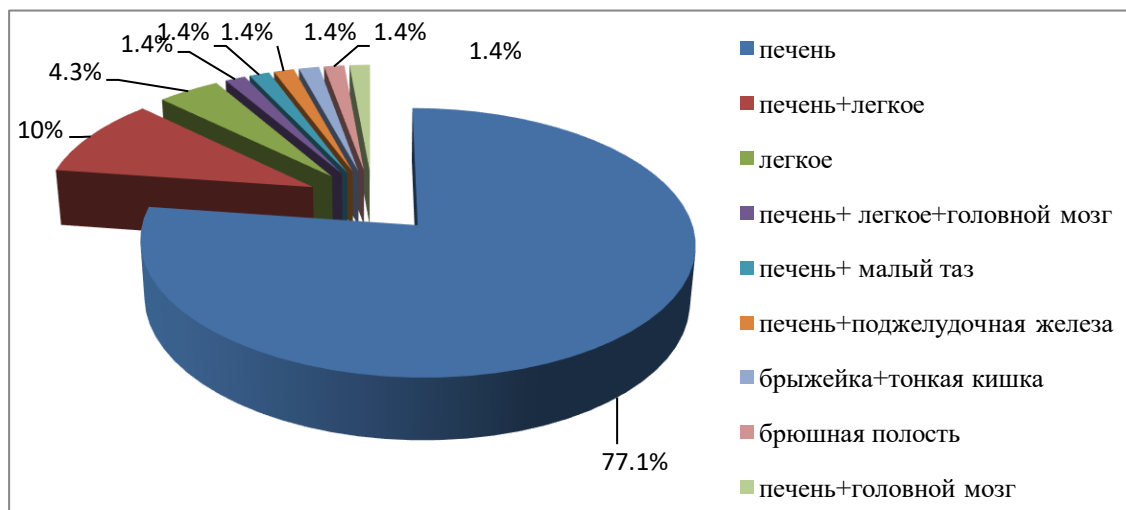


Рисунок 4. Локализация эхинококковых кист у больных эхинококкозом в 2020 г.

В 2019 году 2 случая эхинококкоза печени завершились летальным исходом. В 2020 году летальный исход имел место у 2ух человек с множественной локализацией эхинококковых кист.

Заключение. Анализ данных официальной статистики заболеваемости эхинококкозом и данных карт эпидемиологического обследования случаев заболевания эхинококкозом показал, что от болезни одинаково страдают мужчины и женщины, как сельские, так и городские жители; самой распространенной локализацией эхинококковых кист является печень, на втором месте – поражение

легкого. При обширном распространении эхинококковых пузырей заболевание чаще сопровождается летальным исходом. Большое значение в распространении среди населения данного заболевания имеет наличие контактов, как с домашними, так и с охотничьими и приотарными собаками, работа на животноводческих фермах, уход за домашними животными, употребление воды из загрязненных яйцами гельминта источников, столовой зелени, овощей, сбор дикорастущих ягод, грибов в лесу и употребление их без термической обработки, охота и выделка шкур диких животных, несоблюдение правил личной гигиены.

Литература:

1. Болатчиев К.Х., Хуторянина И.В., Твердохлебова Т.И., Думбадзе О.С. Инвазия *Echinococcus granulosus* собак в городских и сельских районах Карачаево-Черкесской Республики // Вестник Донского государственного аграрного университета. – 2020. – № 4-1(38). – С. 14-19.

2. Твердохлебова Т.И., Думбадзе О.С., Ермакова Л.А., Ковалев Е.В., Алешукина А.В., Нагорный С.А., Болатчиев К.Х., Хуторянина И.В. Ситуация по ларвальным гельминтозам на юге России и оптимизация эпидемиологического надзора за ними // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2018. – № 6. – С. 72-80.

3. Димидова Л.Л., Хуторянина И.В., Черникова М.П., Болатчиев К.Х., Твердохлебова Т.И. Анализ карт эпидемиологического обследования случаев заболевания эхинококкозом в некоторых субъектах Российской Федерации // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – № 22. – 2021. – С.161-167.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (обзор литературы)

**Ермакова Л.А.¹, Суладзе А.Г.¹, Долгова Н.Н.¹, Думбадзе О.С.^{1,2},
Твердохлебова Т.И.^{1,2}**

¹*ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия*

²*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия*

Введение. По данным на 18 августа 2020 года зарегистрировано 22067280 случаев COVID-19 в 213 странах мира, из них более 775 000 завершились летальным исходом.

Пандемия COVID-19 представляет собой серьезную проблему для властей, каждого человека и общества в целом. Глобальное распространение новой коронавирусной инфекции 2019 года (COVID-19) оказалось серьезным вызовом для общественного здравоохранения во всем мире.

Особенностью новой коронавирусной инфекции является значительное число бессимптомных форм, что осложняет проведение адекватных противоэпидемических мероприятий.

Клинически COVID-19 отличается полиморфностью симптомов, чаще проявляется поражением верхних и нижних дыхательных путей от легких форм, манифестирующихся затрудненным носовым дыханием и anosмией, до стремительно развивающейся вирусной пневмонии, вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома. Также описаны случаи осложнений в форме тяжелой вирусемии с развитием полиорганной недостаточности [1].

В настоящем обзоре представлены результаты анализа литературных данных по вопросам этиологии, патогенеза и клинических проявлений COVID-19.

Цель. Дать оценку современному пониманию нового коронавируса SARS-CoV-2 и заболевания, которое он вызывает.

Этиология. COVID-19 – высококонтагиозное инфекционное заболевание, вызываемое β -коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), который был впервые выделен и идентифицирован у пациентов, заразившихся на рынке морепродуктов в городе Ухань провинции Хубэй Китайской Народной Республики, в декабре 2019 года [2].

Существует четыре основных подгруппы коронавирусов (α , β , γ и δ). В группу α -коронавирусов входят шесть видов, включая патогены человека Cov- 229E и CoV-NKU1. В группу β -коронавирусов, к которой относится SARS-CoV-2, также входят патогенные для человека CoV-OC43, SARS-CoV и MERS-CoV [3,4]. Подобно коронавирусам, вызывающим атипичную пневмонию (SARS-CoV) [5,6] и ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV) [7], по мнению исследователей, SARS-CoV-2 является микст – вирусом [8].

РНК-содержащий вирус SARS-CoV-2 имеет диаметр 60–140 нм. Анализ нуклеотидных последовательностей генома SARS-CoV-2 выявил его идентичность с SARS-CoV на 79,5% и с геномом вируса RaTG12, выделенного из летучей мыши (*Rhinolophus affinis*), обитающей в провинции Юньнань, Китай на 93,1% [8,9]. Данные результаты свидетельствуют в пользу того, что SARS-CoV-2 может происходить из вируса, который является эндемичным для указанного вида летучих мышей. Сравнительный геномный анализ нуклеотидных последовательностей, идентифицированных в белке S коронавируса, выделенного из панголина (Order, Pholidota; Family, Manidae), показал, что эти млекопитающие, скорее всего, были промежуточными хозяевами для межвидовой передачи [10,11].

Благодаря способности к стремительной мутации, которой отличаются все микст – вирусы, SARS-CoV-2 приобрел способность не только вызывать заболевание

человека, но и передаваться от человека к человеку. В настоящее время COVID-19 уже не зоонозная, а антропонозная инфекция, которая преимущественно распространяется путем передачи от человека человеку [12].

По данным литературы, инфекционный процесс реализуется, преимущественно, воздушно-капельным и контактно-бытовым путями передачи возбудителя, что способствует пандемическому распространению SARS-CoV-2. Уровень летальности при COVID-19 (2–3%) значительно ниже такового при SARS (около 10%) и MERS (около 40%), однако высокая восприимчивость организма человека и разнообразие путей передачи вируса привели к возникновению пандемии.

Было установлено, что как при инфекции SARS-CoV, так и при инфекции SARS-CoV-2, основой патогенеза тяжелых форм COVID-19 является способность вируса проникать в клетки легких с помощью белка S, который связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) пневмоцитов II типа [13]. Таким образом, белок S играет центральную роль в передаче и развитии COVID-19. Белок S коронавируса включает два основных домена: домен S1 на N-конце белка опосредует связывание с ACE2, а С-концевой домен S2 способствует слиянию вирусной мембраны с клеточной мембраной клетки- хозяина [14].

Нуклеотидные последовательности белка S SARS-CoV-2 имеют только ограниченную гомологию с SARS-CoV; степень идентичности довольно низкая в домене S1 (64%) и сравнительно высокая в домене S2 (до 90%). В пределах домена S1 N-концевая часть менее консервативна (51%), в то время как субдомен С-концевого RBD имеет относительно высокую степень стабильности (74%), что позволяет взаимодействовать с одним и тем же рецептором клеточной поверхности ACE2 [15]. Результаты исследований, проведенных рядом ученых [16,17], свидетельствуют о том, что белок S в SARS-CoV-2 имеет аффинность к ACE2 в 10–20 раз выше, чем SARS-CoV, что также подтвердилось данными анализа *in silico* (с помощью компьютерного моделирования). Возможно именно эта особенность нового коронавируса и способствует очевидной легкости, с которой он может передаваться от человека к человеку, однако полученные результаты еще предстоит подтвердить в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Патогенез заболевания

Патогенез COVID-19 на настоящий момент изучен недостаточно, однако ряд авторов предполагают, что он аналогичен SARS. Коронавирусы оказывают цитопатическое воздействие на эпителиальные клетки дыхательных путей и альвеоциты человека. Подобно тому, что наблюдалось при инфекции, вызываемой SARS-CoV, важную роль в патогенезе COVID-19 играют выраженные иммунологические реакции, особенно у лиц с неблагоприятным преморбидным фоном. Внедрение SARS-CoV-2 в альвеоциты вызывает местное воспаление и способствует выделению цитокинов, включая трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), фактор некроза опухолей- α (TNF- α), интерлейкин- 1β (IL- 1β), IL-6, а также

многочисленные хемокины, которые служат для инициации циркулирующих лейкоцитов [18,19].

При тяжелых формах COVID-19 последующий воспалительный каскад может привести к «цитокиновому шторму» [18]. Считается, что «цитокиновый шторм» является ключевым фактором, вызывающим как острый респираторный дистресс – синдром (ОРДС), так и полиорганную недостаточность [20].

Неблагоприятным прогностическим признаком тяжелой формы COVID-19 является лимфопения периферической крови. Это, скорее, функциональное явление, возникающее за счет активной пролиферации лимфоцитов в инфицированную вирусом ткань легкого [21]. Несмотря на снижение общего количества лимфоцитов, в периферической крови значительно возрастает доля активированных HLA-DR + CD38 + Т-клеток. Аналогичным образом наблюдается увеличение доли клеток CCR4 + CCR6 + Th17, подгруппы CD4 + Т-лимфоцитов с цитотоксическими функциями, аналогичными тем, которые характерны для CD8 + Т-лимфоцитов [21]. Как таковые, эти первичные данные предполагают критическую роль Т-клеток в модулировании воспалительного ответа легких, связанного с COVID-19.

В соответствии с новыми данными важное значение имеет возникновение коагулопатии, связанной с COVID-19 [22]. Более того, многофакторный регрессионный анализ в когортах COVID-19 показал, по данным авторов из Китайской Народной Республики, что повышенные уровни в плазме D-димеров деградации фибрина являются независимым биомаркером неблагоприятного прогноза COVID-19 [23]. В поддержку гипотезы о том, что активация коагуляции играет важную роль в патогенезе COVID-19, также описаны данные аутопсий, результаты которых выявили заметные патологические

изменения, непосредственно затрагивающие капиллярную сеть легких, включая диссеминированные микротромбы и значительный геморрагический некроз [24,25]. Данные авторов [26,27] свидетельствуют о том, что тяжелые формы COVID-19 протекают с высоким риском развития тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Интерес представляют результаты исследования секционного материала от больных новой коронавирусной инфекцией. Международная группа специалистов из стран Латинской Америки и Европы представила обзор и анализ литературных данных, имеющихся в настоящее время в свободном доступе, посвященных особенностям морфологических изменений в органах и системах у больных COVID-19 [28]. На основании проведенного анализа исследователи установили, что значимые изменения при данной инфекции отмечаются практически во всех органах и системах (легкие, сердце, почки, система кровообращения, центральная нервная система, гемолимфатическая система). Из них наиболее часто регистрируются значимые гистологические находки в легких: диффузное альвеолярное поражение на разных стадиях, в первую очередь, экссудативные процессы, которые были отмечены в 22 из

27 исследований, воспалительные изменения - в 21 исследовании и тромбоэмболические - в 11 исследованиях.

В других органах регистрировались: очаговый лимфоцитарный миокардит, острое повреждение почечных канальцев, микротромбозы сосудов центральной нервной системы с исходами в форме ишемического некроза, острого геморрагического инфаркта; гемофагоцитарный синдром в лимфатических узлах и костном мозге, а также тромбоз глубоких вен, осложненный легочной тромбоэмболией. Результаты исследования биопсийного и секционного материала позволили обосновать основные гипотезы патогенеза COVID-19, а именно: патологический иммунный ответ на вирус с гипервоспалительной реакцией на вирус и аномальную коагуляцию, которая развивается, возможно, за счет непосредственного повреждения вирусом эндотелиальных клеток, а, возможно, является вторичной за счет патологических иммунных реакций.

Клинические особенности

В значительном числе опубликованных исследований авторами отмечены различные степени клинической тяжести COVID-19 [19,29-35]. Инкубационный период колеблется от 0 до 24 дней, в среднем 5–7 дней [30]. К инфекции восприимчивы лица любого возраста, а также новорожденные и беременные женщины. У большинства пациентов заболевание протекает в бессимптомной, легкой и среднетяжёлой форме. Наиболее распространенными симптомами являются лихорадка, сухой кашель, слабость. Симптомы поражения верхних дыхательных путей могут проявляться аносмией, заложенностью носа, болью и першением в горле, сухим, реже влажным кашлем, одышкой, болями в грудной клетке. Кроме этого, больные предъявляют жалобы на слабость, головные боли и миалгию. Имеются сведения о нарушениях функции желудочно-кишечного тракта: боли в животе, диарея у детей и подростков [36]. Приблизительно у 20% пациентов с COVID-19 развивается тяжелое респираторное заболевание со средним показателем летальности около 2,3%. В клинической картине больных с тяжелым течением COVID-19 наиболее часто регистрируется лихорадка, сухой кашель, одышка и двусторонние легочные инфильтраты при инструментальных исследованиях органов грудной клетки. Осложнениями COVID-19 являются ОРДС, дыхательная недостаточность, поражение печени, острое повреждение миокарда, острое повреждение почек, септический шок и полиорганная недостаточность. Факторы риска прогрессирования заболевания еще не установлены. Тем не менее, предварительные данные свидетельствуют о том, что тяжелые заболевания чаще встречаются у лиц старшего возраста, мужского пола и лиц с сопутствующими заболеваниями. В исследовании, включавшем 1099 пациентов с подтвержденным COVID-19, было отмечено, что около 23% больных страдали одним или несколькими хроническими заболеваниями, в том числе: хроническая обструктивная болезнь легких (1,1%), артериальная гипертензия (14,9%), сахарный диабет (7,4%), коронарокардиосклероз (2,5%), гепатит В и цирроз печени (2,3%) [36].

Данные обследования более 70 000 пациентов с COVID-19, показали, что более 80% лиц, погибших от данной инфекции, были старше 60 лет и более 75% имели хронические заболевания сердца, легких, почек, сахарный диабет, злокачественные новообразования [37].

В когортном исследовании, включившем 62 пациента, в китайской провинции Чжэцзян, только у одного больного COVID-19 развился ОРДС, при этом не было зарегистрировано ни одного летального исхода [33].

Внимания заслуживает работа исследователей из Южной Кореи, посвященная анализу клинических данных больных с легкими и бессимптомными формами COVID-19 [38]. (В феврале 2020 г. в Южной Корее была выявлена вспышка COVID-19 в религиозной общине Shincheonji, где в результате лабораторных исследований был подтвержден 3081 случай COVID-19. Лица с лабораторно подтвержденным диагнозом, не имевшие клинических проявлений инфекции, с незначительными симптомами и с неотягощенным преморбидным фоном находились в изоляции не в условиях больничного стационара, а в специально организованном обсервационном учреждении. Это позволило определить распространенность бессимптомных форм в данной вспышке и дать клиническую характеристику легкой формы COVID-19.

Исследование проводили на основании мониторинга 213 больных. Из них 41 оставались бессимптомными до поступления. При анализе клинических данных обследования 172 пациентов с манифестным течением COVID-19 наиболее распространенным симптомом был кашель (40,1%; 69/172), гипосмия (39,5%; 68/172) и заложенность носа (34,3%; 59/172). Из 68 человек с устойчивой потерей или снижением обоняния у 61 (90%) были сопутствующие симптомы, такие как гипогевзия, заложенность носа или ринорея. Лихорадка ($> 37,5$ C) была отмечена только у 20 (11,6%) человек.

Интересно, что гипосмия была самым частым признаком инфекции у больных с легкой формой COVID-19. Симптом устойчивой потери или снижения обоняния нередок также и при многих других острых респираторных вирусных инфекциях и обусловлен обонятельной дисфункцией, развивающейся за счет повреждения вирусами эпителия [39], однако для определения специфичности этого симптома при COVID-19 необходимы дальнейшие исследования.

Наличие бессимптомных случаев COVID-19 было отмечено в ранних сообщениях о вспышке [37], а в большом исследовании, проведенном при обследовании 72 314 больных COVID-19, сообщалось, что только у 1% пациентов отмечалось бессимптомное течение болезни при положительном результате ПЦР теста, при этом доля легких форм составила 81%, среднетяжелых – 14%, тяжелых – 5% [45]. Однако основная часть данной выборки была представлена больными из провинции Хубэй, где острая нехватка ресурсов здравоохранения, очевидно, привела к смещению выборки в сторону уменьшения лиц с легкими формами COVID-19 и не отражала реальное число бессимптомных форм. По данным другого исследования,

проведенного группой ученых из Южной Кореи [38], бессимптомные формы заболевания составили не менее 20%.

По мнению ряда исследователей [40,41,42,43,44], лица с бессимптомным течением COVID-19 выделяют жизнеспособный SARS-CoV-2, что позволяет предположить возникновение ряда кластеров новой коронавирусной инфекции в результате заражения от больных легкими и бессимптомными формами.

Было установлено, что основными клиническими симптомами больных COVID - 19 были повышение температуры (88,5%), кашель (68,6%), миалгия или усталость (35,8%), отхождение мокроты (28,2%), одышка (21,9%). В дополнение к общим респираторным симптомам у некоторых пациентов были также выявлены симптомы головной боли или головокружения (12,1%), диареи (4,8%), тошноты и рвоты (3,9%) Следует отметить, что у 30% больных MERS также регистрируются диспепсические явления, в частности - диарея. По данным исследования специалистов из КНР [45], SARS-CoV-2 обнаруживался в образцах стула пациентов с абдоминальными симптомами. Поэтому, кроме больных с патологией дыхательной системы, в качестве основного симптома, внимания требуют также пациенты с признаками общей интоксикации (головная боль, головокружение) и диспептическими явлениями (диарея, анорексия, тошнота и рвота).

В когортном исследовании Diangeng Li et al. [46] авторами было обнаружено, что SARS-CoV-2 может присутствовать в сперме пациентов с COVID-19. В исследовании приняли участие 38 мужчин фертильного возраста, из которых 23 (60,5%) пациента были в периоде реконвалесценции, а 15 (39,5%) – в острой стадии COVID-19. Результаты тестирования спермы пациентов показали, что 6 пациентов (15,8%) имели положительные результаты на SARS-CoV-2, в том числе 4 из 15 пациентов (26,7%) находились в острой стадии инфекции и 2 - из 23 (8,7%) реконвалесцентом. При этом не было установлено существенной зависимости от возраста, длительности течения новой коронавирусной инфекции, а также наличия заболевания мочевыводящих путей в анамнезе. Авторы не исключают, что наличие вирусов в сперме может быть весьма распространенным явлением, имеющим важное эпидемиологическое значение, поскольку выживание SARS-CoV-2 в сперме выздоравливающего пациента обуславливает вероятность заражения.

В апреле 2020 года группа ученых из Испании представила подробное описание синдрома сыпи на примере 375 случаев COVID-19 [47]. Авторами описаны 5 групп высыпаний, которые регистрировались у пациентов с различной тяжестью течения болезни. У 19 % больных отмечались участки эритемы-отека с отдельными пузырьками или пустулами в области верхних и нижних конечностей; у 19 % регистрировалась крапивница; у 9% - везикулезная сыпь. Наиболее часто (47%) наблюдались макуло-папулезные высыпания, значительно реже - некротические высыпания (6%), очевидно обусловленные расстройствами гемостаза.

Лабораторные данные у больных COVID-19

При исследовании общего анализа крови у больных COVID-19 нередко регистрируется лимфопения при нормальном количестве лейкоцитов. При легких и

среднетяжелых формах количество лейкоцитов периферической крови остается в пределах нормы, изредка отмечается незначительная лейкопения. У больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции регистрируется лейкоцитоз. Показатели системного воспаления, включая сывороточные уровни ферритина и С-реактивного белка (СРБ), а также скорость оседания эритроцитов (СОЭ), могут быть повышены за счет высокого уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов и хемокинов. У пациентов с внелегочными системными осложнениями могут отмечаться повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), тропонина и / или креатинина в сыворотке крови.

По данным некоторых исследователей, лимфоцитопения регистрировалась у 64,5% больных, повышение СРБ – у 44,3%, увеличение лактатдегидрогеназы (ЛДГ) у 28,3% и лейкоцитопения в 29,4% случаев[36]. В работе Long, Q., et al. [48] отмечено, что при обследовании 37 больных с бессимптомной формой COVID-19 показатели крови были в пределах нормы, только у 3 пациентов регистрировалась лимфопения и у 1 – тромбоцитопения; в 6 случаях наблюдался повышенный уровень аланинаминотрансферазы, а повышение уровня С-реактивного белка было отмечено у 11 лиц. Также в данном исследовании отражена роль методов компьютерной томографии (КТ) в своевременной диагностике COVID-19. По данным авторов, при поступлении КТ выявляла очаговые изменения по типу «матового стекла» у 11 бессимптомных пациентов (29,7%) и диффузную консолидацию у 10 человек (27,0%). Одностороннее поражение легких регистрировалось у 66,7%, двухстороннее – у 33,3% больных. Признаки поражения легких при КТ грудной клетки отсутствовали у 16 больных (43,2%). Однако через 5 дней после поступления в стационар у 5 пациентов были выявлены очаговые изменения. У лиц с бессимптомным течением болезни отсутствовали признаки плеврального выпота, увеличения лимфатических узлов, характерные для тяжелого течения COVID-19.

В первых публикациях по результатам инструментального обследования больных новой коронавирусной инфекцией авторы отмечали наличие изменений в легких у 100% больных в г. Ухане и примерно у 80% - в когортных исследованиях, выполненных за его пределами. Как правило, ранние признаки поражения легких при КТ органов грудной клетки были единичными или множественными и представлены в виде ограниченных участков затемнения с интерстициальными изменениями, обычно расположенными по периферии легочных полей, близко к плевре. Также регистрировались изменения в бронхах и уплотнения сосудистых стенок. Признаки поражения легких часто были двухсторонними и нередко прогрессировали до появления множественных очагов по типу «матового стекла» с минимальным плевральным выпотом или без него. При тяжелом или крайне тяжелом течении COVID-19 при КТ органов грудной клетки регистрировались мультилобулярные и диффузные инфильтраты, которые быстро развились до полной консолидации легких [36].

Интерес представляет работа исследователей из Китая [49], проанализировавших результаты КТ органов грудной клетки 21 больного COVID-19.

Было установлено, что в 18 из 21 случая (86 %) регистрировались изменения, затрагивающие, по крайней мере, одну долю легких. Только у трех пациентов при КТ грудной клетки не было выявлено признаков поражения легочной ткани. Авторы отмечают, что изменения в легких по типу «матового стекла» наблюдалось у 12 пациентов (57 %), а участки консолидации — у шести (29 %). При этом более, чем у 71% больных поражались более чем две доли легких, а поражение обоих лёгких было зарегистрировано у 16 из 21 больного (76 %). При повторном обследовании уплотнения округлой формы обнаруживали у 7 из 21 пациента (33 %), уплотнения с преимущественно линейным паттерном у 3 из 21 пациента (14 %) и симптом «булыжной мостовой» - у 4 из 21 пациента, (19%). Также у 7 из 21 больного регистрировалось распространение инфильтрации ткани лёгкого на периферию (33 %).

Таким образом, данное исследование демонстрирует важное значение инструментальных методов для ранней диагностики новой коронавирусной инфекции. Однако следует отметить, что КТ-признаки SARS-CoV-2 сходны с таковыми при других вирусных пневмониях, в первую очередь, SARS и MERS.

Заключение. Недостаточный уровень знаний о новой коронавирусной инфекции на ранних стадиях болезни, отсутствие доказанных эффективных средств этиотропной терапии и высокая контагиозность вируса привели к резкому увеличению числа больных, пандемическому распространению инфекции, что повлекло за собой дефицит медицинских ресурсов.

В настоящее время во всем мире для борьбы с текущей пандемией органы общественного здравоохранения практически ежедневно актуализируют мероприятия по предупреждению распространения новой коронавирусной инфекции, информируют о новых данных, касающихся особенностей клинического течения, эффективности способов лечения COVID-19 и предикторов его неблагоприятного прогноза.

Ограниченное количество и качество проведенных исследований обуславливают необходимость более обширного и широкомасштабного изучения клинических и параклинических аспектов данной инфекции.

Сортировка пациентов с подозрением на COVID-19 от других больных врачами скорой помощи, приемных отделений и амбулаторно- поликлинической службы, основанная на знаниях особенностей эпидемиологии и клинических проявлений новой коронавирусной инфекции, имеет решающее значение для предотвращения потенциальной вспышки в условиях медицинских организаций.

Литература:

1. Di Liua, Qi. Wang, H. Zhang, L. Cui, et al. Viral sepsis is a complication in patients with Novel Corona Virus Disease (COVID-19). *Medicine in Drug Discovery* <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590098620300440?via%3Dihub>

2. Zhu N, Zhang DY, Wang WL, et al., 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl J Med* , 382(8):727-733.).

3. 3. King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, et al., 2012. *Virus Taxonomy*. Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Elsevier, San Diego, USA, p.770-783.
4. Lefkowitz EJ, Dempsey DM, Hendrickson RC, et al., 2018. Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic Acids Res*, 46(D1):D708-D717.
5. Drosten C, Günther S, Preiser W, et al., 2003. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 348(20):1967- 1976. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030747>.
6. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al., 2003. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 348(20):1953- 1966. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030781>
7. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al., 2012. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*, 367(19):1814-1820. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>.
8. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, et al., 2020b. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*, 9(1):221-236. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>.
9. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al., 2020b. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798):270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
10. Liu P, Chen W, Chen JP, 2019. Viral metagenomics revealed Sendai virus and coronavirus infection of Malayan Pangolins (*Manis javanica*). *Viruses*, 11(11):979. <https://doi.org/10.3390/v11110979>.
11. Zhang T, Wu QF, Zhang ZG, 2020. Pangolin homology associated with 2019-nCoV. *bioRxiv*, preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.950253>).
12. V. Oberemok, K. Laikova, K. Yurchenko et al. SARS-CoV-2 will continue to circulate in the human population: an opinion from the point of view of the virus-host relationship. *Inflammation Research* (2020) 69:635–640 <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01352>
13. Gallagher TM, Buchmeier MJ, 2001. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology*, 279(2): 371-374. <https://doi.org/10.1006/viro.2000.0757>).
14. Hofmann H, Pöhlmann S, 2004. Cellular entry of the SARS coronavirus. *Trends Microbiol*, 12 (10) : 466-472. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.08.008>).
15. Jaimes JA, André NM, Millet JK, et al., 2020. Structural modeling of 2019- novel coronavirus (nCoV) spike protein reveals a proteolytically-sensitive activation loop as a distinguishing feature compared to SARS-CoV and related SARS-like coronaviruses. *bioRxiv*, preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.942185>).
16. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al., 2020. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483):1260-1263. <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.

17. Huang Q, Herrmann A, 2020. Fast assessment of human receptor-binding capability of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *bioRxiv*, preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.02.01.930537>.
18. Razzaque MS, Taguchi T, 2003. Pulmonary fibrosis: cellular and molecular events. *Pathol Int*, 53(3):133-145. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1827.2003.01446.x>.
19. Huang CL, Wang YM, Li XW, et al., 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* , 395(10223):497-506 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>
20. Li C.K., Xu X. (2010) Host Immune Responses to SARS Coronavirus in Humans. In: Lal S. (eds) *Molecular Biology of the SARS-Coronavirus*. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-03683-5_16
21. Xu Z, Shi L, Wang YJ, et al., 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* , 8:420-422. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30076-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30076-x).
22. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(4): 844– 7.
23. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1054– 62.
24. Luo W, Yu H, Guo Z, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Preprints. 2020. www.preprints.org.
25. Ding Y, Wang H, Shen H, Li Z, Geng J, Han H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol*. 2003; 200(3): 282– 9.
26. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID- 19. *Thromb Res*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
27. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>).
28. Walter O.Vasquez-Bonilla, Roberto Orozco, Víctor Argueta, Manuel Sierra. A review of the main 2019 (COVID-19) Human Pathology <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.07.023>).
29. Chen NS, Zhou M, Dong X, et al., 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel corona-virus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*, 395(10223):507-513. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7).
30. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al., 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*, in press. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.

31. Huang CL, Wang YM, Li XW, et al., 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* , 395(10223):497- 506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5).

32. Wang DW, Hu B, Hu C, et al., 2020. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus- infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* , 323(11): 1061-1069.

33. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al., 2020. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel corona-virus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*, 368:m606. <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>.

34. Yang XB, Yu Y, Xu JQ, et al., 2020. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single- centered, retrospec-tive, observational study. *Lancet Respir Med* , 8(4):e26. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30079-5/](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30079-5/)

35. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al., 2020. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*, 323(15):1488-1494. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204/>

36. Yu Shi, Gangwang, Xiao-peng Cai, Jing-wen Deng et al. An overview of COVID-19 *J.Biomed Biotechnol* 2020 21(5):343-360.

37. Zunyou Wu, et al Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.

38. KimM.-J. KimS.H. RaJ. LeeS. BaeJ. JungS.-H. Kim. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patientswith mild COVID-19 G.-u. / *Clinical Microbiology and Infection* 26 (2020) 948.e1e948.e3948.e2.

39. Wang JH, Kwon HJ, Jang YJ. Detection of parainfluenza virus 3 in turbinate epithelial cells of postviral olfactory dysfunction patients. *Laryngoscope* 2007;117:1445 e9.

40. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, Huang L. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020;395:514e23.

41. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Groeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Ger-many. *N Engl J M ed* 2020;382:970 e 1.

42. Ping Yu, et al. A familial cluster of infection associated with the 2019 novel coronavirus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. *J Infect Dis* 2020 May 11;221(11):1757-1761. doi: 10.1093/infdis/jiaa077.

43. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020 Feb 21;323 (14):1406-1407. doi: 10.1001/jama.2020.2565.

44. Hoehl S, Berger A, Kortenbusch M, Kortenbusch M, Cinatl J, Bojkova D, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1278-1280. doi: 10.1056/NEJMc2001899. Epub 2020 Feb 18.).

45. Yongjian Wua Cheng Guob Lantian Tanga Zhongsi Hong, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. Lancet Gastroenterol Hepatol Volume 5, Issue 5, May 2020, Pages 434-435 2020Published Online March 19, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2).

46. Diangeng Li, Meiling Jin, Pengtao Bao, et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019 JAMA Netw Open. 2020;3(5):e208292. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8292.

47. C. Galvan Casas et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. British Journal of Dermatology (2020) 183, pp71–77).

48. Long, Q., Tang, X., Shi, Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. NatMed 26, 2020, 1200–1204 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>

49. Michael Chung MD., Adam Bernheim MD, Xueyan Mei MS, Ning Zhang MD. et al CT. Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019- nCoV)Radiology 2020; 295:202–207 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>

УДК 613/31-614/447/004/2:613.36

ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ВОДОПОЛЬЗОВАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Журавлёв П.В.

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Признание роли водного фактора в распространении бактериальных кишечных инфекций привело к необходимости разработки комплекса санитарно-технических мероприятий по обеспечению безопасности водопользования: защита водоёмов от загрязнений, требования к качеству воды водозаборов, системы водоподготовки воды с её обеззараживанием, состояние водоразводящей системы, защита подаваемой населению воды от вторичного загрязнения [1, 2].

На качество питьевой воды существенно влияет санитарно-техническое состояние водопроводных сетей, неудовлетворительное состояние которых и частые аварийные ситуации приводят ко вторичному бактериальному загрязнению питьевой воды [3,4]. Между качеством питьевой воды и количеством аварий в распределительных сетях существует прямая корреляционная зависимость: с ростом количества аварий водопроводных сетей наблюдается увеличение удельного веса проб питьевой воды, не соответствующей гигиеническим требованиям по микробиологическим показателям [5, 6, 7].

В загрязнённой питьевой воде могут обнаруживаться различные патогенные – сальмонеллы и шигеллы, а также потенциально патогенные микроорганизмы – клебсиеллы, псевдомонады (в том числе синегнойные палочки), серрации, энтеробактеры, эрвинии, коринебактерии, ацинетобактеры, аэромонады, моракселлы [8,9]. Обнаружение шигелл в питьевой воде, помимо эпидемической опасности, указывает на нарушение эксплуатации разводящей сети (порыв труб или снижение давления, когда в водопроводную сеть попадают канализационные и грунтовые воды). Известно, что эти бактерии не устойчивы в водной среде, поэтому их наличие в питьевой воде свидетельствует о свежем фекальном загрязнении.

При организации хозяйственно-питьевого водоснабжения населения существенным отрицательным компонентом является вторичное микробное загрязнение воды разводящих сетей. Причинами вторичного микробного загрязнения, следовательно, и ухудшения качества питьевой воды является неудовлетворительное санитарно-техническое состояние водопровода, несвоевременное устранение аварий, нарушение режима обеззараживания водораспределительной сети. При этом из систем водоподготовки могут поступать стрессированные формы бактерий, которые в дальнейшем при циркулировании в водопроводной сети могут вновь обрести обычное физиологическое состояние и увеличить свою популяцию [10].

Вторичному росту способствует ряд факторов – это длительность пребывания воды в распределительной системе, наличие органических веществ, температура воды и отсутствие остаточных количеств дезинфицирующих средств.

Реализация на практике мероприятий по оптимизации эксплуатации водопроводных систем не даёт ожидаемых результатов и наблюдается тенденция к ухудшению качества питьевой воды за счёт вторичного роста на водоочистных сооружениях и в водопроводной сети, т.к. остаточный хлор в нормативных концентрациях не в состоянии предотвратить вторичный рост.

Вторичное загрязнение водопроводных систем, возникающее в силу нарушения технологии водоподдачи, обуславливает как повышенную спорадическую заболеваемость населения кишечными инфекциями, так и развитие вспышек этих заболеваний.

Одной из важнейших задач здравоохранения является оценка риска здоровью населения, обусловленного загрязнением объектов окружающей среды, в том числе и водной среды.

Водные ресурсы, используемые для питьевых, хозяйственно-бытовых и рекреационных целей, являются одним из главных факторов риска, оказывающим значительное влияние на здоровье населения как на популяционном, так и на индивидуальном уровне. Бактериальные кишечные инфекции представляют собой наиболее общий и широко распространенный риск для здоровья, связанный с условиями водопользования [11].

На эпидемический процесс при кишечных инфекциях, передаваемых водным путём, влияют многочисленные факторы природного и техногенного характера. При этом социально-гигиенические факторы в значительной мере являются

определяющими. Нарушение норм проектирования водоснабжения и водопользования, неудовлетворительное состояние канализования и благоустройства населенных мест, недостаточное обеззараживание питьевых и сточных вод могут иметь решающее значение в возникновении и распространении острых кишечных инфекций.

Оценка микробного риска играет важную роль при определении очерёдности мероприятий по обеспечению здоровья населения и предотвращению распространения кишечных инфекций, связанных с водным фактором.

Материалы и методы. Исследования проводили согласно МУК 4.2.1018-01 «Санитарно-микробиологический анализ питьевой воды» и с применением разработанных нами питательных сред и способов их использования (МР «Использование готовой к применению питательной среды для выделения сальмонелл из водных объектов» № 07-03-10/3846а, Ростов-на-Дону; МР № 01-19/98-17 «Усовершенствованный метод обнаружения энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов в объектах водной среды», Ростов-на-Дону, 1996 г.). При оценке риска возникновения водообусловленных бактериальных кишечных инфекций при питьевом водопользовании использовали МР 2.1.10.0031–11 «Комплексная оценка риска возникновения бактериальных кишечных инфекций, передаваемых водным путём». – М., 2012.

Результаты и обсуждение. Исследования выявили высокую степень бактериального загрязнения воды водоисточников, зон реакций и питьевой воды городов А и С. Наиболее выраженная степень загрязнения наблюдалась в городе А.

Полученные данные о содержании бактерий в воде водоисточников позволили провести расчёты взвешенного индекса микробного риска, связанного с источниками централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения населения городов А и С.

На основании расчёта взвешенного индекса микробного риска, связанного с источниками централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения изучаемых городов, проведено вычисление интегрального показателя риска (R_{fac}) бактериальной контаминации воды водоисточников.

Расчёт интегрального показателя риска для источника централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения (R_{fac}) города А показал, что интегральное значение риска было неизменным за изучаемый период и составило 0,76

Расчёт интегрального показателя риска для источника централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения (R_{fac}) города С дал следующие результаты по годам: 0,503 – 0,625.

Взвешенный индекс оценки риска для водоисточников по отдельным показателям (весовые коэффициенты) позволил дать сравнительную оценку влияния этих показателей на интегральную оценку риска (R_{fac}) бактериальной контаминации воды в зависимости от санитарно-гигиенических условий водопользования на контролируемой территории.

Приведённые данные свидетельствуют, что показатели взвешенного индекса микробного риска для источников централизованного хозяйственно-питьевого

водоснабжения в городе А значительно выше, чем в городе С – различия существенны и статистически достоверны ($t = 8,386$; $P < 0,001$).

Установлено, что наибольший вклад при расчёте взвешенного индекса микробного риска для источников централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения городов А и С вносят такие показатели, как «обнаружение условно-патогенных бактерий», «обнаружение сальмонелл» и «среднее число ОКБ», а для города А также «процент проб воды с числом ОКБ, превышающим уровни действующих нормативных документов». Выявление эпидемической значимости указанных показателей даёт возможность службам «Водоканала» изучаемых городов учитывать это обстоятельство при эксплуатации систем водоподготовки.

После вычисления интегрального показателя для источников централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения проведён учёт результатов взвешенного индекса микробного риска, связанного с источником централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения по пятиуровневому классификатору.

Согласно проведённым расчётам, уровень микробного риска, связанного с источником централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения в городе С оценён как «высокий» (2017 и 2018 гг.) и «очень высокий» (2016 г.), в городе А оценён как «очень высокий» (2016 – 2019 гг.).

Вода рекреационных зон городов А и С в течение рассматриваемого периода в большинстве проб не соответствовала СанПиН 2.1.5.980-00. Так, в зоне рекреации города С за изучаемый период количество проб воды, превышающих уровень действующего нормативного показателя (ОКБ – 500 КОЕ/100), составило 71,2%, сальмонеллы обнаружены в 62,4%. В зоне рекреации города А эти показатели составили 88,3 и 79,5% проб соответственно; кроме того, в 100% проб выделялись потенциально патогенные микроорганизмы.

На основании данных санитарно-бактериологического исследования воды городских пляжей указанных городов проведён расчёт взвешенного индекса микробного риска, связанного с рекреационным водопользованием.

Расчёт взвешенного индекса микробного риска, связанного с рекреационным водопользованием рассматриваемых городов, позволил вычислить интегральный показатель риска (R_{fac}) бактериальной контаминации воды зон рекреации, который в городе А составил 0,75; в городе С – 0,66.

Анализ расчётных данных взвешенного индекса микробного риска, связанного с рекреационным водопользованием городов А и С, показал, что наибольшее значение имеют показатели «обнаружение сальмонелл», «процент населения, использующего воду водоёма для хозяйственно-бытовых нужд», «процент населения, использующего воду водоёма для рекреации», а также «процент проб воды водоёма в зонах рекреации с числом ОКБ, превышающих требования нормативных документов», «среднее число ОКБ воды водоёма в зонах рекреации», для рекреационной зоны г. Азова значительный вклад вносит также показатель «сброс хозяйственно-бытовых сточных вод».

Как показали данные расчёта интегрального показателя риска для рекреационных территорий эти показатели выше в городе А по сравнению с городом С – различия существенны и статистически достоверны ($t = 3,273$; $P = 0,001$).

Исходя из полученных интегральных показателей для рекреационного водопользования городов А и С, проведён учёт результатов взвешенного индекса микробного риска по пятиуровневому классификатору.

Анализ расчётных данных взвешенного индекса микробного риска, связанного с рекреационным водопользованием городов А и С, показал, что наибольшее значение имеют показатели «обнаружение сальмонелл», «процент населения, использующего воду водоёма для хозяйственно-бытовых нужд», «процент населения, использующего воду водоёма для рекреации», а также «процент проб воды водоёма в зонах рекреации с числом ОКБ, превышающих требования нормативных документов», «среднее число ОКБ воды водоёма в зонах рекреации», для рекреационной зоны города А значительный вклад вносит также показатель «сброс хозяйственно-бытовых сточных вод».

Уровень микробного риска, связанного с рекреационным водопользованием обоих городов оценён по пятиуровневому классификатору как «очень высокий».

Учитывая такой высокий уровень бактериального загрязнения водоисточников, становится очевидным, что важную роль играет эффективность работы систем водоподготовки. В изученных нами городах водоочистные сооружения водопроводов не всегда выполняют свою барьерную роль.

В городе А санитарно-бактериологические показатели качества питьевой воды перед подачей в распределительную сеть и в самой сети не соответствуют нормативам, но микробная контаминация водопроводной воды значительно выше, что указывает на санитарно-технические недостатки и аварии в разводящей сети. Это подтверждается данными азовского «Водоканала», согласно которым регистрировались частые порывы водопроводных труб.

Система водоподготовки в городе С не имеет полного набора очистных сооружений. Поэтому санитарно-бактериологические показатели качества воды перед подачей в разводящую сеть зачастую не соответствуют нормативным требованиям и бывают в некоторых случаях выше, чем в самой сети. Качество водопроводной воды поддерживается за счёт остаточного хлора, т.к. город небольшой и его коммунальные сети компактные.

Санитарно-бактериологическая характеристика водопроводной воды послужила основой для расчёта взвешенного индекса микробного риска, связанного с условиями централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения населения городов А и С.

На основании данных взвешенного индекса микробного риска, связанного с условиями централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения населения городов А и С был рассчитан интегральный показатель риска (R_{fac}) бактериальной контаминации питьевой воды этих городов.

Полученные данные показывают, что каждый показатель санитарно-бактериологического качества питьевой воды имеет определённое значение.

Показатель «процент проб перед поступлением в распределительную сеть, в которых обнаружены ОКБ» отражает работу системы водоподготовки, нарушение в работе которой могут привести к обсеменению питьевой воды болезнетворными бактериями и угрозе вспышки кишечной инфекции.

Показатель «процент проб в распределительной сети, в которых обнаружены ОКБ» характеризует санитарно-техническое состояние разводящей сети и правильность её эксплуатации. С помощью этих двух показателей можно с высокой степенью достоверности определить причину неудовлетворительного санитарно-бактериологического качества питьевой воды: либо за счёт низкой эффективности работы системы водоподготовки, либо из-за нарушений в распределительной сети.

Весомым показателем является «обнаружение условно-патогенных бактерий», т.к. по данным проведённых исследований потенциально патогенные бактерии обнаруживаются в водопроводной воде городов А и С, что может привести к возникновению кишечной инфекции у детей и лиц с ослабленным иммунитетом.

Расчёт интегрального показателя риска для хозяйственно-питьевого водоснабжения (R_{fac}) в городе А дал следующие результаты: 0,485 – 0,587; в городе С – 0,443 – 0,511.

