

Научная статья

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-376>

Мониторинг респираторных вирусных инфекций в 2011–2022 годах в Москве

Ветрова Е.Н.¹, Чернышова А.И.¹, Притчина Т.Н.¹, Исаева Е.И.¹, Морозова О.В.^{1,2}¹Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия;²Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Респираторные вирусы (РВ) циркулируют повсеместно и круглогодично. Долговременный мониторинг распространения возбудителей респираторных инфекций необходим для анализа соответствия диагностических систем современным вирусным изолятам, оценки рисков инфицирования и необходимости разработки и применения вакцин, а также для исследования взаимозависимости репродукции РВ при смешанных инфекциях.

Цель работы — исследование возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в Москве в 2011–2022 гг. с помощью обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ).

Материалы и методы. Мазки носоглотки 3908 пациентов с ОРВИ исследованы с помощью ОТ-ПЦР-РВ.

Результаты. Мониторинг распространения РВ в Москве показал циклические изменения частот с тремя доминирующими видами: вирусом гриппа А (до 31,3%), респираторно-синцитиальным вирусом (до 24,8%) и риновирусами человека (до 21,3%) в 2011–2020 гг., которые соответствовали данным из других регионов России и мировым тенденциям, и высокие частоты встречаемости SARS-CoV-2 (31,7%) в 2022 г. Рост доли неидентифицированных клинических образцов от 1,2 до 28,5% в 2022 г. свидетельствует о неполном соответствии диагностических систем современным изолятам РВ или о появлении новых видов или штаммов возбудителей. Зарегистрированы однонаправленные изменения динамики для 5 из 9 изучаемых РВ с коэффициентами корреляции 0,43–0,79. Высокие частоты смешанных ОРВИ (до 33,4%) наряду с неидентифицированными образцами не позволяют точно оценить риски инфицирования различными РВ в Москве, однако доказывают необходимость профилактики инфекционных заболеваний наиболее распространёнными РВ.

Заключение. Анализ динамики частот распространения РВ в Москве показал сохранение доминирующих видов: вируса гриппа А, респираторно-синцитиального вируса и риновирусов человека. В период вакцинации против COVID-19 увеличилась доля сезонных коронавирусов.

Ключевые слова: респираторные вирусы, обратная транскрипция с ПЦР в реальном времени, респираторно-синцитиальный вирус (*hRSv*), метапневмовирус (*hMPv*), вирусы парагриппа 1, 2, 3 и 4-го типов (*hPIV*), сезонные коронавирусы (*hCoV*) и SARS-CoV-2, риновирусы человека (*hRv*), аденовирусы групп В, С и Е (*hAdv*), бокавирус человека (*hBoV*), вирусы гриппа А (*INF-A*) и В (*INF-B*)

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России (протокол № 18 от 21.02.2022).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Ветрова Е.Н., Чернышова А.И., Притчина Т.Н., Исаева Е.И., Морозова О.В. Мониторинг респираторных вирусных инфекций в 2011–2022 годах в Москве. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(5):328–337.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-376>EDN: <https://www.elibrary.ru/tieioc>

Monitoring of respiratory viral infections in Moscow during 2011–2022

Elizaveta N. Vetrova^{1✉}, Alyona I. Chernyshova¹, Tatiana N. Pritchina¹,
Elena I. Isaeva¹, Olga V. Morozova^{1,2}

¹National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia;

²Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Respiratory viruses (RV) circulate throughout the world and in all seasons of the year. Long-term monitoring of the distribution of respiratory pathogens is necessary to analyze the relevance of diagnostic systems to current viral isolates, to assess the risks of infection and the need for vaccine development and use, as well as to investigate the interdependence of RV reproduction in mixed infections.

Objective — to study the causative agents of acute respiratory viral infections (ARVI) in Moscow during 2011–2022 by reverse transcription with subsequent polymerase chain reaction with fluorescent hydrolysis probes detection in real-time (RT²-PCR).

Materials and Methods. Nasopharyngeal swabs from 3908 patients with acute respiratory infections were examined by the RT²-PCR.

Results. Monitoring of RV spread in Moscow showed cyclical changes in frequencies with three dominant species: influenza A virus (up to 31.3%), respiratory syncytial virus (up to 24.8%) and human rhinoviruses (up to 21.3%) in 2011–2020. The increase in the portion of unidentified clinical specimens from 1.2 to 28.5% in 2022 indicated incomplete accordance of diagnostic systems to modern RV isolates or the emergence of new species or strains of pathogens. Unidirectional changes in dynamics were registered for 5 out of 9 studied RVs with correlation coefficients of 0.43–0.79. High frequencies of mixed acute respiratory viral infections (up to 33.4%) along with unidentified samples do not allow us to accurately assess the risks of infection with various RV in Moscow, but prove the necessity of preventing infectious diseases with the most common RV.

Conclusion. Analysis of the dynamics of RV frequencies in Moscow showed the preservation of the dominant species: influenza A virus, respiratory syncytial virus and human rhinoviruses. During the period of vaccination against COVID-19, the proportion of seasonal coronaviruses increased.

Keywords: *respiratory viruses, reverse transcription with real-time PCR, human respiratory syncytial virus (hRSv), human metapneumovirus (hMpv), human parainfluenza viruses types 1, 2, 3 and 4 (hPIv), human seasonal coronaviruses (hCov) and SARS-CoV-2, human rhinoviruses (hRv), human adenoviruses of groups B, C and E (hAdv), human bocavirus (hBov), influenza A (INF-A) and B (INF-B) viruses*

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. Ethical approval from the Ethics Committee of the National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia was taken before starting the research (Approval Code # 18 2022-02-21).

