

8. Kurbanov F., Tanaka Y., Chub E. et al. Molecular epidemiology and interferon susceptibility of the natural recombinant hepatitis C virus strain RF1_2k/1b. *J. Infect. Dis.* 2008, 15, 198 (10): 1448-1456.
9. Kalinina O., Norder H., Vetrov T. et al. Shift in predominating subtype of HCV from 1b to 3a in St. Petersburg mediated by increase in injecting drug use. *J. Med. Virol.* 2001, 65: 517-524.
10. Lidman C., Norden L., Käberg M. et al. Hepatitis C infection among injection drug users in Stockholm Sweden: prevalence and gender. *Scand. J. Infect. Dis.* 2009, 41: 679-684.
11. Morice Y., Cantaloube J.F., Beaucourt S. et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus subtype 3a in injecting drug users. *J. Med. Virol.* 2006, 78 (10): 1296-1303.
12. Mühlberger N., Schwarzer R., Lettmeier B. et al. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health.* 2009, 9: 34.
13. Nelson P.K., Mathers B.M., Cowie B. et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet.* 2011, 378: 571-583.
14. Ohno T., Mizokami M. Genotyping with type-specific primers that can type HCV types 1-6. *Methods in molecular medicine, Vol. 19: Hepatitis C protocols.* 1998, p: 159-164.
15. Pybus O.G., Cochrane A., Holmes E.C., Simmonds P. The hepatitis C virus epidemic among injecting drug users. *Infect. Genet. Evol.* 2005, 5 (2): 131-139.
16. Rhodes T., Platt L., Maximova S. et al. Prevalence of HIV, hepatitis C and syphilis among injecting drug users in Russia: a multi-city study. *Addiction.* 2006, 101: 252-266.
17. Sarna A., Panda S. HCV in people who inject drugs: a neglected epidemic. *Lancet Infect. Dis.* 2015, 15: 4-5.
18. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus — 15 years on. *J. Gen. Virol.* 2004, 85 (11): 3173-3188.
19. Thorpe L. E., Ouellet L. J., Hershov R. et al. Risk of hepatitis C virus infection among young adult injection drug users who share injection equipment. *Am. J. Epidemiol.* 2002, 155: 645-653.
20. World Health Organization. A strategy to halt and reverse the HIV epidemic among people who inject drugs in Asia and the Pacific: 2010 — 2015, WHO Library Cataloguing, 2015.

Поступила 14.12.15

Контактная информация: Исаева Ольга Владиславовна, к.б.н.,
142782, Москва, поселение Московский, поселок Института полиомиелита,
27 км Киевского шоссе, р.т. (495)841-90-12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

Д.В.Воробьев, В.С.Соломка, К.И.Плахова, Д.Г.Дерябин, А.А.Кубанов

NG-MAST ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ШТАММОВ NEISSERIA GONORRHOEAЕ, ВЫДЕЛЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2012 — 2015 ГОДАХ

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва

Цель. Характеристика современных штаммов *N.gonorrhoeae* с использованием NG-MAST генотипирования (*Neisseria gonorrhoeae* multi antigen sequence typing), выявление доминирующих вариантов и анализ их территориального распределения. *Материалы и методы.* В работе использованы 440 штаммов *N.gonorrhoeae*, выделенных в 2012 — 2015 годах на территории 19 субъектов Российской Федерации. Генотипирование проводили на основе секвенирования переменных участков генов *porB* и *tbpB*. Идентификацию аллелей и сиквенс-типов осуществляли согласно www.ng-mast.net. *Результаты.* Идентифицировано 172 NG-MAST генотипа, 100 из которых были описаны впервые. Преобладающими сиквенс-типами являлись 807, 1152, 1544, 5714 и 5941, типичные для нескольких субъектов Российской Федерации и некоторых стран ближнего зарубежья, а также впервые описанные сиквенс-типы 8583 и 9476, получившие исключительное распространение в регионах своего возникновения. Эпидемически значимые в странах

дальнего зарубежья сиквенс-типы 225, 1407 и 2992 в настоящем исследовании были представлены единичными изолятами. *Заключение.* Показано своеобразие и значительное генетическое разнообразие штаммов *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации, с характерной привязанностью некоторых NG-MAST генотипов к одному или нескольким регионам.