Уровень микробного риска, связанного с условиями централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения населения указанных городов по пятиуровневому классификатору, оценён как «высокий».

Статистический анализ расчётных данных показал, что различия микробного риска, связанного с условиями хозяйственно-питьевого централизованного водоснабжения изучаемых городов незначительны и статистически недостоверны.

Методом корреляционного анализа установлена зависимость между уровнем микробного риска по интегральным показателям, оценивающим условия централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения населения указанных городов, и динамикой заболеваемости ОКИ, распространяющихся водным путём (город А: $r = 0,872$, $P = 0,001$; город С: $r = 0,776$, $P = 0,01$).

На основании полученных данных об уровне микробного риска, связанного с источником централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения, рекреационным водопользованием и условиями централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения населения городов А и С был проведён расчёт комплексного показателя микробного риска возникновения кишечных инфекций в зависимости от санитарно-гигиенических условий водопользования.

Комплексная оценка рассматриваемых факторов водопользования (R_k) составила в городе А 0,63 – 0,73; в городе С – 0,52 – 0,65.

Анализ статистических показателей расчётных данных комплексной оценки рассматриваемых факторов водопользования показал, что микробный риск, связанный с условиями хозяйственно-питьевого централизованного водопользования

в течение рассматриваемого периода в изучаемых городах не имеет существенных различий. Между тем, микробный риск, связанный с источником централизованного водоснабжения и рекреационным водопользованием, в городе А статистически выше, чем в городе С.

Принимая во внимание весь комплекс показателей, характеризующих влияние факторов коммунального благоустройства на эпидемический процесс, установлено, что условия водопользования населения (комплексная оценка рассматриваемых факторов) в городе С благоприятнее, чем в городе А, различия существенны и статистически достоверны ($t = 3,099$; $P = 0,02$).

Установлено, что динамика показателей комплексной оценки водопользования, находится в прямой зависимости от величины интегрального показателя микробного риска, связанного с условиями централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения населения городов А и С. Интегральные показатели микробного риска, связанные с источниками централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения и рекреационным водопользованием, в течение рассматриваемого периода имеют одни и те же значения.

Анализ заболеваемости суммой ОКИ, выраженный в относительных показателях, свидетельствует, что таковая выше в городе А, чем в городе С за рассматриваемый период, различия существенны и статистически достоверны ($t = 16,281$; $P < 0,0001$).

Заключение. Таким образом, при сопоставлении уровня заболеваемости кишечными инфекциями с комплексной оценкой микробного риска, в зависимости от санитарно-гигиенических условий водопользования на изучаемых территориях за рассматриваемый период, с помощью статистического анализа установлена связь между оценкой микробного риска по комплексным показателям и заболеваемостью ОКИ, распространяющимися водным путём.

На основании оценочных объективных показателей как в городе А, так и в городе С был выделен наиболее неблагоприятный по степени потенциальной эпидемической опасности фактор – централизованное питьевое водоснабжение, в том числе низкое качество водопроводной воды и высокая степень бактериального загрязнения водоисточника.

Литература:

1. Рахманин Ю.А. Научно-методические основы изучения, оценки и регламентирования биологических факторов в гигиене окружающей среды // Гигиена и санитария. – 2010. – № 5. – С. 4 – 8.

2. Журавлёв П.В., Алешня В.В., Головина С.В., Панасовец О.П., Недачин А.Е., Талаева Ю.Г., Артёмова Т.З., Гипп Е.К., Буторина Н.Н., Загайнова А.В. Мониторинг бактериального загрязнения водоёмов Ростовской области // Гигиена и санитария. – 2010. – №5. – С. 33 – 35.

3. Онищенко Г.Г. // Проблемы питьевого водоснабжения населения России в системе международных действий по проблеме «Вода и здоровье. Оптимизация путей решения» // Гигиена и санитария. – 2005. - № 5. - С. 3 – 8.

4. Недачин А.Е., Артёмова Т.З., Дмитриева Р.А. и др. Проблемы эпидемической безопасности питьевого водопользования населения России. Гигиена и санитария. 2005 (6): 14–8.
5. Gray N.F., Drinking water Quality. Problems and solutions'. 1994.
6. Craun U.F., Nwachuku N., Calderon R.L., Craun M.F. Outbreaks in drinking water systems, 1991-1998. *J. Environ. Health.* 2002; 65 (1): 16-23.
7. Barrell R.A., Hunter P.R., Nichols G. Microbiological standards for water and their relationship to health risk. *Commun. Dis. Public Health.* 2000; 3 (1): 8-13.
8. Алешня В.В., Журавлёв П.В., Панасовец О.П., Седова Д.А. Экспериментальное изучение влияния активного хлора на патогенные и потенциально патогенные микроорганизмы / Ж. «Здоровье населения и среда обитания». – 2018. – № 10. – С. 17– 21.
9. Dechesne M., Soyeux E. Assessment of source water pathogen contamination. *Journal of Water and Health.* 2007; 5. Suppl 1: 39-50.
10. Артёмова Т.З., Недачина А.Е., Жолдакова З.И. и др. Проблема реактивации микроорганизмов в оценке эффективности средств обеззараживания воды / Гигиена и санитария. – 2010. – № 1. – С. 15 – 18.
11. Журавлёв П.В., Алешня В.В., Ковалёв Е.В., Швагер М.М. Комплексное изучение микробного риска возникновения острых кишечных инфекций при оценке эпидемической безопасности питьевого водопользования / Ж. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7, № 3. С. 7–14.

УДК 314.4:33.338

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ БРЕМЯ COVID-19 НА ПРИМЕРЕ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

**Калюжина М.А.¹, Твердохлебова Т.И.^{1,4}, Ковалёв Е.В.², Карпущенко Г.В.³,
Думбадзе О.С.^{1,4}, Литовко А.Р.³**

¹*ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;*

²*Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, г. Ростов-на-Дону, Россия;*

³*ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области», г. Ростов-на-Дону, Россия;*

⁴*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия*

Введение. Известно, что на социозкосистемном уровне эпидемического процесса в рамках эпидемиологического надзора используется информация по 3-м основным блокам: проявления эпидемического процесса, состоянию эпидемически значимых социальных факторов и оценке качества и эффективности мероприятий. При решении расчетно-аналитических задач по оценке качества и эффективности мероприятий необходимым информационным элементом являются экономические показатели, характеризующие потери как в среднем от одного заболевания и заболеваемости в целом, так и по отдельным составляющим, формирующим эти потери.

На сегодняшний день актуальным для Российской Федерации является социально-экономическое бремя новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Это обусловлено широким распространением данного заболевания, массовостью поражения населения, тяжелым течением, приводящим к временной потере трудоспособности, а также к летальному исходу.

В настоящее время доминирующим вариантом болезни во всем мире становится индийский штамм коронавируса SARS-CoV-2 (вариант «Дельта»). Эта версия была впервые обнаружена в Индии в октябре 2020 года. С тех пор исследователи выделили три подтипа, известные как В.1.617.1 («исходный» В.1.617), В.1.617.2 и В.1.617.3.

Рейтинговая оценка экономической значимости инфекционных болезней в Российской Федерации за 2019 г. показала, что наибольший экономический ущерб нанесли острые респираторные вирусные инфекции (518 428 786 500 руб.), туберкулез (32 562 991 400 руб.), ветряная оспа (28 999 139 700 руб.) и др. [15]. Анализ данных литературы показал, что по предварительным расчетам от 01.05.2020 социально-экономическое бремя COVID-19 в Российской Федерации за 2020 год составит более 4,6 трлн руб. Это позволяет сделать вывод, что в структуре экономического ущерба от инфекционных болезней в целом COVID-19 определенно будет занимать лидирующие позиции.

Целью данного исследования стала оценка социально-экономического ущерба, наносимого COVID-19 в Ростовской области за период с марта по сентябрь 2020 г.

Материалы и методы. Для проведения анализа экономических затрат были учтены прямые медицинские затраты и недопроизведенный ВВП (от дней нетрудоспособности).

При расчете прямых медицинских затрат учитывались:

- Оплата законченного случая лечения заболевания в амбулаторных и стационарных условиях;
- Стоимость лабораторного обследования (тестирование на коронавирусную инфекцию).

При расчете затрат на законченный случай заболевания использовались данные Тарифного соглашения об оплате медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию в Ростовской области [1]:

- для случаев легкого течения заболевания: "Пневмония, плеврит, другие болезни плевры (COVID-19)".

- для случаев среднетяжелого и тяжелого течения заболевания: "Грипп и пневмония с синдромом органной дисфункции (среднетяжелое течение COVID-19)". проведение искусственной вентиляции легких в течение 120 часов и более".

Тестирование всего населения на коронавирусную инфекцию позволяет выявить как заболевших на ранней стадии, так и бессимптомных носителей. Основным методом диагностики инфекции является выявление РНК вируса методом ПЦР в режиме реального времени [2].

При анализе затрат в связи с выплатами по временной нетрудоспособности принято, что длительность амбулаторного лечения/госпитализации у пациентов с легкой/среднетяжёлой формой составит 14 дней, при тяжёлой форме – 21 день [3]. Основными критериями при подсчете ущерба являются: доля лиц среди заболевших экономически активного возраста(80%) и средний размер начисленной заработной платы по Ростовской области в 2020 году – 33677 рубля (1122,6 руб./сут.) [4].

Результаты и обсуждение.

Расчет экономических затрат на прямые медицинские расходы проводили по формуле:

$$X = \text{к-во человек} * \text{ст. 1 случая.}$$

Оперативные данные по количеству случаев амбулаторного и стационарного лечения были получены от Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области.

Таблица 1. Экономические затраты на прямые медицинские расходы за отчетный период

Затраты	К-во человек	Стоимость 1 случая, руб.	Стоимость всех случаев, руб.
Затраты на оплату законченного случая лечения заболевания в амбулаторных условиях.	10 918	84 486,60	922 424 698,8
Затраты на оплату законченного случая лечения заболевания в стационарных условиях (среднетяжелое течение COVID-19).	5 238	129 214,80	676 827 122,4
Затраты на оплату законченного случая лечения заболевания в стационарных условиях (тяжелое течение COVID-19).	904	176 427,90	159 490 821,6
Затраты на лабораторные обследования.	521 500	770,0	401 555 000
ИТОГО			2 160 297 642,8

В структуре прямых медицинских расходов большую часть – 42,7% составляют затраты на оплату законченного случая лечения заболевания в амбулаторных условиях (Рис. 1).

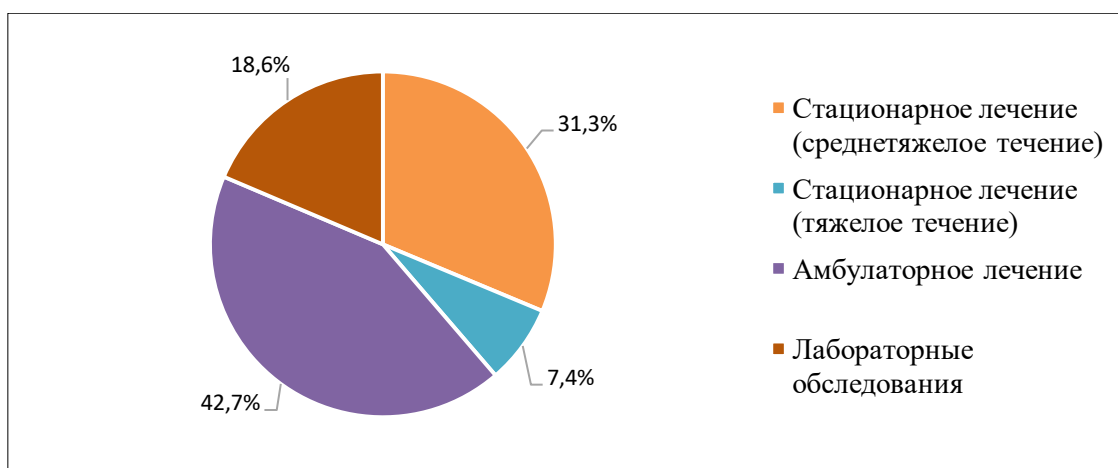


Рисунок 1. Структура прямых медицинских затрат на COVID-19 в Ростовской области

Расчёт экономических потерь от недопроизведенного ВВП проводили по формуле:

$$X = (\text{к-во человек} * \text{средний размер начисленной заработной платы}) * \text{к-во дней нетрудоспособности}.$$

Анализ данных показал, что выплаты по временной нетрудоспособности лицам с легким течением заболевания составляют большую часть расходов.

Таблица 2. Экономические потери от недопроизведенного ВВП за отчетный период

Форма течения заболевания	К-во дней нетрудоспособности	Расчетное к-во человек	Стоимость, руб.
Легкая форма	14	59 246,4	137 273 324,16
Среднетяжёлая форма	14	4190,4	65 858 002,56
Тяжелая форма	21	723,2	17 049 150,72
ИТОГО			220 180 477,44

Заключение. Таким образом, экономические потери, обусловленные новой коронавирусной инфекцией в Ростовской области за отчетный период, составили 2,3 млрд руб., из них 2 160 297 642,8 руб. – прямые медицинские расходы, 220 180 477,44руб. – ущерб от недопроизведенного ВВП.

Кроме прямого воздействия на здоровье уязвимых групп населения пандемия будет иметь долгосрочные социально-экономические последствия, как для людей, так и для экономики [5]. Представленные расчеты необходимы для разработки актуальных профилактических и противоэпидемических мероприятий по COVID-19 и принятия управленческих решений.

Литература:

1. Тарифное соглашение об оплате медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию в Ростовской области на 2020 год с изменениями по состоянию на 26.06.2020. Адрес: <http://minzdrav.donland.ru/Default.aspx?pageid=141915>

2. Пшеничная Н.Ю., Веселова Е.И., Семенова Д.А., Иванова С.С., Журавлев А.С. COVID-19 - новая глобальная угроза человечеству. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020;10(1): 6-13.

3. Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Гомон Ю.М., Балыкина Ю.Е., Иванов И.Г. Социально-экономическое бремя COVID-19 в Российской Федерации. Качественная клиническая практика. 2020;1:35-44.

4. Социально-экономическое положение Южного федерального округа в январе-июне 2020 года: Информ.-анал. мат./ Ростовстат. -Ростов н/Д, 2020;60.

5. Семенов А.В., Пшеничная Н.Ю. Рожденная в Ухане: уроки эпидемии COVID-19 в Китае. Инфекция и иммунитет. 2020;10(2):210-220.

УДК: 626.812:574-047.36

ПРИМЕНЕНИЕ ГЕОИНФОРМАЦИОННЫХ СИСТЕМ ДЛЯ ОЦЕНКИ САНИТАРНО-БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ В ВОДНЫХ ЭКОСИСТЕМАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Калюжин А.С.^{1,2}

¹ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростова-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград, Россия

Введение. Анализ многолетних исследований бактериального состава воды водоисточников, проведённых в разных регионах страны показал, что практически повсеместно ухудшается её качество по причине массированного сброса в водоёмы неочищенных или недостаточно очищенных бытовых, хозяйственных, промышленных, ливневых, сельскохозяйственных вод, содержащих различную микрофлору, в том числе и патогенную. Г.Г. Онищенко [1] подчёркивает, что санитарное состояние водоёмов, используемых как для питьевого водоснабжения, так и для рекреации, «продолжает вызывать серьезные опасения и отрицательно влияет на состояние здоровья населения». В соответствии с указом Президента Российской Федерации от 11.03.2019 N 97В «Об основах государственной политики РФ в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу» необходимо создание и развитие системы мониторинга химических и биологических рисков, а также осуществление межгосударственного и международного сотрудничества в области химической и биологической безопасности [2]. Одним из основных возможных решений этой задачи является создание геоинформационных систем (ГИС).

Геоинформационная система – система сбора, хранения, анализа и графической визуализации пространственных (географических) данных и связанной с ними информации о необходимых объектах. Понятие геоинформационной системы также используется в более узком смысле – как инструмента (программного продукта), позволяющего пользователям искать, анализировать и редактировать как цифровую карту местности, так и дополнительную информацию об объектах. Геоинформационная система может включать в свой состав пространственные базы данных (в том числе под управлением универсальных СУБД), редакторы растровой и векторной графики, различные средства пространственного анализа данных. Применяются в картографии, геологии, метеорологии, землеустройстве, экологии, муниципальном управлении, транспорте, экономике, обороне и многих других областях [3].

Материалы и методы. Проанализированы научные работы по поисковым электронным базам данных (Web of Science, Scopus, PubMed, eLIBRARY и Research Gate) согласно ключевым словам (Геоинформационная система, ГИС, водораспределительная сеть, санитарная бактериология, речная вода, оценка микробного риска). Из 83 источников автором было отобрано 55 с учётом ключевых слов. После анализа избранной литературы в настоящий обзор было включено 44 источника в соответствии с темой работы.

Результаты и обсуждение.

Известна зависимость частоты заболеваний населения от качества питьевой воды (к ним относятся показатели по микробиологическим и химическим нормативам) [4-18].

Центром гигиены и эпидемиологии Красноярского края установлена зависимость заболеваний опорно-двигательного аппарата, мочеполовой системы, органов пищеварения, связанных с превышением концентраций железа, фтора и питьевой воды повышенной жесткости в этом регионе. Высокие концентрации хлорированных углеводов в питьевой воде промышленных городов и сельских районов Красноярского края влияют на формирование канцерогенных рисков, расцениваемых как неприемлемые [19,20].

Целенаправленные исследования проведены сотрудниками ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии условий водопользования на онкозаболеваемость населения в г. Цимлянск [21]. Также прослеживается связь между содержанием хлорорганических соединений в питьевой воде и онкологической ситуации в г. Таганроге и сопредельном Неклиновском сельском районе. [21, 22].

Химическое загрязнение подземных и грунтовых вод нефтепродуктами и поллютантами также является серьезной проблемой для обеспечения безопасности здоровья населения. В ряде районов Оренбургской области установлено содержание высоких концентраций ионов фтора, минерализации и щёлочности в грунтовых водах [23]. В Вологодской области регистрируют превышение нормативов по химическим и органолептическим показателям не только в поверхностных водных объектах, но и в подземных водах [24].

Отдельным предметом для исследований [25, 26] является низкое качество трубопроводящей сети, обусловленное изношенностью, несвоевременным ремонтом и профилактическим осмотром труб перед отопительным сезоном. Водораспределительная система питьевой воды формирует питательную среду для микроорганизмов за счёт присутствия в воде органических и неорганических питательных веществ. Ряд бактерий и грибов свободно растут в воде и образуют пленки на стенках труб, что делает их более стойкими к остаточному хлору. К основным бактериям, встречающимся в водораспределительных системах, относятся, в частности, *Acinetobacter spp.*, *Aeromonas spp.*, *Listeria spp.*, *Flavobacterium spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Pseudomonas spp.* и *Pleisiomonas spp.* Тип микроорганизмов и их численность зависят от множества факторов, таких как источник воды, вид ее обработки, остаточное дезинфицирующее средство и уровни питательных веществ в обработанной воде. Образование биопленок приводит к выживанию других бактерий, например, *Legionella spp.*[27]

Питьевая вода, поступающая в водораспределительную систему, может содержать свободно живущих амёб и обитающие в окружающей среде штаммы различных видов гетеротрофных бактерий. Многие обитающие в окружающей среде штаммы бактерий, таких как *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* и *Klebsiella spp.*, могут образовывать колонии в водораспределительной системе [28]. В настоящее время нет данных в пользу того, чтобы связать эти микроорганизмы из биопленок (за исключением, пожалуй, *Legionella spp.* и *Mycobacterium spp.*) с неблагоприятным влиянием на здоровье населения. Исключение составляют только люди с ослабленным иммунитетом.

Бактерии, не представляющие опасности для здоровья граждан, могут присутствовать в распределительной сети питьевой воды, даже при наличии хлорорганических остатков дезинфицирующего средства, и такая вода может не представлять риска здоровью с микробиологической стороны. Окрашенная или мутная вода может указывать на то, что она загрязнена, а также косвенно указывать на микробное обсеменение, однако чрезмерный микробный рост может ухудшить органолептические свойства воды и помешать мониторингу показателей, значимых для здоровья.

Несмотря на возможную угрозу формирования питательной среды для микроорганизмов, температура воды является недостаточно высокой для размножения *E. coli* в биопленках. Являясь облигатным представителем микробиоты кишечника человека, детекция *E. coli* в водопроводной воде является неоспоримым фактом недавнего фекального загрязнения [29].

Проблема заключается не только в качестве разводящей сети водоснабжения, но и в несоблюдении нормативов по ряду показателей. На территории 22 районов Смоленской области установлено стабильное превышение интегральных показателей в водопроводной воде, что обуславливает повышение уровня неканцерогенного рисков здоровью населения [30, 31]. В Ростовской области, по данным органов Роспотребнадзора [32], на качество питьевой воды существенно влияет санитарно-техническое состояние водопроводных сетей, неудовлетворительное состояние

которых и частые аварийные ситуации приводят к вторичному бактериальному загрязнению питьевой воды.

Наряду с загрязнением водной среды поллютантами, риски связаны с микробным загрязнением, которое влияет на возникновение инфекционных заболеваний среди населения. Своевременное обнаружение бактериального загрязнения водных объектов, особенно в неблагополучных районах, позволит снизить эпидемиологическую нагрузку.

Важность водного фактора в распространении инфекций среди населения давно известна. При эпидемиологическом расследовании вспышек различных инфекционных заболеваний важное значение имеет обнаружение возбудителя в воде, предполагаемой как фактор передачи инфекции. Немаловажная роль отводится региональным особенностям распространения инфекционных заболеваний через воду. Установлено, что в результате антропогенного загрязнения водоисточников происходят как количественные, так и качественные изменения микробных биоценозов, проявление которых выражается в увеличении числа потенциально патогенных (ППБ) и патогенных бактерий, в изменении их биологических свойств, и, как следствие, увеличение видового разнообразия этиологических агентов инфекционных заболеваний. В последние десятилетия увеличивается число инфекционных заболеваний, вызванных ППБ: *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pseudomonas aeruginosa* и др., представляющих большую опасность для лиц с ослабленной антиинфекционной устойчивостью [33, 34].

Санитарно-бактериологические исследования воды Нижнего Дона на участке от Ростова-на-Дону до Азова показали широкое распространение и высокий уровень содержания патогенных, потенциально патогенных и санитарно-показательных микроорганизмов. Частота обнаружения ОКБ, ТКБ, клебсиелл и синегнойных палочек составила 100%. Индекс бактериологического загрязнения в среднем по водоёму составил: индекс ОКБ - 453600 КОЕ/100, индекс ТКБ – 107300 КОЕ/100, индекс клебсиелл - 497500 КОЕ/100. Заметна существенная разница между степенью обсеменённости воды водозаборов. При дальнейшем изучении бактериологического загрязнения по ходу течения р. Дон был выявлен высокий уровень микробной контаминации воды Азовского водозабора, который находится в 37 км ниже выпуска сточных вод Ростовской горканализации и впадения р. Темерник, имеющей высокую степень бактериального загрязнения [35].

По данным регионального Управления Роспотребнадзора [36] в Ростовской области, неудовлетворительное качество водопроводной воды в ряде территорий привело к росту показателей заболеваемости ОКИ. За изучаемый период было выделено 274 культуры сальмонелл 36 сероваров. Наиболее часто выделялись бактерии рода сальмонелла: *S.typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. bredeney*, *S. derby*, *S. virchow*, *S. anatum*, *S. utah*. [37].

Полученные результаты позволяют определить степень эпидемической опасности возникновения кишечных инфекций бактериальной этиологии методом комплексной оценки качества питьевой воды участка Нижнего Дона (или уровень микробного риска), ассоциированных с водным фактором, по каждому выбранному

объекту и установленному временному интервалу (месяц, квартал, сезон, год) [38, 39].

Данные формирующие эпидемиологическую картину, в дальнейшем могут быть отражены с помощью ГИС. В свою очередь данная система позволит не только формировать картирование отбора проб, но и:

1. Проведение анализа, оценки и прогноз состояния здоровья населения и среды обитания человека;

2. выявить степень и характер микробного загрязнения воды централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения и его источников, нецентрализованного водоснабжения, зон рекреации, состояние коммунального благоустройства;

3. определение связи состояния объектов окружающей среды и здоровья человека;

4. сезонные колебания количества ППБ и прогнозирование возникновения инфекционных заболеваний бактериальной этиологии с водным путем передачи.

Санитарное состояние реки является определяющим фактором экологии всего нижнего Дона в целом, при этом именно санитарно-защитные зоны напрямую влияют на экологическое состояние водных объектов. Антропогенная нагрузка как мегаполиса (сточные воды и др.), так и со стороны сельского хозяйства (использование химических удобрений, промышленное производство, строительство, свалка мусора и др.), становятся основными факторами, ухудшающими состояние санитарно-защитных зон. Основным и наиболее действенным ресурсом для мониторинга за состоянием санитарно-защитных зон (СЗЗ) водных объектов, является слаженная работа всех государственных служб и формирование геоинформационной системы, способная в режиме реального времени формировать эпидемиологический, экологический прогнозы с целью своевременного реагирования. Для осуществления процессов регистрации, оценки и прогноза необходимо программное обеспечение, способное гарантировать высокую производительность работы системы: 1) qgis [40]; 2) nextgis [41].

ГИС позволяет произвести интеграцию большого числа различных пространственных данных, иной пространственной и непространственной информации об исследуемых объектах и провести комплексный анализ этих данных. Современные ГИС позволяют перейти от систем мониторинга к системам управления санитарно-защитными зонами, которые обеспечивают процесс управления ресурсами для устойчивого развития прибрежных районов. Основной целью является создание встроенной системы управления, позволяющей интегрировать принципы и стратегии государственных и местных органов власти. В последнее время во всем мире реализовано большое количество проектов по тематике мониторинга санитарно-защитных зон и бассейнов рек с использованием данных ДЗЗ. Исходя из специфики СЗЗ, необходимо выделить два типа мониторинга таких территорий:

- 1) санитарно-микробиологический мониторинг источников водоснабжения и поверхностных водоёмов;

- 2) экологический мониторинг.

Заключение. По результатам обзора научной литературы определены основные направления для улучшения качества среды обитания и состояния здоровья населения Ростовской области, которые возможно достичь в результате развития и применения геоинформационных систем:

1. Совершенствование системы анализа рисков на основе МР 2.1.10.0031-11. 2.1.10. Состояние здоровья населения в связи с состоянием окружающей среды и условиями проживания населения. Комплексная оценка риска возникновения бактериальных кишечных инфекций, передаваемых водным путем. Методические рекомендации (утв. Роспотребнадзором 31.07.2011) [38].

2. Возможность отслеживания изменений границ 2-го и 3-го поясов санитарной охраны, которые в настоящее время определяются механически на бумажных носителях, при этом погрешность границ составляет до сотни метров на местности. Инструмент геоинформационных систем позволит:

- представить картографическую информацию в удобном виде для дальнейшего использования;
- проводить анализ географического местоположения объектов на электронной карте;
- определять местоположение объектов по запросу с учетом выбранных критериев;
- проводить расчеты по определению расстояния;
- объединять картографическую и пользовательскую информацию от разных источников;
- проводить загрузку и обновления карт с различных геоинформационных источников.

3. Разработка плана по улучшению качества среды обитания для Министерства лесного хозяйства, охраны окружающей среды и природопользования Ростовской области, а также администрации г. Ростов-на-Дону учитывать установленные особенности формирования техногенной нагрузки и выявленные приоритетные источники загрязнения окружающей среды в районах г. Ростов-на-Дону.

4. Разработка программы для ЭВМ «Программа по оценке микробного риска здоровью населения от возникновения кишечных инфекций бактериальной этиологии, ассоциированных с водным фактором «WaterRisk»», с целью расчёта уровня микробного риска здоровью населения Ростовской области. [42-44].

Литература:

1. Онищенко Г.Г. Проблемы питьевого водоснабжения населения России в системе международных действий по проблеме «Вода и здоровье. Оптимизация путей решения» // Гигиена и санитария. – 2005. - № 5. - С. 3 – 8.

2. Указ Президента РФ от 11.03.2019 N 97 "Об Основах государственной политики Российской Федерации в области обеспечения химической и биологической безопасности на период до 2025 года и дальнейшую перспективу"

3. Валеев Т.К., Сулейманов Р.А., Рахматуллин Н.Р. Характеристика риска для здоровья населения, связанного с качеством подземных вод нефтедобывающих территорий республики Башкортостан // Здоровье населения и среда обитания. – 2014.

–№ 1 (250). – С. 28–30.

4. Журкин И. Г., Шайтура С. В. Геоинформационные системы. – Москва: Кудиц-пресс, 2009. – 272 с.

5. Мусаев Ш.Ж., Елисеев Ю.Ю., Луцевич И.Н. и др. Гигиеническая оценка риска здоровью сельского населения, связанного с химическим загрязнением водных ресурсов // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – № 9(282). – С. 20–23.

6. Горяев Д.В., Тихонова И.В., Торотенкова Н.Н. Гигиеническая оценка качества питьевой воды и риски для здоровья населения Красноярского края // Анализ риска здоровью. – 2016. – № 3. – С. 35–43.

7. Иванов С.В., Федорова Э.Л., Темиров Э.Э. Влияние качества воды на здоровье населения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 3-2. – С. 186–189.

8. Коньшина Л.Г., Лежнин В.Л. Оценка качества питьевой воды и риска для здоровья населения // Гигиена и санитария. – 2014. – Т. 93, № 3. – С. 5–10.

9. Мельцер А.В., Ерастова Н.В., Киселев А.В. К вопросу гигиенической оценки качества питьевой воды по показателям эпидемиологической безопасности с использованием методологии оценки риска здоровью населения // Актуальные проблемы безопасности и анализа риска здоровью населения при воздействии факторов среды обитания. Материалы VII Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – 2016. – С. 128–131.

10. Валеев Т.К., Р.А. Сулейманов, А.А. Орлов и др. Оценка риска здоровью населения, связанного с качеством питьевой воды // Здоровье населения и среда обитания. – 2016.– № 9(282). – С. 17–19.

11. Росоловский, А.П. Состояние источников центрального водоснабжения и влияние качества питьевой воды на здоровье населения Новгородской области // Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – № 1(274). – С. 8–10.

12. Тунакова Ю.А., Новикова С.В., Галимова А.Р. Способы оценки воздействия потребляемых питьевых вод на здоровье детского населения и обоснование способов повышения их качества // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2016. – Т. 18, № 5-3. – С. 500–504.

13. Фриева В.В., Калюжин А.С., Малыхина Е.С., Кулак М.А. Актуальность гигиенической оценки источников водоснабжения Ростовской области // В книге: Современные аспекты профилактики заболеваний. Сборник материалов III Межрегиональной с международным участием научно-практической конференции. – 2019. – С. 350-353.

14. Фриева В.В., Калюжин А.С., Киселёва В.А. Гигиеническая характеристика канцерогенной опасности на территории г. Ростов-на-Дону и онкологическая заболеваемость населения // В книге: 73-я Итоговая научная конференция студентов Ростовского государственного медицинского университета. Сборник материалов. – 2019. – С. 110-111.

15. Тыквинская В.Т., Этезова Д.А., Капаев В.А., Калюжин А.С. Гигиеническая оценка питьевого водоснабжения г. Каменск-Шахтинский // В сборнике: Актуальные вопросы гигиены на современном этапе. Материалы 2-й научно-практической конференции ЮФО. Ростов-на-Дону. – 2019. – С. 75-79.

16. Машдиева М.С., Безрученко О.В., Григорян В.А., Калюжин А.С. Анализ комплексной гигиенической оценки среды обитания и здоровья населения по лабораторным исследованиям, измерениям при проведении социально-гигиенического мониторинга на территории Ростовской области // В сборнике: Актуальные вопросы гигиены на современном этапе. Материалы 2-й научно-практической конференции ЮФО. Ростов-на-Дону. – 2019. – С. 10-13.

17. Калюжин А.С. Гигиеническая оценка показателей водных объектов. Водоснабжение и здоровье населения в г. Зернограде за 2016-2019 гг. // В сборнике: Теоретические и прикладные вопросы комплексной безопасности. Материалы IV Международной научно-практической конференции. Москва.– 2021. – С. 123-125.

18. Калюжин А.С. Гигиеническая оценка питьевого водоснабжения г. Каменск-Шахтинский // Теоретические и прикладные вопросы комплексной безопасности. Материалы IV Международной научно-практической конференции. Москва. – 2021. – С. 125-127.

19. Горяев Д.В., Тихонова И.В., Торотенкова Н.Н. Гигиеническая оценка качества питьевой воды и риски для здоровья населения Красноярского края // Анализ риска здоровью.–2016.–№3.–С. 35–43.

20. Пен Р.З., Морозова О.Г., Вчерашний П.М. и др. Качество питьевой воды в восточной зоне Красноярского края как предиктор здоровья населения // Фундаментальные исследования. –2014.–№12-2.–С.258–262.

21. Журавлев П.В., Алешня В.В., Шелякина Т.В. и др. Влияние условий водопользования на онкозаболеваемость населения // Гигиена и санитария. - 2000. - № 6. - С. 28.

22. Марченко Б.И., Журавлев П.В., Плуготаренко Н.К., Южно А.И. Оценка канцерогенного риска от воздействия хлорорганических соединений питьевой воды // В книге: Современные проблемы оценки, прогноза и управления экологическими рисками здоровью населения и окружающей среды, пути их рационального решения. Материалы III Международного форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды. – 2018. – С. 238-242.

23. Сальникова, Е.В., Кван О.В., Сизенцов А.Н. Показатели качества подземных вод Оренбургской области // Микроэлементы в медицине. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 52–56.

24. Кутузов. М.Н., Непорожня И.А., Бабоедова А.Е. Гигиеническая оценка качества питьевой воды нецентрализованного водоснабжения Вологодской области // Череповецкие научные чтения - 2013. – Череповец, 2014. – С. 153–156.

25. Онищенко Г.Г. О состоянии и мерах по обеспечению безопасности хозяйственно - питьевого водоснабжения населения Российской Федерации // Гигиена и санитария. – 2010. – № 3. – С. 4–7.

26. Рахманин Ю.А. Онищенко Г.Г. Современные гигиенические проблемы централизованного обеспечения населения питьевой водой и пути их решения // Экологические проблемы современности: выявление и предупреждение неблагоприятного воздействия антропогенно детерминированных факторов и климатических изменений на окружающую среду и здоровье населения. // Материалы Междунар. форума научного совета Российской Федерации по экологии человека и

гигиене окружающей среды. – Москва, 2017. – С. 7–12.

27. Steinert M, Hentschel U, Hacker J. Legionella pneumophila: an aquatic microbe goes astray. // FEMS Microbiology Reviews, - (2002). - 26(2):149–162.

28. Van der Kooij. Managing regrowth in drinking-water systems. // In: Bartram J et al., eds. Heterotrophic Plate Counts and Drinking-water Safety. London, International Water Association. 2003.

29. Недачин А.Е., Артемова Т.З., Дмитриева Р.А. и др. Проблемы эпидемической безопасности питьевого водопользования населения России // Гигиена и санитария. // 2005. - № 6. - С. 14.

30. Егоричева С.Д., Родюкова О.А., Авчинников А.В. Гигиеническая оценка состояния питьевого водоснабжения населения Смоленской области // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – № 6(267). – С. 16–19.

31. Сидоренкова Л.М., Майорова Е.Г., Барсуков В.А. и др. Интегральная оценка качества питьевой воды централизованных систем водоснабжения Смоленской области // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 165–172.

32. Соловьёв М.Ю., Ковалёв Е.В., Конченко А.В., Михеева И.В. О состоянии водоснабжения населённых мест Ростовской области // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – №12. – С.31 – 33.

33. Загайнова А. В., Рахманин Ю. А. Разработка подходов к оценке риска возникновения бактериальных кишечных инфекций, распространяемых водным путем // Мир науки, культуры, образования. – 2011. – №. 4-2.

34. Журавлёв П.В., Алешня В.В., Головина С.В. и др. Мониторинг бактериального загрязнения водоёмов Ростовской области // Гигиена и санитария. – 2010. – №5. – С. 33 – 35.

35. Журавлёв П.В., Алешня В.В., Панасовец О.П. и др. Оценка микробного риска возникновения бактериальных кишечных инфекций, передаваемых водным путём (на примере городов Ростовской области) // Ж. «Инфекция и иммунитет». – 2012. – Т.2, № 1– 2. – С. 44.

36. Соловьёв М.Ю., Конченко А.В., Курашвили О.М. и др. Влияние качества питьевой воды на состояние здоровья населения городов Ростовской области // Здоровье населения и среда обитания. – 2009. – №3. – С.44 – 46.

37. Седова Д.А., Журавлев П.В., Алексанина Н.В. Санитарно-бактериологическая характеристика воды Нижнего Дона 2018-2019 гг. // Биодиагностика состояния природных и природно-техногенных систем // Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Киров: Вятский государственный университет. - 2020. – С. 31-33.

38. МР 2.1.10.0031-11. 2.1.10. Состояние здоровья населения в связи с состоянием окружающей среды и условиями проживания населения. Комплексная оценка риска возникновения бактериальных кишечных инфекций, передаваемых водным путем. Методические рекомендации" (утв. Роспотребнадзором 31.07.2011)

39. Журавлев П.В., Алешня В.В., Панасовец О.П. и др. Оценка риска возникновения водно-обусловленных бактериальных кишечных инфекций при питьевом водопользовании // Ж. «Вестник Северо-Кавказского федерального

университета». – 2013. – № 3. – С. 114 – 119.

40. Свободная географическая информационная система с открытым кодом:
URL: <https://qgis.org/ru/site/>

41. ООО «NextGIS»: URL: <https://nextgis.ru/>

42. Журавлёв П.В., Алешня В.В., Ковалёв Е.В, Швагер М.М. Комплексное изучение микробного риска возникновения острых кишечных инфекций при оценке эпидемической безопасности питьевого водопользования // Ж. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7. – № 3. – С. 7–14.

43. Недачин А.Е., Артёмова Т.З., Дмитриева Р.А. и др. Обеспечение эпидемической безопасности питьевого водопользования населения России // Современные проблемы медицины окружающей среды. Мат. пленума – М., 2004. – С. 29 – 31.

44. Недачин А.Е., Артёмова Т.З., Талаева Ю.Г. и др. Обеспечение эпидемической безопасности потребителей в условиях реализации технического регламента «О безопасности питьевой воды» // Методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования биологических факторов в гигиене окружающей среды. Материалы пленума научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и Минздрава и соотравления РФ. – Москва, 2009. – С. 193 – 195.

УДК 616:579.61

**РОЛЬ З.В. ЕРМОЛЬЕВОЙ В РАЗВИТИИ НАУКИ БИОТЕХНОЛОГИИ.
ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ВАКЦИН В ФБУН
РОСТОВНИИ МИКРОБИОЛОГИИ И ПАРАЗИТОЛОГИИ
РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

Коврижко М.В., Агафонова В.В., Яговкин Э.А.

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

В настоящей работе мы отражаем вклад Зинаиды Виссарионовны Ермольевой - выдающегося микробиолога, великого учёного, действительного члена Академии медицинских наук СССР, в становление и развитие отечественной биотехнологии.

Большая часть научной работы Зинаиды Виссарионовны была направлена на обнаружение новых биологически активных субстанций, продуцируемых микроорганизмами и тканями животных, разработку способов их выделения, очистки,

определение их физиотерапевтического и профилактического эффекта, и самое главное на производство лекарственных препаратов.

Одной из первых её находок было получение фермента лизоцима. Много лет биологи пытались выяснить природу защиты организма от бактерий и изучение лизоцима открыло завесу тайны над этой биологической загадкой. Авторству Ермольевой принадлежит технология выделения лизоцима. Определив химическую природу вещества, она смогла обнаружить лизоцим в различных сельскохозяйственных культурах, например, в хрене и редьке. Это открытие объяснило эффективность различных народных средств от ряда заболеваний. Более того, она первой смогла концентрировать его, чтобы успешно использовать на практике в медицине. В 1970-м ее лаборатории удалось выделить это вещество в кристаллическом виде. После этого лизоцим начали использовать в офтальмологии, хирургии, педиатрии и других областях, в частности, в качестве консерванта для некоторых скоропортящихся продуктов, например, икры.

Величайшая заслуга и подвиг Зинаиды Виссарионовны – получение первого отечественного препарата пенициллина «Крустозин» в 1942 году. Она взяла на себя также и руководство предприятием, производившим «Крустозин» в массовом порядке. После этого началось промышленное производство препарата. Рождение пенициллина послужило импульсом для создания других антибиотиков: первого отечественного образца стрептомицина, тетрациклина, левомицетина и экмолина – первого антибиотика животного происхождения (из молок осетровых рыб).

В 1958 г. З.В. Ермольева и Г.Е. Вайсберг вместе с коллегами провели исследования и выделили высокоактивные соединения ацетоксан и продигиозан, представляющие собой высокоактивные полисахаридные комплексы, введение которых вызывало целый комплекс защитных реакций организма, повышающих эффективность антибактериальной терапии. Довольно кропотливое изучение позволило Ермольевой и Вайсберг установить, что введение в организм биологически активных полисахаридов вызывало активизацию эндокринной системы «аденогипофиз-кора надпочечников», которые способны повышать неспецифическую сопротивляемость организма к ряду повреждающих воздействий.

З.В. Ермольевой совместно с другими учеными были разработаны методы выделения биологически активных полисахаридов, а также установлен наиболее оптимальный промышленный способ их получения. Влияние ацетоксана и продигиозана на резистентность организма к большому кругу разнообразных инфекций, позволило применять их в различных медицинских направлениях: гинекологии и акушерстве, хирургии и онкологии, дерматовенерологии, а также в оториноларингологии.

Кроме того, Ермольева первой из отечественных ученых начала изучать **интерферон** как противовирусное средство. В 1957 г. ученые обнаружили, что клетки, зараженные вирусом, вырабатывают особое вещество, угнетающее размножение как гомологичных, так и гетерологичных вирусов, которое они назвали интерфероном. Отечественный препарат интерферона был впервые получен в 1960

году группой ученых под руководством З.В. Ермольевой (Н. М. Фурер, Т. И. Балезиной, Л. Л. Фадеевой и Б. М. Немировской). Эксперименты показали, что клетки животных и человека выделяют интерферон в ответ на введение многочисленных вирусов как в опытах в пробирках, так и на животных. Образование интерферона в организме животного в ответ на внедрение вирусов дает основание считать его активным средством борьбы с вирусными инфекциями, одним из факторов неспецифического противовирусного иммунитета. В нашей стране уже в 1964 году интерферон с успехом применялся в глазной клинике для лечения вирусного кератоконъюнктивита.

В монографиях З.В. Ермольевой собран и представлен огромный научный фактический материал, полученный в результате многолетней исследовательской работы автора по экспериментально-клиническому изучению антибиотиков, полученных и применяемых в тот период в лечебной практике (в том числе полусинтетических пенициллинов, цефалоспоринов). Систематизированы сведения о препаратах антибиотиков для борьбы с инфекционными заболеваниями, что существенно облегчало ориентировку практических врачей в этом очень важном вопросе. Приведены основные сведения об антимикробных веществах животного происхождения (лизозиме, экмолине), а также о фитонцидах. Подробно описаны способы определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и определения концентрации антибиотиков в жидкостях и тканях организма. В монографии З.В. Ермольевой детально описаны этапы получения, свойства, очистка, результаты экспериментального изучения эффективности и клинических испытаний препарата интерферона. Охарактеризованы полисахариды из микроорганизмов, которые неспецифически повышают защитные силы макроорганизма, а при совместном применении с антибиотиками существенно повышают эффективность химиотерапии.

В настоящее время активно проводится разработка новых и совершенствование уже выпускаемых биологических и биотехнологических препаратов. При этом основной тенденцией последних лет является неуклонное расширение спектра биологических препаратов, различающихся как по механизму действия, так и способами их получения.

Биологические субстанции включают широкий круг препаратов, используемых для профилактики, диагностики и лечения инфекционных, аллергических, аутоиммунных, онкологических заболеваний. К ним относят лекарственные препараты, действующее вещество которых произведено или выделено из биологического источника и для определения свойств и качества которых необходима комбинация биологических и физико-химических методов - это иммунобиологические лекарственные препараты; препараты, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови); биотехнологические и генотерапевтические препараты. Иммунобиологические препараты включают вакцины, анатоксины, токсины, сыворотки, иммуноглобулины, аллергены и бактериофаги.