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Vetrova E.N., Chernyshova A.I., Pritchina T.N., Isaeva E.I., Morozova O.V. Monitoring of respiratory viral infections in Moscow during 2011–2022. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(5):328–337.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-376>

EDN: <https://www.elibrary.ru/tieioc>

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) ежегодно составляют около 90% регистрируемых инфекций. В мире, по данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно регистрируют 2–5 млн случаев ОРВИ с летальными исходами в диапазоне от 290 000 до 650 000 [1]. В России, по данным Роспотребнадзора, ежегодно выявляют 27,3–41,2 млн случаев [2, 3]. При этом 99% ОРВИ

диагностируют у детей до 5 лет преимущественно в развивающихся странах [4]. Среди ОРВИ преобладает заболеваемость гриппом: 5–20% — у взрослых и 20–30% — у детей [5]. Респираторные вирусы (РВ) проникают воздушно-капельным путём в дыхательный тракт, реплицируются в клетках эпителия и поражают другие органы и ткани, вызывая повышение температуры тела, головную боль, насморк, боль в горле и кашель. Помимо лихорадоч-

ных форм ОРВИ, описаны осложнения в форме энцефалитов, параличей и летальных исходов [6]. Особенности течения ОРВИ и возможных осложнений определяются свойствами РВ (репродуктивной активностью, вирулентностью, патогенностью), врождённой неспецифической резистентностью и специфическим иммунитетом хозяина [7, 8]. Частые ОРВИ свидетельствуют о нарушениях врождённой резистентности и специфического иммунитета.

Поскольку симптомы ОРВИ сходны, то детекция РВ с помощью обратной транскрипции с последующей полимеразной цепной реакцией с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ) является наиболее специфичным, чувствительным и широко применяемым методом наряду с мультиплексным иммунофлуоресцентным анализом и выделением инфекционных штаммов в перmissive культурах клеток [4]. Однако феногенетическая вариабельность вирусов, обусловленная спонтанным мутагенезом, генетическими перестройками квазивидов РНК-содержащих вирусов, реассортацией сегментированных геномов, а также отсутствием вирусных и клеточных систем репарации РНК, затрудняет разработку диагностических систем и является причиной ложноотрицательных результатов и неидентифицированных этиологических агентов ОРВИ.

В настоящее время известно более 200 видов вирусов, вызывающих респираторные заболевания, с учётом различных серотипов общее число достигает 300 [9]. Из них наиболее распространены 8 семейств вирусов:

- ДНК-содержащие вирусы *Adenoviridae* (более 50 типов аденовирусов), *Parvoviridae* — бокавирус (2 типа);
- РНК-содержащие вирусы *Ortomyxoviridae* — вирус гриппа (типы А, В, С), *Paramixoviridae* — вирус парагриппа (4 типа);
- метапневмовирус (типы А, В);
- *Pneumoviridae* — респираторно-синцитиальный вирус (2 типа);
- *Coronaviridae* — коронавирусы (5 типов);
- *Picornoviridae* — риновирусы (более 100 типов);
- энтеровирусы (более 90 типов);
- *Reoviridae* — реовирус [6, 10].

Отмечен рост долей вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций. Относительные частоты детекции возбудителей ОРВИ варьируют в зависимости от географической локализации, возраста больных, способов сбора клинических образцов, длительности исследования и методов идентификации патогена [10].

В период пандемии COVID-19 карантинные меры, социальное дистанцирование и широкое применение лицевых масок ограничили распространение всех респираторных инфекций. Отме-

чено снижение доли образцов, положительных в ОТ-ПЦР-РВ на ОРВИ, с 49,8% (2018–2019) до 39% (2019–2020) и затем до 13,4% (2020–2021) [11].

Цель данной работы состояла в исследовании возбудителей ОРВИ в Москве в 2011–2022 гг. с помощью ОТ-ПЦР-РВ.

Материалы и методы

Мазки носоглотки 3908 пациентов, собранные не позднее 7-го дня от начала ОРВИ в период с 2011 по 2022 г., были любезно предоставлены руководителем инфекционного отделения д.м.н. Л.В. Колобухиной (Инфекционная клиническая больница № 1 г. Москвы) и д.м.н., профессором М.С. Савенковой (Морозовская детская городская клиническая больница и Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва) при наличии информированного согласия пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России (протокол № 18 от 21.02.2022).

РВ определяли посредством ОТ-ПЦР-РВ с использованием тест-систем, разрешённых приказами Росздравнадзора. Выделение суммарных нуклеиновых кислот проводили посредством лизиса клинических образцов в растворе гуанидинизотиоцианата с последующим спиртовым осаждением с использованием комплекта реагентов «Проба-НК» («ДНК-технология»). Для обратной транскрипции со случайным гексамерным олигодезоксирибонуклеотидом применяли комплект реагентов «Реверта-Л» («АмплиСенс»). Для определения РНК респираторно-синцитиального вируса (hRSv), метапневмовируса (hMpv), вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4-го типов (hPiv), коронавируса человека (hCoV), риновирусов человека (hRv), ДНК аденовирусов групп В, С и Е (hAdv), бокавируса человека (hBov) применяли набор «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL»; РНК вирусов гриппа А (INF-A) и В (INF-B) (ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора) — набор «Амплиценс Influenza virus A/B-FL»; РНК коронавируса SARS-CoV-2 — набор «РеалБест РНК SARS-CoV-2» («ВекторБест») на амплификаторах планшетного типа ДТ-32 и ДТ-lite («ДНК-технология»). При одновременной детекции фрагментов геномов более одного РВ в мазке носоглотки вирусные инфекции считали сочетанными (смешанными).

Проведён анализ 3908 мазков носоглотки (по 1 от каждого пациента), собранных в Москве. Детекцию РНК SARS-CoV-2 проводили только в 2022 г. вследствие изоляции больных COVID-19 от пациентов с ОРВИ в стационарах в 2020–2021 гг. и необходимости дополнительного санитарно-эпидемиологического заключения для проведения работ.

Статистический анализ распределения РВ проводили с применением программного обеспечения

«Microsoft Excel». Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$ [12].

Результаты

Для анализа распределения возбудителей ОРВИ обследовано 3908 пациентов в Москве в период с 2011 по 2022 г. Частоты детекции респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа, сезонных коронавирусов, риновирусов, аденовирусов, бокавируса, вирусов гриппа А и В, сочетанных инфекций при обнаружении не менее 2 РВ в образце и неидентифицированных образцов в 2011–2022 гг. представлены в **табл. 1**.