Журн. микробиол., 2016, № 4, С. 42—51

Ключевые слова: *Neisseria gonorrhoeae*, молекулярная эпидемиология, NG-MAST генотипирование

D.V.Vorobiev, V.S.Solomka, K.I.Plakhova, D.G.Deryabin, A.A.Kubanov

NG-MAST GENOTYPING OF *NEISSERIA GONORRHOEAE* STRAINS ISOLATED IN RUSSIAN FEDERATION IN 2012 — 2015

State Scientific Centre of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Aim. Characteristics of contemporary strains of *N. gonorrhoeae* using NG-MAST genotyping (*Neisseria gonorrhoeae* multi-antigen sequence typing), isolation of dominating variants and analysis of their territorial distribution. *Materials and methods.* 440 strains of *N. gonorrhoeae* isolated in 2012 — 2015 in 19 subjects of the Russian Federation were used in the study. Genotyping was carried out based on sequencing of variable regions of *porB* and *tbpB* genes. Identification of alleles and sequence-types was carried out according to <http://www.ng-mast.net>. *Results.* 172 NG-MAST genotypes were identified, 100 of which — were described for the first time. 807, 1152, 1544, 5714 and 5941 were predominating sequence-types, typical for several subjects of the Russian Federation and some neighboring countries, as well as sequence-types 8583 and 9476 described for the first time, that were exclusively distributed in the regions of their emergence. Sequence-types 225, 1407 and 2992, that are epidemically significant in distant countries, were represented by single isolates in this study. *Conclusion.* A peculiar and significant genetic diversity of *N. gonorrhoeae* strains, circulating in the Russian Federation, with characteristic bond of several NG-MAST genotypes to one or several regions, was shown.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2016, No. 4, P. 42—51

Key words: *Neisseria gonorrhoeae*, molecular epidemiology, NG-MAST genotyping

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на устойчивую тенденцию к снижению заболеваемости гонореей в Российской Федерации (за последние 10 лет она сократилась на 49%, составив 23,5 случая на 100 тысяч населения) [1], данная инфекция сохраняет важную социальную значимость. Подобная ситуация делает актуальным создание и эффективное функционирование национальной системы эпидемиологического надзора за распространением инфекций, передаваемых половым путем, базирующейся на глобальных методических подходах [6].

Одним из современных и широко используемых инструментов эпидемиологического контроля за распространением гонококковой инфекции является NG-MAST генотипирование (*Neisseria gonorrhoeae* multi antigen sequence typing) [5]. В его основу положено сравнение нуклеотидных последовательностей фрагментов двух вариабельных генов: *porB*, кодирующего белок поринового канала, и *tbpB*, кодирующего бета-субъединицу трансферрин-связывающего белка [9]. По результатам секвенирования каждой из данных аллелей определяется их соответствие известной или впервые описываемой последовательности, на основании чего делается заключение о принадлеж-

ности изолята к определенному или ранее неизвестному молекулярному типу *N.gonorrhoeae*, регистрируемому в международной базе данных www.ng-mast.net.

Использование данного подхода в США, Канаде и странах ЕС [3, 5, 10] позволило охарактеризовать распространение определенных сиквенс-типов гонококка по «эпидемическим сетям», определить основные генетические кластеры *N.gonorrhoeae*, а также оценить изменчивость возбудителя гонококковой инфекции в динамике эпидемического процесса. Одним из важных результатов подобных исследований явилось выявление сиквенс-типа 1407, проявляющего признаки мультирезистентности к антимикробным препаратам и в настоящее время получившего широкое распространение по всему миру [4, 5, 7].

На территории постсоветского пространства NG-MAST генотипирование ранее проводилось преимущественно на территории Российской Федерации [2, 11], а также в единичных исследованиях в Республике Беларусь [Lebedzeu F. et al., 2015] и Республике Казахстан [8]. При этом в наших предыдущих работах [2], [Kubanova A. et al., 2014] показано значительное генетическое разнообразие штаммов *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации, доминирующими из которых были сиквенс-типы 285, 228, 807, 1152, 5042, 5714, 5825 и др., отсутствующие или представленные единичными изолятами в странах Центральной и Западной Европы.

Полученные результаты подтвердили высокую дискриминирующую способность NG-MAST генотипирования, а также целесообразность его использования в системе пространственно-временного эпидемиологического мониторинга гонококковой инфекции. Однако опубликованные данные [Kubanova A. et al., 2014] ограничивались 2012 г. и не позволяли получить представление о характере распределения определенных сиквенс-типов в отдельных субъектах Российской Федерации, возможностях их трансграничного переноса, а также современном состоянии изменчивости *N.gonorrhoeae*, в том числе ведущей к возникновению новых NG-MAST генотипов.