Потребность в биологических, в частности иммунобиологических лекарственных препаратах, неуклонно растет в последние годы. Это связано с тем, что актуальным становится вопрос о совершенствовании традиционно используемых вакцин, а также о разработке новых вакцин, что обусловлено снижением иммунологической активности населения в целом, появлением новых инфекций или активацией инфекций, которые ранее считались побежденными.

При разработке вакцин важным является получение такого материала, который, с одной стороны, сохранял бы узкую антигенную специфичность возбудителя инфекции, а с другой – обладал достаточной иммуногенностью для стимуляции выраженного протективного иммунитета за счет индукции формирования специфических антител или активации клона специфических Т-лимфоцитов.

Качество и эффективность вакцин определяются технологическими решениями. Среди этих технологий наиболее инновационными для разработки и получения иммунобиологических лекарственных препаратов являются: мембранные технологии на основе полиамидных и полисульфоновых полых волокон, разделяющих вещества по молекулярным параметрам, и конъюгационные технологии, позволяющие модифицировать В-зависимые антигены (полисахариды, пептиды) в Т-зависимые антигены, что обеспечивает их высокую иммунобиологическую активность, особенно у детей.

Продолжая дело Ермольевой по разработке иммунобиологических препаратов в Ростовском НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора впервые в РФ была создана и доведена до промышленного производства с использованием мембранных технологий на отечественных полых волокнах лептоспирозная концентрированная очищенная поливалентная вакцина. У ранее выпускавшейся лептоспирозной вакцины имелся ряд существенных недостатков:

- наличие в ней чужеродного кроличьего белка, повышающего ее реактогенность;
- необходимость двукратного введения большого объема препарата;
- невозможность использования вакцины для иммунизации детского контингента.

В отличие от неё новая вакцина представляет собой концентрированный корпускулярный поливалентный очищенный от чужеродного белка иммунобиологический препарат. Высокие и стандартизованные концентрации антигенов позволили не только поднять иммунобиологическую эффективность вакцины, но и снизить иммунизирующие дозы и кратность вакцинации (однократная вакцинация 0,5 мл). Отсутствие в препарате кроличьего белка позволило уменьшить ограничения по её применению для детей. Применение новой лептоспирозной вакцины с 1998 г. в комплексе с противоэпидемическими мероприятиями позволило снизить и стабилизировать уровень заболеваемости лептоспирозом в регионах Российской Федерации.

Одной из малоизученных проблем при лептоспирозе является существование антигенов, которые выделяются при культивировании в жидкую среду и имеют

токсичную природу. Поиск экзогенных токсических субстанций у лептоспир пока не привел к положительным результатам, а токсичность и протективные свойства лептоспир связывают с существованием в их оболочках гликолипидов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск у лептоспир белковых токсических веществ.

С целью повышения иммуногенности лептоспирозных вакцин представляется перспективным применение адьювантов, в том числе нового поколения, а также конъюгационных технологий.

Проблема повышения иммунологической активности низкоиммуногенных антигенов является актуальной проблемой в области создания вакцинных препаратов. Одним из перспективных направлений повышения их иммуногенности является разработка конъюгированных вакцинных препаратов.

В Ростовском НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора с использованием мембранных технологий на полых волокнах и методов конъюгации капсульного полисахарида гемофильного микроба со столбнячным анатоксином была разработана гемофильная тип b конъюгированная вакцина. Вакцина прошла все необходимые испытания, показавшие ее низкую реактогенность, безопасность и иммунологическую активность. Вакцина зарегистрирована в Российской Федерации, и с 2014 года начат её промышленный выпуск.

В настоящее время в мировой практике вакцинации имеет место значительное расширение числа инфекций, контролируемых методами вакцинопрофилактики, в том числе для детского населения. В этом случае использование моновакцины против гемофильной инфекции создаёт значительные затруднения в проведении вакцинопрофилактики. За рубежом эта проблема решается применением комбинированных вакцин в т.ч. конъюгированных. Созданы и применяются комбинированные вакцины для детей “АКДС+Hib”, “АКДС+Hib + Гепатит В”, “АКДС+Hib + Гепатит В+Полиомиелитная вакцина”. В Российской Федерации разработана и зарегистрирована комбинированная вакцина (“АКДС+Hib + Гепатит В”), где в качестве компонента применяется вакцинная субстанция на основе синтетического капсульного полисахаридного антигена Hib кубинского производства, конъюгированного со столбнячным анатоксином.

Таким образом, широкое внедрение комбинированных вакцин с использованием гемофильного компонента, расширение объёма выпуска и совершенствование вакцинопрофилактики сдерживается отсутствием отечественной антигенной субстанции гемофильного микроба, что определяет актуальность разработки отечественной конъюгированной субстанции гемофильного микроба.

Разработанные конъюгированные тип b гемофильные вакцины, в основном, защищают от инвазивных форм гемофильного микроба. В практике имеют место инфекции, вызывающие различные патологические состояния (пневмонии, отиты, острые бронхолегочные заболевания), которые связаны с бескапсульными формами гемофильного микроба, а также другими геноварами *Haemophilus influenzae*. В связи с этим за рубежом и в Российской Федерации ведутся исследования по получению

многокомпонентных Н1b вакцин, содержащих различные антигены, в том числе липополисахариды гемофильного микроба. Учитывая это, институт начал разработку комбинированного препарата, содержащего липополисахарид (ЛП) и капсульный полисахарид (КП) в одном технологическом процессе выпуска конъюгированной Н1b вакцины. В процессе дальнейшего исследования предполагается его использование для получения обогащенного препарата с целью создания конъюгированных вакцин нового поколения.

Сотрудниками института проведены исследования по изучению биологических свойств Н1b-субстанции. Для этого из полученной субстанции была приготовлена серия экспериментальной вакцины, которая соединялась с адсорбированной на геле гидроокиси алюминия АДС вакциной, применяемой для иммунизации против столбняка и дифтерии.

Полученная иммуногенная субстанция гемофильного тип b микроба обеспечивает достаточный уровень антигенности и может использоваться при создании конъюгированных Н1b-вакцин и как компонент в комбинированных вакцинах.

В мировой практике ротавирусная инфекция занимает ведущее место в заболеваемости диареей у детей. Согласно Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года (глава IV. Основные направления решения задач Стратегии, п.1. Оптимизация национального календаря прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям) на основе данных доказательной медицины имеется необходимость введения в Национальный календарь прививок для детей ротавирусной вакцины. В настоящее время разработана и стала использоваться в практике зарубежная ротавирусная вакцина на основе живых аттенуированных рекомбинантных штаммов ротавируса (человек – животное).

На базе Ростовского НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора создана коллекция штаммов ротавируса человека, адаптированных к перевиваемой линии культур клеток и показана возможность разработки вакцинного препарата на основе инактивированного вируса, что выгодно отличает его от зарубежного аналога по безопасности и иммуногенной активности.

Учитывая, что конъюгационные технологии хорошо себя зарекомендовали при создании вакцин для детей, представляет интерес апробировать методы конъюгации в технологической схеме получения инактивированной ротавирусной вакцины. С этой целью были предприняты попытки получения конъюгированных препаратов для парентерального и энтерального введения. Была проведена конъюгация инактивированного ультрафиолетовым облучением цельновирионного препарата с Т-зависимым белком (столбнячный анатоксин). Исследования на экспериментальных животных показали, что препараты, получаемые из инактивированных штаммов ротавирусов человека, вызывают образование специфических антител и являются протективными в тесте активной защиты на крысятах, что свидетельствует о

перспективности продолжения исследований по созданию вакцинного препарата из инактивированных штаммов ротавируса человека.

По нашему мнению, это представляет интерес для дальнейших исследований с целью установления возможности конструирования мукозальной вакцины, что может являться предметом дальнейших исследований.

Таким образом проведенные исследования позволили сделать вывод, что полученные результаты подготовили научную и практическую базу для исследования с целью создания нового поколения вакцинных препаратов в соответствии со Стратегией развития вакцинопрофилактики и фармацевтической промышленности до 2035 года.

Литература:

1. Горшенин А.В. К истории жизни и научной работы советского микробиолога З.В. Ермольевой: историографическая характеристика постсоветских публикаций // Самарский научный вестник. 2020. Т. 9, № 4. С. 270.

2. Тургунбаев О.Т., Златковская Н.М., Клейменова И.С. Продигиозан в профилактике и лечении респираторных и кишечных инфекций у детей. – Ташкент: Медицина, 1981. С. 80.

3. Ермольева З.В., Трахтенберг Д.М., Бондаренко Б.Н. Выделение и характеристика продигиозана из *Bacterium prodigiosum* при глубинном выращивании // Антибиотики. 1964. Т. 9. № 5. С. 397.

4. Смирнова Н. Свет обаяния личности (Зинаида Ермольева) / Н. Смирнова // Академия: еженедельник науки и образования Юга России. – 2004. – 12 марта.

5. Олефир Ю.В., Медуницин Н.В., Авдеева Ж.И., Солдатов А.А., Мовсесянц А.А., Меркулов В.А., Бондарев В.П. Современные биологические /биотехнологические лекарственные препараты. Актуальные вопросы разработки и перспективы использования // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2016. Т.16. № 2. С. 67-77.

6. Яговкин Э.А., Коврижко М.В., Троценко А.А., Твердохлебова Т.И., Вачаев Б.Ф., Ковалев Е.П., Рыжков В.Ю., Пашинцева Н.Ф., Швагер М.М., Карпущенко Г.В., Яговкин М.Э., Литвинова М.Э. Результаты применения концентрированной лептоспирозной вакцины в Южном Федеральном округе и пути ее совершенствования. // Актуальные вопросы изучения особо опасных и природно-очаговых болезней. Сборник статей научно-практической конференции «Актуальные вопросы изучения особо опасных и природно-очаговых болезней». -Ростов-на-Дону, 2019. С.332-335.

7. Твердохлебова Т.И., Шепелев А.П., Яговкин Э.А., Хмелевская Г.В. К 100-летию Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии// Актуальные вопросы инфекционной патологии. Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 100-летию Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии, Ростов-на-Дону, 23-24 сентября 2009 года. С.13-20.

8. Яговкин Э.А., Вачаев Б.Ф. Итоги и перспективы развития исследований по биотехнологии в Ростовском НИИ микробиологии и паразитологии// Актуальные вопросы инфекционной патологии. Юбилейная научно-практическая конференция, посвященная 100-летию Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии, Ростов-на-Дону, 23-24 сентября 2009 года. С.20-25.

9. Коврижко М.В., Яговкин Э.А., Твердохлебова Т.И., Цивин В.С., Решетов А.А., Троценко А.А., Маркова К.Г., Курбатов Е.С. Состояние и перспективы разработки иммуногенной субстанции гемофильного типа b микроба//Сборник научных трудов. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН ННИИЭМ им.академика И.Н.Блохиной Роспотребнадзора. 11-12 сентября 2019 года, г.Нижний Новгород. С.318.

10. Фельдблюм И. В., В. В. Романенко, А. М. Николаева, К. А. Субботина, О. Ю. Соснина, О. А. Перминова, О. В. Белякова, Т. В. Данилина, А. Е. Ершов, Д. М. Трофимов, Е. А. Быкова, С. В. Мартиросян, А. В. Анкудинова. Результаты многоцентрового клинического исследования новой комбинированной вакцины акдс+гепВ+h1b производства НПО «Микроген» при иммунизации детей 6 месяцев// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018, №2. С. 68-75.

11. Белякова О.В. Разработка и использование лиофилизированной формы вакцины для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenza*, в составе комбинированных вакцин // Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук. Пермь, 2018. – С. 174.

12. Ванеева И.П., О.В. Новикова, О.Е. Орлова и др. Бронхолегочные заболевания, вызываемые *Haemophilus influenza* // Журнал микробиологии, 2015 №4. – С. 44-46.

13. Новикова О.В., Н.Г. Капина, Н.П. Ванеева и др. Иммунобиологические свойства различных углеводсодержащих препаратов *Haemophilus influenzae*// Журнал микробиологии, 2010 №6. – С. 95-97.

14. Ястребова Н. Г., М.М. Токарская, И. Елкина, Н. Н. Овечко, С. А. Барановская. Иммунобиологическая активность комплексного препарата против гемофильной инфекции// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019, №1. С. 111-115.

15. J. Sun, J. Chen, Z. Cheng, J.B. Robbins, J.F. Battey, X.X. Gu. Biological activities of antibodies elicited by lipooligosaccharide based-conjugate vaccines of nontypeable *Haemophilus influenzae* in an otitis media model // Vaccine. 2000 Jan 18;18(13):1264-72. doi: 10.1016/s0264-410x(99)00381-3.

16. Колпаков С.А., Колпакова Е.П. Адаптация штаммов ротавируса человека группы а к репродукции на перевиваемых культурах клеток // Вопросы вирусологии. 2017;62(3):138-143. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-3-138-143>

17. Колпаков С.А., Е.П. Колпакова. Экспресс диагностика ротавирусного гастроэнтерита эритроцитарным диагностикумом Ротатест // Сборник. Актуальные вопросы диагностики и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний на

юге России. Материалы научно-практической конференции с международным участием. г. Ростов-на-Дону. 13-15 октября 2016. С. 250-253.

18. Колпаков С.А., Е.П. Колпакова. Способ адаптации ротавируса группы а человека к росту на перевиваемых культурах клеток животных // Патент на изобретение. №26 2018129817 от 25.06.2019

19. Колпаков С.А., Е.П. Колпакова. Способ инактивации культурального ротавируса человека // Решение о выдаче патента №2019126974 от 25.06.2019

УДК: 616.995.122-07(470.61)

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ «АЛЬБЕНДАЗОЛА», КАК РЕЗЕРВНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОПИСТОРХОЗА

**Костенич О.Б., Ермакова Л.А., Думбадзе О.С., Головченко Н.В.,
Теличева В.О., Андреева А.О.**

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение: Описторхоз – природно-очаговое паразитарное заболевание, возбудителем которого является биогельминт из класса трематод семейства *Opisthorchiidae*, относится к типу плоских червей, классу сосальщиков, включающего *Opisthorchis felinus*, *Opisthorchis viverrini* и *Clonorchis sinensis*. Заражение человека происходит при употреблении в пищу рыбы семейства карповых (плотва, язь, линь, лещ, карп, елец, голянь, чебак, сазан, вобла и др). На частоту поражения населения этим гельминтозом оказывают влияние кулинарные традиции приготовления рыбы и эффективность проводимых на территориях ветеринарно-санитарных мероприятий.

Впервые *Opisthorchis felinus* обнаружен итальянским ученым Rivolta в 1884 г. в печени кошек и в последующем назван «кошачьим сосальщиком». В 1891г. *O. felinus* обнаружен профессором Томского университета К.Н. Виноградовым и назван «сибирской двуусткой» [1].

В структуре паразитарных болезней в Российской Федерации доля биогельминтозов, в среднем, составляет 13,6%, при этом по данным официальной статистики, лидирующая роль принадлежит описторхозу 79,3% [2].

В Российской Федерации описторхоз широко распространен среди населения, проживающего на территориях бассейнов рек: Днепр, Волга, Кама, Печора, Дон, Северная Двина, но наиболее мощные очаги описторхоза сосредоточены в Обь-Иртышском водном бассейне (Западная Сибирь, северная часть Казахстана) [3]. На территории Ростовской области в последние десятилетия регистрировались

спорадические случаи описторхоза у лиц, прибывших из неблагополучных регионов, либо связанные с употреблением зараженной рыбы, доставленной из эндемичных по описторхозу территорий и крайне редкие местные случаи, в результате употребления в пищу термически не обработанной рыбы семейства карповых, выловленной в низовьях Дона [4].

Выделяют две стадии заболевания: острую и хроническую. По данным литературы, наиболее часто при описторхозе поражается желчный пузырь и желчные протоки. При хронической стадии описторхоза нередко в процесс вовлекаются желудок и двенадцатиперстная кишка, с развитием гастрита и дуоденита. При отсутствии адекватной терапии описторхоз может осложняться развитием гнойного холангита, флегмоны желчного пузыря, острого или хронического панкреатита, при спонтанном разрыве кистозно - измененных желчных протоков возможно развитие перитонита, рака печени и желчных протоков [5].

Со стороны лабораторных показателей для острой стадии описторхоза отмечаются изменения со стороны периферической крови: эозинофилия, лейкоцитоз, а также изменения в биохимических показателях функции печени: увеличение щелочной фосфатазы (ЩФ), аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, повышение уровня билирубина. При хронической стадии в периферической крови сохраняется эозинофилия (до 15-20%). [6].

Препаратом выбора для лечения трематодозов является «Празиквантель» (praziquantel), который обеспечивает до 95% эрадикационной эффективности [7]. Однако в течение последних 3 лет данный препарат оказывается недоступным для применения по различным причинам.

Цель. В связи с нерегулярными (вплоть до полного прекращения) поставками в Российскую Федерацию препарата «Празиквантель» (praziquantel) на фоне отсутствия аналогичного отечественного лекарственного средства дать оценку эффективности «Албендазола» (albendazole) для лечения больных описторхозом в зависимости от дозировки, кратности и длительности применения.

Материалы и методы. Материалом для настоящей работы явились медицинские карты больных клиники инфекционных и паразитарных болезней ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, получавшие лечебно – диагностическую помощь в период 2018-2019г.г. Проводилось проспективное исследование эффективности «Албендазола». За указанный период пролечено «Албендазолом» 13 пациентов (5 - мужчин и 8 - женщин) в возрасте от 31 года до 64 лет, возрастная медиана – 50,4 лет.

Всем больным проводили стандартное обследование в соответствии с общепринятой клинической практикой: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические тесты функции печени, поджелудочной железы. Кал исследовали методом эфир-формалиновой седиментации в соответствии с МУК 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов». Исследование кала

проводили ежедневно в течение всего периода лечения. Для серологической диагностики на наличие специфических антител использовали коммерческую тест - систему «Описторх-JgM-ИФА–Бест» и «Описторх-JgG-ИФА–Бест» производства ЗАО «Вектор-Бест». Исследование проводили в соответствии с инструкцией к тест-системам и МУК 4.2.3533-18 «Иммунологические методы лабораторной диагностики паразитарных болезней».

Результаты и обсуждение. Анализ данных эпидемиологического анамнеза показал, что 6 пациентов ранее (более 2 лет назад) постоянно или временно проживали на территориях эндемичных по описторхозу (Ямало-Ненецкий АО, Томская область, Красноярский край, ХМАО). 7 пациентов связывали заболевание с употреблением в пищу рыбы (язь), приобретенной на рынках г. Ростова-на-Дону или с рук.

Диагноз описторхоза верифицировали на основании выявления в кале яиц *Opisthorchis felinus*. По данным клинического и лабораторного обследований, а также, исходя из предполагаемых сроков заражения, из 13 больных описторхозом диагноз острый описторхоз был установлен 8 больным (1-ая группа), хронический - 5 пациентам (2-ая группа).

По данным общего анализа крови и биохимических показателей функции печени, были получены следующие результаты, представленные в таблице 1.

Таблица 1. Лабораторные показатели в группах больных описторхозом

Лабораторные показатели	Хронический описторхоз	Среднее значение	Острый описторхоз	Среднее значение
Эозинофилия	От 4 до 11%	8%	От 16 до 78%	42%
СОЭ	От 2 до 33 мм/ч	23 мм/ч	От 4 до 46 мм/ч	16 мм/ч
Лейкоциты	От 4,76 x10 ⁹ /л до 7,55 x10 ⁹ /л	6,25 x10 ⁹ /л	От 3,87 x10 ⁹ /л до 21,16 x10 ⁹ /л	9,47 x10 ⁹ /л
АлАТ	От 10 до 80 Е/л	41Е/л	От 18 до 61 Е/л	40 Е/л
АсАТ	От 11 до 58 Е/л	33,5 Е/л	От 19 до 54 Е/л	48, Е/л
ЩФ	От 180 до 1057 Е/л	219 Е/л	От 132 до 682 Е/л	480,8 Е/л
Билирубин	От 6,9 ммоль/л до 11,6 ммоль/л	9,7 ммоль/л	От 9,4 ммоль/л до 16,2 ммоль/л	11,4 ммоль/л

Анализ результатов лабораторного обследования показал, что у пациентов с хроническим описторхозом отмечался более высокий показатель СОЭ (средний - 23 мм/ч), чем у больных острым описторхозом (средний – 16 мм/ч). При остром описторхозе (1 группа больных с длительностью инвазии менее 3 месяцев)

регистрировались высокие показатели ЩФ (в среднем — 480,8 Е/л), у пациентов 2-ой группы данный показатель был в пределах нормы (в среднем 219 Е/л), за исключением 1 пациентки с отсутствующим желчным пузырем. Эозинофилия периферической крови у пациентов с острым описторхозом варьировала от 16 до 78% (в среднем — 42%), тогда как у пациентов с хроническим описторхозом данный показатель не превышал 11% (в среднем — 7,5%). Также при остром описторхозе чаще регистрировался лейкоцитоз до $21,16 \times 10^9$ /л (в среднем - $9,47 \times 10^9$ /л), а при хроническом описторхозе данный показатель оставался в норме (в среднем - $6,25 \times 10^9$ /л). При этом ни в одной из групп, показатель билирубина не превышал верхнюю границу нормы.

Результаты ИФА с описторхозным антигеном по каждому пациенту представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

Таблица 2. Показатели ИФА по каждому пациенту с диагнозом описторхоз

Острый описторхоз № пациента	IgM, КП	IgG, КП
№ 1	2,3	2,9
№ 2	1,9	3,5
№ 3	3,2	2,1
№ 4	2,4	2,0
№ 5	2,0	6,2
№ 6	1,6	отр
№ 7	2,4	3,1
№ 8	5,0	1,1
Хронический описторхоз № пациента		
№ 9	отр	1,4
№ 10	отр	1,8
№ 11	отр	2,3
№ 12	отр	4,2
№ 13	отр	отр

В связи с отсутствием празиквантела лечение первых двух пациентов с острым описторхозом в 2017 году проводили «Альбендазолом» на фоне базис-терапии и урсодезоксихолиевой кислоты. В соответствии с инструкцией производителя и рекомендациями CDC «Альбендазол» назначали по 400 мг x 2 раза в день во время еды в течение 7 дней. В результате проведенного лечения у одного больного отмечалось улучшение самочувствия, нормализация биохимических показателей функции печени и поджелудочной железы и уменьшение количества яиц описторхозов. При контрольном обследовании через 3 месяца у больного в кале яйца

описторхисов не обнаруживались и нормализовались показатели общего анализа крови и биохимических тестов функции печени.

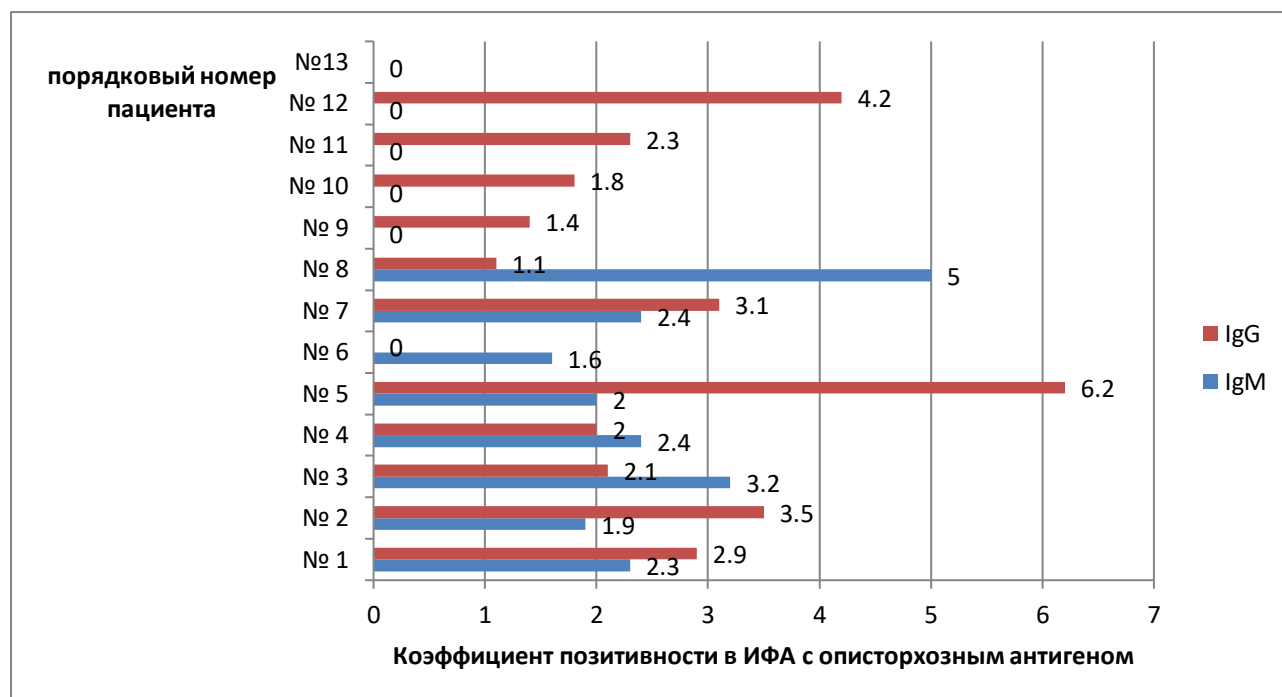


Рисунок 1. Выявление специфических иммуноглобулинов к антигенам описторхисов у больных при поступлении в клинику

У второй пациентки, напротив – отсутствовали клинические признаки реконвалесценции, сохранялись высокие показатели трансферазных ферментов и ЩФ, при контроле после окончания курса количество яиц описторхисов в кале оставалось практически таким же как и при поступлении. При наблюдении через 1 и 3 месяца у больной сохранялись яйца в кале (30 яиц в поле зрения), В последующем больная повторно получала лечение «Празиквантелем» в результате которого, наступило клиническое и паразитологическое выздоровление.

В 2019 году на территории Ростовской области осложнилась эпидемиологическая ситуация в связи с эпизодами завоза зараженной рыбы (язь) на рыбоперерабатывающие предприятия. В связи с этим число больных острым описторхозом увеличилось. Лечение получали 6 больных острым описторхозом и 3 – хроническим, которые были выявлены по контакту с больными острым описторхозом.

Лечение проводили на фоне базис-терапии и урсодезоксихолиевой кислоты. Больные получали «Альбендазол» из расчета 10-15 мг/кг массы тела в 3 приема в течение 10 дней.

Лечение больные переносили удовлетворительно без существенных побочных эффектов, за исключением одного пациента, отмечавшего появление, такие как тошнота и горечь во рту.

На фоне приема «Альбендозола» у каждого пациента каждый день проводилось исследование кала методом эфир-формалиновой седиментации с последующей микроскопией полученного мазка и подсчетом яиц. Ниже представлены таблица 3 и рисунок 2 с полученными результатами.

Таблица 3. Динамика выделения яиц описторхисов

п/п	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день	6 день	7 день	8 день	9 день	10 день	1 мес	3 мес
№ 1	49	54	287	128	332	224	241	126	125	10	8	30
№ 2	14	50	49	91	103	82	37	25	10	8	5	0
№ 3	10	10	17	19	10	8	13	13	12	10	3	0
№ 4	40	37	30	26	20	19	17	9	6	5	0	0
№ 5	3	40	40	37	40	39	20	30	25	5	0	0
№ 6	30	24	17	13	6	4	10	10	7	10	0	0
№ 7	3	7	24	30	40	45	28	3	8	3	0	0
№ 8	11	10	6	2	1	0	1	2	0	0	0	0
№ 9	30	46	67	83	100	90	78	62	36	25	0	0
№ 10	2	3	1	1	1	2	1	2	1	0	0	0
№ 11	9	7	3	1	1	2	1	1	0	0	0	0
№ 12	35	37	26	36	37	38	40	39	32	35	18	0
№13	2	1	1	2	2	1	1	2	0	0	0	0

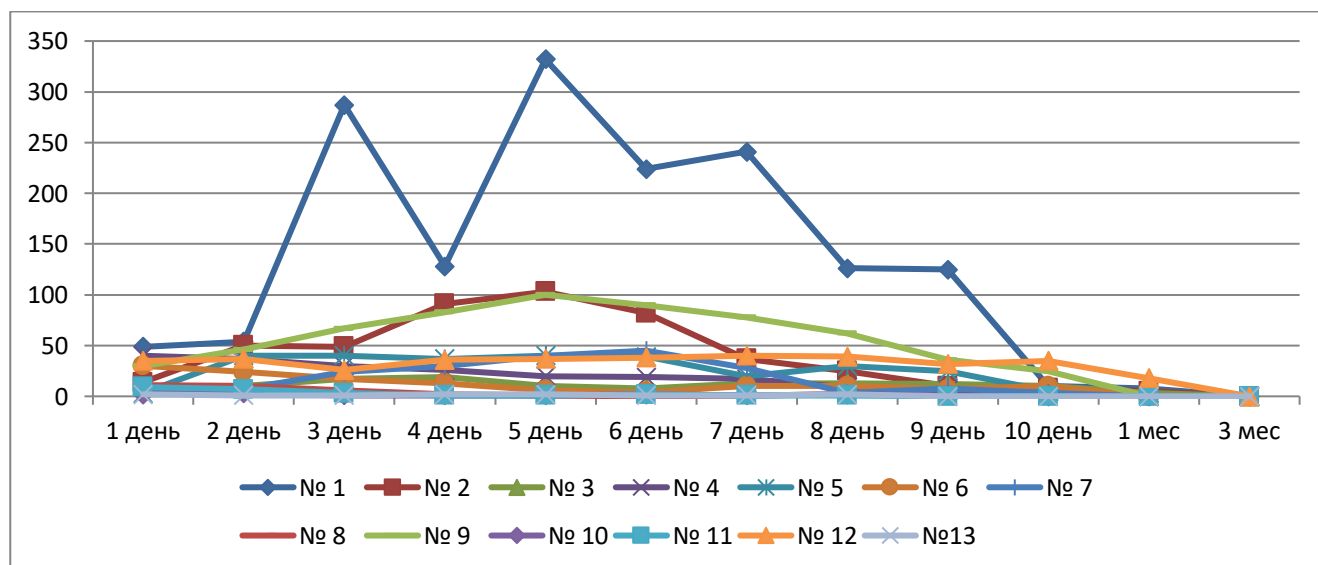


Рисунок 2. Динамика выделения яиц по дням

Два пациента с острым описторхозом (n=2) получали албендозол 800мг/сут – 7 дней. Остальные пациенты 11 человек (n=11) из них 5 с хроническим описторхозом и 6 с острым получали «Альбендозол» 1200мг/сут – 10 дней. Побочные эффекты, такие как тошнота и горечь во рту отмечались у 1 пациента, получавшего препарат в дозировке 1200мг/сутки на протяжении 10 дней (таб.4)

На фоне приема «Альбендозола» были получены следующие результаты (таб. 3, 4): При выписке на 10 день у 9 пациентов (69%) в кале сохранялись яйца, из них у

одного пациента с хроническим описторхозом; яйца в кале на 10 день не были обнаружены у 3 пациентов (23,3%) с хроническим описторхозом и у 1-го с острым описторхозом (7,7%) (таб. 3 и рис. 1).

Через 1 месяц после лечения у 4-х пациентов в кале сохранялись яйца до 10 яиц на 100х, и у 1-го пациента с хроническим описторхозом 18 яиц на 100х.

Через 3 месяца все 13 человек были повторно приглашены на контроль, после исследования кала методом эфир-формалиновой седиментации лишь у 1-го пациента с острым описторхозом в кале оставались яйца описторхисов 30 на 100х (таб. 3 и рис. 1).

Таблица 4. Оценка эффективности альбендазола для лечения описторхоза

	«Альбендазол» 800мг/сут 1 т х 2 раза в день, 7 дней (n=2)	«Альбендазол» 1200мг/сут 1т х 3 раза в день, 10 дней (n=11)
Побочные эффекты от приема препарата	0	1
Паразитологический контроль сразу после курса терапии (день выписки) отрицательный (яйца не обнаружены)	0	4 (36%)
Паразитологический контроль через 1 месяц отрицательный (яйца не обнаружены)	0	9 (81,8%)
Паразитологический контроль через 3 месяца отрицательный (яйца не обнаружены)	1 (50%)	11 (100%)

Обсуждение. По данным литературы [8, 9], первые опыты по эрадикации описторхисов с помощью «Альбендазола» датируются 1984 г. В экспериментальных условиях проводился сравнительный анализ эффективности применения различных противопаразитарных препаратов для лечения описторхоза у лабораторных животных (хомячков). В том же году был представлен опыт лечения описторхоза у человека [10]. Кроме того, по литературным данным в регионах, где регистрируются частые микст-инвазии геогельминтозов и описторхоза авторы регистрировали эрадикационную эффективность альбендазола в отношении описторхисов при лечении микст-инвазии описторхоза и геогельминтозов при его многократном использовании [11].

Кроме того, во время вспышек описторхоза в Италии проводился сравнительный анализ эффективности «Празиквантеля» и «Альбендазола». Полученные результаты свидетельствуют о безусловном приоритете

«Празиквантеля» для лечения описторхоза, однако констатируется существенная эффективность и «Альбендазола» [12, 13].

Также мы наблюдали случай хронического описторхоза у больной 62 лет, у которой не удалось добиться реконвалесценции двумя курсами «Празиквантеля» (75 мг/кг массы тела на курс) с интервалом в 6 месяцев. Больной был назначен «Альбендазол» 1200 мг/сутки в 3 приема в течение 10 дней и через 3 месяца удалось достичь клинической и паразитологической реконвалесценции.

Заключение. Препаратом выбора для лечения больных описторхозом является «Празиквантель» (praziquantel), однако, при его отсутствии, наличии противопоказаний (в том числе – детский возраст до 4 лет) возможно применение «Альбендазола» из расчета 10-15 мг/ кг массы тела в 3 приема в течение 10 дней.

Литература:

1. Ильинских Е. Н. Актуальные вопросы изучения проблемы описторхоза в Сибири // Бюлл. сибирской медицины. – 2002. – № 1. – С. 63 - 70.

2. Пшеничная Н.Ю., Головченко Н.В., Хроменкова Е.П., Яговкин Э.А., Соловьев М.Ю. Актуальные биогельминтозы юга России / Проблемы современной медицины: актуальные вопросы. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – 2015. – С. 49-52

3. Думбадзе О. С., Ермакова Л. А., Амбалов Ю. М. Твердохлебова Т.И. Случай группового (семейного) заболевания описторхозом на нижнем Дону. // Эпидемиология и инфекционные болезни - 2012. - № 4 . – С. 36-38

4. Твердохлебова Т.И., Костенич О.Б., Ширинян А.А., Киосова Ю.В., Гопаца Г.В. Клинические и лабораторные показатели при хроническом и остром описторхозе у больных в эндемичных территориях (Ростовская область). // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2017. - № 33 (33). - С. 22-24

5. Завойкин В.Д., Зеля О.П. Описторхоз: клиника, диагностика, лечение. ДОКТОР.РУ.- 2007. - № 3 (34). - С.49-52

6. Centers for Disease Control and Prevention https://www.cdc.gov/parasites/opisthorchis/health_professionals/

7. Pungpak S, Bunnag D, Harinasuta T. Clinical and laboratory evaluation of praziquantel in opisthorchiasis. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1983 Sep;14(3):363-6.

8. Tawatsin A, Sirisinha S, Vajrasthira S, Bunnag D, Harinasuta T. Evaluation of selected anthelmintic compounds for activity against *Opisthorchis viverrini*. Tropenmed Parasitol. 1984 Jun; 35(2):85-90.

9. Bhaibulaya M, Punthuprapasa P. Treatment of *Opisthorchiasis viverrini* in hamsters with albendazole. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1984 Sep;15(3):389-93.

10. Pungpark S, Bunnag D, Harinasuta T. Albendazole in the treatment of opisthorchiasis and concomitant intestinal helminthic infections. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1984 Mar;15(1):44-50.

11. Phonepasong Ayé Soukhathammavong, Somphou Sayasone, Khampheng Phongluxa, Vilavanh Xayaseng, Jürg Utzinger, Penelope Vounatsou, Christoph Hatz, Kongsap Akkhavong, Jennifer Keiser, 3, 6 and Peter Odermatt. PLoS Negl Trop Dis. 2012 Jan;6(1):e1417. doi: 10.1371/journal.pntd.0001417. Epub 2012 Jan 3.

12. Armignacco O1, Caterini L, Marucci G, Ferri F, Bernardini G, Natalini Raponi G, Ludovisi A, Bossù T, Gomez Morales MA, Pozio E. Human illnesses caused by *Opisthorchis felinus* flukes, Italy. Emerg Infect Dis. 2008 Dec;14(12):1902-5. doi: 10.3201/eid1412.080782.

13. Armignacco O, Ferri F, Gomez-Morales MA, Caterini L, Pozio E. Cryptic and asymptomatic *Opisthorchis felinus* infections. Am J Trop Med Hyg. 2013 Feb;88(2):364-6. doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0280. Epub 2012 Dec 18.

УДК 595.775:616.98-036.21(479.2)

БЛОХИ ГРЫЗУНОВ В ЗАКАВКАЗСКОМ ВЫСОКОГОРНОМ ОЧАГЕ ЧУМЫ

Котти Б. К.^{1,2}, Лебидко И. Г.¹

¹ *ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» Минздрава России, г. Ставрополь, Россия*

² *ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Ставрополь, Россия*

Введение. Закавказский высокогорный природный очаг чумы занимает значительную часть Закавказского нагорья, ограниченную Джавахетским, Сомхетским, Арегунийским, Севанским хребтами и Карабахским нагорьем, предгорьями Ширакской равнины, Араратской котловины и Зангезурского хребта. Его площадь около 2,5 млн. га. Диапазон высот от 600 до 3400 м н.ур.м. в нагорной степи, лугостепи, субальпийских и альпийских лугах. На грызунах здесь обнаружены блохи 56 видов [1].

Материалы и методы. Работа представляет собой обзор литературы по проблеме видового состава и специфичности паразито-хозяйных связей блох грызунов. Литературные источники по этому направлению весьма многочисленны [1-5 и др.].

Результаты и обсуждение.

Из грызунов семейства беличьи в очаге обитает малоазиатский суслик и его монозоидные блохи *Citellophilus transcausicus*, *Oropsylla idahoensis*, *Neopsylla setosa*.

Из грызунов семейства слепышовые здесь обитает один вид, слепыш Брандта. На нем обнаружен специфический паразит, *Stenophthalmus fissurus*.

Видовое разнообразие наиболее велико в Закавказском высокогорном очаге у семейства хомяковые. Только на одном подсемействе – хомячьи – обитают блохи, из которых 3 вида характерны, преимущественно для хомячьих, но некоторые виды паразитов равным образом встречаются на полевах. На сером хомячке один монозоидный вид блохи – *Amphipsylla schelkovnikovi*, но встречается большое число паразитов, общих для этого зверька и обитающих рядом с ним полевок и других грызунов. На хомяке Брандта 2 вида специфических блох: *Stenophthalmus acuminatus* и *C. rettigi*.

Значительно видовое богатство блох, паразитирующих на грызунах подсемейства полевоочи. Водяная полевка прокармливает блох многих видов, но характерным паразитом этого грызуна является *Megabothris walkeri*. На территории Закавказского высокогорного природного очага чумы полевки подрода *Terricola* являются истинными хозяевами для блох *M. turbidus*, *A. rossica*, *C. bogatchevi*, *C. shovi*, *C. golovi*, *Stenoponia ivanovi* и *Hystrihopsylla satunini*.

Общественная полевка – обитатель ксерофитных ландшафтов, местами доминирующий вид грызунов. С ним тесно связаны блохи *Nosopsyllus consimilis*, *C. secundus* и *Rhadinopsylla ucrainica*.

Обыкновенная полевка – широко распространенный, многочисленный мезофильный вид. В Закавказском высокогорном очаге чумы она служит основным хозяином для *N. consimilis*, *Callopsylla caspia*, *Amalaraeus dissimilis*, *M. turbidus*, *F. caucasica*, *Amphipsylla rossica*, *C. k. kirschenblatti*, *Stenophthalmus golovi*, *C. shovi*, *C. b. bogatschevi*, *C. b. tatiana*, *C. wagneri*, *C. i. iranus*, *C. teres*, *C. wladimiri*, *R. caucasica*, *Neopsylla pleskei*, *Stenoponia ivanovi*, *Hystrihopsylla talpae*, *H. satunini*.

Снеговая полевка – основной хозяева для 6 видов блох: *C. caspia*, *C. saxatilis*, *A. kuznetzovi*, *Leptopsylla nana*, *Paradoxopsyllus hesperius*, *Paraneopsylla dampfi*,

Среди видов семейства мышинных можно очертить круг блох, для которых эти зверьки служат основными прокормителями. Из них видов блох, свойственных мышинным, три вида приурочены к мышам родов *Sylvaemus* и *Apodemus*. В их числе *Leptopsylla taschenbergi* и *Nosopsyllus mokrzeckyi* паразитируют также на домашней мыши, имеющей, кроме того, монозоидного паразита, *L. segnis*.

Блохи в очаге обнаружены от низменностей до высот, превышающих 3,5 тыс. м над уровнем моря. В некоторых случаях хозяин и специфический паразит ограничены в распространении определенным набором высот или биотопов. Таковы блохи некоторых полевок и мышей – представители *Nosopsyllus s.str.*, *Rhadinopsylla*, живущие в предгорьях и выше обычно не встречающиеся. К высокогорью

приурочены блохи снеговых полевков рода *Chionomys* – *Callopsylla saxatilis*, *Amphipsylla kuznetzovi*.

В других случаях хозяин (или группа хозяев) блохи достигает высокой численности в большом диапазоне высот, а распространение паразита ограничено одним – двумя высотными поясами. Блоха рода средних хомяков *Stenophthalmus acuminatus* и паразит серых полевков, *Nosopsyllus consimilis* в высокогорье либо не обитает, либо менее обилен, чем на участках, расположенных на меньшей высоте.

Немало блох, живущих преимущественно в высокогорье, но отсутствующих или менее обычных на ниже расположенных участках. Это относится к паразитам полевков *Amalaraeus dissimilis*, *Callopsylla caspia*, *Frontopsylla caucasica*, *Rhadinopsylla caucasica*.

В Закавказском высокогорном очаге чумы наибольшее число штаммов возбудителя, выделенных из блох, приходится на *Stenophthalmus wladimiri* (54% штаммов), намного меньше приходится на долю *Callopsylla caspia* (17%), *S. teres* (17%) и *Amphipsylla rossica* (7%). Эпизоотии чумы среди зверьков обыкновенной полевки наиболее интенсивны в июле – сентябре, то есть в период высокой активности питания большинства видов блох.

Заключение. Среди блох грызунов в Закавказском высокогорном природном очаге чумы преобладают блохи, имеющие несколько видов хозяев. Это может способствовать трансмиссии чумы между грызунами разных таксонов. Звери каждого отряда имеют характерный набор видов блох. Только *Hystriehopsylla talpae* и *H. satunini* - блохи грызунов, одинаково часто встречаемые и на насекомоядных.

Закавказский высокогорный природный очаг чумы поливекторный. Период наибольшей эпизоотической активности совпадает со временем высокой гонотрофической активности переносчиков. Профилактические мероприятия должны быть направлены на весь комплекс видов блох – паразитов основных и второстепенных носителей чумы.

Литература:

1. Природная очаговость чумы на Кавказе/А.И. Дятлов, Антоненко, А. Д., Грижебовский, Г. М., Лабунец, Н. Ф. – Ставрополь: Орфей, 2001. – 345 с.: ил.
2. Исаева, Э. В. Обзор фауны блох (Siphonaptera) Азербайджана/Э.В. Исаева // Проблемы особо опасных инфекций. – 1971. – №1 . – С. 177 – 195.
3. Кадацкая, К. П. Блохи обыкновенной полевки в Азербайджане в связи с их ролью в эпизоотологии чумы / К. П. Кадацкая, Л. Ф. Щирова, С. З. Гасанов // Актуальные вопросы эпиднадзора в природных очагах чумы / Ставрополь, 1985. – С. 26 – 28.
4. Рабинович, Б. К. Эпизоотологическая характеристика высокогорий Малого Кавказа в пределах Азербайджанской ССР. / Б. К. Ширанович, М. Е. Тимофеева, Л. Ф. Щирова, А. П. Васильченко // Особо опасные инфекции на Кавказе / Ставрополь, 1987. – С. 98 – 99.