В течение 12 лет наблюдений относительные частоты каждого возбудителя ОРВИ варьировали. До пандемии COVID-19 в 2011–2020 гг. преобладали три респираторных вируса (INF-A, hRSv и hRv), затем их относительные частоты существенно снизились. Несмотря на массовую иммунизацию против гриппа населения Москвы с 2017 г. трёхвалентными и четырёхвалентными вакцинами от гриппа, содержащими штаммы INF-A и INF-B, частоты детекции вируса гриппа А в мазках носоглотки больных ОРВИ оставались высокими до 2020 г. Значительное снижение доли вируса гриппа А наблюдали только в 2021–2022 гг., что, вероятно, могло быть обусловлено как карантинными мерами и масочным режимом, так и охватом вакцинацией против гриппа более половины населения России [5]. Необходимо отметить несинхронные и неоднаправленные изменения долей вирусов гриппа А и В.

Частоты детекции INF-B оставались в диапазоне от 0,5 до 4,4% в течение всего периода наблюдений с единственным исключением с подъёмом доли вируса гриппа В до 8,3% в 2016 г.

Высокая частота встречаемости SARS-CoV-2 (31,7%) зарегистрирована в 2022 г., несмотря на неспецифическую и специфическую профилактику, а также санитарно-просветительную работу. Применение векторных вакцин от COVID-19, в частности, вакцины «Спутник-V» на основе аденовирусов Ad5 и Ad26, не привело к значительному снижению доли аденовирусов в общей этиологической структуре заболеваемости ОРВИ в Москве (табл. 1). При отсутствии вакцин от большинства ОРВИ относительные доли остальных изучаемых РВ оставались минорными. Максимальная частота hMPv (13,4%) была зарегистрирована в 2011 г., а в последующие годы не превышала 7%. Отмечен рост частоты смешанных инфекций, что могло быть обусловлено как нарушениями врождённого и адаптивного иммунитета среди пациентов, так и независимым распространением и увеличением репродукции вирусов.

За последние годы доля неидентифицированных образцов среди больных ОРВИ с клиническими симптомами выросла до 28,5% (табл. 1), что свидетельствует о неполном соответствии лицензированных диагностических тест-систем и циркулирующих возбудителей респираторных инфекций, о генетическом разнообразии штаммов известных вирусов и о возможном появлении новых возбудителей.

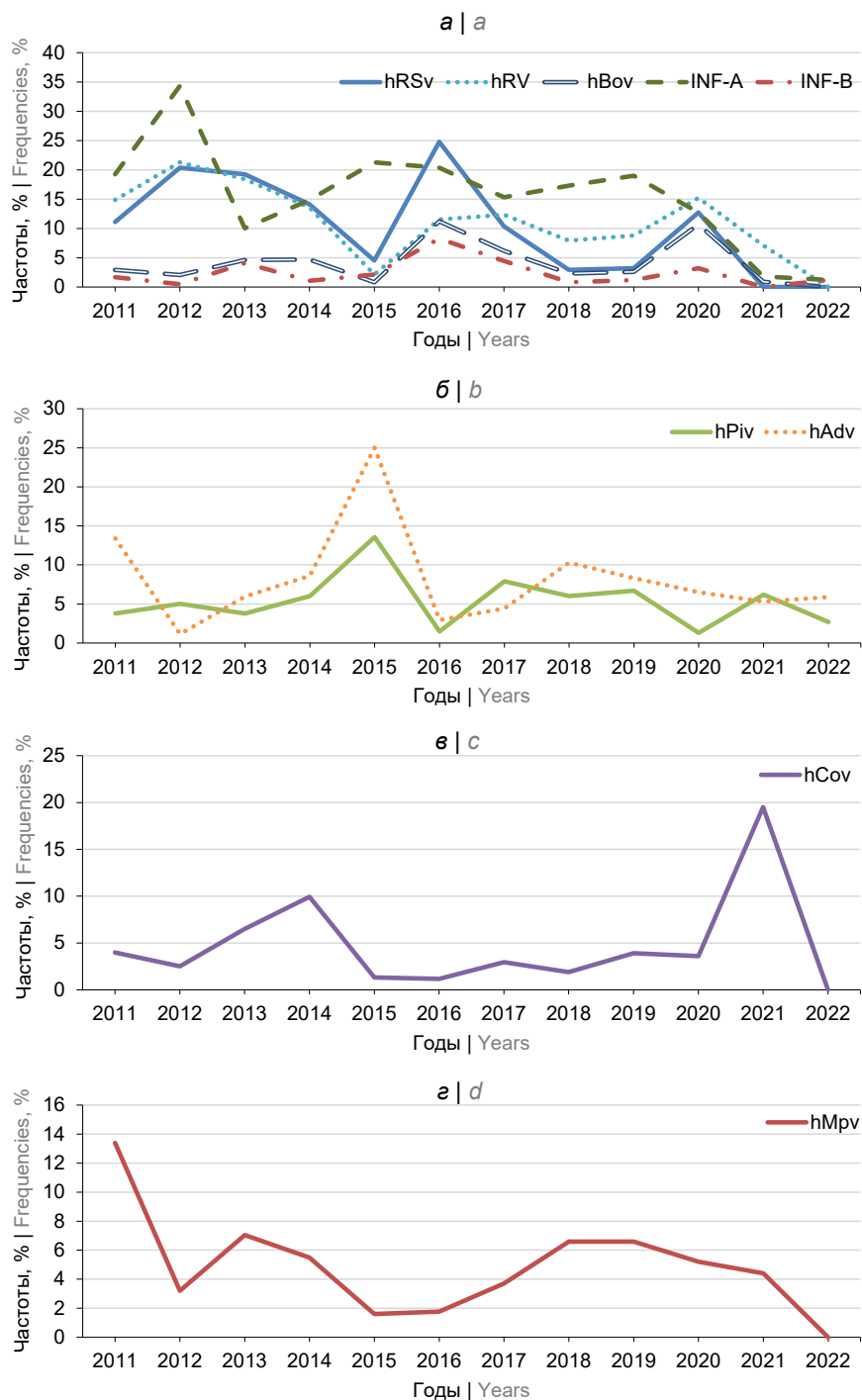
Таблица 1. Мониторинг возбудителей ОРВИ в Москве в 2011–2022 гг. методом ОТ-ПЦР-РВ, частота встречаемости, % от общего числа образцов