В этой связи целью настоящего исследования явилось NG-MAST генотипирование штаммов *N.gonorrhoeae*, выделенных на территории Российской Федерации в 2012 — 2015 гг., с акцентом на выявление новых сиквенс-типов и анализом пространственного распределения ранее выявленных и впервые охарактеризованных молекулярных вариантов возбудителя гонококковой инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 440 изолятов *N.gonorrhoeae* (2012 г. — 156 штаммов; 2013 г. — 160 штаммов; 2015 г. — 124 штамма), полученных из специализированных учреждений дерматовенерологического профиля 19 субъектов Российской Федерации. Первоначальный посев поступивших культур проводили на шоколадный агар с добавлением 1% ростовой добавки ISOVitalex и 1% селективной добавки VCAT (Becton Dickinson, США), после чего колонии микроскопировали и исследовали с использованием оксидазного теста. Окончательная верификация оксидазо-положительных грамтрицательных диплококков была проведена по совокупности биохимической активности с использованием карт идентификации NH на анализаторе VITEK 2 Compact (BioMérieux, Франция).

Выделение ДНК из чистых культур *N.gonorrhoeae* проводилось с исполь-

зованием набора «ДНК-Экспресс» (Литех, Россия). Амплификация вариабельных участков генов *rogV* и *tbpV* была проведена с использованием праймеров (ДНК-синтез, Россия), последовательность которых и условия амплификации указаны на сайте www.ng-mast.net. Наличие продуктов амплификации подтверждали электрофорезом в 1% агарозном геле в присутствии бромистого этидия и визуализировали на трансиллюминаторе (Bio-Rad, США) при 310 нм.

Полученные ДНК-фрагменты использовали в качестве матриц для повторного цикла амплификации, для чего их обрабатывали экзонуклеазой I (20 ед./мкл) и щелочной фосфатазой (1 ед./мкл) (Fermentas, Латвия), после чего проводили ПЦР с мечеными терминирующими нуклеотидами Big Dye Terminator v 3.1 Sequencing RR-100 (Applied Biosystems, США). Полученные ампликоны разделяли методом капиллярного электрофореза в генетическом анализаторе ABI 3730XL Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) и первично анализировали с использованием программного обеспечения 3730 Data Collection v. 3.0 и Sequencing Analysis 5.3.1.

Полученные нуклеотидные последовательности фрагментов генов *rogV* и *tbpV* сравнивали с известными последовательностями аллелей соответствующих генов и по комбинации номеров аллелей определяли сиквенс-тип штамма *N.gonorrhoeae*. При несовпадении результатов секвенирования с известными последовательностями их направляли в международную базу www.ng-mast.net для присвоения новых индивидуальных номеров аллелям и сиквенс-типам.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в программе Statistica 10 (StatSoft, США), группируя региональные популяции *N.gonorrhoeae* с использованием модуля кластерный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате секвенирования фрагментов генов 440 штаммов *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации в 2012 — 2015 годах, было идентифицировано 133 варианта аллели *rogV* и 54 варианта аллели *tbpV*, что подтверждает представления о высокой изменчивости первого из них [9], имеющего наиболее важное дискриминирующее значение при проведении масштабных молекулярно-эпидемиологических исследований [5]. Анализ нуклеотидных последовательностей названных генов позволил оценить 54 аллели *rogV* и 12 аллелей *tbpV* как ранее неизвестные, что явилось основанием для их депонирования в международной базе NG-MAST под новыми оригинальными номерами. Наиболее часто встречающимися в анализируемой выборке являлись аллели *rogV* 738 ($n=35$) и *tbpV* 27 ($n=107$).