5. Даниелян, Р. Блохи (Siphonaptera) обыкновенной полевки северо-запада Армении / Р. Даниелян, Л. Мовсисян, Л. Саакян // Евроазиатский энтомологический журнал. – 2016 – № 15(3). – С. 213 – 218.

УДК 616.932 : 579.843.1 : 57.084/.085 : (470+571)

ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ ХОЛЕРНЫХ ВИБРИОНОВ O1 СЕРОГРУППЫ, ИЗОЛИРОВАННЫХ ИЗ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В ХОДЕ МОНИТОРИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В 2020 ГОДУ

Левченко Д.А., Горох А.М., Евтеев А.В., Кругликов В.Д., Непомнящая Н.Б.

*ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора,
г. Ростов-на-Дону, Россия*

Введение. Мониторинговые исследования объектов окружающей среды (ООС) в субъектах Российской Федерации свидетельствуют о ежегодном выделении нетоксигенных штаммов холерных вибрионов на фоне обнаружения (за последние 10 лет) единичных токсигенных штаммов *V. cholerae* O1 El Tor (2011 г. и 2014 г.) [1, 2]. В 2020 г. мониторинг холеры проводился на фоне введения ограничительных мероприятий, связанных с предотвращением распространения новой коронавирусной инфекции [3]. В оценке эпидемиологической ситуации по холере на территории России важное место занимало изучение биологических свойств изолированных штаммов холерных вибрионов O1 серогруппы, которые отличаются существенной гетерогенностью фенотипических свойств [4].

В этой связи цель исследования заключалась в анализе фенотипических свойств штаммов *V. cholerae* O1, изолированных из ООС в ходе мониторинговых исследований на холеру в 2020 г.

Материалы и методы. В работе использовано 25 нетоксигенных штаммов холерных вибрионов, изолированных из ООС в 2020 г. на территории России и подтвержденных в референс-центре по мониторингу холеры. Идентификацию микроорганизмов осуществляли в соответствии с МУК 4.2.2218-07 «Лабораторная диагностика холеры».

Результаты и обсуждение. В результате проведенных мониторинговых исследований из ООС на территории семи субъектах РФ (Республика Бурятия – один штамм, Республика Татарстан – два; Удмуртская Республика – пять; Забайкальский край – четыре; Приморский край – один; Иркутская область – три; Ростовская область – девять) изолировано 25 нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1 и R-вариант (рис.).

В результате проведенной идентификации установлено, что культуры *V. cholerae* O1, в основном, были типичны по культурально-морфологическим, биохимическим и серологическим свойствам. К серовару Ogawa принадлежали девять штаммов (36,0 %), к серовару Inaba – 15 штаммов (60,0 %) и к R-варианту относился один штамм (4,0 %). Все выделенные штаммы холерных вибрионов были отнесены к биовару El Tor по возможности образовывать ацетилметилкарбинол в реакции Фогес-Проскауэра.



Рисунок. Распределение штаммов холерных вибрионов O1 Эль Тор, изолированных из объектов окружающей среды на территории России в 2020 г.

В последние годы регистрируется высокая устойчивость выделяемых штаммов холерных вибрионов к холерному диагностическому бактериофагу эльтор. Атипичность по признаку фаголизабельности была определена у 14 штаммов холерных вибрионов O1 Эль Тор (56,0 %). Так, была установлена чувствительной к фагу эльтор у 11 штаммов (44,0 %). По результатам фаготипирования штаммов *V. cholerae* O1 установлена принадлежность двух штаммов (8,0 %) к определенному фаготипу (11 фаготип и 20 фаготип).

Таким образом, анализ фенотипической характеристики с применением статистической обработки данных позволил распределить 25 нетоксигенных штаммов *V. cholerae* (по критерию отличительных признаков: фенотипических (серовар, чувствительность к фагам эльтор и классический, а также принадлежность к фаготипу) в три объединённые группы и шесть подгрупп, которые условно обозначены как: А (А1-А4), В (В1-В2), С (табл.).

На основании проведенного анализа установлено, что самыми распространенными оказались штаммы, отнесенные к группе А (15 штаммов). Так, изоляты подгруппы А1 выделены на территории Удмуртской Республики р. Кама (два штамма), р. Малая Сарапулка (два), с. Северный пруд (один); Забайкальского края р.

Чита (один); Приморского края ручей Горноста́й (один) и Ростовской области р. Темерник (один). Штаммы холерных вибрионов O1 серогруппы, образовавшие подгруппу A2 выявлены в поверхностных водоемах Республики Бурятия КНС (один штамм); Республики Татарстан р. Бурейка (один штамм); Иркутской области р. Иркут (один) и р. Ангара (один). Культуры подгрупп A3 и A4 обнаружены в Забайкальском крае озеро Кенон (один штамм) и р. Чита (один), соответственно. Группа штаммов B представлена девятью изолятами. Так, к подгруппе B1 отнесены штаммы, выделенные в Ростовской области пр. М. Донец (шесть штаммов), к подгруппе B2 – штамм, изолированный в Республике Татарстан р. Казанка (один). На территории Иркутской области из р. Ушакровка изолирован штамм *V. cholerae* R-вариант, отнесенный к группе C.

Таблица. Характеристика нетоксигенных штаммов *V. cholerae* по критерию различий фенотипических признаков, выделенных из ООС на территории России в 2020 г.

Группа штаммов	Подгруппа	Фенотипическая характеристика (серовар)	Чувствительность к фагам		Фаготип	Всего	Итого
			эльтор	классический			
А	A1	Инаба / Inaba	отр.	отр.	н/т**	8	15
	A2	Инаба / Inaba	ДРТ*	отр.	н/т	5	
	A3	Инаба / Inaba	ДРТ	отр.	11	1	
	A4	Инаба / Inaba	ДРТ	отр.	20	1	
В	B1	Огава / Ogawa	отр.	отр.	н/т	6	9
	B2	Огава / Ogawa	ДРТ	отр.	н/т	3	
С	-	R-вариант / R-variant	ДРТ	отр.	н/т	1	1
Итого						25	

Примечание: *- диагностический рабочий титр;

** - не типифицируется

Проведенный анализ микробиологических свойств штаммов холерных вибрионов O1 серогруппы показал их типичность по культурально-морфологическим, серологическим и биохимическим свойствам. Показано, что за изучаемый период наибольшее количество штаммов *V. cholerae* O1 El Tor выделено из поверхностных водоемов Ростовской области. Установлено, что нетоксигенные культуры холерных вибрионов O1 Эль Тор Инаба преобладали в сравнении со штаммами *V. cholerae* O1 El Tor Ogawa. Установлено, что нетоксигенные штаммы холерных вибрионов O1 Эль Тор характеризовались устойчивостью по признаку фаголизательности к холерному диагностическому фагу эльтор. Таким образом, сравнительный фенотипический анализ выявил изменчивость изучаемых штаммов по признаку фаголизательности.

Литература:

1. Носков А.К., Кругликов В.Д., Москвитина Э.А., Монахова Е.В., Левченко Д.А., Янович Е.Г., Водопьянов А.С., Писанов Р.В., Непомнящая Н.Б., Ежова М.И.,

Подойницына О.А. Характеристика эпидемиологической ситуации по холере в мире и в Российской Федерации в 2020 г. и прогноз на 2021 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2021. № 1. С. 30-38.

2. Носков А.К., Кругликов В.Д., Лопатин А.А., Чемисова О.С., Левченко Д.А., Иванова С.М., Монахова Е.В., Архангельская И.В., Водопьянов А.С., Гаевская Н.Е., Подойницына О.А., Ежова М.И. Результаты мониторинга холеры на административных территориях России в период с 2013 по 2019 год // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2021. № 98. <https://microbiol.elpub.ru/jour/article/view/1003>.

3. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Сафронов В.А., Карнаухов И.Г., Иванова А.В., Щербакова С.А. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 2: особенности течения эпидемического процесса COVID-19 во взаимосвязи с проводимыми противэпидемическими мероприятиями в мире и Российской Федерации // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 2. С. 6-12.

4. Миронова Л.В., Бочалгин Н.О., Гладких А.С., Феранчук С.И., Пономарева А.С., Балахонов С.В. Филогенетическое положение и особенности структуры геномов *ctxAB–tcpA+ Vibrio cholerae* из поверхностных водоемов на эндемичной по холере территории // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 1. С. 115-123.

УДК 577.18-579.22

АНАЛИЗ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ РОТОГЛОТОК МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ЛПО ГОРОДА РОСТОВА-НА-ДОНУ, КАК ДОКАЗАТЕЛЬСТВО ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ВРЕДНОСТИ

Маркова К.Г., Голошва Е.В., Алешукина А.В.

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики в здравоохранении России, представленным в отчете за 2019 год, в 2018 году насчитывалось 565,2 тысячи медицинских и фармацевтических работников с высшим образованием, а число среднего медицинского и фармацевтического персонала превысило 1,3 млн. человек [1].

Медицинский персонал любого лечебного учреждения при выполнении своих профессиональных обязанностей ежедневно подвергается воздействию вредных факторов производственной среды: биологических, химических и нервно-эмоциональных, эргономических и физических. Также медицинский персонал

регулярно контактирует с различными факторами инфекционной природы, оказывающими влияние на его здоровье и работоспособность. Таким образом, госпитальная среда должна расцениваться как агрессивная микробиологическая сфера, способная нанести значительный вред здоровью медиков[2,3].

В настоящее время проблема профессиональной заболеваемости медицинского персонала приобретает все большую актуальность. Труд медиков принадлежит к числу наиболее сложных и ответственных видов деятельности человека. Он характеризуется значительной интеллектуальной нагрузкой, а в отдельных случаях - и большими физическими нагрузками [4]. Несмотря на определенные достижения в области охраны труда медицинских работников, до сегодняшнего дня не существует единой организационной системы профессиональной безопасности данной проблемы, требующей, в том числе и научного изучения. Нередко администрация лечебно-профилактических учреждений не уделяет должного внимания профессиональной безопасности и здоровью медиков, недооценивая степень опасности больничной среды как фактора профессионального риска. Недостаточное внимание к проблеме здоровья медиков может быть объяснено, вероятно, тем фактом, что данный контингент воспринимается как профессионалы, способные позаботиться о своем здоровье без чьей-либо помощи. К тому же, традиционно сложилось положение, при котором все внимание врачей и медсестер направлено на сохранение здоровья пациентов, в ущерб мерам профилактики профессиональных заболеваний в отношении их самих. Следует отметить, в силу ряда объективных и субъективных причин заболевания медицинских работников, возникающих в период трудовой деятельности, редко диагностируют как профессиональные[5].

В этиологической структуре профессиональных заболеваний у медицинских работников на первом месте стоят состояния, связанные с влиянием биологических агентов (бактерий, вирусов и дрожжеподобных грибов). Лечение инфекционных заболеваний врачей и среднего персонала осложняется циркуляцией в ЛПО на объектах и у сотрудников преимущественно антибиотикорезистентных штаммов[6,7].

Целью данного исследования явилась попытка доказательства профессиональной вредности путем анализа микробной обсемененности ротоглоток медицинского персонала ЛПО города Ростова-на-Дону и антибиотикорезистентности выделенных от них микроорганизмов.

Материалы и методы. В 2018-2020 г. было обследовано 67 медицинских работников из разных отделений ЛПО города Ростова-на-Дону (урологическое, хирургическое и отделение реанимации (ОР)). У выделенных от персонала штаммов микроорганизмов изучена устойчивость к антибиотикам. Бактериологические исследования производились в соответствии с общепринятыми методическими указаниями. Идентификация микроорганизмов осуществлялась с помощью масс-спектрометрического анализа MALDI-TOF (Bruker, Германия). Изучение чувствительности выделенных культур к антибиотикам производилось стандартным диско-диффузионным методом в соответствии с МУК 4.2.1890-04. и на полуавтоматическом бак. анализаторе Vitek-2.

Для решения поставленной задачи было проведено исследование, одобренное этическим комитетом ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора.

Результаты и обсуждение. По итогам идентификации штаммов, выделенных из ротоглоток медицинских работников трех отделений одного из ЛПО города Ростова-на-Дону, показана циркуляция в ротоглотках бактерий рода *Neisseria* (65,7% в урологии; 87,5% в хирургии и 83,4% в ОР), являющихся нормальными обитателями данного биотопа. Следует подчеркнуть разнообразие выделенных видов: *N. flavescens*, *N. macacae*, *N. mucosa*, *N. perflava*, *N. subflava*, *N. sicca*. При этом *N. flavescens* была выделена в 87,9% случаев.

У сотрудников отделения урологии на втором месте по высеваемости были коагулазоотрицательные стафилококки и энтеробактерии (55% случаев). При этом коагулазоотрицательные формы рода *Staphylococcus* были представлены в 99% случаев единственным видом *S. epidermidis*. Среди энтеробактерий в отделении урологии чаще других выделялись представители рода *Klebsiella* (57,1% от всех выделенных энтеробактерий в данном отделении) с высокой степенью обсеменения (10^7 КОЕ/мл). Также из ротоглоток сотрудников урологического отделения были выделены *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*. Золотистые стафилококки из ротоглоток высевались в 30% случаев в среднем в количестве 10^4 КОЕ/мл. Неферментирующие бактерии (*P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. monteilii*, *A. junii*) были выявлены в 20% случаев у сотрудников отделения урологии, причем степень обсеменения ротоглоток была высокой (10^8 КОЕ/мл). При этом следует отметить, что в 2020 году по сравнению с 2018 годом частота выделения НФБ в этом отделении снизилась.

В ротоглотках персонала хирургического отделения на втором месте после нейссерий, обнаруживались коагулазоотрицательные формы рода *Staphylococcus* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. В 2020 году 7% случаев выделения стафилококков (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*) сопровождалось с высокой степенью обсеменения (10^6 КОЕ/мл). Видовое разнообразие представителей рода *Candida* было представлено *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* (в порядке убывания встречаемости). Обсемененность в среднем составляла $10^2 - 10^3$ КОЕ/мл. Золотистые стафилококки выделялись в 40,7% случаев, с высокой степенью обсеменения 10^6 КОЕ/мл.

У сотрудников отделения реанимации также как и в двух других на втором месте после нейссерий выделялись коагулазоотрицательные стафилококки (40,2%). При этом следует отметить, что в 2020 году высеваемость данных микроорганизмов была в три раза выше по сравнению с 2018 годом. Идентифицированы были два вида стафилококка: *S. epidermidis* и *S. haemolyticus* в невысоком количестве $10^2 - 10^3$ КОЕ/мл. Следующими по частоте выделения (35%) в ОР у персонала были отмечены дрожжеподобные грибы рода *Candida* трех видов *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* с обсемененностью 10^4 КОЕ/мл. Неферментирующие бактерии у персонала ОР (*P. aeruginosa*, *P. monteilii*, *P. hitroreducens*, *A. junii*, *S. maltophilia*) были выявлены в 29,2%

случаев, энтеробактерии (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*) – в 25%. Причем степень обсеменения ротоглоток как представителями неферментирующих бактерий, так и энтеробактерий была высокой (10^7 - 10^8 КОЕ/мл). Золотистые стафилококки из ротоглоток высевались в 29,2% случаев, в среднем в количестве 10^6 КОЕ/мл.

Общая картина распределения групп микроорганизмов по отделениям представлена в Таблице.

Таблица. Распределение встречаемости доминирующих групп микробов в различных отделениях ЛПО города Ростова-на-Дону в 2018-2020гг.

Наименование отделения	Наименование группы микробов и относительная частота встречаемости (в %)				
	род <i>Staphylococcus</i>	род <i>Neisseria</i>	Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	Энтеробактерии	НФБ
Хирургия	85,1	61,9	44,4	25,9	7,4
Отделение реанимации	69,4	66,7	35	25	29,2
Урология	85	65,7	20	55	20

Таким образом, в ротоглотках медицинского персонала всех отделений доминировали представители рода *Staphylococcus* (по 85% - отделения урологии и хирургии, 69,4% - отделение реанимации). При этом доля коагулазоположительных форм в 2020 году выросла почти в два раза (с 30,8% в 2018 году до 60,6% в 2020 году). Золотистые стафилококки в 2018г. и 2020г. встречались с практически одинаковой частотой (33,2% и 34,6% соответственно). Сопоставление результатов обследования ротоглоток сотрудников ЛПО во всех трех отделениях, проведенных в 2018 и 2020 годах, показало, что в 2020 году достоверно снизилась частота встречаемости нейссерий (85,5% и 44,3% соответственно), также их видовое разнообразие и обсемененность. Встречаемость дрожжеподобных грибов рода *Candida* в 2020 г. увеличилось по сравнению с 2018 г. во всех описываемых отделениях. Так в отделении хирургии в 2018 году дрожжеподобные грибы выделялись в 37,5%, в то время как в 2020 году – в 45,4% случаев; в отделении реанимации - 33,4% и 50% соответственно; в урологическом отделении - 14,3% и 33,4% соответственно. Частота выделения энтеробактерий в отделениях хирургии и реанимации значительно выросло в 2020 году по сравнению с 2018 годом (7,5% и 36,4% в отделении хирургии и 16,7% и 37,5% в отделении реанимации). В то время как в отделении урологии энтеробактерии выявлялись в исследуемые годы примерно с одинаковой частотой (57,1% в 2018 году и 50% в 2020 году). У незначительной части персонала ЛПО обнаруживались представители рода *Haemophilus* (12%).

Анализ антибиотикорезистентности штаммов, выделенных от персонала различных отделений ЛПО в 2018 году показал, что данный признак варьирует в

разных отделениях. В ОР наибольшая резистентность отмечена для цефалоспоринов III поколения и группе полусинтетических пенициллинов (30,8% и 23,1% соответственно). В отделении хирургии к полусинтетическим пенициллинам были резистентны 25% выделенных штаммов, 12,5% к фторхинолонам II поколения и макролидам. У культур, выделенных от персонала урологического отделения, следует отметить высокую антибиотикорезистентность (более 35% резистентных штаммов). Наибольшая устойчивость отмечена для группы полусинтетических пенициллинов (50%), фторхинолонов II поколения (45,4%) и цефалоспоринов III поколения (40,9%). Частота встречаемости антибиотикорезистентных штаммов, выделенных от сотрудников урологического отделения в 2018 году, значительно превышала средние показатели данного признака по сравнению с другими отделениями.

Проведенное изучение антибиотикорезистентности штаммов, выделенных от медицинского персонала в 2020 году, показало нарастание устойчивости микроорганизмов к антибиотикам во всех отделениях ЛПО по сравнению с 2018 годом. К группе полусинтетических пенициллинов были устойчивы практически все выделенные от персонала штаммы: 94,1% штаммов от персонала ХО, 83,3% штаммов от персонала УО и 90,9% штаммов от сотрудников ОР. Более чем в 60 % случаев штаммы, выделенные от персонала всех трех отделений, оказались резистентны к аминогликозидам II-III поколения (66,7% отделение урологии), нитрофурановым препаратам (70,6% отделение хирургии) и к хлорамфениколу (81,8% отделение реанимации).

Штаммы, выделенные от персонала ЛПО в 2018 году, сохраняли высокую чувствительность к следующим группам антибиотиков: карбапенемы (56,2% отделение хирургии и 84,6% отделение реанимации), аминогликозиды II-III поколения (86,4% отделение урологии). В 2020 году высокая чувствительность была отмечена в отношении фторхинолонов II поколения (82,3% штаммов от сотрудников отделения хирургии, 83,3% - урологии и 81,8% отдела реанимации). Штаммы, выделенные из ротоглоток персонала урологии, были в 100% случаев высокочувствительны к карбапенемам. В других отделениях к данной группе антибиотиков были чувствительны более 50% штаммов (76,5% -хирургия и 63,6% - отделение реанимации).

Заключение. Проведенный анализ показал достаточно широкое разнообразие микрофлоры и высокую степень обсемененности ротоглоток медицинского персонала обследованного ЛПО. В течение анализируемого периода (2018-2020 годы) доминирующей группой условно-патогенных микроорганизмов были представители рода *Staphylococcus* у сотрудников всех отделений. При этом следует отметить, что в 2018 году было зафиксировано большее количество случаев выделения коаулазоположительных стафилококков с высокой степенью обсемененности (до 10^6 КОЕ/мл), особенно в отделениях хирургии и реанимации. Данное обстоятельство может быть связано с отменой обязательной диспансеризации персонала ЛПО и ежеквартальных обследований на носительство патогенного стафилококка, в соответствии с п. 1.11 главы III и п. 1.9 главы IV СанПиН 2.1.3.2630-10 [8].

В течение анализируемого периода отмечено нарастание частоты выделения из ротоглоток сотрудников представителей семейства *Enterobacteriaceae* и дрожжеподобных грибов рода *Candida*, происходящее на фоне снижения частоты встречаемости представителей нормальной микрофлоры исследуемого биотопа (род *Neisseria*) и общего возрастания полиантибиотикорезистентности выделенных штаммов микроорганизмов, что может свидетельствовать о снижении иммунного статуса у сотрудников ЛПО, приобретенного в результате их профессиональной деятельности.

В 2018 году наибольшая антибиотикорезистентность микроорганизмов отмечена в отношении цефалоспоринов III и полусинтетических пенициллинов, в то время как в 2020 году уже более 90% выделенных штаммов оказались устойчивы к группе полусинтетических пенициллинов. Также отмечено, что в период с 2018 по 2020 год возросло количество штаммов, резистентных к группе аминогликозидов. Вероятно, это связано с тем, что данные группы антибиотиков широко применяются в ЛПО для лечения пациентов и медперсонал часто контактирует с данными лекарственными средствами.

В ходе проведенных ретроспективных исследований было отмечено увеличение антибиотикорезистентности среди представителей рода *Neisseria*, которые относятся к нормальным обитателям ротоглоток, в то же время могут являться резервуаром плазмид резистентности к антибиотикам для условно-патогенных микроорганизмов [9].

Нарастание антибиотикорезистентности штаммов условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из ротоглоток медицинского персонала ЛПО, может послужить одним из доказательств профессиональной вредности для работников здравоохранения.

Литература:

1. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. I часть Медицинские кадры // Информационный сборник статистических материалов. М. – 2019. – 281с.
2. Сергеева И.В., Тихонова Е.П., Андропова Н.В., Кузьмина Т.Ю., Зотина Г.П. Заболеваемость медицинских работников инфекционными болезнями, связано ли это с профессиональной деятельностью // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6.
3. Профессиональные болезни. Руководство для врачей./Под ред. Н.Ф. Измерова. М.: Медицина. – 1996. – Т.1, 2.
4. Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А. Профессиональные болезни./ Под редакцией академика РАМН В.Г. Артамоновой. М.: Эксмо, 2009. – 352с.
5. Труд и здоровье руководителей: (Гигиен., медико-соц. и психофизиол. оценка условий трудовой деятельности и здоровья рук.) / Н.Х. Амиров. – М. : ГЭОТАР–МЕД, 2002. –134 с.
6. Подсвинова И.А., Батулин В.А., Алиева Е.В. Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и

интенсивной терапии //Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – №3. – С.77-100.

7. Косарев В. В., Лотков В.С., Бабанов С.А. Периодические медицинские осмотры и их роль в сохранении трудового потенциала работающего населения в рамках Национального проекта «Здоровье» // Менеджер здравоохранения, 2007. № 5, С. 40-49.

8. СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 18.05.2010.

9. Денисенко В.В., Алешукина А.В., Алешукина И.С., и др. Использование пакета MALDIquantД для программной среды R в масс-спектрометрическом анализе антибиотикорезистентности *S.aureus* P. *aeruginosa* // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2021. – № 40. – С.56-66.

УДК 579.61/579.8:615.33

УСИЛЕНИЕ ПАТОГЕННЫХ СВОЙСТВ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ РОДА *STAPHYLOCOCCUS* В АССОЦИАЦИЯХ С *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* В БИОПЛЕНКАХ

Мартюшева И.Б., Алешукина И.С., Алешукина А.В.

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

О существовании бактерий в составе биопленок, прикрепленных к твердым поверхностям, известно давно. В последние годы, благодаря осознанию значения такого сообщества бактерий в медицине и других хозяйственных областях, его исследованию стало уделяться большое внимание [1]. Природные биопленки редко существуют в виде монокультур. Обычно они образуются разными видами микроорганизмов, взаимодействующих между собой, имеющих общие метаболиты, усиливающих прикрепление друг друга к поддерживающему субстрату, обеспечивающих экспрессию «чужих» генов и т.д. Накопленные к настоящему времени знания о социальных взаимоотношениях бактерий - Quorum sensing (QS) позволили взглянуть на них с позиций поведения многоклеточных организмов, что, по существу, изменило современные представления о микробиологии [2]. Изучение изменений свойств микроорганизмов, в том числе способности к биопленкообразованию и антибиотикорезистентности в ассоциациях *in vitro* и *in vivo*, представляет собой научный интерес в плане разработок адекватных моделей для отработки на них методов воздействия на самих ассоциантов.

В связи с этим **целью** работы было изучение усиления патогенных свойств *Staphylococcus spp.* при культивировании с *P. aeruginosa*.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась микробиота кожи пациентов. Материалами являлись культуры *S. aureus* (12) и *S. epidermidis* (10) в количестве 22 штамма, выделенные от этих пациентов, а также культуры *P. aeruginosa* из музея лаборатории вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования в количестве 10 штаммов.

Выделение микроорганизмов проводили традиционным бактериологическим методом [5] с использованием дифференциально-диагностических сред (желточно-солевой агар, кровяной агар, агар Мюллера-Хинтон).

Идентификация выделенных культур проводилась на базе баканализатора Vitek-2 (USA) и масс-спектрометра Microflex (Bruker, Germany) методом MALDI-TOF;

Определение антибиотикочувствительности осуществлялось в соответствии с методическими рекомендациями [3].

Результаты и обсуждение.

У людей с кожными инфекциями доминирующими возбудителями были в убывающем порядке *S. epidermidis* (34% всех выделенных культур), *S. aureus* (28%), *S. capitis* (12%). В 23% случаев возбудители гнойно-воспалительных заболеваний (ГВЗ) кожи выявлялись в ассоциациях. Помимо комбинирования представителей *Staphylococcus spp.* в качестве ассоциативных культур также выступали *P. aeruginosa* (5%), *Bacillus spp.* (2%).

Из суточных агаровых культур *P. aeruginosa*, *S. aureus* и *S. epidermidis* готовили микробную взвесь на стерильном изотоническом растворе натрия хлорида, плотность взвеси 0,3 у.е по Мак-Фарланду (1 млрд мт / мл по стандарту мутности), затем делали последовательные разведения взвеси микробов до концентрации 10 000 мт/мл. Полученную взвесь объединяли в стерильной пробирке в равных долях по 0,1 мл *P. aeruginosa* и *S. epidermidis* (либо *S. aureus*), перемешивали и высевали на МПА с помощью шпателя Дригальского. Инкубировали при +37°C 24 часа. Затем отбирали по 10 колоний каждого вида микроорганизмов и проводили исследование биопленкообразования [4] у микроорганизмов исходных и выращенных в ассоциации.

Среди выделенных штаммов количество стафилококков с низкой степенью биопленкообразования составило 0%, количество штаммов со средней степенью биопленкообразования – 23% (5 штаммов), количество штаммов с высокой степенью биопленкообразования – 77% (17 штаммов).

Для дальнейшего исследования были отобраны штаммы со средней степенью биопленкообразования, из которых 3 штамма относятся к виду *S. aureus* (641, 71, 733), 2 штамма к виду *S. epidermidis* (732, 730). Использование штаммов со средней степенью биопленкообразования в перспективе дальнейшего эксперимента позволит отследить изменения данного свойства в более слабую или сильную сторону.

Полученные результаты показали, что у исходных *P. aeruginosa* биопленкообразование находилось в пределах 1,0-1,5 у.е. (низкая и средняя степень).

При совместном культивировании биопленкообразование *P. aeruginosa* и *Staphylococcus spp.* увеличилось на порядок для обоих микроорганизмов и показало высокую степень выраженности признака. Изменения выраженности биопленкообразования отражены на рисунке 1.

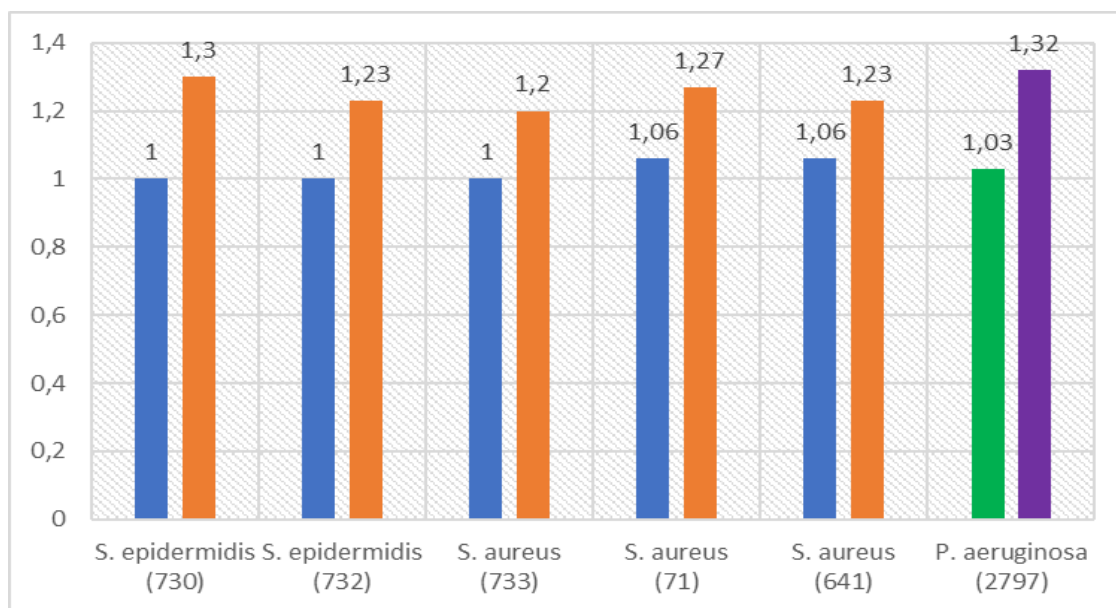


Рисунок 1. Изменение выраженности биопленкообразования культивируемых совместно штаммов *Staphylococcus spp.* и *P. aeruginosa*

Исследование антибиотикочувствительности после совместного культивирования стафилококков и псевдомонад показало увеличение резистентности к различным классам антимикробных препаратов среди всех исследуемых штаммов. Наиболее часто встречаемое увеличение резистентности было отмечено к препаратам класса азалидов и левомецетину, что также свидетельствует об усилении патогенности бактерий-ассоциантов.

Культуры - ассоцианты были повторно определены с использованием настольного масс-спектрометра Microflex (Bruker, Germany) MALDI-TOF со 100% точностью. Далее было проведено сравнение белковых профилей исходных культур и культур, культивированных совместно.

Для всех исследуемых культур наблюдается сохранение характерных пиков, однако совместное культивирование привело к уменьшению общего количества белков у обоих ассоциантов. Так, в белковых профилях совместно выращиваемых штаммов 733 *S. aureus* и *P. aeruginosa*, регистрируется снижение выраженности белковых пиков, в то же время белковый профиль штамма 641 *S. aureus* после совместного культивирования превосходит пики того же штамма, регистрируемые до совместного культивирования. Для всех ассоциативных культур стафилококков характерны определенные пики, которые могут являться проявлением факторов патогенности (Рисунок 2).

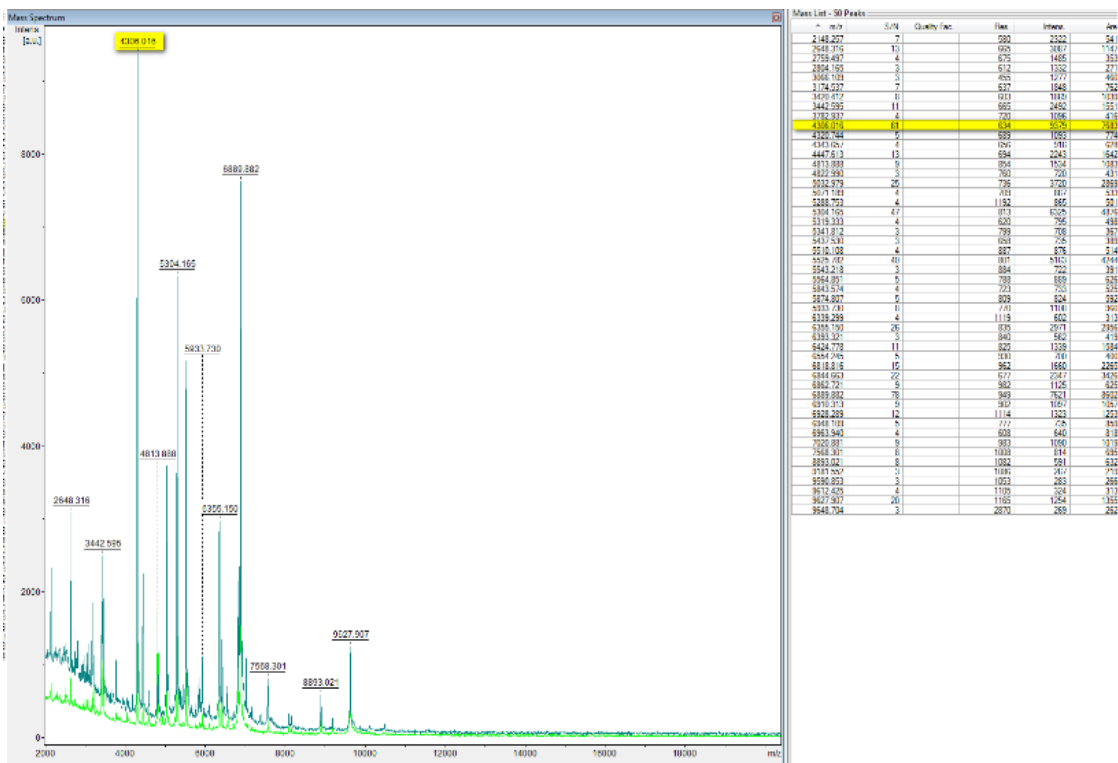
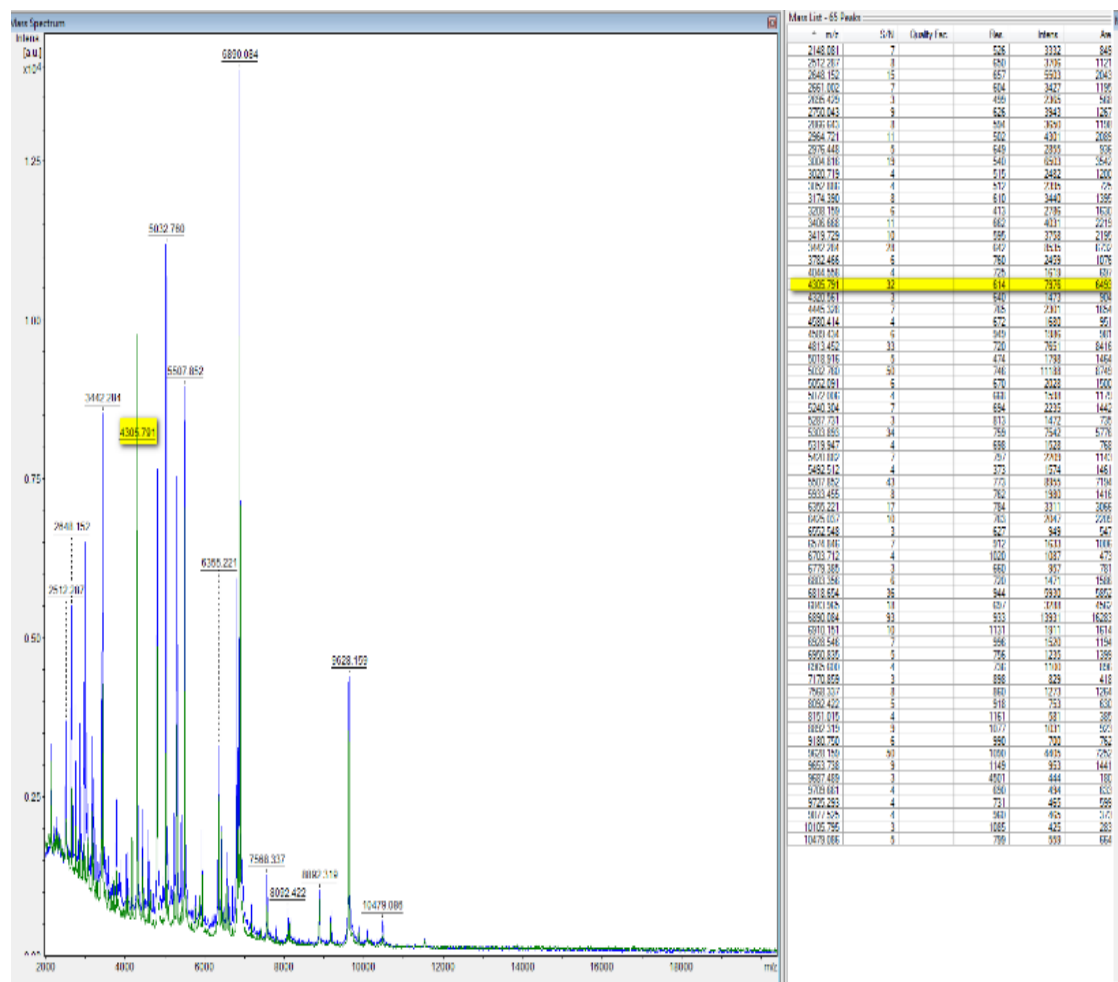


Рисунок 2. Сравнение пиков штаммов 733 *S. aureus* (сверху) и 641 *S. aureus* (снизу)

Желтым цветом обозначен общий пик, характерный для всех штаммов стафилококков после совместного культивирования с *P. aeruginosa*.

Заключение. В ассоциации *P. aeruginosa* и *Staphylococcus spp.* при совместном культивировании в опыте *in vitro* произошло усиление биопленкообразующей способности и увеличение резистентности к антибиотикам, что является свидетельством усиления патогенности бактерий-ассоциантов и согласуется с данными других авторов.

Литература:

1. Афиногенова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биопленки ран: состояние вопроса // Травматология и ортопедия России. - 2011. - N 3.-С.119-125.

2. Маянский А.Н., Чеботарь И.В. Стафилококковые биопленки: структура, регуляция, отторжение // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.- 2011. - № 1. - С.101-108.

3. Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. – 2014.

4. Чернуха М. Ю. и др. Роль регуляторной системы " quorum sensing" в образовании биопленок бактериями *Burkholderia Cepacia* и *Pseudomonas Aeruginosa* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – №. 4. – С. 39-43.

5. Чернявская М. И., Лысак В. В. Экология микроорганизмов. № УД-3281/уч. – 2016.

УДК 616.-097+616-082.3+614.4

РОЛЬ МИКРОБИОТЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ- ИНФЕКЦИЕЙ

**Матузкова А.Н.¹, Алешукина А.В.¹, Полищук И.С.¹, Твердохлебова Т.И.^{1,2},
Суладзе А.Г.¹**

¹ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Воспалительные процессы в ротоглотке, обусловленные потенциально патогенными микроорганизмами, вызывают серию реакций в организме, опосредующих воспалительный каскад, являются потенциальными

факторами, влияющими на тяжесть прогрессирования системных воспалительных заболеваний [1]. Орофарингеальный кандидоз является наиболее распространенной и рецидивирующей оппортунистической инфекцией у пациентов с ВИЧ-инфекцией и часто указывает на прогрессирование иммунодефицита.

По данным федеральной статистической формы № 61 «Сведения о ВИЧ-инфекции», в 2020 году у 13,2% пациентов, состоящих на диспансерном учете в территориальных Центрах СПИД Юга России, был диагностирован кандидоз. Частота выявления кандидозных поражений у пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией на Юге России в 2020 году составила 11,6%.

Среди дрожжей и дрожжеподобных грибов наиболее клинически значимыми являются грибы рода *Candida* и *Cryptococcus*. Ежегодно инвазивный кандидоз поражает 250 тысяч человек во всем мире [2]. Данные глобального исследования по эпиднадзору за противогрибковыми заболеваниями ARTEMIS DISK показали, что на пять видов (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* и *C. krusei*) приходилось 92 % случаев кандидемии [3]. Орофарингеальный кандидоз обычно проявляется на несколько месяцев или лет раньше других тяжелых оппортунистических инфекций и может указывать на прогрессирование ВИЧ-инфекции. Орофарингеальный кандидоз остается распространенной проблемой среди ВИЧ-инфицированных, несмотря на доступность антиретровирусной терапии (АРТ). Снижение абсолютного количества CD4+ Т-лимфоцитов традиционно считается ведущим фактором риска для развития орофарингеального кандидоза. Фактическое отсутствие CD4+ Т-клеток в слизистой оболочке полости рта у ВИЧ-инфицированных пациентов с эритематозными или псевдомембранозными формами орофарингеального кандидоза также указывают на роль истощения CD4+ Т-клеток в иммунопатогенезе орофарингеального кандидоза при ВИЧ-инфекции. Кроме того, в исследованиях показано, что уровень вирусной нагрузки ВИЧ также является прогностическим фактором в развитии кандидозных поражений [4]. Разрушительное воздействие ВИЧ-инфекции на популяции клеток слизистой оболочки является центральным звеном в патогенезе кандидоза слизистой оболочки у ВИЧ-инфицированных пациентов. Истощение CD4+ клеток и сдвиг в экспрессии цитокинов с Th1 на Th2 могут снизить антикандидозную активность макрофагов и, таким образом, запустить начало орофарингеального кандидоза. Разработка эффективных новых клинических инструментов зависит от всестороннего понимания патогенности микробиоты и противогрибкового иммунитета. Для оптимизации схем лечения кандидоза у больных ВИЧ-инфекцией необходимо проводить систематический мониторинг видовой идентификации и устойчивости *Candida spp.* к противогрибковым препаратам. Учитывая, что в микробиоценозе ротоглотки грибы рода *Candida* могут вступать в ассоциативные взаимоотношения с условно-патогенными бактериями, необходимо определение чувствительности грибов рода *Candida* к противогрибковым препаратам в условиях ассоциаций.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 76 больных ВИЧ-инфекцией в возрасте $39,4 \pm 2,2$ года с хроническими заболеваниями слизистой оболочки полости рта и ротоглотки (хронический фарингит, хронический стоматит, хронический гингивит). Все пациенты получали антиретровирусную терапию (АРТ) более 12 месяцев. Взятие материала из ротоглотки осуществляли с помощью стерильных одноразовых сухих коммерческих тампонов. Показатели, характеризующие состав и наличие изменений микрофлоры слизистой оболочки задней стенки глотки, определяли на бактериологическом анализаторе VITEK-2 compact (BioMerieux, Франция) и дискодиффузионным методом. Использовали стандартную методику забора мазков с задней стенки ротоглотки с дальнейшим проведением качественно-количественного анализа состава выделенных микроорганизмов. Для выделения микроорганизмов применяли дифференциально-диагностические среды: кровяной агар, Сабуро, Эндо, желточно-солевой агар (ФБУН ГНЦ ПМБ, г. Оболенск, Россия), UriSelect-4 (Bio-RadLaboratoriesInc., США). Идентификацию условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) проводили на базе MS MicroflexBiotyper MALDI-TOF (Bruker, Германия). Для статистической обработки использовали программу SPSS StatisticsBase 22.0.

Результаты и обсуждение.

У подавляющего большинства больных выявлены нарушения микробного состава слизистой оболочки ротоглотки (71,2%). Частота обнаружения многокомпонентных ассоциаций УПМ с избыточным ростом составила 52,9%. Среди УПМ с избыточным ростом преобладали стрептококки альфа-гемолитические – 48,0%, коагулазоотрицательные – 33,4%, коринеформные бактерии (*Corynebacterium*) – 25,5%, *Staphylococcus aureus* – 21,5% и пневмококки (*S. pneumoniae*) – 18,3%. С большой частотой (15,7%) выявляли микроорганизмы рода *Streptococcus* группы А, обладающие β-гемолитической активностью (*S. pyogenes*, *S. agalactiae* и др.). Альфа-гемолитические стрептококки были представлены *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. viridans*, *S. mutans*, *S. ovaries*. У 18,6% больных был выделен *Streptococcus pneumoniae*, у 4,2% – негемолитические стрептококки. В единичных случаях выделяли *Streptococcus anginosus*, *S. oralis* и *S. peroris*.