Table 1. Monitoring of ARVI etiological agents in Moscow in 2011–2022 by RT²-PCR method, frequency of occurrence, % of total number of samples

Вирус Virus	Год Year											
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Количество исследованных образцов Amount of studied samples	478	437	369	383	376	339	405	215	240	310	113	243
hRSv	11,1	20,4	19,2	14,1	4,5	24,8	10,4	2,9	3,2	12,7	0,0	0,0
hMPv	13,4	3,2	7,0	5,5	1,6	1,8	3,7	6,6	6,6	5,2	4,4	0,0
hPIv	3,8	5,0	3,8	6,0	13,6	1,5	7,9	6,0	6,7	1,3	6,2	2,7
hCov	4,0	2,5	6,5	9,9	1,3	1,2	3,0	1,9	3,9	3,6	19,5	0,0
hRV	14,9	21,3	18,4	13,6	2,1	11,5	12,3	7,9	8,8	15,2	7,1	0,0
hAdv	13,4	1,1	6,0	8,6	25,0	2,9	4,4	10,3	8,3	6,5	5,3	5,9
hBov	2,9	2,1	4,6	4,7	0,8	11,2	6,2	2,3	2,6	10,7	0,9	0,0
INF-A	19,2	34,3	10,0	14,9	21,3	20,4	15,3	17,3	19,0	12,7	1,8	1,2
INF-B	1,7	0,5	4,1	1,0	2,1	8,3	4,4	0,8	1,2	3,2	0,0	1,2
Mix	12,1	7,8	17,3	19,3	25,5	15,3	26,7	29,9	33,4	24,1	31,0	28,8
N/I	3,6	1,8	3,0	2,3	2,1	1,2	5,7	14,1	6,3	4,8	23,8	28,5

Примечание. Mix — сочетанные инфекции; N/I — неидентифицированные образцы.

Note. Mix — mixed infections; N/I — not identified samples.



Динамика распространения РВ в 2011–2022 гг.
Dynamics of the spread of respiratory viruses in 2011–2022.

Анализ динамики распространения возбудителей ОРВИ показал высокие коэффициенты корреляции (r) между hRSv и hRv ($r = 0,77$), hRSv и hBov ($r = 0,66$); hRSv и INF-B ($r = 0,64$); hRSv и INF-A ($r = 0,52$); hBov и INF-B ($r = 0,79$), что предполагает существование единой группы РВ (рисунок, а; табл. 2). Вторая группа РВ со сходной динамикой распространения включала hPiv и hAdv с $r = 0,70$ (рисунок, б; табл. 2).

На основании корреляционного анализа динамики распространения (табл. 2) выделены 4 группы РВ (рисунок). Однонаправленные изменения обнаружены для 5 РВ, включая респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, бокавирус, вирусы гриппа А и В. Максимальные значения частот детекции hRSv и hRv человека зарегистрированы в 2012, 2016 и 2020 гг., что предполагает циклические изменения с подъёмами каждые 4 года. Для INF-A высокие ча-

Таблица 2. Коэффициенты корреляции динамики частот РВ
Table 2. Correlation coefficients of the dynamics of RVs frequencies

Вирус Virus	hRSv	hMpv	hPiv	hCov	hRv	hAdv	hBov	INF-A	INF-B
hRSv	1,00	0,05	-0,41	-0,20	<i>0,77</i>	-0,40	<i>0,66</i>	<i>0,52</i>	<i>0,64</i>
hMpv	0,05	1,00	-0,15	0,19	<i>0,45</i>	0,14	-0,01	0,11	-0,20
hPiv	-0,41	-0,15	1,00	0,05	-0,38	<i>0,70</i>	-0,52	0,21	-0,31
hCov	-0,20	0,19	0,05	1,00	0,07	-0,16	-0,17	-0,45	-0,35
hRv	<i>0,77</i>	<i>0,45</i>	-0,38	0,07	1,00	-0,47	<i>0,43</i>	<i>0,49</i>	0,17
hAdv	-0,40	0,14	<i>0,70</i>	-0,16	-0,47	1,00	-0,36	0,09	-0,20
hBov	<i>0,66</i>	-0,01	-0,52	-0,17	<i>0,43</i>	-0,36	1,00	0,12	<i>0,79</i>
INF-A	<i>0,52</i>	0,11	0,21	-0,45	<i>0,49</i>	0,09	0,12	1,00	0,09
INF-B	<i>0,64</i>	-0,20	-0,31	-0,35	0,17	-0,20	<i>0,79</i>	0,09	1,00

Примечание. Курсивом выделены значения, соответствующие высоким коэффициентам корреляции ($r \geq 0,43$); жирным шрифтом — данные, соответствующие коэффициентам корреляции $r \approx 0$.

Note. Values corresponding to high correlation coefficients ($r \geq 0.43$) are in italics; data corresponding to correlation coefficients $r \approx 0$ are in bold.

стоты встречаемости обнаружены в 2012, 2015–2016 и 2019 гг. От этой группы отличается сходная, но не идентичная динамика для другой группы, состоящей из hAdv и hPiv, с максимумом в 2015 г. (рисунок, б). Для сезонных коронавирусов низкие коэффициенты прямой и обратной корреляции (табл. 2) свидетельствовали о независимом распространении с пиками в 2014 и 2021 гг. (рисунок, в). Частоты детекции hMpv также не совпадали с другими группами с максимумом в 2011 г. и последующими колебаниями на относительно низком уровне (рисунок, г).

Сравнительный анализ среднегодовых значений частот РВ в 5 городах России (Москва, Екатеринбург, Казань, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург) в 2014–2018 гг., в Москве в 2011–2022 гг. и

в мире (табл. 3) показал доминирование 3 видов РВ: INF-A, hRv и hRSv. Доминирование РВ в мире не зависело от специфической профилактики, поскольку существующие вакцины против гриппа включают штаммы INF-A и INF-B, вакцины против других ОРВИ находятся на стадии клинических испытаний и не применяют для массовой иммунизации населения. Минимальные среднегодовые частоты выявлены для hMPV как в мире, так и в большинстве регионов России, за исключением Санкт-Петербурга (табл. 3). При этом доля hMPV в Санкт-Петербурге (3,0%) была сравнима с другими областями России. Также в большинстве российских городов редко детектировали hBov, но мировые тренды не известны [4].