Анализ комбинаций аллелей свидетельствовал о присутствии в составе анализируемой выборки 172 различных сиквенс-типов *N.gonorrhoeae*. При этом 72 NG-MAST генотипа (номера от 205 до 7435) были известны до проведения настоящего исследования, а 100 были описаны впервые, в связи с чем, в международной базе www.ng-mast.net им были присвоены оригинальные номера в диапазоне от 8099 до 13061 (за исключением сиквенс-типов 8579, 9834 и 11335, ранее выявленных в Нижнем Новгороде, Омске и Калуге соответственно). Доля впервые идентифицированных вариантов была достаточно высокой на протяжении всего периода исследования, составляя от 30% ($n=20$) от всех NG-MAST генотипов в выборке 2012 года до 55% ($n=45$) и 60,3% ($n=35$) в 2013 и 2015 годах соответственно.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтвердили представления о значительном генетическом разнообразии штаммов *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации [2], [Kubanova A. et al., 2014]. Возможно, одной из причин такого разнообразия являлась недостаточная изученность российской популяции гонококков, в связи с чем, каждая новая попытка анализа приводила к описанию «новых» NG-MAST генотипов, на самом деле являющихся длительно циркулирующими вариантами, ранее не попадавшими в поле зрения исследователей. Другой возможной причиной являлась объективно происходящая интенсивная дивергенция *N.gonorrhoeae*, действительно ведущая к появлению новых молекулярных вариантов возбудителя гонококковой инфекции.

С целью проверки этих предположений нами был проведен анализ численности штаммов *N.gonorrhoeae*, относящихся к «старым» и «новым» сиквенс-типам, а также частоты обнаружения одних и тех же NG-MAST вариантов на отдельных этапах проведенного исследования.

Полученный результат свидетельствовал о существовании принципиальных различий в подобных распределениях. Среди известных сиквенс-типов около половины штаммов (49,6%) были представлены значительными по численности (6 и более) кластерами, в то время как на долю одиночных штаммов (каждый NG-MAST генотип представлен только одним изолятом) приходилось только 12,6% культур. Напротив, среди впервые описанных сиквенс-типов преобладали одиночные штаммы (29,4%), а доля изолятов, входящих в значительные по численности кластеры, снижалась до 20,6%.

Среди 72 известных NG-MAST генотипов 7 обнаруживались на всех этапах проведенного исследования, а 14 выявлялись в течение двух лет. С другой стороны, впервые описанные сиквенс-типы наиболее типично (93 из 100) обнаруживались однократно, а на протяжении двух лет выявлялись только 7 из них, и полностью отсутствовали варианты, регистрируемые в течении всего проведенного исследования. Кроме того, 22 наиболее многочисленных «старых» сиквенс-типа (160 штаммов) присутствовали в двух и более субъектах Российской Федерации, в то время как среди впервые описанных вариантов типичным было присутствие только в одном регионе, а межрегиональное распространение получили только 4 сиквенс-типа (14 штаммов).

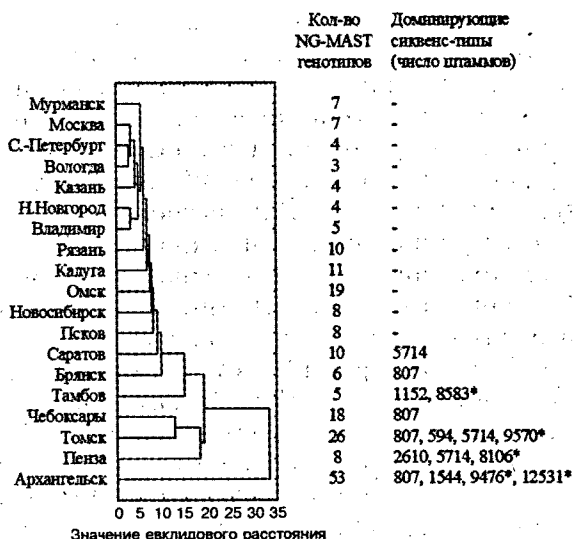
Тем самым, в отличие от первой попытки анализа генетического разнообразия *N.gonorrhoeae*, приведшей к выявлению 85,3% новых сиквенс-типов [Сидоренко С.В. и др., 2008] как следствия неизученности российской популяции гонококков, результаты настоящего исследования свидетельствуют в пользу объективного характера появления «новых» NG-MAST генотипов, непосредственно после своего возникновения имеющих относительно низкую численность, а также ограниченное распространение во времени и пространстве.