Избыточный рост *Neisseria* отмечен у 16,7% пациентов. В большинстве случаев были выделены *Neisseria flavescens*, реже – *Neisseria perflava*, *Neisseria subflava*, *Neisseria mucosa*.

Частота выявления микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* в биотопе ротоглотки составила 12,3%. Это семейство было представлено преимущественно бактериями рода *Escherichia*, реже (в 1% случаев) – энтерококками и *Klebsiella*.

В 9,4% случаев определяли микроорганизмы из группы неферментирующих бактерий: *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Chryseobacterium spp.*

Грибковая микрофлора выявлена у 32,9% больных и представлена дрожжеподобными грибами рода *Candida*. У 9 больных ВИЧ-инфекцией (11,8%)

грибы рода *Candida* были выделены в виде монокультуры. При изучении ассоциативных микросимбионтов была установлена высокая распространенность бактериально-грибковых ассоциаций с условно-патогенными микроорганизмами. Двухкомпонентных ассоциаций было выделено 6 (7,9%), а состоящих из трех и более компонентов – 10 (13,2%). У подавляющего большинства пациентов была выделена *Candida albicans*. Также среди представителей грибковой микрофлоры в единичных случаях были обнаружены *Candida cruzei*. У 1 пациентки был обнаружен род дрожжей *Pichia* семейства *Saccharomycetaceae*. В настоящее время этот род дрожжей встречается у пациентов с ослабленным иммунитетом. Известны случаи интерстициальной пневмонии, инфекционного эндокардита, инфекций мочевыводящих путей и слизистой оболочки полости рта, ассоциированные с *Pichia* [5, 6].

В настоящее время для лечения орофарингеального кандидоза доступно несколько противогрибковых средств. Как правило, флуконазол является ведущим препаратом выбора и особенно эффективен при соответствующем соблюдении режима АРТ. Использование итраконазола осложняется его перекрестной резистентностью к флуконазолу. Введение кетоконазола ограничено из-за его побочных эффектов и лекарственного взаимодействия с некоторыми ингибиторами протеазы ВИЧ. При изучении эффективности противогрибковых препаратов в отношении рода выделенных штаммов *Candida spp.* получены данные, свидетельствующие о высокой чувствительности полиенам: к нистатину в 96% проб, к амфотерицину В – 76,0%. К производным триазола частота выявления устойчивости была на уровне 60,0%. Причем к интраконазолу частота выявления резистентности была выше и составила 52,0%, тогда как к флуконазолу – 44%. К имидазолам (кетоконазол, клотримазол) чувствительность выделенных штаммов *Candida spp.* сохранялась на уровне 64%. Множественная лекарственная устойчивость, относящаяся к одновременной устойчивости как минимум к двум различным классам противогрибковых препаратов, была выявлена в 32% случаев. Полученные в ходе нашей работы данные согласуются с другими исследованиями, показавшими высокую распространенность устойчивых штаммов кандиды к противогрибковым препаратам [7]. С целью определения степени устойчивости ведущего возбудителя кандиды-ассоциированных инфекций для *Candida albicans* был определен удельный вес штаммов с резистентностью от 2 до 6 антимикотиков. Полученные результаты показали, что наибольший процент приходится на штаммы? резистентные к 3 различным противогрибковым препаратам.

Таким образом, для оптимизации профилактики оппортунистических инфекций у больных ВИЧ-инфекцией необходимо проводить исследования микробиоценоза ротоглотки с определением вида грибов рода *Candida* и изучением их индивидуальной чувствительности к антимикотическим препаратам.

Заключение. При ВИЧ-инфекции слизистая оболочка полости рта постоянно подвергается воздействию резидентной микробной флоры и микробных патогенов. Анализ видового состава микробиоты ротоглотки показал, что у большей части таких больных отмечается избыточный рост УПМ, в том числе *Staphylococcus aureus* и дрожжеподобных грибов рода *Candida*. На основании проведенного исследования можно говорить о большом этиологическом значении грибов рода *Candida* при хронических воспалительных заболеваниях ротоглотки у больных ВИЧ-инфекцией. При исследовании микробиоты ротоглотки ВИЧ-инфицированных пациентов получены данные о доминирующей роли *Candida albicans*. Также показано, что сообщество грибов рода *Candida* имеет определенную структурную организацию и может присутствовать в биотопе ротоглотки ВИЧ-инфицированных пациентов как монокультура, так и в ассоциации с УПМ. Восстановление микроэкологии ротоглотки имеет важное клиническое значение в предотвращении дальнейшего распространения множества ассоциированных между собой микроорганизмов, предупреждая генерализацию и хронизацию патологических очагов инфекции. Проведенное исследование показало, что у больных ВИЧ-инфекцией отмечается снижение чувствительности штаммов *Candida spp.* к наиболее часто назначаемым противогрибковым препаратам. Для оптимизации антимикотической терапии необходим индивидуальный подход при выборе противогрибковых препаратов в сочетании с АРТ.

Литература:

1. Annavajhala M. K., Khan S. D., Sullivan S. B. et al. Oral and gut microbial diversity and immune regulation in patients with HIV on antiretroviral therapy // *Msphere*. – 2020. – Т. 5. – №. 1. – С. e00798-19.
2. Kullberg B. J. et al. Invasive Candidiasis // *N Engl J Med*. - 2015. - № 373 (15).
3. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia // *Clinical Microbiology and Infection*. - 2014. - № 20 (Suppl. 6). – P. 5–10.
4. Mercante DE, Leigh JE, Lilly EA, McNulty K, Fidel PL., Jr Assessment of the association between HIV viral load and CD4 cell count on the occurrence of oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2006;42(5):578–83. [PubMed] [Google Scholar].
5. Mukherjee P. K., Chandra J., Retuerto M., Sikaroodi M., Brown R. E., Jurevic R., Salata R. A., Lederman M. M., Gillevet P. M., Ghannoum M. A. Oral mycobiome analysis of HIV-infected patients: identification of *Pichia* as an antagonist of opportunistic fungi. *PLoS Pathogens* 2014; 10(3): e1003996. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003996.
6. Матузкова А. Н., Пшеничная Н. Ю., Алешукина А. В. и др. Микробиота ротоглотки при ВИЧ-инфекции: тенденции и проблемы в эпоху антиретровирусной терапии // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2020. – Т. 10. – №. 1. – С. 98-106.

7. Филина Ю. С., Воропаев А. Д., Толочко, М. В. и др. Анализ антимикотической чувствительности грибов рода *Candida*, выделенных от ВИЧ-инфицированных пациентов //Успехи медицинской микологии. – 2017. – Т. 17. – С. 128-129.

УДК 579.843.2 : 574.589 (613.472+ 616-093/-098)

РИСКИ ВОДНЫХ САПРОНОЗОВ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ АЭРОМОНАДАМИ В ВОДОЕМАХ ЮЖНОГО РЕГИОНА

Морозова М.А.¹, Бугаев Л.А.²

¹ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

² Азово-Черноморский филиал ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт рыбного хозяйства и океанографии» («АзНИИРХ») г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Аэромонады – это грамотрицательные факультативные анаэробные неспорообразующие бактерии. Представляют собой клетки от прямых палочек с закругленными концами до сферических. За прошедшие годы было сделано несколько пересмотров таксономии и номенклатуры р. *Aeromonas* [1,2]. Изначально их относили к семейству *Vibrionaceae*, однако филогенетический анализ показал, что род *Aeromonas* не имеет тесного родства с вибрионами, что привело к перемещению его в новое семейство *Aeromonadaceae* [1]. Аэромонады имеют много общих биохимических характеристик с энтеробактериями, но их легко можно дифференцировать с помощью определения цитохромоксидазы [3].

Род *Aeromonas* состоит из психрофилов и мезофилов, широко распространён в пресной и соленой воде. Также они встречаются в сточных водах, донных отложениях и входят в состав микрофлоры многих гидробионтов, некоторые виды вызывают различные заболевания у многих теплокровных и хладнокровных животных. Среди них имеются патогенные аэромонады для морских и пресноводных рыб, земноводных и пресмыкающихся [3]. Для карповых, сомовых и других видов рыб в аквакультуре и естественной среде обитания вирулентные штаммы *Aeromonas hydrophila* признаны возбудителем аэромоноза [4]. Выделяют и другие виды, патогенные для рыб. Кроме того, для регионов Северного Кавказа аэромоноз относится к числу распространенных бактериальных инфекций [5]. В Краснодарском и Ставропольском краях, Ростовской области заболеваемость сохраняется в силу существования природных очагов аэромоноза, в основном из-за повсеместного обитания дикого сазана, являющегося бактерионосителем аэромонад в естественных

водоемах-водоисточниках [6, 7]. Рыба и рыбопродукты, инфицированные аэромонозом, могут представлять опасность для человека и животных [8]. В Волго-Каспийском регионе при заболеваниях рыб (язвенное поражение сазана, дерматофибросаркома судака, патологии у килек) аэромонады, цитробактеры, бактерии группы протей обсеменяли их чаще, чем клинически здоровых [9]. Возрастание численности *Aeromonas spp.* в водных экосистемах в теплые месяцы повышает риск развития инфекции и/или колонизации этими бактериями организма гидробионтов, животных и человека [10]. По мнению В.Ю. Литвина с соавторами (1998), передача возбудителя может происходить по «вертикальному» каналу – трофическим цепям: бактерии – вода – фито-зоопланктон – рыбы – человек [11].

В публикациях все чаще отмечается роль подвижных аэромонад в инфекционной патологии человека. Они могут инициировать заболевания, связанные как с водным, так и с алиментарным фактором [12, 13]. Виды *A. hydrophila*, *A. caviae* и *A. sobria* признаны факультативными патогенами для людей с ослабленным иммунитетом. Кроме того, доказана возможность инфицирования *A. hydrophila*, *A. caviae*, *A. jandaei*, *A. veronii* здоровых людей (гастроэнтериты, сепсис, инфекции мягких тканей и кожных заболеваний) [13-15].

Аэромонадная инфекция регистрируется во многих странах Европы и Азии от 1 до 13% у взрослых и до 50 % у детей. В США она является причиной 13 % острых кишечных инфекций [16]. Их связывают со вспышками заболеваний пищевого происхождения при использовании загрязненной воды, также изолируют от пациентов с так называемой «диареей путешественников» [17].

Анализ случаев острых кишечных инфекций (ОКИ) в дельте р. Волги в эпидемический период (в летне-осенние месяцы) показал, что 23 % из них обусловлены аэромонадами. Наиболее часто при ОКИ выделялись *A. hydrophila*, *A. sobria*. Симптоматично именно эти же виды доминировали в бактериоценозе воды и рыбы в Волго-Каспийском регионе. При этом представители рода *Aeromonas* составляли доминирующую часть в микробиоценозе гидроэкосистемы Волго-Каспийского региона [9,12]. При изучении микробного пейзажа воды водоемов г. Ростова-на-Дону, относящихся ко второй категории (рекреационное водопользование), доля бактерий сем. *Aeromonadaceae* составила 23,7 %. В структуре рода было идентифицировано 7 видов: *A. veronii*, *A. caviae*, *A. media*, *A. salmonicida*, *A. jandaei*, *A. bestiarum*, *A. hydrophila*, с доминированием *A. caviae* [18]. Имеются сведения об обнаружении различных видов аэромонад в системах распределения хлорированной питьевой воды в Аргентине и Испании, как правило, с численностью менее 10 КОЕ/мл. Также они встречаются в биопленках распределительных систем, где могут быть устойчивыми к хлорированию [3]. В Нидерландах установлен стандарт для питьевой воды не более 200 КОЕ *Aeromonas spp.* в 100 мл при 25 °С [19]. Для выделения *A. hydrophila* из проб питьевой воды был утвержден метод мембранной фильтрации (метод EPA 1605) [20].

Целью исследования было изучить распространенность бактерий р. *Aeromonas* в водных объектах южного региона и у карповых видов рыб, используемых для товарного разведения.

Материал и методы. Для выделения бактерий р. *Aeromonas* пробы воды отбирали из р. Дон в местах водозаборов, зон рекреации, селитебных территорий, ниже выпусков городских канализаций на территории г. Ростова-на-Дону (5 биотопов) и г. Азова (3 биотопа) в период 2020-2021 г.

Пробы воды отбирали в местах размещения рыбоводных хозяйств на р. Бейсуг, Миусском лимане, Николаевском и Дундинском водохранилищах с 2016 по 2018 гг. (рис.). В исследование включили 5 видов карповых рыб: толстолобик, белый амур, серебряный карась, карп, лещ. Для анализа брали случайные выборки по 10-30 экз. каждого вида и проводили бактериологический посев из паренхиматозных органов (почки, печень).

В настоящей работе приведены данные за весенне-осенний период исследований.

Отбор проб воды из поверхностных водоемов осуществлялся согласно требованиям: ГОСТ 31942-2012 «Вода. Отбор проб для микробиологического анализа», Методические указания по санитарно-бактериологической оценке рыбохозяйственных водоемов № 13-4-2/1742.

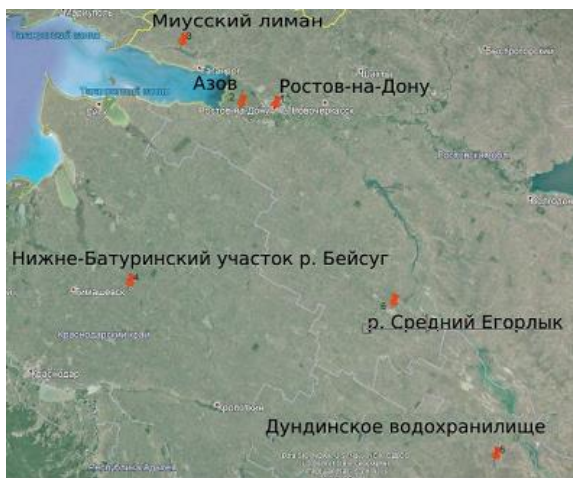


Рисунок. Карта-схема отбора проб воды и рыбы из водных объектов

Для выделения аэромонад использовали среды Nutient Broth, Tryptone Soya agar, Aeromonas Isolation Medium Base, Rimler-Shotts Medium Base (HiMedia, Индия)

Бактерии р. *Aeromonas* идентифицировали на основании их культурально-морфологических, тинкториальных и биохимических свойств согласно «Определителю бактерий Берджи» (1997) и международной информационной базе данных «Advanced Bacterial Identification Software».

Видовую идентификацию и таксономическую классификацию бактерий по биохимической активности выполняли с помощью диагностических наборов и коммерческих тест-систем: «НЕФЕРМтест 24», «ММТ Е24», «СИБ № 1», «Наборы

для ускоренного микрообъемного определения аргининдегидролазы, орнитин- и лизиндекарбоксилазы бактерий».

Для видовой идентификации р. *Aeromonas* использовали масс-спектрометр Autoflex speed III Bruker Daltonics (Германия) с программным обеспечением Biotyper.

Определение ферментов патогенности и гемолизина проводилось согласно МУК 4.2.2602-10 и современным методикам [21].

Оценивали чувствительность к антибактериальным препаратам (АБП) бактерий р. *Aeromonas*, выделенных из биоматериала и проб воды из водных объектов в местах размещения рыбоводных хозяйств. В исследование включили 150 штаммов: *Aeromonas veronii* (121 штамм), *Aeromonas hydrophila* (11), *Aeromonas ichthiosmia* (10), *Aeromonas caviae* (8). Определение чувствительности выделенных чистых культур бактерий проводили диско-диффузионным методом с использованием следующих АБП: гентамицин (10 мкг/диск), ципрофлоксацин (5 мкг), левомицетин (30 мкг), фуразолидон (300 мкг).

Результаты и обсуждение. Исследование воды Нижнего Дона в части реки от г. Ростова-на-Дону до г. Азова (включая часть дельты реки) показало распространение бактерий р. *Aeromonas* по всей акватории водного объекта. В структуре рода *Aeromonas* было идентифицировано 6 видов: *A. veronii*, *A. caviae*, *A. jandaei*, *A. hydrophila*, *A. ichthiosmia*, *A. schubertii*. Среди них чаще всего обнаруживали *A. veronii* и *A. caviae*. На долю остальных видов приходилось 24,4 %. Уровень содержания (НВЧ КОЕ в 100 мл) бактерий р. *Aeromonas* находился в пределах от 2,3 до 620 с увеличением численности от весны к осени.

Аэромонады обладают рядом факторов, способных при определенных условиях оказывать патогенное воздействие на организм человека. Изучение ферментов патогенности (ДНКазы, лецитиназа) и гемолитических свойств у аэромонад показало в 100 % случаев наличие хотя бы одного фактора патогенности, при этом в летне-осенний период количество штаммов с гемолитической и ДНК-зной активностью возрастало более чем в 2 раза.

Микробиологический мониторинг водных объектов в местах размещения рыбоводных хозяйств на р. Бейсуг, Миусском лимане, Воронцово-Николаевском и Дундинском водохранилищах показал широкое персистирование в воде и рыбах различных видов аэромонад. Их таксономический состав был представлен 8 видами: *Aeromonas bestiarum*, *A. enteropelogenes*, *A. eucrenophila*, *A. hydrophila*, *A. ichthiosmia*, *A. jandaei*, *A. schubertii*, *A. veronii* (таблица).

Детальная идентификация в структуре рода позволила выделить *A. veronii* как преобладающий вид среди остальных (45-80 %), причем в независимости от вида рыб или географического расположения рыбоводного хозяйства. Следует отметить, что аэромонады составляли доминирующую часть в микробиоценозе паренхиматозных органов рыб. Таксономический состав других бактерий не отличался многообразием, в основном высеивались шewanеллы (*Shewanella putrefaciens*, *Shewanella profunda*, *Shewanella algae*), единичные изоляты ацинетобактеров (*Acinetobacter johnsonii*, *Acinetobacter lwoffii*), *Pseudomonas putida*, *Comamonas aquatica* и *Moraxella* spp. В

обследованных выборках бактериальная обсемененность паренхиматозных органов выявлена у 9,1-100 % особей, с наиболее низкими показателями обсеменения у рыб из Дундинского водохранилища. Относительно наличия бактерий в паренхиматозных органах (печени, почках, селезенке) в литературе имеются существенные расхождения. Некоторые исследователи склоняются, что паренхиматозные органы здоровой рыбы практически всегда свободны от бактерий. Другие же указывают на то, что внутренние органы часто, а возможно, и постоянно имеют бактериальную обсемененность [7]. В свою очередь, колонизация внутренних органов рыб бактериями находится в прямой зависимости от такого показателя, как степень бактериального обсеменения воды [7, 22].

Таблица – Результаты микробиологического исследования карповых рыб и наименование водных объектов культивирования

Наименование водоема	Водоисточник	Объект аквакультуры	Виды аэромонад
Воронцово-Николаевское водохранилище	р. Средний Егорлык	карп, толстолобик, карась	<i>A. bestiarum</i> , <i>A. schubertii</i> , <i>A. veronii</i>
Миусский лиман	р. Миус	карп, серебряный карась	<i>A. veronii</i> , <i>A. hydrophila</i>
Нижне-Батурицкий участок р. Бейсуг	р. Бейсуг	толстолобик	<i>A. jandaei</i> , <i>A. enteropelogenes</i> <i>A. ichthiosmia</i> , <i>A. veronii</i> <i>A. eucrenophila</i>
Дундинское водохранилище	левая ветвь Правоегорлыкского канала р. Дунда	карп, толстолобик, амур, карась, лещ	<i>A. veronii</i> , <i>A. ichthiosmia</i> <i>A. hydrophila</i> <i>A. eucrenophila</i>

Важно отметить, что бактерии р. *Aeromonas* в $65,6 \pm 5,4\%$ случаев имели два фактора из числа исследованных (гемолизин, лецитиназа, ДНКаза, протеаза). При этом чаще всего высеивали штаммы с гемолизином и протеазой.

При оценке устойчивости аэромонад к АБП, прежде всего, отмечается резистентность к фуразолидону. На долю резистентных штаммов *A. veronii* приходилось 24,8 % (30/121), среди *A. hydrophila* были устойчивы 5 из 11, *A. caviae* – 4 из 8 штаммов. Предполагаем, что основным фактором устойчивости аэромонад к фуразолидону является его многолетнее применение рыбоводными хозяйствами не только для лечения бактериальных заболеваний, но и в качестве профилактики. Ципрофлоксацин обладал наибольшей активностью в отношении аэромонад из числа протестированных АБП. К левомицетину и гентамицину были чувствительны *A. hydrophila* и *A. ichthiosmia*. Исключение составили штаммы *A. veronii*, среди которых выявлена устойчивость к гентамицину в 5,8 % (7/121) и левомицетину в 6,8 % (8/121) случаев. К левомицетину также резистентны были 3 из 8 штаммов *A. caviae*.

Заключение. На основании данных литературы и собственных исследований показано, что бактерии р. *Aeromonas* распространены в водных объектах южного региона, являясь частью микробиоценоза водоемов и рыб. Хотя некоторые виды аэромонад признаны патогенными для человека, их присутствие, численность редко учитываются при оценке качества воды. Причем риск возникновения кишечных инфекций, связанный с водным фактором, может быть обусловлен не только энтеробактериями или потенциально-патогенными микроорганизмами, но и аэромонадами. Кроме того увеличение количества аэромонад, особенно штаммов, обладающих факторами патогенности в летне-осенний период, повышает риски для развития инфекции или колонизации этими бактериями организма гидробионтов, животных и человека. Таким образом, для обеспечения биологической безопасности водных объектов актуальным является изучение циркуляции бактерий р. *Aeromonas* с целью получения информации о видах, их патогенных свойствах, антибиотикорезистентности и сезонных колебаниях.

Литература:

1. Colwell, R.R Proposal to recognize the family Aeromonadaceae fam. nov / R.R. Colwell, M.T. MacDonell, J. DeLey // International Journal of Systematic Bacteriology. – 1986. – Vol. 36. – №. 3. – PP. 473-477.
2. Abbott, S. L. The genus *Aeromonas*: biochemical characteristics, atypical reactions, and phenotypic identification schemes / S.L. Abbott, W.K.W. Cheung, J.M. Janda // J. of Clinical Microbiology. – 2003. – Vol. 41. – №. 6. – PP. 2348-2357.
3. Igbinsosa, I. H. Emerging *Aeromonas* species infections and their significance in public health / Igbinsosa, I. H., Igumbor, E. U., Aghdasi, F. [et al.] // The Scientific World Journal. – 2012. – Vol. 2012. – URL: <https://doi.org/10.1100/2012/625023>
4. Конев, Н.В. Нормальная микрофлора рыб и ее роль в возникновении бактериальных заболеваний, вызванных стрессом / Н. В. Конев // Научные тетради. – СПб.: ГосНИОРХ. – 1997. – Вып. № 4. – 44 с.
5. Басанкина, В.М. «Эпизоотические особенности аэромонада рыб в условиях региона Северного Кавказа»: Автореф. канд. вет. наук: 06.02.02 / Басанкина Виктория Михайловна; ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет им. И.Т. Трубилина». – Краснодар, 2020. – 23 с.
6. Выявлен природный очаг аэромонада рыб в Дону: официальный сайт. – ФГБУ «Ростовский референтный центр Россельхознадзора», 2015 – URL:http://referent61.ru/press-tsentr/novosti/vyyavlen-prirodnyy-ochag-aeromonoza-ryb-v-donu_11-03-2015PSzL/
7. Павлович, Г. М. Проведение противоэпизоотических мероприятий в рыбоводных хозяйствах Ассоциации ГКО «Росрыбхоз» / Г. М.Павлович, Н.И. Жуков, Г. М. Хотева // Рыбное хозяйство – 2006. – № 2. – С. 75-76.

8. Неретин, М. В. Ветеринарно-санитарная экспертиза карповых рыб при аэромонозе Автореф. канд. вет. наук, 16.00.06 / Неретин Михаил Вячеславович; «ГНУ ВНИИВСГЭ РАСХН». – Москва, 2007. – 28 с.
9. Обухова, О. В. Микробиологические и экологические аспекты природно-очаговых сапронозов в гидроэкосистеме Волго-Каспийского бассейна / О. В. Обухова // Юг России: экология, развитие. – 2013. – №. 1. – С. 93-96.
10. Janda, J. M. The Genus *Aeromonas*: Taxonomy, Pathogenicity, and Infection / J. M. Janda, S. Abbott // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2010. – Vol. 23. – № 1. – P. 35-73.
11. Эпидемиологические аспекты экологии бактерий / В. Ю. Литвин, А. Л. Гинцбург, В. И. Пушкарева и др.; под ред. акад. РАМН, проф. С. В. Прозоровского; Рос. акад. мед. наук. НИИ эпидемиологии и микробиологии им. почет. акад. Н. Ф. Гамалеи. – М. : Фармарус-принт, 1997. – 255 с.
12. Ларцева, Л.В. Роль аэромонад в санитарно-гигиеническом мониторинге гидроэкосистемы Волго-Каспийского региона / Л.В. Ларцева, О.В. Обухова, И.А. Лисицкая // *Гигиена и санитария*. – 2011. – № 3. – С. 15-17.
13. Batra, P *Aeromonas* spp.: An Emerging Nosocomial Pathogen / P. Batra, P. Mathur, M.C. Misra // *J Lab Physicians*. – 2016. – P. 1-4.
14. Varela, A.R., Nunes O.C., Manaia C.M. Quinolone resistant *Aeromonas* spp. as carriers and potential tracers of acquired antibiotic resistance in hospital and municipal wastewater / A.R. Varela, O.C. Nunes, C.M. Manaia // *Sci. Total Environ*. – 2016. – №. 542. – P. 665-671.
15. Haffaressas, Y. The genus *Aeromonas* / Y. Haffaressas // *Vestnik soveta molodyh uchenyh i specialistov Chelyabinskoy oblasti*. – 2017. – Vol. 3– № 2(17). – P. 80-83.
16. Катаева, Л. В. К вопросу распространения бактерий рода *Aeromonas* в объектах окружающей среды и клиническом материале/ Л.В.Катаева, Т.Ф. Степанова, О.В. Посоюзных и др. // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2018. – №. 6 (303). – С 53-57.
17. Graevenitz, A. The role of *Aeromonas* in diarrhea: a review/A von. Graevenitz // *Infection*. – 2007. – Vol. 35.– № 2. – PP. 59-64.
18. Березняк, Е.А. Изучение видового разнообразия и антибиотикорезистентности микрофлоры водоёмов Ростова-на-Дону / Березняк Е.А., Тришина А.В., Веркина Л.М. и др. // *Гигиена и санитария*. – 2018. – Т. 97. – №. 5. – С.405-410.
19. Havelaar, A. H. Versteegh J. F. M., During M. The presence of *Aeromonas* in drinking water supplies in the Netherlands / Havelaar, A. H. Versteegh J. F. M., During M. // *Zentralblatt fur Hygiene und Umweltmedizin*. – 1990. –Vol. 190 – № 3. – PP. 236-256.
20. United States Environmental Protection Agency, Method 1605. *Aeromonas* in Finished Water by Membrane filtration using Ampicillin-Dextrin Agar with Vancomycin (ADA-V), United States Environmental Protection Agency, Washigton, DC, USA, 2001.

21. Определитель нетривиальных патогенных грамотрицательных бактерий / Р. Вейант, У. Мосс, Р. Уивер. [и др.] пер. с англ.– М.: Мир, 1999. – С.791.

22. Морозова, М. А. Микрофлора паренхиматозных органов у молоди карповых рыб в товарных рыбоводных хозяйствах / М.А. Морозова, М.А. Дьяченко, Н.А. Абросимова, О.С. Чемисова и др. // Комплексные исследования в рыбохозяйственной отрасли. – 2018. – С. 80-85.

УДК 616.9(599.323.45)

ЭПИЗООТОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ, СОПУТСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ ИНФРАСТРУКТУРЫ АЭРОПОРТА ПЛАТОВ

Панасюк Н.В.^{1,2}, Пичурина Н.Л.¹, Добровольский О.П.¹, Баташев В.В.³

¹ *ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора,
г. Ростов-на-Дону, Россия*

² *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный
исследовательский центр Южный научный центр Российской Академии наук»,
г. Ростов–на–Дону, Россия*

³ *ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия*

Введение. Строительство и ввод в эксплуатацию международного аэропорта Платов (Ростов–на–Дону), в 29 километрах от г. Ростов–на–Дону, в Аксайском районе Ростовской области (РО), в 4 км севернее станции Грушевской, недалеко от федеральной трассы М–4, является крупнейшим инвестиционным проектом для юга России. Аэропорт возведен на целинных территориях площадью 50,6 тыс.м². Проект строительства аэропорта был включён в Федеральную программу подготовки к проведению Чемпионата мира по футболу в 2018 году, а также в Федеральную целевую программу «Развитие транспортной системы России (2010–2020)».

За время строительства аэропорта к объекту были подведены все коммуникации, обеспечено транспортное снабжение, включающее прокладку новых дорог. К открытию комплекса аэропорт Платов (2017 г.) был полностью трансформирован природный ландшафт, вплоть до снятия метровых слоев почвы, в отдельных местах покрытие изменено на десятки метров (в глубину или высоту).

Благодаря стратегическому расположению, комплекс имеет перспективы перерастания в аэропорт–хаб, узел, в сетях нескольких маршрутов для стыковки международных и региональных рейсов. Согласно проекту «Стратегия социально–экономического развития Ростовской области до 2030 года», предусмотрено создание аэрополиса в районе нового аэропорта Платов.

Аэропорт имеет пропускную способность до 5 млн. пассажиров и 20 тыс. тонн грузов в год, что создает перспективы развития дополнительных складов для хранения коммерческих грузов. Последнее формирует необходимость развития транспортной инфраструктуры, с узлом наземных транспортных путей для доставки грузов и людских потоков. Это приведет к освоению окрестностей, преобразованию их в аэрополисы – урбанизированные территории, застраиваемые торговыми и офисными центрами, гостиничными и торгово-развлекательными комплексами с рекреационными зонами и т.д.

Аэропорт Платов принимает как рейсы российских авиалиний, так и самолеты из ОАЭ, Израиля, Индии, Китая, Тайланда, Узбекистана, Турции, Сербии и др., что повышает риски завоза таких опасных инфекций, как малярия, лихорадка денге, лихорадка Чикунгунья, японский энцефалит и др.

Место для строительства аэропорта было выбрано на участке, относительно удаленном от мелких рек и заболоченных участков, ограничивая возможность распространения носителей и переносчиков возбудителей эндемичных природных инфекций.

В Ростовской области с учетом природно–климатических факторов, ландшафтно–географических зон имеются территории, на которых сформировались стойкие природные очаги таких опасных инфекционных болезней, общих для человека и животных, как туляремия, лихорадка Западного Нила (ЛЗН), Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ), иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) и некоторые другие. Следует упомянуть наличие в восточных районах области природного очага чумы, многие годы находящегося в депрессивном состоянии.

Потенциальные резервуары и носители возбудителей различных природно-очаговых инфекций (млекопитающие), а также их переносчики, должны являться объектом постоянного мониторинга. Преобразование природных биогеоценозов (степей) в агроценозы (поля) сопровождалось серьезными изменениями в животном мире. Ряд видов, не способных существовать на территории регулярно распахиваемых полей, сократил свою численность вплоть до полного исчезновения. В то же время другие виды животных – в частности, грызуны – оказались хорошо приспособленными к обитанию в агроценозах, существенно увеличив свою численность. Ряд видов получил свое распространение в области, благодаря искусственным ползащитным насаждениям, используемым как среда обитания, так и в качестве пути расселения [3]. Все эти изменения не могли не повлиять на эпизоотологическую ситуацию в области.

Цель исследования – выявление потенциальных эпизоотолого-эпидемиологических рисков, возникающих при развитии инфраструктуры аэропорта Платов на целинных территориях.

Материалы и методы. Эпизоотологический мониторинг млекопитающих, рассматриваемых как потенциальные носители возбудителей инфекций, проводился в окрестностях аэропорта Платов, а также на самой территории комплекса. Видовое разнообразие оценивалось маршрутным методом, мелкие млекопитающие

отлавливали давилками Геро. Отлов зверьков производился по стандартной методике ловушко-линий, всего отработано 1200 ловушко-суток. Полевой материал исследовали на комплекс природно очаговых инфекций.

Эпизоотологическое и лабораторное исследование полученного материала проводили строго в соответствии с действующими нормативными документами. Мониторинговые исследования с целью поиска маркеров возбудителей природно очаговых инфекций (туляремия, ИКБ, КГЛ, ЛЗН, ГЛПС и др.) проводили методом твердофазного ИФА и ПЦР.

Результаты и обсуждение. Согласно данным обилия мелких млекопитающих на исследуемой территории РО обитает 14 видов грызунов, шесть видов насекомоядных и один вид зайцеобразных. Учитывая вышесказанное, наблюдения за участками аэропортового комплекса, с разнотравием и наличием млекопитающих, осваивающих этот новый, существующий не более пяти лет) биогеоценоз, представляется интересным как с зоологической, так и с эпизоотологической точки зрения. Мониторинг территории аэропортового комплекса Платов и прилегающих территорий выявил шесть видов грызунов, один вид насекомоядных и один вид зайцеобразных.

За время исследований, на территории аэропорта Платов (вокруг лётного поля, на луго-полевом участке), а так же на прилегающих к нему, было отловлено около 200 мелких млекопитающих. Было поймано и доставлено в лабораторию 99 особей полевки восточно-европейской *Microtus rossiaemeridionalis*, 62 - мыши домовая *Mus musculus*, 31 - малой десной мыши *Sylvaemus uralensis*, четыре - хомяка серого *Cricetulus migratorius*, была поймана одна особь крыса серая *Rattus norvegicus* (специальных отловов не производилось). Из землероек поймано шесть особей белозубки малая *Crocidura suaveolens*. При лабораторном исследовании проб полевого материала маркеры возбудителей природно очаговых инфекций не были обнаружены [4].

На исследуемой территории, прилегающей к летному полю встречаются «слепышины» обыкновенного слепыша, а так же постройки курганчиковой мыши. Известно о наличии серой крысы. Сплошная сетчатая ограда не остановила проникновение зайца-русака. Логично предположить, что данные млекопитающие заселили «новый» экотоп с приаэродромной территории. Отловы на сельскохозяйственных полях, в защитных лесополосах и других древесно-кустарниковых насаждениях, выявил аналогичный видовой состав микромаммалий. Лесные мыши на всех территориях были представлены одной и той же разновидностью (*Sylvaemus uralensis*). Заселение мышевидными грызунами аэропортового комплекса повлекло за собой построение стандартных цепей питания. В частности, территорию комплекса постепенно освоили хищники, как птицы, так и млекопитающие (лисы).

Следует учесть то обстоятельство, что со стороны РО государственная граница с Украиной не выражена географически (отсутствуют горных кряжи, широкие реки и т.д.). Биоценозы, климатические условия и видовой состав млекопитающих–

носителей возбудителя в природных очагах туляремии сопредельных стран, существенно не отличается, поэтому сценарий заноса данного возбудителя в приграничные районы РО с территории сопредельного государства при миграции мелких млекопитающих, птиц и членистоногих является вполне реальным. Нельзя исключать возможность ввоза контаминированного возбудителем туляремии сырья, кормов и сельхозпродукции с территории зарубежного очага.

Необходимо принимать во внимание, что в 2021 году была отмечена рекордно низкая численность грызунов во многих районах области. По данным отловов, осенью 2020 года отмечен весьма низкий процент беременных самок, что не характерно для сентября–октября. Учитывая естественную динамику колебаний численности грызунов, можно ожидать вспышки численности в 2022–2023 годах. Опасность для персонала аэропорта, может представлять склонность ряда грызунов–носителей, населяющих окрестные поля, особенно домовый мыши, к синантропизации, с высокой вероятностью заселения ими офисных и складских помещений, а также заведений общественного питания. Обычно заселение жилья и хозяйственных построек грызунами происходит в сентябре, с уходом грызунов в поля в начале весны.

Заключение. Проведенные эпизоотологические обследования территории международного аэропорта Платов (Ростов-на-Дону) выявили наличие мышевидных грызунов, проникающих с окрестных полей, в том числе тех, которые относятся к I группе инфекционной чувствительности к туляремии. Комплексное лабораторное исследование биологического материала не выявило маркеров возбудителей природно-очаговых инфекций, распространенных в области. Регулярный эпизоотологический мониторинг территорий аэропорта остается актуальным из-за окружающих комплекс агроценозов, а также из-за склонности грызунов, в частности домовых мышей и крыс, к колонизации построек в осенний и зимний период.

Литература:

1. Пичурина Н. Л., Москвитина Э. А., Орехов И. В. Носители возбудителя туляремии в природных очагах Ростовской области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – 5 (60). – С. 21-24.

2. Добровольский О.П., Пичурина Н.Л., Орехов И.В., Полонский А.В., Гончаров А.Ю., Баташев В.В., Карпущенко Г.В., Ковалев Е.В., Киреев Ю.Г., Носков А.К. Сравнительный анализ биоценотической структуры носителей возбудителя туляремии в очагах степного типа приграничных территорий Ростовской области // «Пест-Менеджмент» (РЭТ-инфо) №3 (115)/2020 Ежеквартальный научно-практический журнал по вопросам санитарно-эпидемиологического благополучия населения, теории и практики борьбы с вредителями. – Москва, НЧНОУ «Институт пест-менеджмента». – 2020. – С. 13-19.

3. Стахеев В.В., Панасюк Н.В., Дьяченко М.П. Динамика фауны и населения мелких млекопитающих полезащитных лесополос Западного Предкавказья // Труды Кубанского государственного аграрного университета. – 2013. – 1(42). – С. 103–106.

4. Баташев В.В., Киреев Ю.Г., Люкшина Е.Ю., Панасюк Н.В., Балахнова В.В., Алиева А.А., Сидельников В.В. Эпизоотологический мониторинг на территории международного аэропорта Платов города Ростова-на-Дону // В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума. Москва. – 2021. – С. 177-178.

УДК 616.24:579.61.616-07(470.6)

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ РАСШИФРОВКА ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ И УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В ЛЕГКИХ У ЛЮДЕЙ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМИ ПРОБАМИ НА COVID-19

Полищук И.С., Алешукина И.С., Маркова К.Г., Алешукина А.В.

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Ключевая роль в патогенезе инфекционных заболеваний принадлежит цитокинам, особенно в регуляции иммунного ответа на инфекционный фактор. Цитокины - это уникальное семейство эндогенных полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия. В системе цитокиновой регуляции изменения количества одного или нескольких цитокинов, так и изменения баланса про- и противовоспалительных цитокинов могут стать причиной нарушения биохимических и физиологических процессов в организме [1]. Инфекционные заболевания провоцируют чрезвычайную активность цитокинов, их гиперпродукция приводит к развитию системной воспалительной реакции, нарушению функции отдаленных органов, при этом дальнейшее нарастание концентрации может служить причиной развития ряда критических состояний, в частности, септического шока и полиорганной недостаточности. В последние годы для образного описания потенциально фатальной, неконтролируемой генерализованной воспалительной реакции, вызванной нарушением регуляции цитокинов стал широко применяться термин «цитокиновый шторм» [2].

«Цитокиновая буря» – это системная воспалительная реакция, протекающая в крайне тяжёлой форме. Второе название цитокиновой бури — гиперцитокинемия, так как состояние сопровождается чрезмерной активизацией иммунокомпетентных клеток и бесконтрольным продуцированием воспалительных цитокинов. Первой принимает на себя удар дыхательная система. Атака цитокинов в этом случае характеризуется, как острый респираторный дистресс-синдром. Бесконтрольное

поступление цитокинов в циркулирующий кровотока вызывает изменение состава крови. В норме у здорового человека к клеткам лёгких (альвеолам) доставляется кровь, насыщенная кислородом. При интенсивном воспалительном процессе альвеолярные пузырьки наполняет экссудат с патологическими клетками. Чужеродная по сути жидкость подавляет физиологическую функцию альвеолярной ткани. Клинически это проявляется дыхательной недостаточностью, результатом которой часто становится летальный исход [3].

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 зачастую сопровождается пневмонией, выраженной дыхательной дисфункцией. На фоне этих тяжёлых осложнений гиперцитокинемия становится самой частой причиной смерти больных.

В 2020 г. заболеваемость внебольничными пневмониями (ВП) возросла по сравнению с предыдущим годом более чем в 3,5 раза, показатель составил 1856,2 на 100 тыс. населения при среднемноголетней заболеваемости 397,4 (2011–2020 гг.). При этом более чем в 100 раз относительно 2019г. увеличилась заболеваемость пневмонией вирусной этиологии, показатель составил 783,08 на 100 тыс. населения против 7,2 на 100 тыс. населения (2019 г.). Зарегистрированное число летальных случаев от внебольничной пневмонии в 2020 году увеличилось почти в 12 раз по сравнению с предыдущим годом (65 232 и 5 484 случая среди всего населения соответственно) и составило 44,45 на 100 тыс. населения, что также обусловлено в значительной мере новой коронавирусной инфекцией [4].

В августе 2020г во исполнение поручения Руководителя Роспотребнадзора по этиологической расшифровке внебольничных пневмоний у больных Ростовской области и Протокола совещания у Главного государственного санитарного врача по Ростовской области от 05.08.20 в лаборатории вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора было проведено исследование по расшифровке этиологии внебольничных пневмоний. Исследование проводилось совместно с сотрудниками ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора [5].

Целью данного исследования – изучить этиологическую структуру возбудителей, уровень цитокинов в мокроте людей с внебольничной пневмонией.

Материалы и методы. Исследовано 94 образца мокроты людей с верифицированной внебольничной пневмонией (ВП) и отрицательными ПЦР-анализами на возбудителя COVID-19 из рото - и носоглотки. Проводили посев мокроты на стерильность с использованием дифференциально-диагностических сред с последующей идентификацией культур с использованием масс-спектрометра Microflex Biotyper (Bruker, Germany) MALDI-TOF. Определение чувствительности к антибиотикам осуществляли стандартным диско-диффузионным методом. Параллельно с бактериологическими исследованиями в мокроте проводили ПЦР-исследования на обнаружение возбудителя COVID-19 (РеалБест РНК SARS-CoV-2 серия 7439 от 08-05-2020(Новосибирская обл., п.Кольцово), ДНК-Технология SARS-

CoV-2/ SARS-CoV серия F0711S-2M от 20-11-2020 (Москва), Вектор-ПЦРrv-2019-nCov-RG серия C036-04-2020 (Новосибирская обл., п.Кольцово).

Провоспалительные (ИФ-гамма, Интерлейкин-6) и противовоспалительный (ИЛ-4) определялись ИФА с помощью коммерческих тест-систем (ВекторБест, Новосибирск).

Результаты и обсуждение. Было обнаружено, что среди 94 образцов мокроты отрицательных в ПЦР-анализах (отр SARS-CoV-2) отделяемого из рото-и носоглотки 14 проб мокроты положительных (с обнаружением SARS-CoV-2-полSARS-CoV-2), что составило 14,8%. Далее все пробы мокроты были распределены на 2 группы: образцы с полSARS-CoV-2 и с отрSARS-CoV-2.

При бактериологическом анализе в обеих группах было зафиксировано 3 доминирующие группы потенциальных возбудителей ВП: *Streptococcus spp.*, *Candida spp.*, *Rothia spp.* В анализируемых группах распределение произошло следующим образом: в мокроте больных ВП с отрSARS-CoV-2 выявлялись *Streptococcus spp.* в 34% случаев (58 проб), а в группе мокрот полSARS-CoV-2 *Streptococcus spp.* были обнаружены в 35,7 %. Выявление дрожжеподобных грибов рода *Candida spp.* составило 11, 2% и 50% (соответственно по группам). *Rothia spp.* были обнаружены в 11,8% и в 35,7% образцов (соответственно по группам) (Рисунок 1).