Таблица 3. Сравнение среднегодовых значений частот распространения вирусных инфекций в России и в мире, %
Table 3. Comparison of annual mean frequencies of viral infections in Russia and in the world, %

Вирус Virus	Россия Russia						Мир World [4]
	Москва Moscow		Екатеринбург Ekaterinburg [13]	Казань Kazan [13]	Ростов-на-Дону Rostov-on-Don [13]	Санкт-Петербург St. Petersburg [13]	
	2011–2022	2014–2018 [13]					
hRSv	10,3	4,6	11,9	16,0	10,1	13,4	26,0
hMpv	4,9	0,4	3,3	1,3	3,2	3,0	3,0
hPiv	5,4	25,5	7,1	5,7	8,5	5,3	8,0
hCov	4,8	0,5	3,9	1,8	2,6	1,4	–
hRv	11,1	2,4	24,6	26,0	19,6	15,4	35,0
hAdv	8,2	6,8	4,1	5,7	18,2	6,7	4,0
hBov	4,1	0,1	1,6	4,2	3,9	2,5	–
INF-A	15,6	49,5	38,9	25,8	25,8	32,4	10,0
INF-B	2,4	10,1	4,6	13,5	8,1	20,0	5,0

Примечание. Жирным шрифтом выделены ячейки, соответствующие доминирующим видам РВ в Москве, регионах РФ и в мире.

Note. Cells corresponding to the dominant RV species in Moscow, region of the Russian Federation and in the world are marked with bold.

ОТ-ПЦР-РВ позволяет получить количественные оценки геном-эквивалентов в реакционной смеси. Однако клинические образцы носоглоточных мазков не стандартизованы, что исключает возможность пересчёта количеств вирионов в единице объёма или в клетке хозяина. Низкие вирусные нагрузки являлись особенностью результатов ОТ-ПЦР-РВ мазков носоглотки больных ОРВИ.

Обсуждение

ОРВИ опасны вследствие повсеместного распространения, круглогодичной циркуляции, высокой контагиозности и риска осложнений, включая пневмонии, острую дыхательную недостаточность, инфекционно-токсический шок, менингиты, энцефалиты, параличи, острый дистресс-синдром, а также сопутствующие хронические заболевания — бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь лёгких, заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы, приводящие к летальным исходам [9]. Поэтому мониторинг распространения этиологических агентов ОРВИ необходим для совершенствования диагностических систем, контроля их соответствия современным РВ, для оценки рисков инфицирования населения в различных регионах и социально-демографических группах, необходимости разработки вакцин и их экономически обоснованного масштабного применения.

Сравнительный анализ распространения РВ в Москве показал периодические вариации с сохранением доминирования трех видов: INF-A, hRSv и hRv, что соответствовало спектрам возбудителей ОРВИ в 5 городах России [13, 14] и во всём мире [4] (табл. 3) вследствие глобализации и определяло необходимость общих мер профилактики, диагностики и лечения. Анализ динамики распространения РВ в Центральной Европе в течение 10 лет также свидетельствует о выявлении вирусов гриппа почти в половине образцов вне зависимости от иммунизации против гриппа и карантинных ограничений в период пандемии COVID-19 [15]. Несмотря на сообщения о росте доли вируса гриппа В в 2019–2022 гг. в России и в других странах [5, 16], результаты мониторинга РВ в Москве (табл. 1) не показали изменений структуры доминирования. На фоне значительного снижения частоты INF-A за последние годы роста доли INF-B не обнаружено. Одной из возможных причин является охват населения Москвы вакцинацией против гриппа А и В. В России постановлением главного государственного санитарного врача для сезона 2020–2021 гг. поставлена задача охвата прививками против гриппа не менее 60% населения и 75% граждан групп риска [17]. Начиная с 2017 г. в России вакцинируют более 40% населения ежегодно, в 2019 г. — 50,5% населения [5], в 2020 г. произошло снижение до 41,2%, при этом только 6,9% детей с лабораторно подтверждённым

гриппом нуждались в стационарном лечении [17]. В 2020 г. в результате иммунизации отечественной сезонной трёхвалентной инактивированной вакциной показаны: уменьшение уровней антител ко всем компонентам вакцины в 2,6–3,5 раза ниже защитного уровня (титр в реакции торможения гемагглютинации < 1/40) через 6–7 мес после вакцинации, свидетельствующее о нестабильности поствакцинального противогриппозного гуморального иммунитета; зависимость от возраста вакцинируемых лиц (среди детей 3–14 лет более активный ответ по сравнению с лицами старшего возраста, несмотря на незрелость иммунной системы детей); недостаточная иммуногенность вакцинных компонентов вирусов гриппа В, что приводило к росту частоты встречаемости вируса гриппа В среди возбудителей ОРВИ (табл. 1) и росту заболеваемости гриппом В, и обратная корреляция между уровнем предсуществующих антител к вирусам гриппа и секрецией антител к новым вакцинным штаммам, что обусловлено известным эффектом «первородного антигенного греха» [18]. Необходимо отметить рост заболеваемости гриппом до максимального значения в 2021 г. (в России — 14,96 на 100 тыс. населения; в Москве — 65,99 на 100 тыс. населения) во время пандемии COVID-19 при иммунной прослойке более 60% с доминированием антител к вирусу гриппа В. Сохранение вируса гриппа А в водной среде, среди млекопитающих и птиц водного и околоводного комплекса обуславливает риски возникновения новых мутантных вариантов, ускользающих от иммунного ответа [19].