Среди наиболее многочисленных по числу штаммов NG-MAST генотипов лидирующее положение занимал известный сиквенс-тип 807, численность которого составила 10% от анализируемой выборки ($n=44$). В нашем предыдущем исследовании [7] доля штаммов с данным сиквенс-типом составляла 7,9%, что указывает на его стабильно высокое присутствие в российской популяции *N.gonorrhoeae*, в настоящем исследовании обнаруживаемое на протяжении всего периода наблюдений в 5 из 19 обследованных субъектов Российской Федерации. Второй по численности сиквенс-тип 5714 ($n=21$) также регистрировался в течение всего периода наблюдений и был выявлен в

6 из 19 обследованных регионов. Третьим по численности был «новый» сиквенс-тип 9476, при этом его распространение ограничивалось только одним регионом, в котором он был впервые описан в 2013 году (n=4) и к 2015 году там же получил достаточно широкое распространение (n=14). Другими наиболее многочисленными NG-MAST генотипами являлись 1152 (n=12; 2012-2013 гг.; 3 региона), 5941 (n=12; 2012—2015 гг.; 5 регионов), 1544 (n=12; 2013—2015 гг.; 1 регион), а также впервые описанный 8583 (n=10; 2012 г., 1 регион). Большинство названных эпидемически значимых сиквенс-типов были характерны именно для Российской Федерации, а некоторые из них (807, 1544, 5714) ранее обнаруживались в Беларуси и Казахстане, что свидетельствует об их представительстве на значительной части всего постсоветского пространства. С другой стороны, наиболее часто регистрируемые в странах Западной и Центральной Европы сиквенс-типы 225, 2992 [5], а также имеющий высокое эпидемиологическое значение сиквенс-тип 1407 [6] в обследованных регионах Российской Федерации были представлены единичными изолятами и к настоящему моменту в Российской Федерации не получили широкого распространения.

Проведенный в завершение данного исследования кластерный анализ (рис.), учитывающий представительство отдельных сиквенс-типов в региональных популяциях *N.gonorrhoeae*, позволил определить степень подобия между ними и на этой основе сформировать представления о современных тенденциях эпидемиологии гонореи.

Для 12 из 19 обследованных территорий типичным оказывалось существенное генетическое разнообразие выявляемых гонококков без значимого превалирования каких-либо сиквенс-типов (от 3 до 19 по отдельным регионам), представленных как известными, так и впервые выявляемыми NG-MAST вариантами. При этом подобная ситуация может объясняться внутривнутрироссийскими миграционными потоками, «размывающими» региональные популяции возбудителя гонококковой инфекции и обеспечивающими их распространение по всей территории Российской Федерации. Помимо Москвы и Санкт-Петербурга в данную группу входили ряд центральных (Калужская, Рязанская, Владимирская), северо-западных (Мурманская, Вологодская, Псковская), приволжских (Нижегородская, Республика Татарстан) и сибирских (Новосибирская, Омская) областей.



Результаты кластерного анализа, характеризующие взаимосвязь между популяциями *N.gonorrhoeae* в обследованных регионах Российской Федерации, а также данные о количестве выявляемых NG-MAST генотипов и доминирующих сиквенс-типах.

- Нет доминирующего сиквенс-типа; * впервые выявленные сиквенс-типы.

С другой стороны, в 7 регионах были выявлены превалирующие NG-MAST генотипы, позволяющие сгруппировать популяции *N.gonorrhoeae* по степени их подобия (рис.). Так, для Брянской области и Республики Чувашия типичным являлось доминирование сиквенс-типа 807, для Саратовской области — 5417, а для Томской области одновременное значительное представительство сиквенс-типов 807, 5714 и 5941, каждый из которых относился к «старым» NG-MAST вариантам. С другой стороны, для 3 областей и республик оказывалась типичной ситуация одновременного доминирования известных и широко распространенных сиквенс-типов, а также одного или двух «новых» NG-MAST вариантов. В частности, в Пензенской области наряду с существенным представительством сиквенс-типов 2610 и 5714 до 15% анализируемой выборки занимали впервые описанные здесь сиквенс-типы 8106 и 9570. В Тамбовской области «новый» сиквенс-тип 8583 по частоте распространения даже занял лидирующее положение (41,7% от общей численности анализируемой выборки), в то время как на долю «старого» сиквенс-типа 1152 приходилось только 29,2%. Наконец, в Архангельской области также зафиксировано совместное присутствие «старых» (807, 1544) и «новых» (9476, 12531) сиквенс-типов, среди которых описанный нами в 2013 году NG-MAST генотип 9476 в динамике исследования занял в регионе доминирующее положение. Подобная ситуация может быть интерпретирована как результат одновременного действия двух тенденций, первая из которых определяется межрегиональным распространением эпидемически значимых «старых» NG-MAST генотипов, а вторая — возникновением «новых» сиквенс-типов, уже достигших значительной численности в исследуемых регионах, но еще не вышедших за их пределы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Методы молекулярной эпидемиологии получают все большее распространение в системе эпидемиологического надзора за распространением гонококковой инфекции на территории Российской Федерации, осуществляемого с 2007 — 2008 гг. [5, 6, 11]. Настоящее исследование является развитием этого направления: за период 2012 — 2015 гг. в 19 субъектах Российской Федерации собрана представительная выборка из 440 штаммов *N.gonorrhoeae*, охарактеризованных по NG-MAST генотипам.