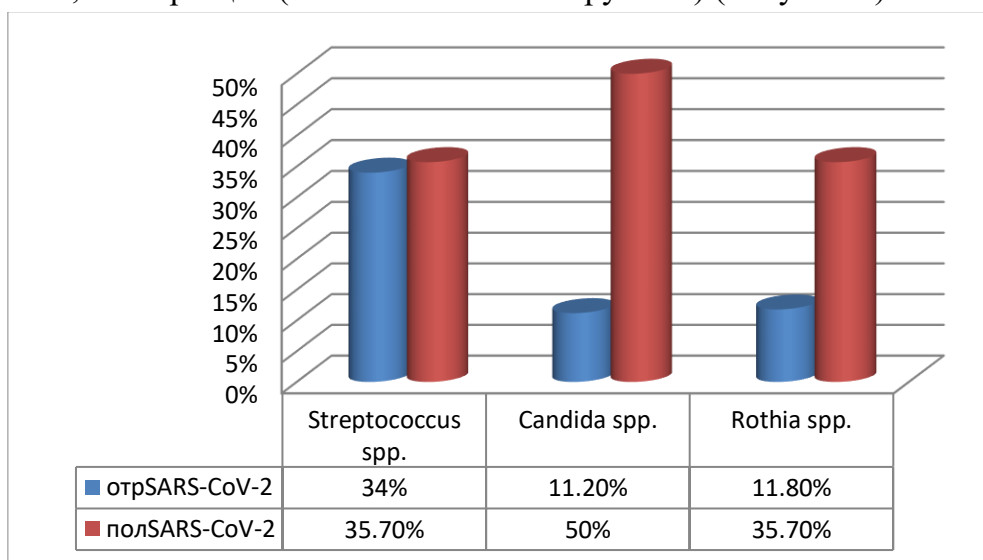


Рисунок 1. Распределение доминирующих групп потенциальных возбудителей ВП, выделенных из мокроты

Бактериологический анализ обнаружил преобладание видового разнообразия потенциальных возбудителей ВП, при этом в отрSARS-CoV-2 образцах выявлено 44 вида, а в образцах полSARS-CoV-2-25 видов. Помимо доминирующих групп микроорганизмов в обеих группах были выявлены *Haemophilus influenzae* (7%), *Corynebacterium spp.*-(5%), *Klebsiella spp.* – (3%), *Neisseria meningitidis* (4%), *Pseudomonas spp.* (3%), а также редкие и нетипичные для данного биотопа - *Clostridium spp.*(6%), *Enterococcus faecalis* (6%), *Lactobacilus spp.* (3%).

Был проведен анализ видов микроорганизмов в доминирующих группах микроорганизмов. Изоляты *Streptococcus spp.* относились к условно-патогенным и

симбиотическим видам. В 5 % случаев были выявлены патогенные *S.pneumoniae*. Распределение всех обнаруженных *Streptococcus spp.*, по видовой принадлежности в порядке убывания: *S.salivarius* - 34%; *S. oralis*-25%; *S.mitis*-15%; *S.parasanguinis* - 11%; *S.pneumoniae* - 5%; *S.anginosus* - 3,5%. Редко встречались: *S.acidominis*; *S.perosis*; *S.rattii*; *S. pneumoniae* (Рисунок 2).

Среди *Candida spp.* доминировали: *C. albicans* - 59%; *C. krusei*-17%; *C. lusitaniae* и *C. glabrata* по 7%.*C.parapsilosis*, *C. guilliermondii* и *C. tropicalis* встречались в единичных случаях. Одновременное выявление бактерий *Candida spp.* было зафиксировано у 10% больных (Рисунок 3).

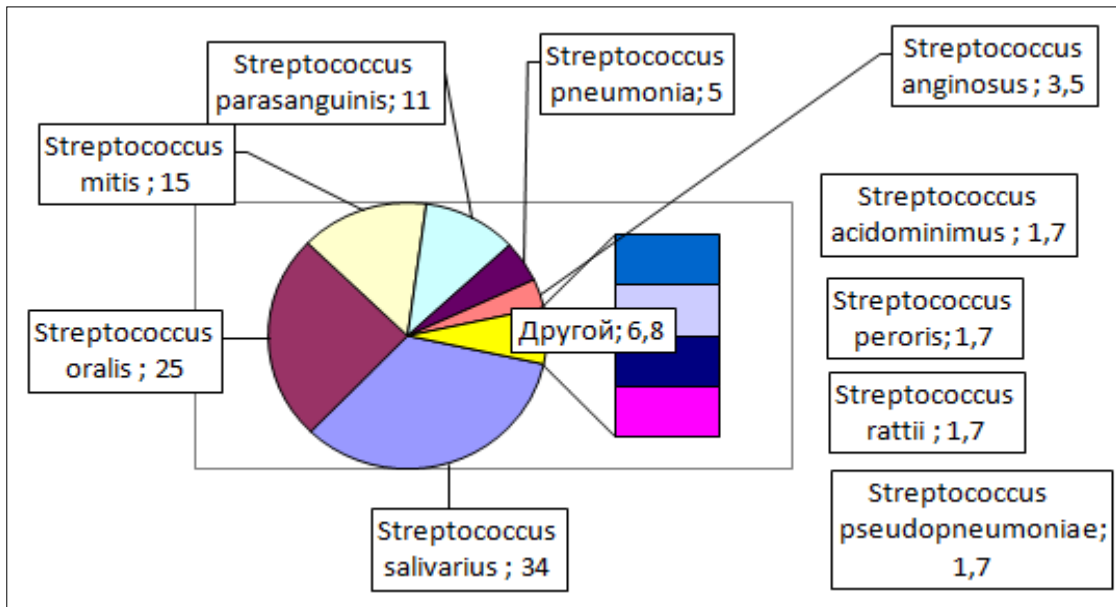


Рисунок 2. Распределение *Streptococcus spp.*, выделенных из мокроты у больных внебольничной пневмонией

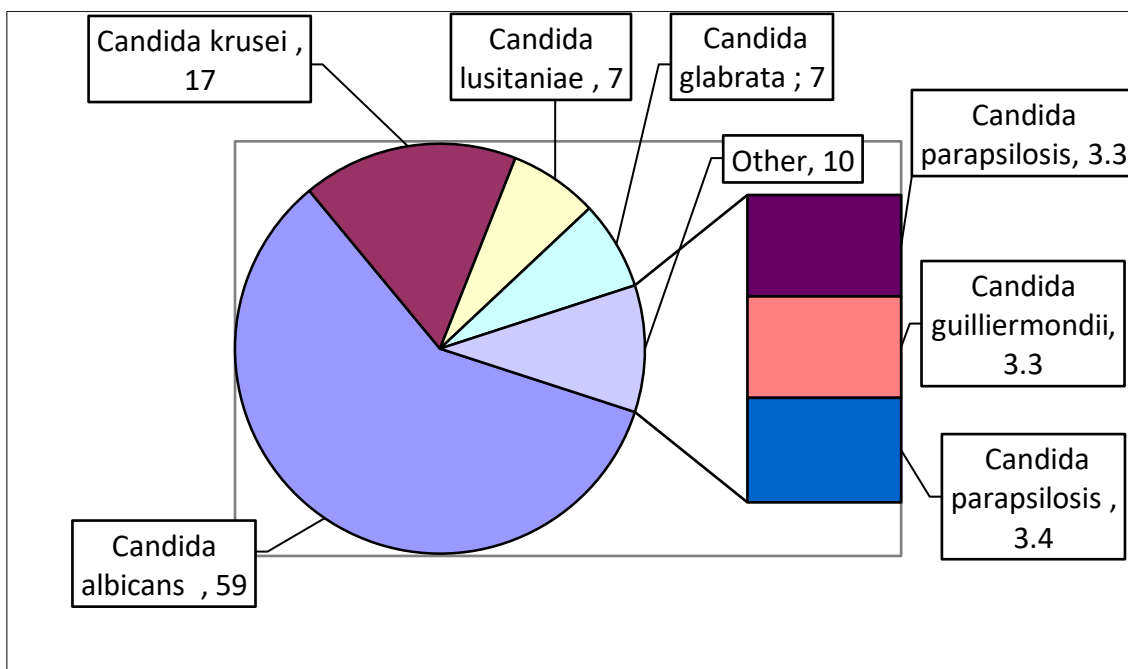


Рисунок 3. Распределение дрожжей р.*Candida*, выделенных из мокроты обследованного контингента

Антибиотикорезистентность по отношению к 8 группам препаратов, в том числе защищенным от беталактамаз, находилась в пределах от 24% культур (по отношению к карбапенемам) до 50% (по отношению к фторхинолонам 2 поколения (Рисунок 4).

Анализ местного цитокинового профиля в обеих группах показал, что в мокротах пол. SARS-CoV-2 и мокротах отр SARS-CoV-2 обнаружено увеличение количества ИФ-гамма (781,3 пг/мл и 1000 пг/мл соответственно); ИЛ-6 (24,5 и 20,4 пг/мл соответственно) и Ил-4 (82,3 и 89,8 пг/мл соответственно). Отмечено, что несмотря на значительное повышение показателей провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, достоверной разницы показателей уровня цитокинов в мокротах у пол. SARS-CoV-2 и отр. SARS-CoV-2 не наблюдалось.

Скорее всего изменение уровня цитокинов носит системный характер, свойственный общим изменениям в организме при остром респираторном дистресс-синдроме.

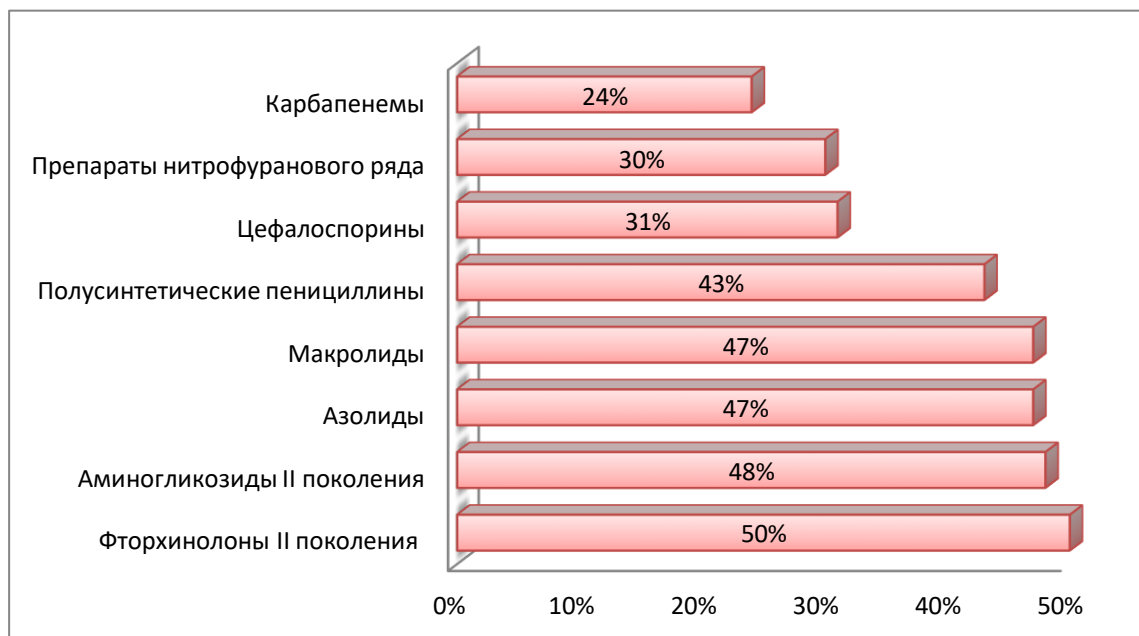


Рисунок 4. Антибиотикорезистентность культур, выделенных из мокроты у больных внебольничной пневмонией.

Заключение. Среди возбудителей ВП у обследованного контингента больных доминировали *Streptococcus spp.* и *Candida spp.* Была выявлена *Rothia mucilaginosa*, считающаяся маркером иммунодефицитных состояний. Изоляты были устойчивы к фторхинолонам, аминогликозидам, азолидам и макролидам. Увеличение уровня про- и противовоспалительных цитокинов на местном уровне свидетельствует о формировании «цитокинового шторма» при остром респираторном дистресс-синдроме. Наличие у возбудителей ВП карбапенемаз требует дополнительного исследования.

Литература:

1. Симбирцев А.С. Иммунофармакологические аспекты системы цитокинов. Бюллетень сибирской медицины. 2019; 18 (1): 84-95.
2. Бобкова С.С., А.А. Жуков, Д.Н. Проценко, В.В. Самойленко, И.Н. Тюрин. Критический анализ концепции «цитокиновой бури» у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2021;1:57–68.
3. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. КМАХ. Т. 12. 2010. С. 186.
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году», Москва, (256с.), С.133-135.
5. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., Чемисова О.С., Твердохлебова Т.И., Павлович Н.В., Водопьянов С.О., Цимбалистова М.В., Гаевская Н.Е., Воловикова С.Ф., Стенина С.И., Гудуева Е.Н., Сагакянц М.М., Алешукина А.В., Слись С.С. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19 // Ж.Проблемы особо опасных инфекций. –2020. – №4. – С.99-105.

УДК 614.47

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЬЮГАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ РАЗРАБОТКЕ РОТАВИРУСНОЙ ИНАКТИВИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ

Яговкин Э.А., Решетов А.А., Колпакова Е.П., Коврижко М.В., Ванжа В.С., Троценко А.А.

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Актуальность разработки и производства ротавирусных вакцин обусловлена распространённостью ротавирусной инфекции в мире, в том числе в Российской Федерации и странах СНГ. Ротавирусный гастроэнтерит занимает ведущее место среди диарейных заболеваний у детей. По мнению экспертов ВОЗ, ротавирусные вакцины должны войти в национальные календари профилактических прививок у детей в экономически развитых и в развивающихся странах.

Среди диарейных заболеваний ротавирусный гастроэнтерит занимает ведущее место у детей первых двух лет жизни, и создание вакцинных препаратов является актуальной задачей.

За рубежом созданы и стали применяться живые аттенуированные вакцины реассортантных штаммов ротавирусов. По нашему мнению, более безопасными и наиболее иммуногенными могут быть инактивированные вакцины из штаммов ротавируса человека. В предыдущих исследованиях в институте были получены штаммы ротавирусов человека, которые были адаптированы к перевиваемым линиям культур клеток с высоким выходом вирионов при культивировании. Другим важным этапом для создания кандидатных вакцинных препаратов была разработка инаktivации ротавирусов ультрафиолетовым облучением [1]. Исследования на экспериментальных животных показали, что препараты, получаемые из инактивированных штаммов ротавирусов человека, вызывали образование антител и были протективными в тесте активной защиты на крысятах. Это свидетельствует о перспективности продолжения исследований по созданию вакцинного препарата из инактивированных штаммов ротавируса человека. Одним из таких направлений может быть применение конъюгационных подходов, которые хорошо себя зарекомендовали при создании вакцин для детей.

В ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора проводились исследования по созданию иммунобиологических препаратов для диагностики и профилактики ротавирусных гастроэнтеритов. За это время была создана первая диагностическая система «Ротатест». Её разработка и применение позволили начать диагностику ротавирусных гастроэнтеритов и начать их официальную регистрацию. Продолжение исследовательских работ института по ротавирусным инфекциям позволило адаптировать штаммы ротавирусов человека к перевиваемой эпителиальной линии культур клеток, добиться высокой концентрации вирусных частиц при их культивировании и разработать метод их ультрафиолетовой инаktivации [2, 3, 4]. Учитывая, что ротавирусные вакцины особенно необходимы для детского населения, и что конъюгационные технологии хорошо себя зарекомендовали в разработке детских вакцин национального календаря профилактических прививок, представляет интерес возможность использования конъюгационных технологий для получения ротавирусной вакцины. С этой целью были предприняты попытки получения конъюгированных препаратов для парентерального и энтерального введения.

Это позволило перейти к следующему этапу исследования с **целью** возможного получения ротавирусной вакцины при помощи конъюгационных технологий.

Материалы и методы. Вирусологические исследования проводили, используя общепринятые вирусологические методы. Генетическую характеристику штаммов ротавирусов определяли, используя характеристики электрофоретипов РНК вирусов и ПЦР. При проведении иммунологических реакций использовали ИФА, применяя в качестве конъюгата белок А стафилококка, меченный пероксидазой хрена, и РНГА с диагностикумом «Ротатест». При получении вакцинных препаратов против ротавируса применяли метод ультрацентрифугирования для концентрирования вирусных частиц.

Конъюгаты цельновирионного препарата ротавируса человека со столбнячным анатоксином и хитозана с цельновирионным препаратом ротавируса человека получали карбодимидным методом (EDAC).

В биохимических исследованиях белок определяли по методу Лоури. Статистическую обработку данных проводили, используя рекомендации, изложенные в книге И.П. Ашмарина, А.А. Воробьева «Статистические методы в микробиологических исследованиях».

Результаты и обсуждение. Были отработаны различные технологии получения препаратов в качестве кандидатных для вакцины, а именно инактивированные с различными методами вакцинации – внутримышечные, пероральные, комбинированные (внутримышечно + перорально). Для создания кандидатных препаратов нами были предприняты попытки получения конъюгированных препаратов для парентерального и энтерального введения.

Была проведена конъюгация инактивированного ультрафиолетом цельновирусного препарата с Т-зависимым белком для парентерального применения и конъюгация инактивированного препарата с хитозаном для перорального применения.

Первый препарат получали связыванием концентрированного инактивированного ультрафиолетом цельновирусного препарата ротавируса со столбнячным анатоксином, взятым в избытке (2:1). Реакцию связывания проводили карбодимидным методом (EDAC) при pH 4,5-6,0.

Со вторым препаратом, предназначенным для перорального применения, была проведена работа по связыванию инактивированного ультрафиолетом цельновирионного препарата с хитозаном. Выбор хитозана для перорального препарата связан с тем, что хитозан адгезируется на слизистых оболочках, и, по нашему мнению, может выполнять роль депонента антигенов на слизистых оболочках и иметь важное значение для создания вакцин для местного применения, в т.ч. и мукозальной вакцины. В работе использовали низкомолекулярную фракцию деацетилированного хитозана. Реакцию связывания проводили карбодимидным методом (EDAC) при pH 4,5-6,0.

Препараты исследовали на лабораторных животных (беспородных белых мышцах) при парентеральной и пероральной иммунизации. Полученные конъюгированные препараты использовали для иммунизации экспериментальных животных (белые мыши весом 20-25 гр.). Иммунизацию проводили в следующих группах:

1) Первая группа – конъюгат цельновирионного препарата ротавируса человека со столбнячным анатоксином, внутрибрюшинно в дозе 0,5 мл, однократно, с гелем гидроокиси алюминия.

2) Вторая группа – препарат цельновирионного ротавируса человека без конъюгации, внутрибрюшинно в дозе 0,5 мл, однократно, с гелем гидроокиси алюминия.

3) Третья группа – препарат цельновирионного ротавируса человека, конъюгированный с хитозаном, перорально, трёхкратно через день в дозе 0,5 мл.

4) Четвёртая группа – инактивированный вирусный препарат без конъюгации хитозаном, перорально, трёхкратно через день в дозе 0,5 мл.

Через 16 дней у животных забирали кровь и с сыворотками ставили реакцию ИФА с использованием в качестве конъюгата белка А стафилококка, меченного пероксидазой хрена. Результаты представлены в таблице.

Таблица. Результаты ИФА сыворотки иммунизированных животных с антигенами ротавируса человека с использованием в качестве конъюгата белка А стафилококка, меченного пероксидазой хрена

Группа	Антигенный препарат, использованный для иммунизации	Метод иммунизации	Титры антител (Ср. геом.)
I	Конъюгат цельновирусного препарата ротавируса человека со столбнячным анатоксином, с гелем гидроокиси алюминия	внутрибрюшинно, однократно	45,25
II	Препарат ротавируса человека, с гелем гидроокиси алюминия		22,64
III	Конъюгат цельновирусного препарата ротавируса человека с хитозаном, с гелем гидроокиси алюминия	Перорально, трёхкратно	128
IV	Препарат ротавируса человека, с гелем гидроокиси алюминия		32

Полученные данные свидетельствуют о некотором усилении (примерно в 2 раза) антигенного ответа у экспериментальных животных первой группы в сравнении с группой животных (вторая) иммунизированных препаратом цельновирионного ротавируса человека без конъюгации. При вакцинации препаратом ротавирусной вакцины, конъюгированным с хитозаном (третья группа), отмечалось увеличение антигенности в 4 раза в сравнении с неконъюгированным препаратом (четвертая группа). По нашему мнению, полученные результаты представляют интерес для дальнейших исследований с целью установления возможности конструирования мукозальной вакцины.

Заключение. Подытоживая результаты проведенной работы, можно сделать вывод, что полученные данные подготовили научную и практическую базу для исследования с целью создания нового поколения вакцинных препаратов, что будет способствовать развитию вакцинопрофилактики в соответствии со «Стратегией развития вакцинопрофилактики и фармацевтической промышленности в Российской Федерации до 2035 года».

Литература:

1. Колпаков С.А., Колпакова Е.П. Способ инактивации культурального ротавируса человека // Решение о выдаче патента №2019126974 от 25.06.2019

2. Колпаков С.А., Колпакова Е.П. Адаптация штаммов ротавируса человека группы А к репродукции на перевиваемых культурах клеток. *Вопросы вирусологии*. 2017;62(3):138-143. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-3-138-143>

3. Колпаков С.А., Колпакова Е.П.. Экспресс-диагностика ротавирусного гастроэнтерита эритроцитарным диагностикомом “Ротатест” / Актуальные вопросы диагностики и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний на юге России. Материалы научно-практической конференции с международным участием. – Ростов-на-Дону. – 2016. – С. 250-253.

4. Колпаков С.А., Колпакова Е.П. Способ адаптации ротавируса группы А человека к росту на перевиваемых культурах клеток животных // Патент на изобретение. №26 2018129817 от 25.06.2019.

УДК 616.-097+616-082.3+614.4

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ В ЮЖНОМ РЕГИОНЕ РОССИИ. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Рындич А.А.¹, Твердохлебова Т.И.^{1,2}, Матузкова А.Н.¹, Суладзе А.Г.¹

¹ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. ВИЧ-инфекция остается одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения во всем мире [1, 2].

По данным Всемирной организации здравоохранения, с начала эпидемии инфицировались ВИЧ 79,3 млн человек, умерло от связанных со СПИДом болезней с начала эпидемии 36,3 млн человек [3]. В 2020 г. общемировое число ВИЧ-инфицированных составило 37,7 млн человек, число новых случаев заражения ВИЧ в мире - 1,5 млн человек, умерли от связанных со СПИДом болезней в течение 2020 года - 680 тысяч человек, 27,5 млн больных ВИЧ-инфекцией получали антиретровирусную терапию.

В Российской Федерации, по данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, на 30.06.2021 года зарегистрировано 1528356 человек больных ВИЧ-инфекцией, в том числе 1122879 россиян, живущих с ВИЧ, и 405477 умерших [4]. Несмотря на принятые на государственном уровне меры по противодействию распространения эпидемии ВИЧ/СПИДа продолжается выявление новых случаев заболевания, в том числе в южном регионе страны [5, 6].

Поскольку в 2020 г. завершилась реализация первой Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации целесообразно проанализировать основные показатели эпидемического процесса в преддверии реализации второй Государственной стратегии до 2030 г.

Цель исследования. Выявить особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на Юге России.

Материалы и методы. При проведении эпидемиологического анализа использованы данные, содержащиеся в федеральных отчетных формах, полученных из 15 территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИДом ЮФО и СКФО (форма № 4 ФСН, оперативные донесения по форме №266у-88, донесения о смерти, изменении места жительства и установлении причины заражения, ответы на запросы Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом (ЮОЦПБ со СПИДом), сведения по отчетной форме Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ»). Проанализирована разработанная сотрудниками ЮОЦПБ со СПИДом 121 анкета о случаях заболевания новой коронавирусной инфекцией у лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Microsoft Office Excel 2010. При расчетах учитывались критерии достоверности.

Результаты и их обсуждение.

Распространенность и пораженность ВИЧ-инфекцией

В соответствии с данными, представленными территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИДом, на 31 декабря 2020 г. среди населения, постоянно проживающего на территории ЮФО и СКФО, было зарегистрировано 123 654 случая ВИЧ-инфекции, умерло по разным причинам 32 879 ВИЧ-позитивных лиц. С начала пандемии ВИЧ на Юге России до настоящего момента из 15 822 детей, состоящих на диспансерном наблюдении по перинатальному контакту, у 995 был подтвержден ВИЧ - позитивный статус. На конец 2020 г. число россиян, живущих с ВИЧ, составило в регионе 68 950 человек. Это соответствует показателю пораженности 261,2 на 100 тыс. населения, что фактически в три раза ниже среднего по России (752,8 на 100 тыс. населения). При этом отмечается территориальная неравномерность и на отдельных территориях показатель пораженности превышает среднеокружной уровень. К таким территориям в ЮФО относятся Волгоградская область (430,4 на 100 тыс. населения), город федерального значения Севастополь (478,6 на 100 тыс. населения) и Республика Крым (620,8 на 100 тыс. населения). В то же время в Республиках Калмыкия и Дагестан, Чеченской Республике этот показатель, напротив, более чем в три раза ниже (79,6; 82,6; 69,5 на 100 тыс. населения, соответственно).

Заболеваемость

На протяжении всего анализируемого периода на территории ЮФО и СКФО эпидемический процесс ВИЧ-инфекции неуклонно развивался, что сопровождалось тенденцией к росту показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией, начиная с 2005 г.

Самый высокий прирост заболеваемости отмечен в 2015 г. по сравнению с предыдущими годами. В последующем, вплоть до 2019 г., темпы прироста показателей постепенно снижались (2016 г. – 7,1%, 2017 г. – 6,0%, 2018 г. – 1,2%, 2019 г. – 3,3%). В 2020 г. было зарегистрировано 6 311 новых случаев ВИЧ-инфекции среди населения ЮФО и СКФО, что значительно ниже, чем в 2019 г. (8 615 человек). Показатели заболеваемости в 2019 г. и 2020 г. были 32,6 и 23,9 в расчете на 100 тыс. населения, соответственно. В 2020 году по сравнению с 2019 годом резко снизился показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией на Юге России (на 26,7%). Это объясняется сокращением обращаемости и охвата тестированием на ВИЧ из-за пандемии COVID-19. Такая тенденция отмечена на всех курируемых территориях. При этом показатель заболеваемости оставался ниже среднероссийского (49,1 на 100 тыс. населения). Кроме того, при одинаковой тенденции развития эпидпроцесса ВИЧ-инфекции на протяжении анализируемого периода лидирующими по заболеваемости были территории ЮФО по сравнению с СКФО, где заболеваемость была выше более чем в 2 раза (рис.1).

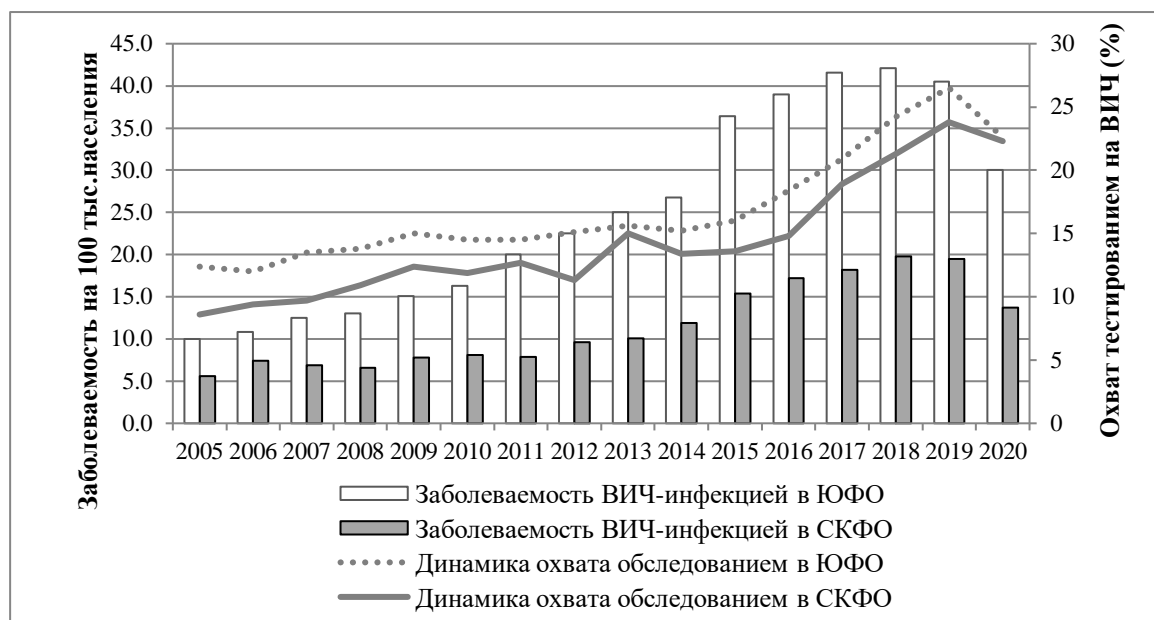


Рисунок 1. Динамика заболеваемости и охвата обследованием на ВИЧ-инфекцию в ЮФО и СКФО

Такие различия можно объяснить многими факторами, в том числе социальными, географическими, демографическими и этнокультурными. Важнейшим географическим фактором является удаленность отдельных регионов от крупных очагов ВИЧ-инфекции. Также в регионе отмечается высокая активность миграционных процессов, сопровождаемая широким развитием туризма. Большое значение при этом имеют этнокультурные традиции и демографические различия, включающие более низкую плотность населения в СКФО по сравнению с ЮФО.

В 2020 г. больные ВИЧ-инфекцией, как и все мировое сообщество, оказались затронуты пандемией COVID-19. По данным территориальных центров по

профилактике и борьбе со СПИДом в ЮФО и СКФО, в 2020 г. заболело новой коронавирусной инфекцией 410 больных ВИЧ-инфекцией (3,4 случая на 1000 человек). Большое число случаев было выявлено в Краснодарском крае (36,1%), Волгоградской области (18,4%), в городе федерального значения Севастополе (12,3%). Соответственно, наибольшее количество случаев COVID-19 среди ЛЖВ было выявлено на территориях с высоким уровнем пораженности ВИЧ-инфекцией.

Тестирование

Доказано, что раннее выявление новых случаев ВИЧ-инфекции зависит от охвата населения тестированием на определение антител к ВИЧ. Охват тестированием ежегодно увеличивался вплоть до 2019 г., когда зафиксирован самый высокий уровень (25,5 образцов на 100 чел.). В 2020 г. этот показатель снизился на 12,5% в связи с известными причинами, связанными с ограничениями при распространении новой коронавирусной инфекции.

Изучение удельного веса представителей ключевых групп населения в отношении риска заражения ВИЧ-инфекцией (ПИН, МСМ, больные ИППП и лица, находящиеся в местах лишения свободы) в структуре тестируемых показало, что на долю этих групп приходилось в среднем 4,9% от общего объема обследуемых, хотя доля положительных результатов в этих группах среди тестируемых на определение антител к ВИЧ составляла 21,8%. Последнее обстоятельство свидетельствует о существенном вкладе указанных групп риска в динамику эпидемического процесса ВИЧ-инфекции.

Кроме того необходимо отметить снижение выявляемости новых случаев ВИЧ на фоне увеличения тестируемых, что также можно объяснить низким количеством обследуемых из основных уязвимых групп риска по заражению ВИЧ-инфекцией (рис. 2).

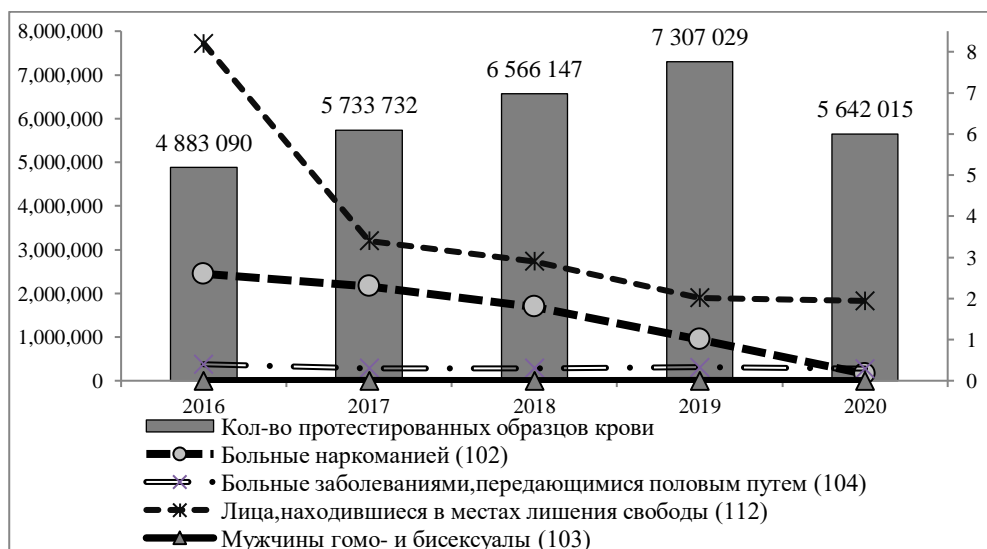


Рисунок 2. Выявляемость новых случаев ВИЧ-инфекции на Юге России за 2016-2020гг.

Анализ возрастной структуры вновь выявленных больных ВИЧ-инфекцией показал, что в эпидемический процесс наиболее активно вовлечены лица трудоспособного возраста в фертильном периоде. Основную группу ВИЧ-инфицированных в настоящее время составляют лица в возрасте 30-49 лет.

Структура основных факторов риска заражения ВИЧ менялась по мере развития эпидемического процесса по ВИЧ-инфекции на юге России. Так, в 2001-2005 гг. преобладающим был парентеральный путь передачи, который достигал 58,8%. При этом гетеросексуальный путь составлял 39,6%, а гомосексуальный – всего 0,6%. Начиная с 2006 г., возрастала роль гетеросексуального пути передачи ВИЧ, который в 2020 году составлял 70,2%, тогда как парентеральный - 26,2%, а гомосексуальный – 2,6%. Таким образом, эпидемический процесс ВИЧ-инфекции на юге России в последние годы характеризуется активным распространением ВИЧ-инфекции с выходом за пределы групп высокого риска заражения ВИЧ и поражением общей популяции населения.

Выводы

1. За анализируемый период на Юге России регистрировался ежегодный рост новых случаев ВИЧ-инфекции с пиковым значением прироста заболеваемости в 2015 г. Только в 2020 г. произошло снижение данного показателя, что, очевидно, связано с пандемией COVID-19.

2. Количество ЛЖВ также продолжало увеличиваться. При этом отмечалась территориальная неравномерность показателя пораженности, который был практически в 3 раза ниже среднероссийского.

3. При увеличении объема скрининговых исследований снизился процент впервые выявленных больных ВИЧ. В структуре обследованных на ВИЧ контингентов преобладают категории лиц с низким риском инфицирования. Основными путями распространения ВИЧ-инфекции, начиная с 2006 года, остаются незащищенные гетеросексуальные контакты и парентеральное введение наркотических веществ. В связи с преобладанием этих путей передачи в распространении ВИЧ-инфекции акцент на расширение категории лиц, подлежащих обязательному тестированию, может увеличить выявляемость новых случаев и повысить роль скрининговых исследований населения.

4. С учетом продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции, которая оказывает влияние на все аспекты эпидемического процесса ВИЧ-инфекции (от снижения уровня охвата населения тестированием, серьезных затруднений в оповещении и обследовании контактных по ВИЧ-инфекции лиц до сохранения приверженности пациентов АРВТ и регулярного диспансерного наблюдения), необходимо осуществление адекватных мер по противодействию распространения ВИЧ-инфекции.

Литература:

1. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Соколова Е.В. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2019 году. //

Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – Т.10. – №3. – С. 17-26.

2. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России на период начала действия Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции //Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99. – №. 5. – С. 15-24.

3. Информационный бюллетень ЮНЭЙДС 2021.

https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_ru.pdf

4. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2020 года». Федеральный научно-методического центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора / Москва, 2021.

5. Рындич А.А., Матузкова А.Н., Суладзе А.Г., Сухова А.Г., Буравлев А.Ю., Твердохлебова Т.И., Колпаков Д.С. ВИЧ-инфекция на Юге России в период с 2016 по 2018 годы. Эпидемиологическая ситуация, состояние диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией: Аналитический обзор / Ростов-на-Дону, 2019.

6. Рындич А.А., Матузкова А.Н., Суладзе А.Г., Сухова А.Г., Твердохлебова Т.И., Буравлев А.Ю. Характеристика эпидемической ситуации и оценка доступности различных видов медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией на Юге России за период 2016-2017 гг. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2018. – № 35 (35). –С. 22-26.

УДК 616.-097+616-082.3+614.4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ НА ЮГЕ РОССИИ

**Рындич А.А.¹, Твердохлебова Т.И.^{1,2}, Матузкова А.Н.¹, Суладзе А.Г.¹,
Бондарева Я.Е.¹**

¹ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Несмотря на достигнутые успехи, ВИЧ-инфекция остается серьезной угрозой для многих стран мира и всего мирового сообщества на глобальном уровне, а борьба с ВИЧ - одной из наиболее актуальных задач, стоящих перед современной наукой. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации также остается напряженной [1]. По состоянию на 30 июня 2021 г. среди граждан Российской Федерации было зарегистрировано 1 528 356 человек [2].

В последние годы на государственном уровне были приняты меры по противодействию распространения эпидемии ВИЧ/СПИДа. Правительством Российской Федерации утверждена Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации (далее - Стратегия) [3, 4]. Целью Стратегии является предупреждение развития эпидемии, связанной с распространением ВИЧ-инфекции на территории Российской Федерации, путем снижения числа новых случаев и снижения смертности от ВИЧ-инфекции.

В качестве важнейшего компонента системы мер по противодействию эпидемии должен стать мониторинг проводимых мероприятий с целью оценки их объема, качества и эффективности. При этом учет регионального фактора является необходимым условием для адекватной оценки постоянно меняющейся ситуации, для ее прогнозирования, а также для создания регионально адаптированного комплекса мероприятий по предупреждению распространения ВИЧ-инфекции. Решение рассматриваемых задач требует анализа информации, содержащейся в федеральных и ведомственных отчетных формах статистического наблюдения и модификации указанных форм в соответствии с изменяющейся ситуацией.

Южный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом (ЮОЦПБ со СПИДом) ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора проводит непрерывный мониторинг организации, доступности и качества диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

Использованы данные, содержащиеся в федеральных отчетных формах статистического наблюдения, полученные из 15 субъектов Юга России:

- годовые отчеты по форме Росстата № 61 «Сведения о ВИЧ-инфекции»;
- годовые отчеты по форме ежемесячного наблюдения «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ».

Обобщение полученных данных проводилось с помощью общепринятых методов статистической обработки с помощью программного обеспечения Microsoft Office.

Результаты и обсуждение

Осуществление полноценной третичной профилактики и проведение эффективного лечения выявленных больных ВИЧ-инфекцией невозможно без непрерывного качественного диспансерного наблюдения, регламентированного соответствующими нормативными документами и стандартами. Стратегией установлено, что к 2020 году показатель охвата диспансерным наблюдением выявленных больных должен составлять не менее 90%. На Юге России данный целевой показатель был выполнен и составил в 2020 году по ЮФО - 92,8%, по СКФО – 90,7% (Рисунок 1).

Как показывают данные многочисленных научных исследований, одним из наиболее эффективных медицинских мероприятий по противодействию распространения ВИЧ-инфекции является широкое внедрение АРТ [5]. Одной из

важнейших задач Стратегии стало увеличение охвата лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, антиретровирусной терапией. В 2020 году в ЮФО охват АРТ составил 72,1% от числа ЛЖВС, в СКФО – 71,6%.

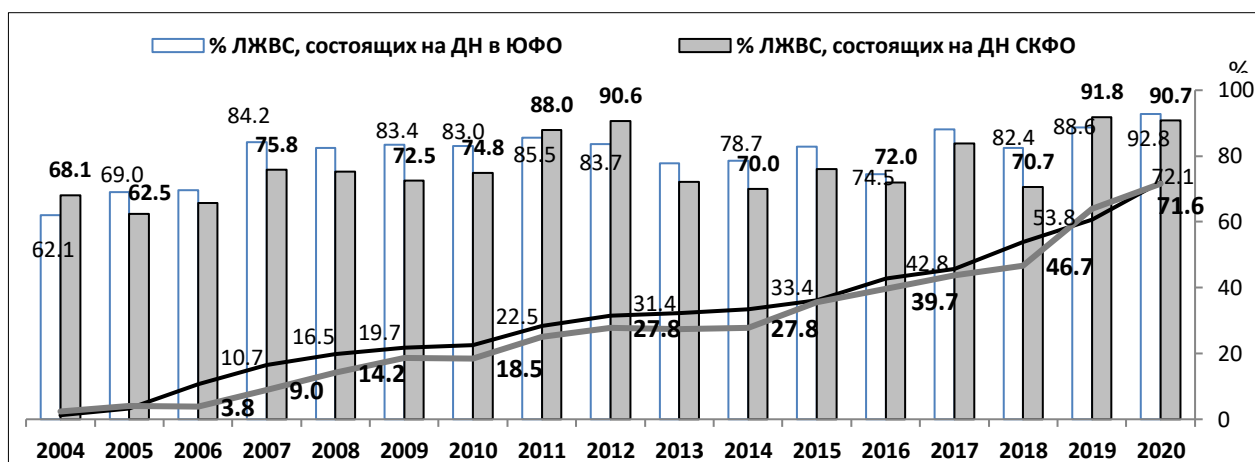


Рисунок 1. Динамика охвата больных ВИЧ-инфекцией диспансерным наблюдением и антиретровирусным лечением в ЮФО и СКФО (показатель рассчитан от числа ЛЖВС).

Согласно целевому АРТ показателю, установленному Стратегией, с учетом внесенных корректив, охват АРТ должен достичь к 2021 году 72,0% от числа лиц, состоящих на диспансерном учете.

Число больных ВИЧ-инфекцией, вовлеченных в программы АРТ, на Юге России ежегодно увеличилось, и к 2020 году составляло 49 632 чел. – 77,8% от общего числа пациентов, состоящих на диспансерном учете. Согласно данным формы мониторинга Роспотребнадзора в 2020 году в ЮФО получили АРТ 40 789 больных (77,6% от общего числа пациентов, состоящих на диспансерном учете), в СКФО – 8 843 чел. (78,9% от общего числа пациентов, состоящих на диспансерном учете) (Рисунок 2).

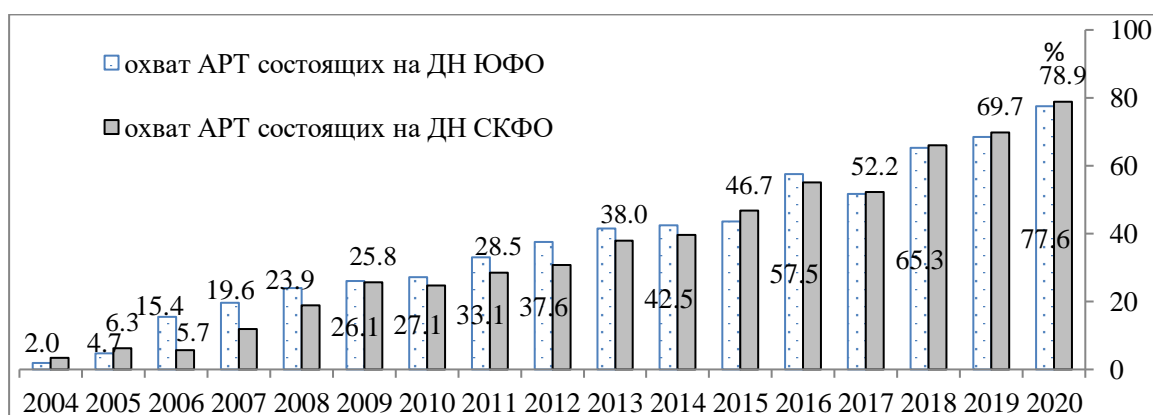


Рисунок 2. Динамика охвата антиретровирусной терапией больных ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном учете в ЮФО и СКФО.

Важнейшим результирующим показателем эффективности АРТ бесспорно является неопределяемый уровень вирусной нагрузки (ниже порога определения) [6]. Процент пациентов, принимающих АРТ в 2020 году и достигших неопределяемого уровня вирусной РНК в крови, составил 81,7% по ЮФО и 82,8% по СКФО.

Стратегией определен мониторинг эффективности профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. В соответствии со Стратегией, с учетом внесенных корректив, целевые показатели обеспечения химиопрофилактикой передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку на 2020 год должны составлять во время беременности - 94%, во время родов – 95,1%, новорожденному – 99,0%, что позволит снизить риск передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку до минимальных значений.