Мониторинг распространения РВ в Японии показал периодические изменения частот hRSv с временным уменьшением во время пандемии COVID-19 аналогично нашим наблюдениям (табл. 1; рисунок, а) и высокие частоты встречаемости hRV [20]. Скрининг РВ методом ОТ-ПЦР-РВ в 26 регионах России в 2020 г. показал максимальную частоту детекции риновируса 7,32% как в межэпидемический период, так и в начале эпидемического сезона [21, 22], что соответствовало значительной доле риновирусов в этиологической структуре ОРВИ в Москве в 2020 г. (табл. 1). Доля серопозитивных к риновирусу лиц в начале 2022 г. составляла 77,8% [16], что могло быть обусловлено высокими частотами распространения риновируса человека в предыдущие 2 года (табл. 3). В Санкт-Петербурге для преобладающих видов hRSv и hRV выявлена сезонная цикличность циркуляции [14]. Наблюдаемые отличия частот, возможно, определяются ограниченностью исследуемых выборок, географическими и социально-демографическими отличиями, являются следствием отсутствия стандартизации способов забора мазков носоглотки, нестабильности вирусных геномных РНК при хранении и быстрой эволюционной изменчиво-

сти РВ. В настоящее время разрабатываются дополнительные методы мультиплексного анализа для мониторинга РВ с высокой чувствительностью и специфичностью на основе микрофлюидных технологий, биосенсоров, жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией и др. [23]. Кроме традиционных лабораторных методов предложено использовать компьютерные технологии Internet-of-Things, которые посредством анализа больших объёмов данных о поведении человека и окружающей среде с использованием математических и статистических моделей повышают вероятность выявления эпидемических вспышек на ранних этапах [23].

Вирусы парагриппа в 2020 г. в России встречались с одинаковыми частотами как в межэпидемический период (1,09%), так и в начале эпидемического сезона (1,05%). Распространённость остальных возбудителей ОРВИ и вирусов гриппа А и В в среднем по России не превышала 1% [21]. В 2021–2022 гг. частота распространения SARS-CoV-2 составляла 15%, коронавирусов человека — 12%, доля остальных — от 0,05 до 9% [22].

В 2020–2021 гг. при низкой активности вирусов гриппа установлено возрастание этиологической роли бокавируса и метапневмовируса при уменьшении частоты выделения вирусов парагриппа, аденовирусов, риновирусов и респираторно-синцитиального вируса [24]. Полученные нами данные (табл. 1) также свидетельствуют о существенном увеличении частоты распространения бокавируса до 10,7% в 2020 г. Для метапневмовируса был зарегистрирован пик распространённости в предшествующие 2018–2019 гг. с последующим плавным снижением (табл. 1). Частоты детекции hAdv зависят от исследуемой выборки, поскольку аденовирусная инфекция распространена преимущественно в организованных коллективах [14].

Несмотря на все меры неспецифической и специфической профилактики COVID-19 в 2020–2022 гг., доля образцов, содержащих SARS-CoV-2, составила 31,7% в 2022 г. (табл. 1). При этом сезонные коронавирусы в отсутствие других респираторных вирусов не выявлены, хотя в 2021 г. их доля составляла 19,5%. Возможные причины состоят в феногенотипической изменчивости РНК-содержащих коронавирусов четырех родов: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* и *Deltacoronavirus*, среди которых у людей с признаками ОРВИ обнаружены α -коронавирусы HCoV-229E и HCoV-NL63, β -коронавирусы HCoV-OC43, HCoV-NKU1, ускользание мутантных вариантов вирусов от иммунного ответа хозяина и сохранение вирусов в окружающей среде, среди диких резервуарных хозяев, домашних и сельскохозяйственных животных. Природным резервуаром *Alphacoronavirus* и *Betacoronavirus* являются рукокрылые, птицы, млекопитающие, рыбы.

У домашних птиц и свиней выявлена персистирующая инфекция с выделением вируса в составе фекалий [19]. Помимо широкой встречаемости коронавирусов у людей во всём мире, что подтверждается ретроспективным серологическим анализом, они распространены среди летучих мышей: уровень гомологии аминокислотных последовательностей SARS-CoV-2 и RaTG13 (коронавируса от летучих мышей и рептилий) — 97% [25]. Известно, что стабильность паразитарных систем обеспечивается разнообразием резервуарных хозяев, отличиями их популяционной динамики [26] и сохранением жизнеспособных вирусов в окружающей среде. Для оценки эпидемиологических рисков предлагается мониторинг РВ методом ОТ-ПЦР-РВ с высокой чувствительностью и специфичностью не только в клинических образцах (табл. 1, 2; рисунок), но и в аэрозолях [27].

Специфический иммунный ответ, индуцируемый вакцинами, приводит к селекции новых вариантов квазивидов РНК-содержащих вирусов, устойчивых к нейтрализации специфическими антителами, и вызывает ускорение молекулярной эволюции вирусов.

В отсутствие вакцинопрофилактики большинства минорных ОРВИ их относительные доли остаются стабильно низкими (табл. 1, 2), и новые опасные варианты вируса не имеют селективных преимуществ. Длительная совместная эволюция человека и большинства РВ привела к ослаблению патогенных свойств, снижению вирусных нагрузок и выживанию хозяев для успешной репродукции и распространения вирусов.

За 12 лет наблюдений отмечен рост доли неидентифицированных клинических образцов от пациентов с симптомами ОРВИ от 1,2 до 28,5%, что могло быть обусловлено бактериальными респираторными инфекциями со сходными симптомами и/или генетическими отличиями праймеров и зондов для ОТ-ПЦР-РВ от геномов вирусов, циркулирующих в настоящее время. Высокие частоты смешанных инфекций в диапазоне 7,8–33,4% могут быть следствием отсутствия интерференции вирусов при репродукции в клетках человека, независимой репродукции РВ и/или иммунодефицитами у населения Москвы. Корреляционный анализ динамики распространения РВ (табл. 3) показал значимую взаимозависимость для 5 из 9 исследованных возбудителей ОРВИ, включая все 3 доминирующих вида — INF-A, hRSv и hRv, а также INF-B и hBov (рисунок, а). Сочетанные инфекции РВ с преобладанием коинфекции риновирусами и бокавирусом с высокими коэффициентами корреляции отмечают и при длительном мониторинге в Центральной Европе [15]. Вторая группа включала hAdv и hPiv ($r = 0,7$) с пиком в 2015 г. (рисунок, б). Характерно отсутствие значимой корреляции динамики распространения сезонных коронавирусов

(табл. 2; рисунок, в) и метапневмовируса (рисунок, з) с другими анализируемыми РВ. Для анализа корреляции динамик распространения сезонных hCoV (рисунок, в), SARS-CoV-2 и других РВ [20] необходим дальнейший мониторинг. Циклические подъёмы и спады частот встречаемости РВ, возможно, обусловлены закономерными изменениями иммунной прослойки населения при варьировании частот распространения возбудителей ОРВИ.