Полученные результаты подтвердили ранее сформированные представления о высоком генетическом разнообразии популяции гонококков, циркулирующих на территории Российской Федерации [2], в настоящем исследовании отнесенных к 172 различными сиквенс-типам. Среди них наиболее выраженное эпидемиологическое значение, определяемое высокой частотой встречаемости, представительством в нескольких регионах, а также устойчивым присутствием на этапах проведенного исследования, имели NG-MAST генотипы 807, 1152, 1544, 5714 и 5941, ряд из которых также типичен для ближнего зарубежья [8], но спорадически встречается в странах Западной и Центральной Европы [5]. С другой стороны, получившие европейское или всемирное распространение эпидемические сиквенс-типы 225, 2992 и 1407 [5, 6], в настоящем исследовании были представлены единичными изолятами, что свидетельствует об отсутствии интенсивного трансграничного переноса *N.gonorrhoeae* из стран дальнего зарубежья. Одновременно результаты проведенного исследования указывают на существование интенсивной миграции

между обследованными субъектами Российской Федерации, приводящей к формированию в большинстве из них генетически разнообразных популяций *N.gonorrhoeae* без доминирующих сиквенс-типов или с преобладанием указанных выше эпидемически значимых NG-MAST генотипов.

Другим важным результатом проведенного исследования является выявление значительного количества ранее неизвестных сиквенс-типов *N.gonorrhoeae*, анализ количественного состава, сроков и ареалов обнаружения которых позволяет констатировать объективный характер происходящей внутривидовой дивергенции в популяции *N.gonorrhoeae*. При этом ряд из впервые описанных сиквенс-типов (8583, 9476 и др.) в динамике настоящего исследования получили достаточно широкое распространение в регионах своего возникновения, что указывает на их высокий эпидемический потенциал и в дальнейшем позволяет ожидать распространения соответствующих NG-MAST генотипов на другие территории Российской Федерации.

Отметим, что значительное количество ранее неизвестных сиквенс-типов в российской популяции гонококков отмечалось в целом ряде предыдущих работ [2, 11] и сохранялось на достаточно высоком уровне в динамике всего настоящего исследования. При этом преимущественная изменчивость по гену *porB*, кодируемый которым белок поринового канала принимает участие в транспорте антибиотиков [9], позволяет рассматривать подобное разнообразие в качестве одного из вероятных механизмов адаптации популяции *N.gonorrhoeae* в условиях сохранения эффективных средств антибиотикотерапии гонококковой инфекции.

Указанные обстоятельства, а также растущий риск возникновения неизлечимых форм гонореи, определяемой формированием дополнительных механизмов резистентности *N.gonorrhoeae* к используемым антимикробным препаратам, явились основанием для включения ВОЗ данного заболевания в проект Глобальной стратегии сектора здравоохранения на 2016 — 2021 гг. с приданием ей статуса стратегического приоритета (<http://www.who.int/>). В этой связи, представленная в настоящем исследовании национальная система пространственно-временного молекулярно-эпидемиологического мониторинга, основанная на NG-MAST генотипировании *N.gonorrhoeae*, должна стать одним из элементов этой стратегии, позволяющим своевременно выявлять и предупреждать распространение мультирезистентных вариантов возбудителя гонококковой инфекции.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России на 2015 год и плановый период 2016 и 2017 гг. по Государственному контракту 114/БУ-2015-051 от 16.01.2015 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2014 г. Успехи, достижения, основные пути развития. Вестник дерматологии и венерологии. 2015, 4: 13-26.
2. Соломка В.С., Чупров-Неточин Р.Н., Фриго Н.В., Кубанов А.А. Опыт молекулярного типирования и филогенетического анализа штаммов *N.gonorrhoeae* в Российской Федерации. Вестник дерматологии и венерологии. 2012, 2: 13-20.
3. Vuono S., Wu A., Hess D.C. et al. Using the *Neisseria gonorrhoeae* multiantigen sequence-typing method to assess strain diversity and antibiotic resistance in San Francisco, California. Microb. Drug Resist. 2012, 8 (5): 510-517.
4. Chen C.C., Yen M.Y., Wong W.W. et al. Tracing subsequent dissemination of a cluster of gono-