В 2020 году по сравнению с 2016г. в ЮФО количество родов у ВИЧ-позитивных женщин снизилось с 1035 в 2016 году до 873 в 2020г., тогда как в СКФО - незначительно увеличилось со 187 в 2016г. до 204 в 2020г. Соответственно количество случаев рождения детей ВИЧ-инфицированными женщинами в ЮФО снизилось с 1043 чел. в 2016 г. до 884 чел. в 2020 г., а в СКФО не изменилось, составив 184 чел. как в 2016 г., так и в 2020 г.

За весь период эпидемии на 01.01.2021г. на Юге России (ЮФО+СКФО) ВИЧ-инфицированными женщинами рожден 16 071 ребенок.

Благодаря усилению мер по совершенствованию профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР) на Юге России показатели охвата женщин химиопрофилактикой (ХП) в период беременности сохраняются на уровне более 90% [7]. В 2020 году охват ХП передачи ВИЧ от матери ребенку в период беременности составил 92,7% в ЮФО и 91,3% - в СКФО. Вместе с тем, на Юге России к 2020 году не был достигнут целевой показатель Стратегии первого этапа ХП - 94,0%.

Химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ в период родов в 2020 году проведена в ЮФО в 94,6% случаев, а в СКФО – в 96,6%. Таким образом, в СКФО был достигнут целевой показатель Стратегии по охвату ХП в период родов, а в ЮФО он был все же несколько ниже запланированного уровня (95,1%).

Детям, родившимся от ВИЧ-инфицированных матерей, ХП вертикальной передачи ВИЧ в 2020 году проводилась в ЮФО в 99,4% случаев, а в СКФО – в 100,0%, превысив уровень целевого показателя Стратегии (99,0%).

Наиболее эффективной трехэтапной антиретровирусной профилактикой (прием антиретровирусных препаратов во время беременности, в родах и новорожденному) в 2020 году в ЮФО было охвачено 91,8% пар "мать – ребенок", а в СКФО 91,3%.

В соответствии с «Государственной стратегией противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2020г. и на дальнейшую перспективу» на Юге России в 2020 году достигнуты следующие целевые показатели:

- Доля лиц, зараженных ВИЧ, состоящих под ДН, от общего числа лиц, зараженных ВИЧ (92,5% при плановом уровне 90,0%);

- Доля лиц, зараженных ВИЧ, получающих АРТ, от общего числа лиц, зараженных ВИЧ, состоящих под ДН (77,8% при плановом уровне 72,0);

- Проведение химиопрофилактики детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей (99,5% при плановом уровне 99,0%).

Индикаторы, свидетельствующие о необходимости усиления проводимых мероприятий и достижения целевого порога:

- Проведение химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку во время беременности (92,4% при плановом уровне 94%);

- Проведение химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку во время родов (94,9% при плановом уровне 95,1%).

Заключение.

1. На Юге России отмечается высокий охват больных ВИЧ-инфекцией диспансерным наблюдением и антиретровирусным лечением.

2. В 81,9% случаев достигнута вирусологическая эффективность антиретровирусного лечения.

3. В ЮФО и СКФО в течение последних лет наблюдаются определенные успехи в области усиления противодействия эпидемии ВИЧ/СПИДа и реализации системы ППМР. Проведение рекомендованных стандартами профилактических мероприятий и обеспечение антиретровирусными препаратами позволили к 2020 году обеспечить стабильно высокий охват ВИЧ-инфицированных беременных и их новорожденных детей антиретровирусным профилактическим лечением. В 2020 году на Юге России достигнут целевой уровень охвата химиопрофилактикой передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку детям, родившимся от ВИЧ-инфицированных матерей (более 99%). Однако все еще остаются проблемы, препятствующие реализации полного комплекса мероприятий ППМР и лечения детей с ВИЧ-инфекцией. Необходимо усилить проводимые мероприятия для повышения уровня обеспечения химиопрофилактикой женщин в период беременности и родов до запланированных целевых показателей.

Литература:

1. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Соколова Е.В. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2019 г. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – Т. 10. – № 3. – С. 17-26. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.17-26>

2. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2021 года». Федеральный научно-методического центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора / Москва, 2021. <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2021/08/Spravka-VICH-v-Rossii-1-polugodie-2021-g..pdf>

3. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу (утверждена Распоряжением Правительства Российской Федерации от 20 октября 2016 г. № 2203-р). // Правительство Российской Федерации. URL: <http://static.government.ru/media/files/cbS7AH8vWirXO6xv7C2mySn1JeqDIvKA.pdf>

4. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года (утверждена Распоряжением Правительства Российской Федерации от от 21 декабря 2020 г. № 3468-р).

5. Беляков Н. А., Рассохин В. В., Колбин А. С., ДиКлементе Р. Д., Пантелеев А. М., Азовцева О. В. и др. Эпидемиологическая, клиническая и финансовая составляющие результатов многолетней антиретровирусной терапии пациентов с ВИЧ-инфекцией //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2020. – Т. 11. – №. 4. – С. 7-19.

6. Покровская А. В., Ладная Н. Н., Юрин О. Г., Дементьева Л. А., Покровский В. В. Каскадная модель в оценке эффективности организации медицинской помощи ВИЧ-позитивным лицам //Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – №. 1. – С. 15-18.

7. Матузкова А. Н., Суладзе, А. Г., Рындич, А. А., Твердохлебова, Т. И. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции и профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ на Юге России //Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10. – №. 3. – С. 91-107.

УДК 614.7:574.21

МОНИТОРИНГ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ В НИЖНЕМ ТЕЧЕНИИ РЕКИ ДОН

Седова Д.А.^{1,2}, Алешукина И.С.¹

¹ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия,

²ФГБОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Проведение микробиологического мониторинга условно-патогенной микрофлоры (УПМ) поверхностных водоемов имеет важное информационное значение для оценки состояния водной экосистемы [1]. Соответствие качества водоема действующим нормативам санитарно-бактериологической безопасности является критическим фактором для инфекций, имеющих водный путь передачи. Таким образом, мониторинг УПМ является важной частью исследования микробиологического состояния водных объектов, в частности, на территории Ростовской области [2,3].

Материалы и методы. Исследование проводилось в лаборатории санитарной микробиологии водных объектов и микробной экологии человека ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора г. Ростова-на-Дону с октября 2020 по август 2021 года. Объектом исследования являлись культуры УПМ,

выделенные из проб воды р. Дон. Материалом исследования послужили 44 пробы воды открытых водоемов на территории г. Ростова-на-Дону (4 биотопа) и города Азова (3 биотопа).

Пробы речной воды отбирали в местах водозаборов, зон рекреации, селитебных территорий, ниже выпусков городских канализаций. В исследуемых пробах определяли санитарно-показательные (Обобщенные колиформные бактерии (ОКБ), *E. coli*, энтерококки) и потенциально патогенные (*P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter freundii*). Отбор проб поверхностных водоемов осуществлялся согласно требованиям ГОСТ 31942-2012 «Вода. Отбор проб для микробиологического анализа». Отбор производился специалистом после прохождения инструктажа по технике выполнения отбора. Так как проводился как количественный, так и качественный анализ, то объем пробы составлял 1000 мл. Доставку проб воды осуществляли в контейнерах-холодильниках при температуре от 4 до 10 °С. Если пробы нельзя было охладить, их анализ проводили в течение 2 часов после забора.

Количественный и качественный анализ проводили с использованием титрационного метода. Выбрана схема посева в двух параллельных рядах для воды открытых водоемов в объемах 100, 10, 1, 0,1, 0,01, 0,001, 0,0001 мл. Посев исследуемой воды производили в жидкую среду накопления, разработанную сотрудниками лаборатории (Журавлев и др., 1996). Из посевов в среду накопления, где отмечалось помутнение и образование газа или только помутнение, производили посев петлей на сектора на элективные и дифференциально-диагностические плотные среды: Эндо, Клебсиелла-5-АСК 20, Псевдомонас-АПС-20, Желчно-эскулиновый агар с азидом натрия, ХайХром универсальная среда для дифференциации. Колонии, подозрительные в отношении исследуемых энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий, идентифицировались с применением систем индикаторных бумажных (СИБ) для межродовой и видовой дифференциации энтеробактерий (АО НПО «Микроген», Россия) и НЕФЕРМ тест 24 (Erba Lachema, Чехия). Дальнейшая идентификация проводилась при помощи масс-спектрометрического метода MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, Германия). Чувствительность *P. aeruginosa* к антимикробным препаратам (АМП) определялась диско-диффузионным методом на плотной среде Гивенталья-Ведьминой (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия) согласно МУК 4.2.1890 – 04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» к тем АМП, которые рекомендованы настоящим руководством и имеют контрольные значения зон подавления роста. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью стандартных средств программы Microsoft Office Excel.

Результаты и обсуждение. В лаборатории санитарной микробиологии водных объектов и микробной экологии человека ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора г. Ростова-на-Дону ежемесячно осуществляется мониторинг санитарно-показательных, условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в воде реки Дон на территории г. Ростова-на-Дону и г. Азова.

Проведенные исследования в г. Ростов-на-Дону за период с октября 2020 по август 2021 года показали широкое распространение условно-патогенных микроорганизмов, имеющих этиологическую значимость в возникновении заболеваний с водным путём передачи. Количественная динамика показателя ОКБ за исследуемый период представлена на рисунке.

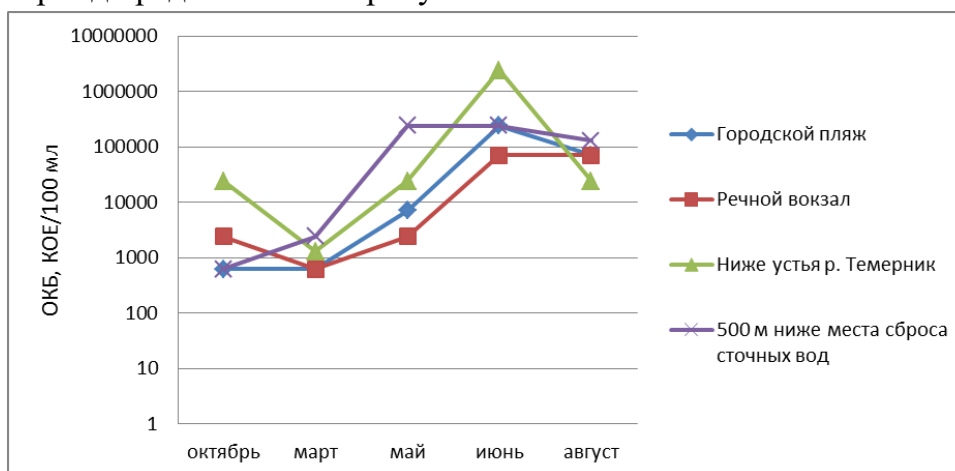


Рисунок. Динамика индексов ОКБ с октября 2020 по август 2021 года в г. Ростове-на-Дону

Наиболее высокие значения изучаемых показателей (ОКБ, *E. coli*, энтерококки) наблюдались в летний период. Наиболее загрязненными биотопами по всем трем показателям определены: ростовский городской пляж и точка ниже устья реки Темерник (по ОКБ - 100 %; *E. coli* - 60-80 %; энтерококки - 80 % нестандартных проб). Наиболее высокое значение ОКБ выявлено ниже устья реки Темерник в июне - $2,4 \times 10^6$ КОЕ/100 мл. Азовский водозабор и азовский городской пляж имели наименьший процент нестандартных проб по ОКБ - 25-50 %; *E. coli* - 0-25 %; энтерококки - 0-12,5 %.

Среди бактерий, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae*, выделяли такие УПМ как энтеробактеры (*E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. asburie*), *C. freundii*, *K. pneumoniae*. Также выделялись представители неферментирующих грамотрицательных палочек р. *Pseudomonas* (*P. aeruginosa*, *P. putida*, *P. otitidis*, *P. mendocina*, *P. oleovorans*), *Acinetobacter pitii*. Наиболее важное значение с медицинской точки зрения имеют синегнойные палочки, которые могут являться причиной заболеваний, вызванных мультирезистентными УПМ. Поэтому в рамках исследования проведен анализ чувствительности этих микроорганизмов, выделенных из проб воды, к действию антибактериальных препаратов (АБП).

Анализ антибиотикочувствительности 25 штаммов синегнойной палочки, выделенных из воды р. Дон, показал, что 100 % чувствительность наблюдалась к ципрофлоксацину, левофлоксацину, амикацину и гентамицину. К карбапенемам (имипенем, меропенем) и цефоперазон-сульбактаму также выявлена высокая степень чувствительности - 76 - 88 % штаммов. Цефепим и цефоперазон оказались наименее активными в отношении синегнойной палочки. К цефепиму 32 % штаммов обладали

промежуточной резистентностью, а 56 % - резистентны. К цефоперазону только 8 % штаммов проявили резистентность, а 44 % имели промежуточную чувствительность.

Заключение. Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что санитарно-бактериологическое состояние р. Дон на территории г. Ростова-на-Дону и г. Азова в весенне-летний период не соответствовало нормативам СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» по содержанию ОКБ, *E. coli* и энтерококков. Процент проб, не соответствующих требованиям по показателю ОКБ, составил от 25 до 100 % (минимальный процент в азовском водозаборе и максимальный – на ростовском городском пляже и ниже устья р. Темерник). Синегнойные палочки обнаруживались во всех биотопах. Анализ чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к АМП показал абсолютную чувствительность к фторхинолонам и аминогликозидам, высокую - к карбапенемам. К цефалоспорином большая часть штаммов проявила резистентность.

Литература:

1. Журавлев П.В., Алешня В.В., Панасовец О.П. и др. Значение глюкозоположительных колиформных бактерий и потенциально патогенных бактерий как показателей эпидемиологической безопасности водопроводной воды // Гигиена и санитария – 2013. Вып. 1. – С. 56-58.

2. Алешня В.В., Журавлев П.В., Седова Д.А. и др. Балльная оценка потенциального риска возникновения ОКИ, передаваемых водным путем // Материалы междунар. форума по экол. чел. и окр. среды.: Тез. докл. – 2016. – Т. 1. – С. 41 – 44.

3. Тыквинская В.Т., Этезова Д.А., Капаев В. А., Калюжин А. С. Гигиеническая оценка питьевого водоснабжения г. Каменск-Шахтинский // Материалы 2-й научно-практ. конф. ЮФО «Актуал. вопр. гиг. на совр. этапе»: Тез. докл. – 2019. – С. 75-79.

УДК 619:616.99:639.2.09

МОНИТОРИНГ ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ РЫБ НА ТЕРРИТОРИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Тазаян А.Н.¹, Тамбиев Т.С.¹, Дементьева А.В.²

¹ФГБОУ ВО «Донской государственный аграрный университет»,
г. Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБУ «Ростовский референтный центр Россельхознадзора»,
г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Рыбная промышленность это одна из передовых областей современного агропромышленного комплекса Российской Федерации. Большая часть рыбы добывается выловом в океанах и морях, однако огромное значение в настоящее время имеют разведение и выращивание рыб в пресных водоемах [1]. На сегодняшний день рыбоводство – одна из перспективных отраслей сельскохозяйственного производства, базирующаяся на выращивании в естественных и искусственных водоемах различной товарной рыбы: карпа, белого и пестрого толстолобиков, белого амура и других. Особенно ярко рыбоводство развито на юге страны, чему способствуют громадные водные площади и благоприятный климат [2, 3].

Что касается Ростовской области, то на ее территории расположены такие крупные естественные рыбопромысловые водоемы как Таганрогский залив; Цимлянское, Веселовское и Пролетарское водохранилища; реки Дон, Маныч, Северский Донец, Сал, Миус. Данные водоемы также выступают в качестве источников водопользования для рыбоводных хозяйств. Кроме того, в Ростовской области имеется свыше 180 рыбоводных хозяйств, из них 28 системных рыбоводных и рыбопроизводных хозяйств, а также 156 малых рыбохозяйственных водоемов (прудов) и других объектов аквакультуры. 23 крупных рыбоводных хозяйства занимаются выращиванием и реализацией товарной рыбы и рыбопосадочного материала. Основными видами рыб в товарном рыбоводстве являются карповые (карп, толстолобик, белый амур). Кроме того, в них выращиваются в незначительном количестве осетровые (веслонос, бестер, стерлядь, русско-ленский осетр) и сомовые виды рыб. 5 рыбопроизводных предприятий занимаются воспроизводством, разведением и выпуском молоди шемаи, осетра, рыбца, леща в естественные рыбопромысловые водоемы, реку Дон, а также Веселовское и Цимлянское водохранилища. Также выпуском молоди карпа, толстолобика и белого амура, занимается часть товарных рыбоводных хозяйств. 156 малых рыбохозяйственных водоемов представлены прудами балочного, каскадного типа, садковыми фермами, рыбоводными участками под товарное рыбоводство и другими объектами аквакультуры [4, 5].

Однако наращивание мощностей и объема производства товарной рыбы и рыбопосадочного материала неизменно сопровождается ухудшением эпизоотологического статуса и состояния здоровья объектов аквакультуры, особенно, при отсутствии должного ветеринарно-санитарного и санитарно-паразитологического контроля [3, 4].

В рыбоводных хозяйствах Южного Федерального округа, в том числе и Ростовской области, нередко регистрируются вспышки паразитарных заболеваний, которые являются существенным фактором, снижающим продуктивность прудов рыбоводных хозяйств [6]. Они наносят значительный экономический ущерб отрасли рыбоводства, исчисляющийся потерей около 20–30% товарной рыбы. Помимо этого, расходуются большие средства на мероприятия по профилактике и ликвидации болезней [7]. Болезни рыб в рыбоводных хозяйствах различного типа не только

снижают эффективность аквакультуры в Ростовской области, но и ухудшают эпизоотологический и эпидемиологический статус Азовского бассейна в целом, поскольку возбудители вносятся в естественные водоемы с водой, рыбой и рыбацкими птицами, поддерживая природные очаги заболеваний [8].

Материалы и методы. Работа выполнялась в 2016–2021 гг. в ФГБУ «Ростовский референтный центр Россельхознадзора» и на кафедре паразитологии, ветсанэкспертизы и эпизоотологии» ФГБОУ ВО Донского ГАУ. Основным объектом исследования являлись промысловые виды рыб из естественных водоемов и прудовых хозяйств Ростовской области. Отлов и ихтиологическое изучение рыб проводился по общепринятым методикам. Для изучения видового состава гельминтофауны служили различные виды рыб, выловленные из естественных водоемов (р. Дон, р. Сал, Миусский лиман, Таганрогский залив, Нижнедонской магистральный канал, Цимлянское водохранилище) и прудов рыбководных хозяйств Ростовской области. Паразитологические исследования проводились методом полного гельминтологического вскрытия рыб по К.И. Скрябину (1928), модифицированным применительно к рыбам В.А. Догелем и Э.М. Ляйманом (1932) и дополненным Е.И. Быховской-Павловской (1985), а также методом неполного гельминтологического вскрытия. Исследованию подвергались рыбы различных возрастных групп (от годовиков до производителей) следующих видов: лещ, судак, окунь, карп, сазан, толстолобик, белый амур, карась, пиленгас, тарань, бычок и др. Всего на наличие гельминтозов паразитологическому исследованию был подвергнут 701 экземпляр рыбы.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных паразитологических исследований у 142 из 701 экземпляров рыб были обнаружены возбудители инвазионных заболеваний. Таким образом экстенсивность инвазии составила 20,3%. Установлено, что нозологический профиль паразитарных болезней рыб в Ростовской области за последние 5 лет насчитывает 14 нозологических единиц.

Чаще всего регистрировалась смешанная инвазия. За время исследований она была выявлена у 60 экземпляров рыб, что составило 42,3% от всех заразных болезней паразитарной этиологии. На втором месте по распространению идет дактилогироз – 17,6% (25 экземпляров). Третье место занимает диплостомоз – 12% (17 экземпляров). Затем по распространению идут филометроидоз и эустронгилидоз – 7% (по 10 экземпляров). Реже выявляли возбудителей постодиплостомоза – 3,6% (5 экземпляров), диграммоза – 2,8% (4 экземпляра), дилепидоза – 2,1% (3 экземпляра), ботриоцефалеза и синергазилеза – 1,4% (по 2 экземпляра). В единичных случаях регистрировали дифиллоботриоз, ихтиофтириоз, миксоблез и неохиноринхоз – по 9,7%. Пораженная рыба поступала в основном из водоемов Багаевского, Волгодонского, Дубовского, Егорлыкского, Мартыновского, Неклиновского, Пролетарского, Сальского, Усть-Донецкого, Целинского и Цимлянского районов, а также городов Волгодонск и Ростов-на-Дону.

Таблица. Нозологический профиль болезней рыб паразитарной этиологии в Ростовской области за период с 2016 по 2021 гг.

№ п/п	Нозологическая единица	Количество инвазированной рыбы	
		экз.	%
1	Ботриоцефалез	2	1,4
2	Дактилогироз	25	17,6
3	Диграммоз	4	2,8
4	Дилепидоз	3	2,1
5	Диплостомоз	17	12,0
6	Дифиллоботриоз	1	0,7
7	Ихтиофтириоз	1	0,7
8	Миксоболез	1	0,7
9	Неохиноринхоз	1	0,7
10	Постодиплостомоз	5	3,6
11	Синергазилез	2	1,4
12	Смешанная инвазия	60	42,3
13	Филометроидоз	10	7,0
14	Эустронгилидоз	10	7,0
Всего		142	100

Заключение. Таким образом, в Ростовской области экстенсивность инвазии рыбы, обитающей в естественных водоемах и рыбоводных хозяйствах Ростовской области, составляет порядка 20%. Из паразитарных болезней наиболее часто регистрируются микстинвазия, дактилогироз, диплостомоз, филометроидоз и эустронгилидоз.

Литература:

1. Микулич, Е.Л. Видовое разнообразие гельминтов у некоторых видов морских рыб / Е.Л. Микулич // Ученые записки учреждения образования Витебская ордена Знак почета государственная академия ветеринарной медицины. – 2013. – Т. 49. – № 2-1. – С. 110-115.
2. Лысенко, А.А. Паразитарные болезни прудовых рыб: способы лечения и профилактики / А.А. Лысенко, В.А. Христин // Ветеринария Кубани. – 2006. – № 2. – С. 23-24.
3. Лысенко, А.А. Формирование паразитарной системы у рыб в прудовых хозяйствах и естественных водоемах и меры борьбы с паразитами в условиях Краснодарского края: автореф. дис. ...докт. вет. наук / А. А. Лысенко. – Иваново, 2006. – 65 с.
4. Петришко, В.Ю. Динамика инвазированности промысловых рыб в водоемах Ростовской области в 2012–2016 годах / В.Ю. Петришко, Г.Д. Фирсова, А.А. Миронова // Ветеринарная патология. – 2018. – № 2 (64). – С. 11-16.
5. Петришко, В.Ю. Инвазионные заболевания промысловых рыб, регистрируемые в акватории Ростовской области / В.Ю. Петришко, Г.Д. Фирсова // Вестник аграрной науки. – 2017. – № 6 (69). – С. 70-76.

6. Тазаян, А.Н. Нозологический профиль паразитарных болезней рыб в Ростовской области / А.Н. Тазаян, А.Р. Балаева // Международный научно-исследовательский журнал. – 2019. – № 12-2(90). – С. 221-223.

8. Инвазированность рыб паразитарными болезнями на территории Волгоградской области / Е.А. Швецова, А.Н. Тазаян, Т.С. Тамбиев, М.С. Кривко // Вестник Донского государственного аграрного университета. – 2021. – № 1-1(39). – С. 5-10.

9. Низова, Г.А. Гельминты промысловых рыб Азовского бассейна, их эпизоотологическое и эпидемиологическое значение / Г.А. Низова, Н.И. Сыроватка // Основные проблемы рыбного хозяйства и охраны рыбохозяйственных водоемов Азово-Черноморского бассейна. Сборник научных трудов. – Ростов-на-Дону. – 2000. – С. 176-183.

УДК 06.05-1:616-03621

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ФБУН «РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МИКРОБИОЛОГИИ И ПАРАЗИТОЛОГИИ» РОСПОТРЕБНАДЗОРА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

**Твердохлебова Т.И., Алешукина А.В., Корниенко И.В., Суладзе А.Г., Рындич
А.А., Думбадзе О.С., Агафонова В.В., Алексанина Н.В., Колпаков Д.С.,
Матузкова А.Н., Маркова К.Г., Иванова С.Н., Полищук И.С., Алешукина И.С.**

*ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и
паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия*

В Ростовской области первый случай выявления COVID-19 был зарегистрирован 25 марта 2020 года у женщины, прибывшей из стран дальнего зарубежья незадолго до проявления симптомов заболевания. С этого дня регистрировался единичный прирост случаев заболевания до 6 апреля 2020 года. Затем начали выявляться десятки случаев заболевания. По данным Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, число подтверждённых инфицированных коронавирусом в Ростовской области на 30 августа 2021 года достигло 123 930. Показатель заболеваемости составил 2903,0 на 100 тыс. населения. Коэффициент распространения инфекции – 1.0. За весь период в области выздоровели уже 107106 человека.

В соответствии с поручением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по проведению мониторинга и анализа эпидситуации по заболеваемости COVID-19 с оценкой проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий, прогнозированию

развития эпидситуации в регионе (Письмо от Роспотребнадзора №02/11343-2020-26 от 05.06.2020) и приказом Роспотребнадзора от 01.12.2017 №1116 «О совершенствовании системы мониторинга, лабораторной диагностики инфекционных и паразитарных болезней и индикации ПБА в Российской Федерации» на базе ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора в период пандемии COVID-19 проводилась следующая работа

Еженедельно направлялась руководителю Роспотребнадзора «Информация о результатах мониторинга, анализа эпидемиологической ситуации по новой коронавирусной инфекции с оценкой эффективности проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий в Ростовской области и о проведении научно-исследовательской работы по COVID-19 в ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии». Информация представлялась по разделам:

1. Мониторинг и анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости COVID-19 с оценкой эффективности проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий на территории Ростовской области.

Осуществляли мониторинг еженедельной динамики заболеваемости COVID-19. Анализировали: динамику регистрации новых случаев заражения, смертей, выздоровлений, выявленные случаи заражения новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в Ростовской области по месяцам и за определенные периоды; проводили еженедельный анализ заболеваемости с июня 2020г. по настоящее время на территории Ростовской области; сравнение еженедельного количества заболевших COVID-19 на территории Ростовской области, анализ заболеваемости по возрастными группам и группам повышенного риска при COVID-19, анализ летальности от COVID-19 на территории Ростовской области и т.д.

2. Научно-исследовательская работа.

Подразделения института представляли подготовленные лекции, аналитические обзоры по материалам, публикуемым в СМИ, и фрагменты исследовательских работ, проведенных на базе Южного Окружного Центра по профилактике и борьбе со СПИДом и Научно-методического центра по мониторингу возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний 2-4 групп патогенности в Ростовской области (лаборатория вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследований).

Одной из задач, поставленных исследователями института, при выполнении научно-исследовательской работы по изучению эпидемиологических аспектов новой коронавирусной инфекции в Ростовской области было **создание математической модели**, позволяющей осуществлять прогнозирование развития эпидемического процесса распространения инфекции на примере области. На базе модели SEIR [1] продолжается обработка данных и анализ материалов по случаям гибели людей при пандемии COVID-19 в регионе с целью прогнозирования развития эпидемиологической ситуации в районах области. Была произведена оптимизация прогноза распространения COVID-19 в Ростовской области с 1.07.2020г. по 1.09.2020 с корректировкой в августе 2020г. Далее представлен математический прогноз

пандемии COVID-19 до 1.12.2020г. с корректировкой в ноябре 2020г до 1.02.2021г. Сейчас предложена модель прогнозирования течения пандемии в регионе с 01.01. 2021 по 01.11. 2021. В соответствии с расчетами пик «третьей волны» пандемии приходится на август 2021года, спад показателей прогнозирован на сентябрь-октябрь 2021 года.

С 19 мая 2020 г. на базе клинико-диагностической лаборатории ЮОЦПБ со СПИДом было обследовано с помощью ПЦР 45406 чел. контактных, здоровых лиц, стационарных, прибывших в область и др. проводилось лабораторное обследование лиц, относящихся преимущественно к приоритету 2-го уровня (работники медицинских организаций, имеющие риск инфицирования при профессиональной деятельности; лица старше 65 лет, обратившиеся за медицинской помощью с респираторными симптомами; работники организаций социального обслуживания населения; учреждений условно-исполнительной системы). Среди обследованных наибольшую долю составляли здоровые лица и лица без явных признаков вирусной инфекции-47%. Медицинские работники составляли 19%; больные, проходившие лечение в условиях стационара-15%; лица, имевшие контакт с больными COVID-19-10% и прочие (9%). Наиболее высокий процент положительных результатов зарегистрирован среди стационарных больных-28%. Среди медицинских работников положительный результат на COVID-19 колебался от 2.6% (май-сентябрь) до 11.2% (октябрь-декабрь) У контактных лиц позитивный ответ регистрировался в 18% случаев.

Согласно приказу Роспотребнадзора №56 от 19.02.2021 г. в целях совершенствования молекулярно-генетического мониторинга штаммов возбудителя новой коронавирусной инфекции, циркулирующих в Ростовской области, Республике Крым и г. Севастополь, в ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора осуществляется **фрагментное секвенирование материала от больных с положительным результатом в ПЦР на COVID-19.** За период с февраля по август 2021 года специалистами института методом фрагментного секвенирования было исследовано 443 пробы: 227 из Ростовской области и 216 из Республики Крым и города Севастополя.

Из числа исследованных проб в 128 (30,3%) выявлены изоляты SARS-CoV-2 с мутациями, из которых 20% составлял британский геновариант (альфа В.1.1.7) и 80% - индийский (дельта В 1.617.2).

В Ростовской области выявлен в 25% случаев геновариант альфа, в 75%— дельта (всего 68 изолятов с мутациями возбудителя COVID-19). Изоляты возбудителя COVID-19 с мутациями были обнаружены в 15 районах Ростовской области, при этом в восточных районах области они выявлялись реже. В Республике Крым определено 60 проб с мутациями, из них 15% — альфа и 85% — дельта. Такие же геноварианты (дельта В 1.617.2) были выявлены в мае в биопробах от 10 студентов, прибывших в Крым из Индии. Как видно из приведенных данных, на обследуемых территориях геновариант дельта существенно преобладал среди изолятов SARS-CoV-2 с мутациями (75-85% проб).

Интерес представляет и тот факт, что с конца июня 2021 года изоляты с мутацией SARS-CoV-2 B.1.617.2 дельта стали выявляться в абсолютно преобладающем количестве проб - 95%, в отличие от вариантов штаммов с «британской» мутацией. Было обнаружено, что SARS-CoV-2 с мутациями часто выделялись от лиц от 30 до 59 лет (80%). Гендерных различий в анализируемых группах не обнаружено. Выявлено 786 человек, контактировавших с больными, у которых обнаружены изоляты SARS-CoV-2 с мутациями. Положительный ПЦР-тест на COVID-19 был выявлен у 12% контактных лиц.

На основании данных о циркуляции возбудителя в различных группах населения Роспотребнадзором в соответствии МР 3.1.0170-20 «Эпидемиология и профилактика COVID-19» [2] были разработаны мероприятия по предотвращению распространения COVID-19 среди населения, в зависимости от контингентов граждан, которые включали, в частности, повышение охвата тестированием на COVID-19, соблюдение социального дистанцирования, масочный режим, ограничение работы предприятий общественного питания и др.

С ноября 2020г. в ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора начались исследования по определению методом ИФА специфических антивирусных антител, относящихся к классам M и G. Проводится **работа по изучению популяционного иммунитета** в коллективе института по изучению формирования специфического иммунного ответа после перенесенной новой коронавирусной инфекции и после вакцинации. Обследовано 110 сотрудников. По возрасту сотрудники распределились следующим образом: 18-29 лет – 26 чел.; 30-49 лет – 49 чел.; 50-64 – 24 чел.; 65 и старше – 11 чел. Из общего количества протестированных на 1.05.21 37 проб дали положительный результат на COVID-19 (33,6%): 7 чел. в возрастной группе 18-29 лет, 14 чел. в группе 30-49 лет, 16 чел. в группе старше 50 лет. По результатам эпидемиологического расследования все случаи заражения сотрудников приходились на семейные очаги, либо заражение происходило во время пребывания в отпуске. Опрос показал, что 3 случая протекали в тяжелой форме с госпитализацией заболевших в ковидные госпитали, 8 человек зарегистрированы с течением коронавирусной инфекции средней тяжести (находились на лечении в амбулаторных условиях). Остальные заболевшие перенесли инфекцию в легкой и бессимптомной степени выраженности клинических проявлений. У всех перенесших COVID-19 сформировался постинфекционный иммунитет с титрами IgG ≥ 6 мг/мл (время наблюдения 8 мес.). По группам произошло следующее распределение количеств IgG: в возрастной группе до 30 лет средний титр составил 12,1 мг/мл; от 30 до 50 лет – 8,7 мг/мл; старше 50 лет - 11,9 мг/мл. С декабря 2020г. в подразделениях института началась вакцинация сотрудников против новой коронавирусной инфекции вакцинами: «ЭпиВакКорона», «ГамКовидВак» (СпутникV). К апрелю 2021 года был вакцинирован 21 сотрудник (20%) с титрами IgG $\geq 13,1$ мг/мл (время наблюдения 2 мес.). Распределение по возрастным группам выглядело так: средний титр IgG в группе привитых до 30 лет составил 12,4 мг/мл; в возрастной группе 30-50 лет- 15,9 мг/мл; в возрастной группе

старше 50 лет -11,5 мг/мл. В целом, предварительно можно отметить, что среди сотрудников ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора сформировался популяционный иммунитет к возбудителю SARS-CoV-2, т.к. суммарно количество переболевших и привакцинированных против новой коронавирусной инфекции составило 60,9% со средним титром ковидных антител 11,2мг/мл. Наиболее активными по созданию иммунной прослойки в коллективе были сотрудники старше 50 лет (30,9% от всех составляющих иммунитет в популяции) (представлены результаты на 1.05.21.). К 1.09.2021 число сотрудников института, которые перенесли заболевание, и вакцинированы от COVID-19 составило 91,6%.

В соответствии с Поручением руководителя Роспотребнадзора от 11.08.2020 «О мероприятиях Роспотребнадзора, направленных на недопущение распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 на территории Российской Федерации» об организации проведения мониторинговых исследований в рамках наблюдения за эпидемическим процессом новой коронавирусной инфекции COVID-19 с привлечением региональных научно-методических центров, функционирующих на базе научно-исследовательских организаций в соответствии с приказом Роспотребнадзора от 01.12.2017 №1116, совместно с ФКУЗ Ростовский противочумный институт Роспотребнадзора было проведено **изучение этиологии внебольничных пневмоний (ВП)**. Всего было обследовано 277 больных ВП, среди которых РНК SARS-CoV-2 выделена у 182 (65,7 %) чел., ДНК *H.influenzae* – у 9 (3,2%) чел., РНК *human parainfluenzae* 3-го типа – у 10 (3,6%) чел., ДНК *S. pneumoniae* – у 5 (1,8%) чел., РНК *human Rhinovirus* – у 5 (1,8%) чел., ДНК *Mycoplasma pneumoniae* – у 1 (0,36%) чел., *Influenza virus* (А,В) – у 1 (0,36%). Исследовано 94 образца мокроты людей с ВП, у которых не был выявлен возбудитель новой коронавирусной инфекции при исследовании в ПЦР из носо- и ротоглотки. В мокроте больных ВП чаще всего выявлялись *Streptococcus spp.* – 38% и дрожжеподобные грибы рода *Candida* – 20%. Патогенные *Staphylococcus spp.* были обнаружены в 12%. *Haemophilus influenzae* обнаружены в 2,57% случаев. *Corynebacterium spp.* выявлены в 2,5%. Антибиотикорезистентные культуры были обнаружены по отношению к фторхинолонам 2-го поколения у 50% культур; к аминогликозидам 2го поколения - 48%; к азолидам - 47%; к макролидам - 47% ; к полусинтетическим пенициллинам 2-го поколения с ингибитором бета-лактамаз расширенного действия - 43%; к цефалоспорином 3-го поколения с ингибитором бета-лактамаз расширенного действия - 31%; к препаратам нитрофуранового ряда- 30%; к карбапенемам - 24%. Не было выявлено связи между наличием антибиотикорезистентности бактерий и присутствием в ассоциациях вирусов – потенциальных возбудителей ВП. Среди амбулаторных больных ВП без COVID-19 ассоциации вирусов и бактерий были обнаружены у 1 больного (риновирусы были ассоциированы с *S.epidermidis*), преобладали *Streptococcus spp.* и *Candida spp.* (по 2 случая). В моновариантах встречались *S.pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca* (по 1 случаю). Все культуры были антибиотикорезистентны по отношению к: фторхинолонам 2-го поколения - 100%

культур; аминогликозидам 2-го поколения - 100%; азолидам - 100%; макролидам - 84%; полусинтетическим пенициллинам 2-го поколения с ингибитором бета-лактамаз расширенного действия - 42%; цефалоспорином 3-го поколения с ингибитором бета-лактамаз расширенного действия - 42%; препаратам нитрофуранового ряда - 42%; карбапенемам - 42%.

Было проведено **определение социально-экономического бремени, наносимого COVID-19**. В рамках проведения анализа экономического бремени болезни были учтены прямые медицинские затраты и недопроизведенный ВВП (от дней нетрудоспособности).

При расчете прямых медицинских затрат учитывались:

- Оплата законченного случая лечения заболевания в амбулаторных и стационарных условиях;
- Стоимость лабораторного обследования (тестирование на коронавирусную инфекцию).

В результате исследования было выяснено, что помимо непосредственного воздействия на здоровье уязвимых групп населения, эпидемия неизбежно будет иметь долгосрочные социально-экономические последствия как для людей, так и для сообществ, в которых они живут [3]. Кроме прямых медицинских расходов на социально-экономическую составляющую влияют также прямые немедицинские (строительство инфекционных центров, перепрофилирование стационаров и др.) и косвенные затраты (снижение страховых взносов для малого и среднего бизнеса, повышение пособий по безработице до уровня МРОТ и др.).

При проведении анализа экономического бремени COVID-19 были учтены прямые медицинские затраты и недопроизведенный валовый внутренний продукт (ВВП), которые на 20.08.2020г. составили 2 145 259 228 руб. Из бюджета Ростовской области дополнительно на указанную дату было выделено 9,4 млрд. руб.

Сотрудниками ФБУН «Ростовский НИИ микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора и Южного научного центра Российской академии наук (ЮНЦ РАН) была проведена совместная работа по **оценке эффективности деконтаминационных растворов в отношении уничтожения возбудителя коронавирусной инфекции SARS-CoV-2**.

Подобранные теоретические и экспериментальные материалы были представлены на портал препринтов (11). В настоящее время опубликованы в журналах 10 статей по новой коронавирусной инфекции в журналах «Инфекционные болезни», «Медицинский вестник Юга России», «Проблемы ООИ», «ЗНИСО», «Главный врач Юга России».

С 25.05.2020г. запланирована и выполняется НИР «Эпидемиологические аспекты новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Ростовской области». Соискатель - зав. вирусологической лабораторией ФБУЗ «ЦГ иЭ» в Ростовской области А.Р.Литовко.

В сборнике материалов конференции «Ермольевские чтения» более подробно освещены некоторые разделы научной работы сотрудниками ФБУН РостовНИИ

микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, посвященные исследованиям новой коронавирусной инфекции.

Литература:

1. COVID-19 Scenarios. [Электронный ресурс]. URL:<https://covid19-scenarios.org/>. Дата обращения 4.08.2021
2. МР 3.1.0170-20 "Эпидемиология и профилактика COVID-19"
3. Думбадзе О.С., Твердохлебова Т.И. Социально-экономическая значимость кишечных гельминтозов в Российской Федерации //Медицинская паразитология и паразитарные болезни .- 2018. - №1 .- С.3-7.

УДК 615.371:612.017.12:579.834.115

НОВАЯ ПОЛИВАЛЕНТНАЯ ВАКЦИНА ПРОТИВ ЛЕПТОСПИРОЗА ЧЕЛОВЕКА

Троценко А.А., Коврижко М.В., Решетов А.А., Ванжа В.С., Твердохлебова Т.И.

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Лептоспироз относится к числу природно-очаговых инфекций, вызываемых лептоспирами, насчитывающими около 250 сероваров. [1]. При этом происходит постоянная смена возбудителей в разных регионах мира, в том числе в Российской Федерации. В связи с этим качество вакцины и ее противозидемические показатели во многом определяются соответствием состава входящих в нее штаммов, циркулирующих в природе. В настоящее время в России и в мире увеличивается количество заболеваний лептоспирозом, вызываемым *L. interrogans* серогруппы *Canicola*, что требует введения в состав выпускаемой в России лептоспирозной вакцины для людей штамма *L. interrogans* серогруппы *Canicola*. Особую опасность для людей представляют домашние собаки, которые являются резервуаром каникулезного лептоспироза. [2].

На базе ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора производится серийный выпуск поливалентной вакцины против лептоспироза человека. Вакцина содержит в качестве антигенов штаммы 4-х серогрупп: *Leptospira Icterohaemorrhagiae Copenhageni* НИИЭМ 466, *Leptospira Grippotyphosa grippotyphosa* НИИЭМ 30/469, *Leptospira Pomona mozdok* НИИЭМ 48В/470 и *Leptospira Sejroe sejroe* НИИЭМ 751/471. Применение в системе противозидемических мероприятий отечественной лептоспирозной вакцины обеспечило значительное снижение уровня заболеваемости людей лептоспирозом [3]. Аналогичные результаты демонстрирует зарубежный опыт внедрения вакцин против лептоспироза [4, 5]. На сегодняшний день цельноклеточные

инактивированные вакцины являются единственным зарегистрированным типом иммунобиологических лекарственных препаратов для профилактики лептоспирозов у людей [6].

Материалы и методы. Новая поливалентная вакцина против лептоспироза человека содержит в качестве антигенов штаммы четырёх серогрупп лептоспир: *Leptospira Interrogans Icterohaemorrhagiae copenhageni*, Крыса 2/466; *L. Interrogans Grippotyphosa grippotyphosa*, *Microtus arvalis* 30/469), *L. Interrogans Pomona mozdok*, 48B/470, *L. Interrogans Sejroae sejroae*, *Mus musculus* 751/471. В рамках эксперимента в состав вакцины был включен дополнительный штамм-кандидат *L. Interrogans Canicola* № 480 Удалов.

Штамм *Leptospira Interrogans* серогруппы *Canicola* № 480 Удалов был получен от больного лептоспирозом человека. Вышеуказанный штамм-кандидат находился в коллекции лептоспир в НИЦЭМ им. Н.Ф.Гамалеи Минздрава России и был получен сотрудниками ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора. Разрешение на использование штамма-кандидата для проведения работ по внедрению в применяемую вакцину лептоспирозную концентрированную инактивированную жидкую было получено от ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора.

Биомассу лептоспир выращивали на жидкой полусинтетической накопительной среде с белками крови человека. Проводили инактивирование формальдегидом, концентрацию микробной массы методом ультрафильтрации на полых полиамидных волокнах, очистку биомассы от компонентов среды культивирования путем двукратного отмывания физиологическим раствором.

Экспериментальные серии вакцины были произведены в период с 2018 по 2020 гг. в лаборатории по научной разработке, внедрению и выпуску микробиологических и вирусологических препаратов ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора. Форма выпуска – суспензия 0,5 мл/доза. Серии экспериментальной вакцины были проверены по показателям «Аномальная токсичность», «Специфическая безопасность», «Специфическая активность» согласно ФС 3.3.1.0014.15 «Вакцина лептоспирозная концентрированная инактивированная жидкая» Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV изд., Т.4.

После контроля каждой серии экспериментальной вакцины данные по показателю «Специфическая активность» сравнивали с протоколами испытаний серий вакцины лептоспирозной концентрированной инактивированной жидкой, выпущенной ранее в гражданский оборот.

Исследование серий экспериментальной вакцины по показателю «Специфическая активность» выполняли на аутбредных сирийских золотистых хомячках в возрасте 3–4 недели (массой 22±3 г).

Исследование серий экспериментальной вакцины по показателю «Аномальная токсичность» проводили на белых нелинейных мышах обоего пола (массой 19–21 г) и на морских свинках (массой 250–300 г).