Наблюдаемые частоты смешанных инфекций двумя или тремя РВ превышали теоретически ожидаемые в предположении о независимом распространении патогенов, что свидетельствовало об отсутствии интерференции между большинством РВ, возможно, вследствие дефектов системы интерферонов у больных ОРВИ.

Необходимо отметить, что доля лиц, инфицированных РВ без симптомов ОРВИ, составляет 0,25–6,09% численности популяции. Бессимптомные вирусоносители вовлечены в циркуляцию РВ и рост заболеваемости [22, 27].

Заключение

В 2011–2022 гг. в Москве зарегистрированы перестройки этиологической структуры ОРВИ с сохранением 3 доминирующих видов: вируса гриппа А, респираторно-синцитиального вируса и риновирусов человека. В период ограничительных мер неспецифической профилактики и массовой иммунизации против COVID-19 значительно возросла доля сезонных коронавирусов, возможно, за счёт α-коронавирусов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. WHO. World Health Organization fact sheet: Influenza (Seasonal). Geneva; 2021.
2. Львов Н.И., Лихопоев В.П. *Острые респираторные заболевания. Руководство по инфекционным болезням*. СПб.; 2011:7–122. Lvov N.I., Likhopoev V.P. *Acute Respiratory Diseases. Guide to Infectious Diseases*. St. Petersburg; 2011:7–122.
3. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году». М.; 2011.
4. Waghmode R., Jadhav S., Nema V. The burden of respiratory viruses and their prevalence in different geographical regions of India: 1970–2020. *Front. Microbiol.* 2021;12:723850. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.723850>
5. Шахтактинская Ф.Ч., Намазова-Баранова Л.С., Федосеев М.В., Калюжная Т.А. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики гриппа. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(4):333–7. Shakhaktinskaya F.Ch., Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V., Kaliuzhnaia T.A. Topical issues of influenza vaccine prevention. *Current Pediatrics*. 2021;20(4): 333–7. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i4.2291> EDN: <https://elibrary.ru/iyloiz>
6. Гладких Р.А., Молочный В.П., Бутакова Л.В. и др. Клинико-этиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций у госпитализированных детей города Хабаровска в эпидемических сезонах 2014–2017 гг. *Детские инфекции*. 2018;17(2):6–14. Gladkikh R.A., Molochny V.P., Butakova L.V., et al. Clinical and etiological characteristics of acute respiratory viral infections in hospitalized children of the city of Khabarovsk in epidemic seasons 2014–2017. *Children infections*. 2018;17(2):6–14. DOI: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-6-14> EDN: <https://elibrary.ru/xrftet>
7. Львов Д.К. Рождение и развитие вирусологии — история изучения новых и возвращающихся вирусных инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2012;(S1):5–20. Lvov D.K. Birth and development of virology — the history of emerging-reemerging viral infection investigation. *Problems of Virology*. 2012;(S1):5–20. EDN: <https://elibrary.ru/qjanrj>
8. Железникова Г.Ф. Инфекция и иммунитет: стратегии обеих сторон. *Медицинская иммунология*. 2006;8(5–6):597–614. Zheleznikova G.F. Infection and immunity: strategies from both sides. *Medical Immunology*. 2006;8(5–6):597–614. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2006-5-6-597-614> EDN: <https://elibrary.ru/iixjnx>
9. Носуля Е.В. Острая респираторно-вирусная инфекция — сложности диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2013;(3–2):20–6. Nosulya E.V. Acute respiratory viral infection: challenges of diagnosis and treatment. *Medical Council*. 2013;(3–2):20–6. EDN: <https://elibrary.ru/rveqjh>
10. Лазарева Н.Б., Журавлева М.В., Пантелеева Л.Р. ОРВИ: рациональная фармакотерапия с позиции клинической фармакологии. *Медицинский Совет*. 2016;(4):68–73. Lazareva N.B., Zhuravleva M.V., Panteleeva L.R. ARVI: Rational pharmacotherapy from the standpoint of clinical pharmacology. *Medical Council*. 2016;(4):68–73. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-68-73> EDN: <https://elibrary.ru/rjoikd>
11. Avolio M., Venturini S., De Rosa R., et al. Epidemiology of respiratory virus before and during COVID-19 pandemic. *Infez. Med.* 2022;30(1):104–8. DOI: <https://doi.org/10.53854/liim-3001-12>
12. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.; 2000. Rebrova O.Yu. *Statistical Analysis of Medical Data. Application of the Package of Applied Programs STATISTICA*. Moscow; 2000.
13. Жигарловский Б.А. *Эпидемиологическая характеристика и оптимизация эпидемиологического надзора за гриппом и ОРВИ*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2019. Zhigarlovsky B.A. *Epidemiological characteristics and optimization of epidemiological surveillance of influenza and SARS*: Diss. Moscow; 2019.
14. Писарева М.М., Едер В.А., Бузицкая Ж.В. и др. Этиологическая структура гриппа и других ОРВИ в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2012–2016 гг. *Вопросы вирусологии*. 2018;63(5):233–9. Pisareva M.M., Eder V.A., Buzitskaya Zh.V., et al. Etiological structure of influenza and other ARVI in St. Petersburg during epidemic seasons 2012–2016. *Problems of Virology*. 2018;63(5):233–9. DOI: <http://doi.org/10.18821/0507-4088-2018-63-5-233-239> EDN: <https://elibrary.ru/sllvnj>
15. Horemheb-Rubio G., Eggeling R., Schmeißer N., et al. Respiratory viruses dynamics and interactions: ten years of surveillance in Central Europe. *BMC Public Health*. 2022;22(1):1167. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13555-5>
16. Готвянская Т.П., Мукашева Е.А., Ноздрачева А.В. и др. Заболеваемость и популяционный иммунитет к гриппу и ОРВИ в условиях пандемии COVID-19. *Санитарный врач*. 2023;(3):153–63. Gotvyanskaya T.P., Mukasheva E.A., Nozdracheva A.V., et al. Incidence and population immunity to influenza and ARVI in the context of the COVID-19 pandemic. *Sanitary Doctor*. 2023;(3):153–63. DOI: <https://doi.org/10.33920/med-08-2303-03>
17. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И., Свиницкая В.И. Вакцинация против сезонного гриппа и пандемия