- coccal infections caused by an ST1407-related clone harbouring mosaic penA alleles in Taiwan. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013, 68 (7): 1567-1571.
5. European centre for disease prevention and control. Molecular typing of *Neisseria gonorrhoeae* — results from a pilot study 2010-2011. Stockholm, ECDC, 2012.
 6. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections. Geneva, WHO, 2012.
 7. Jeverica S., Golparian D., Maticic M. et al. Phenotypic and molecular characterization of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Slovenia, 2006–12: rise and fall of the multidrug-resistant NG-MAST genogroup 1407 clone? *J. Antimicrob. Chemother.* 2014, 69: 1517-1525.
 8. Kushnir A.V., Muminov T.A., Bayev A.I. et al. Molecular characterization of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Almaty, Kazakhstan, by VNTR analysis, Opa-typing and NG-MAST. *Infection Genetics Evolution.* 2012. 12: 570-576.
 9. Martin I.M., Ison C.A., Aanensen D.M. et al. Rapid sequencing-based identification of gonococcal transmission clusters in a large metropolitan area. *J. Infect. Dis.* 2004, 189 (8): 1497-1505.
 10. Thakur S.D., Levett P.N., Horsman G.B. et al. Molecular epidemiology of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from Saskatchewan, Canada: utility of NG-MAST in predicting antimicrobial susceptibility regionally. *Sex. Transm. Infect.* 2014, 90 (4): 297-302.
 11. Unemo M., Vorobieva V., Firsova N. et al. *Neisseria gonorrhoeae* population in Arkhangelsk, Russia: phenotypic and genotypic heterogeneity. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007, 13 (9): 873-878.

Поступила 04.03.16

Контактная информация: Дерябин Дмитрий Геннадьевич, д.м.н., проф., 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6, р.т. (499)785-20-40

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

Н.К.Ахматова¹, В.Г.Хоменков¹, Е.В.Волкова², Э.А.Ахматова^{1,3},
И.А.Семочкин¹, Т.С.Перепанова², В.В.Зверев^{1,3}

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛИЗАТЫ *ESCHERICHIA COLI* СТИМУЛИРУЮТ ПРОДУКЦИЮ ДЕФЕНСИНОВ НЕЙТРОФИЛАМИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

¹НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, ²НИИ урологии и интервенционной радиологии, Москва; ³Первый московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

Цель. Изучение влияния препарата микробного происхождения на основе лизата бактерий *Escherichia coli* (Уро-Ваксом) на продукцию дефенсинов (HNPI-3, лактоферрин — LF) и IgM/IgA у больных с рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей (РИНМП). **Материалы и методы.** В исследование включены 40 женщин с РИНМП в возрасте от 18 до 68 лет, которые получали монотерапию препаратом «Уро-Ваксом» (бактериальный лизат 18 штаммов *E. coli*), и 26 здоровых женщин. Уровень дефенсинов и иммуноглобулинов в крови определяли с помощью твердофазной ИФА тест-системы (HNPI-3, LF, Elisa Kit, Hycult biotech, Netherlands; Serazym Human IgA, IgM, Germany). **Результаты.** У больных РИНМП отмечался сниженный уровень дефенсинов HNPI-3 и LF, свидетельствующий о хроническом течении воспалительного процесса в организме. Применение лизата *E. coli* приводило к нормализации данных показателей в сыворотке крови женщин. Уровень IgM и IgA в крови больных оставался в пределах нормальных значений, и применение бактериального лизата не влияло на эти показатели. **Заключение.** Препарат «Уро-Ваксом» на основе лизата бактерий *E. coli* обладает иммунокорректирующим действием при лечении больных РИНМП.

Журн. микробиол., 2016, № 4, С. 50—55

Ключевые слова: рецидивирующая инфекция нижних мочевых путей, лизат *Escherichia coli*, HNPI-3, лактоферрин, иммуноглобулины