Инактивацию лептоспир проводили 30% раствором формальдегида, добавляя его в культуральную жидкость до концентрации 0,35%, и выдерживали 24 ч при комнатной температуре. Через указанный промежуток времени делали мазки и микроскопировали в темном поле зрения при увеличении $\times 200$. Просматривали не менее 30 полей зрения. Критерием того, что инактивация прошла в полном объеме, являлось отсутствие активных движений лептоспир при сохранении морфологии клеток.

Идентификацию штаммов лептоспир, входящих в состав экспериментальной вакцины, проводили с помощью перекрестной реакции микроагглютинации с эталонными контрольными штаммами лептоспир, входящими в состав диагностического набора «Сыворотки групповые агглютинирующие лептоспирозные» (ФКП «Армавирская биофабрика») в соответствии с инструкцией по применению.

Подсчет количества клеток лептоспир в экспериментальной вакцине осуществляли по методу А.П. Власовой, А.С. Фоменко, который основан на выявлении соотношения между площадью поля зрения и площадью, занимаемой исследуемой культурой, распределенной под покровным стеклом 18×18 мм, с учетом кратности увеличения оптической системы микроскопа, объема взятой культуры, среднего числа лептоспир в поле зрения микроскопа и кратности разведения культуры. Расчет проводили по формуле:

$$K = \frac{3570,4 \times 50 \times M}{2},$$

где К – число лептоспир в 1 мл; 3570,4 – коэффициент, указывающий во сколько раз площадь распределения культуры под стеклом превышает площадь поля зрения; 50 – коэффициент, указывающий во сколько раз объем 1 мл превышает объем исследуемой культуры; М – среднее число лептоспир в поле зрения. Анализировали пять ампул экспериментальной вакцины по 0,02 мл, которую и просматривали в поле зрения темнопольного микроскопа при увеличении $\times 200$. Рассчитанный по формуле результат делили на 2, с учетом дозировки экспериментальной вакцины.

Образование специфических антител в защитных титрах к лептоспирам, входящим в состав экспериментальной вакцины, изучали по показателю «Специфическая активность» согласно ФС 3.3.1.0014.15 «Вакцина лептоспирозная концентрированная инактивированная жидкая», где отмечено, что препарат должен вызывать у золотистых хомячков образование специфических антител, выявляемых в реакции микроагглютинации со штаммами лептоспир в титре не менее чем 1:100, защищать не менее 3 из 4 животных от заражения вирулентной культурой. В эксперименте на каждую серию вакцины использовалось по 3 золотистых хомячка для иммунизации экспериментальной вакциной и по две группы золотистых хомячков по 4 особи в каждой (4 иммунизированных и 4 неиммунизированных) для проведения теста активной защиты.

Золотистым хомячкам массой (22 ± 3) г однократно внутрибрюшинно вводили по 0,5 мл экспериментальной вакцины. Через 20 суток после иммунизации у животных забирали кровь, собирали ее во флаконы (пробирки) и инкубировали в

термостате в течение 30–40 мин при температуре (37 ± 1) °С, затем выдерживали в холодильнике при температуре (6 ± 2) °С в течение 24 ч. Для выявления специфических антител полученную иммунную сыворотку крови отбирали в стерильные пробирки и проводили реакцию микроагглютинации, где в качестве антигенов использовали штаммы лептоспир, входящие в состав экспериментальной вакцины. Учет результатов реакции проводили визуально по условной системе оценок трех крестов. Для определения защитных свойств экспериментальной вакцины 4 золотистым хомячкам массой (22 ± 3) г однократно внутрибрюшинно вводили по 0,5 мл вакцины. Через 20 сут 4 иммунизированных и 4 неиммунизированных животных заражали внутрибрюшинно культурой *L. Interrogans* серогруппы *Canicola* (№ 480 Удалов) с содержанием 180×190 клеток лептоспир в темном поле зрения при увеличении $\times 200$ в объеме 1 мл. Наблюдение за животными вели в течение 7 суток. Отбор образцов экспериментальной вакцины для данного эксперимента осуществляли методом случайного отбора.

Оценку серий экспериментальной вакцины по показателю «Специфическая безопасность» проводили микробиологическим методом (метод прямого посева) на среду Терских. По 0,2 мл экспериментальной вакцины засеивали в 3 бактериологические пробирки с 7 мл фосфатно-сывороточной среды Терских. Пробирки помещали в термостат и выдерживали при температуре (28 ± 1) °С в течение 20 суток. Через указанный промежуток времени делали мазки и микроскопировали в темном поле зрения при увеличении $\times 200$. Просматривали не менее 30 полей зрения. Критерием оценки теста на специфическую безопасность являлось отсутствие в посевах живых лептоспир.

Оценку серий экспериментальной вакцины по показателю «Аномальная токсичность» проводили биологическим методом в соответствии с ОФС 1.2.4.0004.15 «Аномальная токсичность в тесте для иммунобиологических лекарственных препаратов» Государственной Фармакопеи Российской Федерации XIV изд., Т.4.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы Microsoft Office Excel. Определяли среднее геометрическое значение титров антител.

При подсчете количества клеток лептоспир в экспериментальной вакцине проводили статистическую обработку данных с помощью программы Microsoft Office Excel. Определяли среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD).

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований установили, что данный дополнительный штамм *L. Interrogans Canicola № 480 Удалов* в составе экспериментальной вакцины вызывает образование антител в защитных титрах не менее 1:100, что соответствует требованиям, применяемым к вакцине лептоспирозной концентрированной инактивированной жидкой.

В результате проверки серий экспериментальных вакцин, полученных с использованием *L. Interrogans* серогруппы *Canicola* штамм № 480 Удалов, по показателю «Специфическая безопасность» было установлено, что препарат не содержит живых лептоспир.

В ходе исследования серий экспериментальных вакцин, полученных с использованием *L. Interrogans* серогруппы *Canicola* штамм № 480 Удалов, по показателю «Аномальная токсичность» было выявлено, что у лабораторных животных (белые мыши и морские свинки) в течение 7 суток не наблюдалось изменений в области введения вакцин, падения массы тела, гибели животных, что свидетельствует о его нетоксичности и безопасности.

Для стандартизации смеси лептоспир, входящих в состав экспериментальной вакцины, был проведен подсчет микробных клеток. Количество клеток лептоспир в дозе 0,5 мл в экспериментальной вакцине составляло $(20,9 \pm 2,5) \times 10^6$, что соответствует требованиям, предъявляемым к применяемой для профилактики заболевания вакцины лептоспирозной концентрированной инактивированной жидкой, то есть не менее $(20 \pm 2) \times 10^6$ микробных клеток.

Образование специфических антител у лабораторных животных после иммунизации экспериментальной вакциной не изменяется при введении в ее состав штамма *L. Interrogans* серогруппы *Canicola* (№ 480 Удалов), также отсутствует отрицательная конкуренция, приводящая к изменению антигенных свойств выпускаемой вакцины.

Проведены исследования оценки защитных свойств экспериментальной вакцины (по показателю «Специфическая активность»), в результате были получены следующие данные:

- золотистые хомячки, входящие в группу животных, иммунизированных экспериментальной вакциной, после заражения культурой *L. Interrogans* серогруппы *Canicola* штамм № 480 Удалов на седьмые сутки клинических признаков заболевания не проявляли;

- золотистые хомячки, входящие в группу животных, не иммунизированных экспериментальной вакциной (контрольную), пали на пятые сутки.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что *L. Interrogans Canicola* штамм № 480 Удалов в составе экспериментальной вакцины вызывает образование антител в защитных титрах не менее 1:100, что соответствует требованиям, предъявляемым к вакцине лептоспирозной концентрированной инактивированной жидкой.

В результате проверки серий экспериментальных вакцин, полученных с использованием *L. Interrogans* серогруппы *Canicola* штамм № 480 Удалов, по показателю «Специфическая безопасность» было установлено, что препарат не содержит живых лептоспир.

В ходе исследования серий экспериментальных вакцин, полученных с использованием *L. Interrogans* серогруппы *Canicola* штамм № 480 Удалов, по показателю «Аномальная токсичность» было выявлено, что у лабораторных животных (белые мыши и морские свинки) в течение 7 суток не наблюдалось изменений в области введения вакцин, падения массы тела, гибели животных, что свидетельствует о его нетоксичности и безопасности.

Заключение. Испытания полученной экспериментальной вакцины показали, что включение в ее состав штамма *L. Interrogans* серогруппы *Canicola* (№ 480 Удалов)

не приводит к изменению свойств вакцины; вакцина соответствует требованиям, представленным в ФС 3.3.1.0014.15 «Вакцина лептоспирозная концентрированная инактивированная жидкая» по показателям «Аномальная токсичность», «Специфическая безопасность».

Введенный в состав вакцины штамм *L. Interrogans* серогруппы Canicola вызвал образование антител в защитных титрах не менее 1:100, что свидетельствует о достаточной антигенности экспериментальной вакцины и подтверждает целесообразность его включения в выпускаемую отечественную лептоспирозную вакцину для повышения ее эпидемиологической эффективности.

Вакцина с обновленным составом штаммов микроорганизмов будет наиболее актуальна для регионов, в которых присутствуют природные и антропоургические резервуары *L. Interrogans* серогруппы Canicola.

Литература:

1. Levett P. N. Systematics of leptospiraceae // *Leptospira and Leptospirosis*. – 2015. – С. 11-20.
2. Lelu M. et al. Seroepidemiology of leptospirosis in dogs from rural and slum communities of Los Rios Region, Chile // *BMC veterinary research*. – 2015. – Т.11. – №.1. – С.1-9.
3. Вачаев Б. Ф. и др. Перспективы применения и совершенствования лептоспирозной вакцины для людей // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2012. – №. 4 (65).
4. Verma R., Khanna P., Chawla S. Whole-cell inactivated leptospirosis vaccine: future prospects // *Human vaccines & immunotherapeutics*. – 2013. – Т. 9. – №. 4. – С. 763-765.
5. Xu Y., Ye Q. Human leptospirosis vaccines in China // *Human vaccines & immunotherapeutics*. – 2018. – Т. 14. – №. 4. – С. 984-993.
6. Felix C. R. et al. An overview of human leptospirosis vaccine design and future perspectives // *Expert opinion on drug discovery*. – 2020. – Т. 15. – №. 2. – С. 179-188.

УДК 614.44:616.99

ПРОБЛЕМА ЗАГРЯЗНЕНИЯ ВОДЫ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВОДОЕМОВ ПАРАЗИТАРНЫМИ АГЕНТАМИ

Хуторянина И.В.¹, Твердохлебова Т.И.^{1,2}, Димидова Л.Л.¹, Думбадзе О.С.^{1,2}

¹ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Стремительная индустриализация и урбанизация привели к сложным и серьезным проблемам загрязнения водных ресурсов в мире, что представляет большую угрозу для экологической среды, продовольственной безопасности и устойчивого экономического развития. Влияние человеческого сообщества на загрязнение водоемов является основным негативным антропогенным фактором. По оценкам экологов в той или иной степени загрязнению подвержены все водоемы нашей страны [4].

В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 07 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» обозначены проблемы повышения качества питьевой воды для населения и воды водных объектов на федеральном уровне [3]. В рамках национального проекта «Экология» на 2018-2024 гг. предусматривается повышение качества питьевой воды, подаваемой населению Российской Федерации, путем модернизации систем водоснабжения и водоподготовки с использованием перспективных отечественных технологий, а также сохранение уникальных водных объектов за счёт восстановления и экологической реабилитации озёр и рек, в том числе озера Байкал, Телецкого, Ладожского и Онежского озёр, рек Волги, Дона, Оби, Енисея, Амура, Урала, Печоры.

В результате выполнения программы планируется улучшение экологической обстановки за счёт изменения состояния водных экосистем и увеличение доли населения, обеспеченного качественной питьевой водой из систем централизованного водоснабжения до 90,8 % к 2024 году, городского населения до 99%.

Среди всех составляющих, формирующих загрязнение водоемов, наибольшую значимость имеют сбросы, осуществляемые в них, в частности, сбросы сточных вод. Загрязнение водных объектов - источников водоснабжения при недостаточной эффективности работы водоочистных сооружений влечет за собой ухудшение качества подаваемой потребителям питьевой воды и создает серьезную опасность для здоровья населения во многих регионах России, обуславливает достаточно высокий уровень заболеваемости кишечными инфекциями, гепатитом, увеличивает риск воздействия на организм человека канцерогенных и мутагенных факторов [1].

Так, в Российской Федерации не проходят полную очистку на очистных сооружениях канализации 12,3% сточных вод. Из сточных вод, проходящих очистку, до нормативных требований доводится менее половины (46,4%). Сброс сточных вод в водоемы формирует непосредственную эпидемиологическую опасность в районе их выпуска, обусловленную бактериальным фоном, паразитарной контаминацией и большим количеством легкоокисляемых органических соединений, которые являются энергетической базой для дополнительного развития микроорганизмов [5]. По данным паразитологической паспортизации очистных сооружений канализации (ОСК) в Южном и Северо-Кавказском Федеральных округах на 71,3 % ОСК выпуски

сточных вод осуществляются в поверхностные водные объекты. Такая тенденция прослеживается и в других округах: в Центральном Федеральном округе выпуск стоков с ОСК в водоемы осуществляют 74,3% объектов; в Северо-Западном Федеральном округе - 84,6% (рис.) [5].

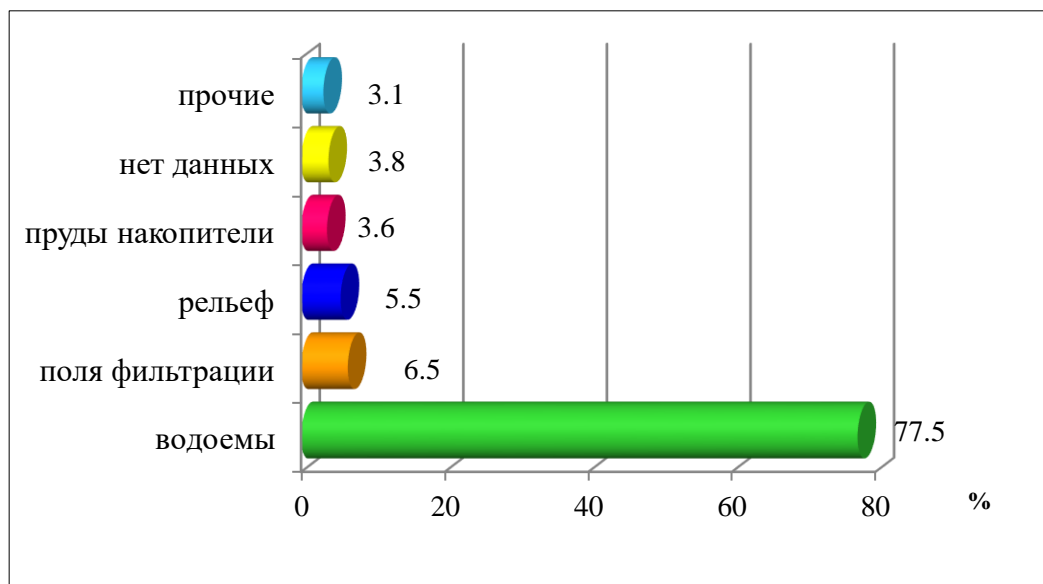


Рисунок. Структура сброса очищенных сточных вод с очистных сооружений ряда территорий ЮФО, СКФО, ЦФО и СЗФО Российской Федерации

Следует отметить и такой аспект риска загрязнения объектов окружающей среды, в том числе водоемов, как перераспределение и дополнительное загрязнение паразитарными патогенами при техногенных авариях, природно-климатических катаклизмах (наводнения, подтопления и пр.) [2]. В этих случаях угроза здоровью человека обуславливается перераспределением паразитарного начала с территорий на территорию, с объекта на объект, с почвы в водоемы и пр.

Острота вопроса паразитарного загрязнения объектов окружающей среды (в том числе воды) поддерживается эволюционно сложившимися факторами, обеспечивающими циркуляцию паразитарных патогенов в окружающей природной среде. Среди этих факторов большую роль играет колоссальная способность пропативных, то есть зародышевых, стадий паразитов сохранять жизнеспособность во внешней среде. Например, яйца геогельминтов (аскарид, токсокар) сохраняют способность выживать и продолжать свое развитие до стадии, способной заразить человека, до 10-15 лет в почве, до 1-2 и более лет в донных отложениях водоемов [6]. Вода может играть как прямую, так и опосредованную роль в реализации риска заражения человека паразитами.

Как уже было сказано, ведущую роль в загрязнении водоемов играют сбросы сточных вод. Именно они являются главным фактором концентрации паразитарного

начала, так как являются «зеркалом» кишечных паразитарных заболеваний человека с особенностями заболеваемости людей различных регионов России.

Большинство производств и населенных пунктов вынуждены отводить и сбрасывать значительное количество сточных вод. В соответствии с Водным кодексом Российской Федерации каждый водопользователь обязан обеспечивать анализ ее качества (загрязненности). На сооружениях водоподготовки и очистки сточных вод непрерывно образуются осадки, которые в соответствии с ФККО (Федеральный классификационный каталог отходов. 2002) относят к группе «отходов от водоподготовки, обработки сточных вод и использования воды». Осадки образуются непрерывно, длительное их накопление на территории сооружений водоподготовки и очистки сточных вод невозможно, так как может привести к нарушению технологического режима работы сооружений и оказать негативное влияние на окружающую среду. Однако практика специальных комиссионных проверок и анализа мониторинговых исследований показывает, что осадки сточных вод, часто без надлежащего санитарно-паразитологического контроля, утилизируются на сельхозудобрения (например, в ЮФО, ЦФО до 42-32%). На территориях ОСК складируют до 25,9% осадков. При этом не всегда соблюдается прописанный режим депонирования осадков, в результате чего нарушается технология обезвоживания их, способствующая сохранению жизнеспособности паразитарных патогенов в верхних слоях наряду с гибелью в нижних, более раннего заполнения.

Осадки сточных вод концентрируют в себе ряд компонентов, не подвергшихся задержанию, распаду и обезвреживанию в процессе технологии обработки стоков, в том числе от яиц гельминтов и цист патогенных кишечных простейших.

В системе санитарно–паразитологического мониторинга особая роль отведена определению качества сточных вод и их осадков по паразитологическим показателям, в связи с их эпидемиологической значимостью и влиянием на возможное загрязнение поверхностных водных объектов патогенами при сбросе стоков, а также почвы и выращиваемых культур при использовании сточных вод и их осадков в качестве удобрений. [7]. На очистных сооружениях канализации (ОСК) проводится мониторинг за качеством очистки стоков надзорными органами и при производственном контроле, обязательной составной частью которых являются санитарно-паразитологические исследования сточных вод, осадков и их оценка. На очистных сооружениях канализации не всегда обеспечивается надежная дегельминтизация и дезинвазия сточных вод, сбрасываемых в водоемы [8].

Значимость санитарно-паразитологических исследований воды поверхностных водных объектов и сточных вод, идущих на сброс в них, не теряет своей актуальности.

Таким образом, проблема необходимости профилактики паразитарных болезней как актуальных элементов в зависимости от эпидемиологической

значимости реальной и потенциальной контаминации (обсемененности) объектов окружающей среды, в частности воды поверхностных водоемов, возбудителями паразитозов на сегодняшний день должна решаться комплексно, сочетанными усилиями не только санитарно-эпидемиологической, экологической службы, но и коммунальными и прочими ведомствами. Данные аспекты не совсем согласуются с целями национального проекта «Экология», направленного на улучшение качества питьевой воды и экологическую реабилитацию водных объектов. Последствиями существования данной проблемы без внедрения действенных мер регулирования по профилактике паразитарных болезней может быть отсутствие снижения уровня заболеваемости паразитозами населения Российской Федерации, или его рост, социально-экономический ущерб, наносимый ими, загрязнение контаминированными паразитарными агентами сточными водами поверхностных водоемов.

Литература:

1. Автушко Е.А. О целевой программе «Чистая вода» на 2011-2017 гг. // Вестник Сибирского государственного индустриального университета. 2014. № 4(10). С. 56-59.

2. Васерин, Ю.И. Влияние последствий стихийных бедствий на циркуляцию возбудителей паразитозов/ Ю.И. Васерин, Е.П. Хроменкова, Л.Л. Димидова, Т.И. Твердохлебова, С.А. Нагорный, Л.В. Проколова, О.С. Думбадзе, Н.Е. Мурашев// Медицинская паразитология и паразитарные болезни.–2005. –№.4.–С. 8-13.

3. Перечень поручений, направленных на повышение качества питьевой воды для населения, утв. Президентом РФ 20.02.2019 № Пр-245 URL: <http://kremlin.ru/acts/assignments/orders/59877> (15.08.2021).

4. Хроменкова Е.П. Особенности загрязнения воды водоемов паразитарными патогенами на юге России/ Е.П. Хроменкова, Л.Л. Димидова, О.С. Думбадзе, А.В. Упырев, И.В. Хуторянина и др.// Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2014. -№ 15. -С. 337-339.

5. Хроменкова Е.П. Эффективность дегельминтизации и дезинвазии сточных вод на очистных сооружениях канализации юга России/ Е.П.Хроменкова, Л.Л. Димидова, О.С. Думбадзе, А.В. Упырев, И.В. Хуторянина, и др.//Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2014. -№ 15. -С. 334-337.

6. Димидова Л.Л. Объекты окружающей природной среды, как факторы передачи паразитозов /Л.Л. Димидова, И.В. Хуторянина, М.П. Черникова, О.С. Думбадзе, Т.И. Твердохлебова и др. // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. -2019. -№ 20. -С. 194-199.

7. Твердохлебова Т.И. Санитарно-паразитологический мониторинг объектов окружающей среды Ростовской области / Т.И. Твердохлебова, Л.Л. Димидова, И.В. Хуторянина, М.П. Черникова, О.С. Думбадзе, Е.В. Ковалев, Г.В. Карпущенко, С.А. Ненадская // Медицинский вестник Юга России. – 2020. – Т. – 11. – № 3. – С. 79-83.

8. Хуторянина И.В. Методы и средства дезинвазии объектов окружающей среды / И.В. Хуторянина, Л.Л. Димидова, Е.П. Хроменкова, Т.И. Твердохлебова // Здоровье населения и среда обитания. 2018. -№ 3 (300). -С. 54-56.

УДК 616.-097

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ НА ТЕРРИТОРИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Ковалев Е.В.^{1,3}, Твердохлебова Т.И.^{2,3}, Ерганова Е.Г.¹, Ненадская С.А.¹, Носков А.К.⁵, Чемисова О.С.⁵, Рындич А.А.², Матузкова А.Н.², Колпаков Д.С.², Алешукина А.В.², Суладзе А.Г.², Бондарева Я.Е.², Литовко А.Р.⁴

¹Управление Роспотребнадзора по Ростовской области, г. Ростов-на-Дону, Россия;

²ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

³ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

⁴ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области», г. Ростов-на-Дону, Россия

⁵ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Введение. Внебольничные пневмонии (ВП) представляют серьезную проблему инфекционной патологии человека и являются одной из ведущих причин госпитализаций. Мировое распространение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стало угрозой для глобального общественного здравоохранения. Для своевременного и адекватного лечения очень важно быстро и точно провести скрининг и отличить пациентов с COVID-19 от пациентов с внебольничной пневмонией (ВП). В последние годы (2020-2021 гг.) причиной ВП в 60% случаев в Ростовской области был коронавирус SARS-CoV-2. Возбудителями ВП остаются *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, бактерии семейства *Enterobacteriaceae* – *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и др. К известным атипичным бактериальным возбудителям ВП относятся такие микроорганизмы, как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila psittaci* и *Coxiella burnetii* [1]. Возбудителями ВП также могут быть и респираторные вирусы, наиболее часто – вирусы гриппа, коронавирусы,

риносинцитиальный вирус (РС-вирус), метапневмовирус и бокавирус человека [2]. Частота встречаемости ВП, вызванной ассоциацией возбудителей, варьирует от 33 до 48% [3, 4]. Высокая распространенность случаев ВП с доказанной полиэтиологичностью ставит перед врачами чрезвычайно важный вопрос о значимости ко-патогенов в развитии заболевания.

В Российской Федерации в 2020 г. по сравнению с 2019 г. наиболее значительный рост заболеваемости зарегистрирован по внебольничным пневмониям – в 3,6 раза (1856,18 на 100 тыс. населения), в том числе по вирусной пневмонии – в 109 раз (783,08 на 100 тыс. населения) [5]. Данный выраженный рост заболеваемости ВП связан с тем, что в 2020 году случаи COVID-19 в форме государственного статистического наблюдения отдельно не учитывались. Данный учет COVID-19 отдельно начал проводиться с 2021 г. Кроме того, в начале первого зимне-весеннего эпидемического подъема заболеваемости COVID-19, в 2020 году, когда еще не были разработаны методы лабораторной диагностики и не налажено производство диагностических тест-систем, значительная часть неподтвержденных лабораторно заболеваний COVID-19 регистрировалась как ОРВИ и внебольничные пневмонии.

Цель настоящего исследования заключалась в анализе заболеваемости внебольничными пневмониями и изучении этиологического спектра их возбудителей на территории Ростовской области.

Материалы и методы. В течение 2020 г. обследовано 508 больных внебольничной пневмонией, находившихся в стационарах или на амбулаторном лечении. Критериями включения в исследование были: возраст старше 18 лет, установленный диагноз внебольничной пневмонии (J 18.9). Общее число пациентов с положительным ПЦР-тестом на SARS-CoV-2 составило 307 из 508 обследованных (60,4 %). В зависимости от результата определения в мазке из носоглотки методом ПЦР РНК SARS-CoV-2 больные с внебольничной пневмонией были сформированы в две группы исследования: 1 группа (n=307) – вирус SARS-CoV-2 идентифицирован, 2 группа (n=201) – SARS-CoV-2 не обнаружен.

Материал для исследования: мазки из носоглотки и мокрота. Верификация респираторных вирусов, включая РНК SARS-CoV-2, а также *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila* выполнена методом ПЦР. ПЦР-диагностика проводилась с целью обнаружения следующих 19 возбудителей вирусных и инфекционных заболеваний: Human Coronavirus (COVID-19), Human Respiratory Syncytial virus, Human Metapneumovirus, •Human Parainfluenzae (1-4), Human Coronavirus, Human Rhinovirus, Human Adenovirus (B,C,E), Human Bocavirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Influenzae virus* (A, B). Исследование клинического материала осуществляли при помощи коммерческих наборов реагентов: «РИБО-преп», «Реверта-L», «АмплиСенс

ОРВИ-скрин-FL», «АмплиСенс Influenzae virus A/B-FL», «АмплиСенс Mycoplasma pneumoniae / Chlamydothila pneumoniae-FL», «АмплиСенс Legionella pneumophila-FL», (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия), Вектор-ПЦРrv-2019-nCoV-RG (ГНЦ Вектор Роспотребнадзора, Россия).

Также проводилось бактериологическое исследование мокроты. Клинически значимыми считали микроорганизмы, выделенные из мокроты в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Идентификацию выделенных штаммов бактерий осуществляли с помощью масс-спектрометрии на приборе Autoflex (Bruker Daltonics, Германия) с программным обеспечением BioTyper 3,0. Уровень достоверности (Score) выше 2,3 свидетельствовал о точной видовой идентификации.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждение. На исследование поступили пробы биологического материала от 508 больных с диагнозом внебольничная пневмония (J 18.9), в том числе от женщин – 283 (55,7 %), мужчин – 225 (44,3 %). Возраст пациентов составлял от 21 года до 94 лет (медиана 61 год). В результате исследования показано, что частота случаев ВП увеличивается пропорционально возрасту пациентов. Так, 73,6 % случаев ВП зарегистрировано у лиц старше 50 лет, при этом наибольшее (29,1 %) число заболевших отмечено среди пациентов от 60 до 69 лет.

Среди обследованных 412 (81,1 %) пациентов были госпитализированы в медицинские организации г. Ростова-на-Дону, 96 (18,9 %) – находились на амбулаторном лечении. Наибольшее число (69,9 %) госпитализаций пациентов пришлось на 3-10 сутки после начала заболевания независимо от выявления SARS-CoV-2.

У госпитализированных пациентов лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 было в 1,3 раза больше, чем у амбулаторных больных (соответственно 63,3 % и 47,9 %, $p < 0,01$).

У 12,0 % пациентов (61 чел.) были выявлены коронавирусы типов HKU-1, OC43, NL-63 или 229E (3,3% от всех исследованных проб), риновирусы (2,4 %), вирус парагриппа 2-3 типов (2%). В 1-ой группе больных (SARS-CoV-2 «+») микст-инфекции обнаружены у 31 (10,1 %) пациента, во 2-ой группе (SARS-CoV-2 «-») - доля проб с установленным возбудителем вирусной этиологии было равно 30 (14,9 %). Статистически достоверных различий в обнаружении респираторных вирусов у пациентов 1-ой и 2-ой групп не выявлено ($p > 0,05$). Однако обращает на себя внимание тот факт, что у 25 (8,1 %) пациентов 1-ой группы выявлена ассоциация двух, у 5 (1,6 %) пациентов – трех, в одном случае – четырех этиологических агентов вирусной природы. Преимущественно, зарегистрированы микст-инфекции: SARS-CoV-2+риносинцитиальный вирус и SARS-CoV-2+коронавирус других типов (по 6

пациентов). При внебольничных пневмониях с отрицательным результатом на SARS-CoV-2 одновременное сочетание двух вирусных возбудителей обнаружено лишь у 4 (1,99 %) пациентов. Таким образом, у пациентов с внебольничной пневмонией и лабораторно подтвержденным COVID-19 частота выявления инфекции полиэтиологического характера была выше.

У 299 (58,9 %) пациентов с внебольничной пневмонией были выявлены возбудители бактериальной и грибковой природы 36 видов. Наиболее частым этиологическим агентом ВП бактериальной природы являлись бактерии рода *Streptococcus*, которые были обнаружены у 148 (29,1 %) пациентов. *S. pneumoniae* определен в качестве этиологического агента у 15 (5,4 %) пациентов 1-ой группы и у 12 (5,5 %) пациентов 2-ой группы. Среди других представителей стрептококков наиболее высокий удельный вес составили культуры *S. viridans*, выделенные у 60 (19,5 %) пациентов с COVID-19 и у 24 (11,9 %) пациентов с отрицательным результатом на новую коронавирусную инфекцию ($p < 0,05$).

Достоверно более частыми бактериальными этиологическими агентами ВП у пациентов с отрицательным результатом исследования на SARS-CoV-2 были *S. mitis*, *S. oralis*, *S. salivarius*, *S. parasanguinis*, *Rothia mucilaginosa*, *Neisseria meningitidis*, *N. mucosa*.

В обеих группах пациентов в небольшом количестве случаев с помощью бактериологического метода изолировали различные плазмокоагулирующие (*S. aureus*) и некоагулирующие (*S. epidermidis*) стафилококки. Однако обращает внимание тот факт, что если у больных 2-ой группы поражение легких, обусловленное *S. aureus*, сопровождалось, по данным микроскопии, выраженным нейтрофильным лейкоцитозом, то у больных 1-ой группы с COVID-19 наблюдалось отсутствие какой-либо лейкоцитарной реакции. Эта закономерность зарегистрирована и в случае выявления других бактериальных возбудителей – *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и др.

Лечение антибактериальными препаратами на момент обследования проводилось у 29% пациентов. Возможно, на фоне антибиотикотерапии у 86 (16,9 %) пациентов выделены грибы рода *Candida* в диагностических количествах. В 1-ой группе больных эти возбудители выявлялись в 20,2 % случаев, во 2-ой группе пациентов – в 11,9 % случаев ($p < 0,05$).

У пациентов 2-ой группы обнаружен более широкий спектр представителей патогенной и условно-патогенной бактериальной микрофлоры во всех возрастных группах. Также в этой группе больных наблюдалось увеличение числа внебольничных пневмоний, вызванных пневмококком, особенно в возрастных группах старше 40 лет.

Таким образом, проведенное исследование показало, что на фоне новой коронавирусной инфекции организм человека становится уязвимым для активизации

условно патогенной микрофлоры и развития вторичных осложнений бактериального или вирусного генеза.

Заключение. В период распространения новой коронавирусной инфекции в Ростовской области основным этиологическим агентом внебольничных пневмоний является новый коронавирус SARS-CoV-2 (60,2%). Особенностью ВП у пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 является более высокая частота микст-инфекций как вирусной, так и бактериальной этиологии. На фоне выявления у пациентов с внебольничными пневмониями РНК SARS-CoV-2 зарегистрированы случаи обнаружения коронавирусов других типов (HKU-1, OC43, NL-63 или 229E). Наиболее часто этиологическим агентом ВП бактериальной природы у пациентов являлись бактерии рода *Streptococcus* как у пациентов с COVID-19, так и больных ВП с отрицательным результатом на SARS-CoV-2. Больные COVID-19 представляют группу высокого риска по развитию грибковых поражений легких, возможно, на фоне лечения антибактериальными препаратами.

Литература:

1. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Носков А.К., Ковалев Е.В., Чемисова О.С., Твердохлебова Т.И., Павлович Н.В., Водопьянов С.О., Цимбалистова М.В., Гаевская Н.Е., Воловикова С.Ф., Стенина С.И., Гудуева Е.Н., Сагакянц М.М., Алешукина А.В., Слись С.С. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19. Проблемы особо опасных инфекций. 2020;(4):99-105. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-99-105>
2. Авдеев С. Н. и др. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор литературы //Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова. – 2021. – №. 3. – С. 27-46.
3. Елеукина А. А. и др. Изменение С-реактивного белка в сыворотке крови при коронавирусной и бактериальной пневмонии //Тенденции развития науки и образования. – 2021. – №. 74-1. – С. 43-48.
4. Пневмонии у детей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Учебно-методическое пособие / И.В. Бабаченко, А.С. Левина, Н.В. Скрипченко [и др.]: под редакцией Иванова Д.О., Скрипченко Н.В. – СПб.: СПбГПМУ, 2021. – 60 с.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад.– М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021.

ЗИНАИДА ВИССАРИОНОВНА ЕРМОЛЬЕВА – НЕПУБЛИЧНЫЕ ГРАНИ ТАЛАНТА

(воспоминания родных и близких)

Бугаева Т. К.

(внучатая племянница академика З.В. Ермольевой)

«Краса ветвей зависит от корней»

Талантливый человек талантлив во всём, кроме умения самосбережения, и самыми мощными врагами таланта являются трудоголизм и пренебрежение к системе восстановления собственных ресурсов. Но иногда талант столь велик, что, не отвлекая сознание, подсознательно сберегает гения на столько, на сколько это возможно.

Оставшись сиротой в раннем детстве, познав все сложности жизни и обучения вне семьи, вне дома, испытывая всепоглощающую потребность в полной самореализации, служении Родине и избранному ремеслу, Зинаида Виссарионовна всегда, с детства и до последнего вечера, работала самозабвенно, добросовестно, творчески и азартно, как работает большинство гениев.

УТРО. Утро она начинала рано. По семейной традиции перед трапезой произносила вместо молитвы простые, но так характерные для неё слова: «Спасибо России за право здесь жить и возможность ей служить». Вместо стереотипной зарядки – вальс, иногда мазурка, и переход к трудовой деятельности.

ДЕНЬ. Привычно приходила на работу вовремя, чтобы не смущать тех, кто не спешит. Уходить старалась также вовремя, чтобы не смущать тех, кто не в состоянии планировать своё время и своевременно выполнять должный объём поручений. Для восстановления работоспособности использовала карамельный чай, в непубличном пространстве с сахаром вприкуску – привычкой, оставшейся с детства, когда в семье мама - вдова «ставила на ноги» пятерых детей без посторонней помощи. День начинался по-разному: рано и очень рано, иногда часа в два ночи. Чтобы перьевая ручка не подвела, на пианино всегда лежал карандаш, заточенный с двух сторон, чтобы не тратить время на восстановление его функциональных возможностей, и двенадцатилистовая школьная тетрадь - ведь краткость сестра не только скудоумия, но и таланта, и если мысль достойна быть положенной на бумагу, то она должна быть соответствующим образом сформулирована – кратко, аргументированно и понятно. Просто, как всё великое. В запасе всегда было несколько школьных тетрадей – классическая простота. Вычитанные и отредактированные мысли укладывались на бумагу пером, причём всегда одной ручкой: и дома, и на работе, и в командировках. Ручкой с забавой, дающей отдых, позитив и приятные воспоминания – в ручку была встроена ёмкость с «плавающим холерным вибрионом» из янтаря с напылением фосфора, что давало ему свечение, так хорошо знакомое хозяйке этого пишущего инструмента.

ВЕЧЕР. Домашнее воспитание в раннем детстве закладывает стереотипы поведения навсегда и, возможно, не следует их ломать.

Учёные, особенно отмеченные гениальностью, как и все прочие гении, редко задумываются об отдыхе и собственной сохранности, их ум занят делом, а не безделицей – отдыхом. И тогда подсознание берёт организацию труда гения в свои руки: социальные потребности, реализация которых требует внимания, позволяют переключить доминантный очаг и использовать все скрытые от внешнего мира возможности таланта.

Бережно сохранённые навыки мамы в приготовлении изысканной пищи насущной – кухня, домашняя кухня всегда, и в праздники и будни, была простой, функциональной, сезонной, красивой, полезной и просто безупречной, как было принято в семье.

Послеобеденный отдых – сытый мозг требует времени для восстановления искомого уровня активности, и избранным, простым и доступным путём было музицирование. Благо, мама заложила навыки игры на фортепиано и классической гитаре. Восстанавливалась интеллектуальная работоспособность в союзе со звуками произведений любимых композиторов: Чайковского, Рахманинова, Шопена и клавиристов Баха. Иногда, для снятия рутинного стресса, без которого немислима жизнь нормального человека, применялось ещё одно проверенное средство – пение. «Препаратом» выбора были: оперные арии, на языке оригинала, благо, Зинаида Виссарионовна достойно владела четырьмя языками, не включая двух «домашних», и обладала низким контральто, в сочетании с абсолютным музыкальным слухом, передавшимся по наследству. Если всё же оставалось «свободное» время, понятие непонятное творческим личностям, «ГОСПОЖА ПЕНИЦИЛЛИН» позволяла себе почитать. Домашняя библиотека не умещалась в спальне маленькой квартирке и занимала значительную часть территории гостиной, зелёным украшением которой были комнатные растения. Среди них особое место занимала финиковая пальма – дань семейной традиции, олицетворяющей умение преодолевать. Ведь лишённая питательных веществ для начала роста (которые уже съедены), ранее пройдя испытание кипятком с экспозицией, обеспечивающей обеззараживание плода, она растёт в несвойственных климатических условиях и минимизированном пространстве – биообразец мужественности и воли к выживанию вопреки всему.

ВЫХОДНЫЕ. Особого внимания заслуживают выходные или полувыходные дни, ведь понятие «выходной день» для служителя науке, равно как и для любого Мастера, понятие абстрактное, отвлечённое и такое заманчиво прекрасное. Именно поэтому на выходные дни, заметим, намеренно, Зинаида Виссарионовна назначала «консультации на дому» аспирантам, молодым учёным, коллегам. Зачем? Чтобы угостить, подкормить, ведь она очень хорошо знала, что аспиранты, поглощённые научными мыслями, редко думают о брэнном, например, о еде, которую «на дорожку» можно дать с собой, ведь «чужих детей» не бывает, а молодые учёные – просто большие дети БОЛЬШИХ УЧЁНЫХ- аксиома.

Если выдавалось редкое сочетание «прогулочной погоды» и толики свободного времени, Зинаида Виссарионовна просто отправлялась на прогулку на Патриаршие пруды в двух кварталах от дома, и о чём она думала знала только она.

ТИХИЕ ПРАВИЛА. Семейное правило гласило – не позволяй себя жалеть, пусть восхищаются, но не жалеют. Это правило очаровательная в своей миниатюрной нежной женственности Зинаида Виссарионовна - молодая вдова, восхищающаяся не только научными открытиями, но умением общаться со всеми вне зависимости от статуса людьми - образец доброжелательности и простой порядочности, умеющая терпеть и прощать всё, кроме предательства, пронесла через всю свою такую короткую и такую славную жизнь, никогда не озвучивая, что соответствовало правилам воспитания семьи.

Именно предательство Родины одним из учеников Зинаиды Виссарионовны Ермольевой стало причиной её смерти. Сердце не выдержало...

Вот так, подсознательно гениальный ум пытался защитить и сохранить гениальную женщину, достойную дочь семьи и страны. Ведь мы представили способы аутопсихотерапии, направленной на профилактику стрессогенных нарушений и заболеваний, в частности: танцетерапию, книготерапию, искусствовотерапию, терапию цветами, диетотерапию, терапию пением, дозированную физическую нагрузку, неформальное общение.

Думаю что сам образ и уклад жизни Великой миниатюрной женщины, гиганта отечественной науки нужно считать ещё одним наследием Академика Ермольевой, достойным подражания не только медицинскими работниками, но и теми, кто себя уважает.



**ПАМЯТИ ЭДУАРДА АЛЕКСАНДРОВИЧА ЯГОВКИНА
(1942-2021 гг.)**

16 августа 2021 года скоропостижно ушел из жизни главный научный сотрудник ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора,
доктор медицинских наук
Эдуард Александрович Яговкин

В Ростовском НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора Эдуард Александрович Яговкин проработал 37 лет (с 1983 года).

Трудовая деятельность Эдуарда Александровича началась в 1966 году в Калмыцкой АССР, куда он был направлен после окончания Ростовского государственного медицинского института на должность заведующего санитарным отделом городской СЭС, а затем работал врачом-эпидемиологом Республиканской СЭС.

С 1969 по 1983 годы Эдуард Александрович работал в Ростовском-на-Дону научно-исследовательском противочумном институте. В этот период своей трудовой деятельности принимал активное участие в работе противоэпидемических бригад в различных районах СССР. За эту работу награжден почетными грамотами. В 1982 г. защитил кандидатскую диссертацию по специальностям «иммунология и биохимия».

В 1983 году назначен заместителем директора по научной работе Ростовского научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и гигиены (ныне ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора). Здесь Эдуард Александрович возглавил проведение научных исследований. Под его руководством осуществлена перестройка научной деятельности института на прикладную деятельность. Начаты новые

разработки в области биотехнологии. Под руководством Эдуарда Александровича удалось внедрить инновационные разработки, такие как мембранные технологии на основе полиамидных и полисульфоновых полых волокон, разделяющих вещества по молекулярным параметрам, и конъюгационные технологии, позволяющие модифицировать В-зависимые антигены (полисахариды, пептиды) в Т-зависимые антигены, которые используются при производстве лептоспирозной концентрированной вакцины и гемофильной типа b конъюгированной вакцины. В результате многолетних исследований разработаны и внедрены в практику здравоохранения диагностические препараты, питательные среды, лактоглобулин противоколипротейный и против условно- патогенных бактерий и сальмонелл, лептоспирозная концентрированная инактивированная вакцина и гемофильная типа b конъюгированная вакцина. Внедрение лептоспирозной вакцины в эндемичных по лептоспирозу территориях Южного федерального округа в комплексе с противоэпидемическими мероприятиями привело к снижению показателей заболеваемости. Результаты научных исследований обогатили медицинскую науку и практику здравоохранения новыми способами профилактики инфекционных заболеваний. В 1995 г. Э.А. Яговкин защитил докторскую диссертацию по вопросам экспериментального и теоретического обоснования принципов создания новых вакцин против лептоспироза.

Э.А. Яговкин - автор многочисленных публикаций, методических документов, научно-технической документации на препараты, активный изобретатель. Он создал научную школу, работающую в области разработки новых технологий получения вакцинных препаратов. Под его руководством выполнено 5 кандидатских и докторских диссертаций. За заслуги в области здравоохранения Э.А. Яговкин награжден ведомственной наградой Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», а также почетными грамотами.

Эдуард Александрович был прекрасным наставником, инициатором многочисленных научных идей и изобретений. Для многих молодых ученых он был ориентиром, учителем, чутким руководителем, а для коллег – большим ученым, высококвалифицированным специалистом с широчайшим научным кругозором, отзывчивым и добрым человеком. Вспоминается его наставление молодым ученым незадолго до ухода: «Ребята, старайтесь, спешите, интересуйтесь, спрашивайте у меня как можно больше пока я жив, потом - будете сами...».

Светлая память об Эдуарде Александровиче навсегда останется в наших сердцах!

**Коллектив ФБУН РостовНИИ
микробиологии и паразитологии
Роспотребнадзора**