- COVID-19: не упустить последнюю возможность. *Медицинское обозрение*. 2020;4(11):687–90. Zaplatnikov A.L., Garina A.A., Burtseva E.I., Svinitskaya V.I. Seasonal flu shot and the COVID-19 pandemic: don't miss the last chance. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(11):687–90. DOI: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-11-687-690> EDN: <https://elibrary.ru/ybtpqt>
18. Кривичкая В.З., Кузнецова Е.В., Майорова В.Г. и др. Влияние вакцинации против гриппа на уровень специфического гуморального иммунитета здоровых лиц. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(1):127–41. Krivitskaya V.Z., Kuznesova E.V., Maierova V.G., et al. Influenza vaccination influencing level of specific humoral immunity in healthy individuals. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(1):127–41. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-IVI-1750> EDN: <https://elibrary.ru/kkhkqd>
19. Львов Д.К., ред. *Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. М.; 2013. Lvov D.K., ed. *Viruses and Viral Infections of Humans and Animals*. Moscow; 2013.
20. Hamamoto I., Shimasaki N. The importance of monitoring viral respiratory infections during the COVID-19 crisis. *J. Disaster Res.* 2022;17(1):73–81. DOI: <https://doi.org/10.20965/jdr.2022.p0073>
21. Яцышина С.Б., Мамошина М.В., Елькина М.А. и др. Распространённость возбудителей ОРВИ, гриппа и COVID-19 у лиц без симптомов респираторной инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(4):383–96. Yatsyshina S.B., Mamoshina M.V., Elkina M.A., et al. Prevalence of ARVI, Influenza, and COVID-19 pathogens in individuals without symptoms of respiratory infection. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2021;98(4):383–96. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-152> EDN: <https://elibrary.ru/skidig>
22. Мамошина М.В., Яцышина С.Б., Акимкин В.Г. Анализ результатов мониторинга возбудителей ОРВИ, гриппа и COVID-19 у бессимптомных лиц. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2023;(2):63–9. Mamoshina M.V., Yatsyshina S.B., Akimkin V.G. Analysis of the results of monitoring the pathogens of acute respiratory viral infection, influenza, and COVID-19 in asymptomatic individuals. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2023;(2):63–9. DOI: <https://doi.org/10.18565/epidem.2023.13.2.63-9>
23. Gradisteanu Pircalabioru G., Piiescu F.S., Mihaescu G., et al. Advances in the rapid diagnostic of viral respiratory tract infections. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2022;12:807253. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.807253>
24. Гирина А.А., Заплатников А.Л., Бурцева Е.И. и др. Иммунопрофилактика гриппа, острых и рекуррентных респираторных инфекций в период пандемии COVID-19. *Медицинский Совет*. 2021;(17):111–20. Girina A.A., Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., et al. Immunoprophylaxis of influenza, acute and recurrent respiratory infections during the COVID-19 pandemic. *Medical Council*. 2021;(17):111–20. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-111-120> EDN: <https://elibrary.ru/tqaabm>
25. Fischer H., Tschachler E., Eckhart L. Pangolins lack IFIH1/MDA5, a cytoplasmic RNA sensor that initiates innate immune defense upon coronavirus infection. *Front. Immunol.* 2020;11:939. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00939>
26. Bakhvalova V.N., Panov V.V., Morozova O.V. Tick-Borne encephalitis virus quasispecies rearrangements in ticks and mammals. In: Růžek D., ed. *Flavivirus Encephalitis*. InTech; 2011. DOI: <https://doi.org/10.5772/20744>
27. Yadana S., Coleman K.K., Nguyen T.T., et al. Monitoring for airborne respiratory viruses in a general pediatric ward in Singapore. *J. Public Health Res.* 2019;8(3):1407. DOI: <https://doi.org/10.4081/jphr.2019.1407>

Информация об авторах

Ветрова Елизавета Николаевна[✉] — н.с. лаб. иммунологии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, immunol.lab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1902-5278>

Чернышова Алёна Игоревна — н.с. лаб. иммунологии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1290-4042>

Пritchina Татьяна Николаевна — н.с. лаб. иммунологии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3418-2394>

Морозова Ольга Владимировна — д.б.н., с.н.с. лаб. иммунологии Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия; в.н.с. лаб. медицинских нанотехнологий ФГКЦ физико-химической медицины им. Ю.М. Лопухина, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9630-0777>

Участие авторов: Ветрова Е.Н. — проведение экспериментов, анализ литературы и экспериментальных данных, статистическая обработка, оформление рисунков и таблиц, обсуждение, написание текста и оформление статьи; Чернышова А.И., Пritchina Т.Н. — проведение экспериментов; Исаева Е.И. — обсуждение экспериментальных данных; Морозова О.В. — анализ литературы и экспериментальных данных, обсуждение, написание текста и оформление статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ИСМЖЕ, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Information about the authors

Elizaveta N. Vetrova[✉] — researcher, Laboratory of immunology, National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, immunol.lab@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1902-5278>

Alyona I. Chernyshova — researcher, Laboratory of immunology, National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1290-4042>

Tatiana N. Pritchina — researcher, Laboratory of immunology, National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3418-2394>

Olga V. Morozova — D. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of immunology, National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia; leading researcher, Laboratory of medical nanotechnology, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9630-0777>

Author contribution: Vetrova E.N. — research, analysis of literature and experimental data, statistical analysis, design of figures and tables, discussion, writing of the text; Chernyshova A.I., Pritchina T.N. — research; Isaeva E.I. — discussion of experimental data; Morozova O.V. — analysis of literature and experimental data, design of the article, writing of the text. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.