

3

МАЙ – ИЮНЬ

Том 99
2022

Ж
М
Э
И

ISSN 2686-7613 (Online)
ISSN 0372-9311 (Print)

ЖУРНАЛ
МИКРОБИОЛОГИИ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И
ИММУНОБИОЛОГИИ

JOURNAL

OF MICROBIOLOGY
EPIDEMIOLOGY
AND
IMMUNOBIOLOGY

3

MAY – JUNE

VOLUME 99
2022

УЧРЕДИТЕЛИ:
ФБУН ЦНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА
ВСЕРОССИЙСКОЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО ЭПИДЕМИОЛОГОВ,
МИКРОБИОЛОГОВ И ПАРАЗИТОЛОГОВ

ЖУРНАЛ МИКРОБИОЛОГИИ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ИММУНОБИОЛОГИИ

(Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii)

Двухмесячный научно-практический журнал

Основан в 1924 г.

Рецензируемый «Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии» рассматривает актуальные проблемы мировой науки и обеспечивает синтез новейших результатов исследований в области микробиологии, вирусологии, эпидемиологии, вакцинологии, иммунобиологии, профилактики и контроля инфекционных заболеваний. Междисциплинарный подход дает возможность интеграции передовых научных знаний смежных специальностей, широкого видения проблем фундаментальной и прикладной инфектологии, а также комплексного подхода к созданию биомедицинских технологий. К публикации принимаются научные труды российских и зарубежных исследователей, лекции, а также методические материалы и законодательные документы в области сохранения эпидемиологического благополучия населения.

Журнал входит в базу данных SCOPUS и рекомендованный ВАК «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук» по специальностям:

- 1.5.10. Вирусология (медицинские и биологические науки),
- 1.5.11. Микробиология (медицинские и биологические науки),
- 3.2.2. Эпидемиология (медицинские и биологические науки),
- 3.2.7. Аллергология и иммунология (медицинские и биологические науки).

3

МАЙ – ИЮНЬ

**ТОМ 99
2022**

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-75442

ISSN 0372-9311 (Print)

ISSN 2686-7613 (Online)

DOI prefix: 10.36233

Журнал открытого доступа,
не берущий плату за публикации.
Контент доступен под лицензией
Commons Attribution International
4.0 CC-BY.

Используется сервис CrossMark для
поддержания контента журнала
в актуальном состоянии и информирования
читателей об изменениях в опубликованных
статьях.

При публикации статьи на русском
и английском языках статья
размещается под одним DOI.
Переводы публикуются на сайте журнала.

**Журнал представлен
в международных базах данных
и информационно-справочных
системах:**

SCOPUS, Russian Science Citation
Index (RSCI), интегрированная с
платформой Web of Science; DOAJ;
Ulrich's Periodicals Directory, ROAD;
EBSCO Publishing (на платформе
EBSCOhost); CrossRef; Dimensions.

ПОДПИСКА:

«Объединенный каталог. Пресса
России. Газеты и журналы»,
подписные индексы: E71436, 71436.

**Полные тексты статей журнала
доступны на сайтах:**

[https://www.microbiol.elpub.ru/](https://www.microbiol.elpub.ru;);
<https://www.elibrary.ru/>;
<https://www.cyberleninka.ru/>;
<https://www.rucont.ru/>;
<https://www.ebsco.com>.

УЧРЕДИТЕЛИ:

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии
Роспотребнадзора
www.crie.ru
Всероссийское научно-практическое
общество эпидемиологов,
микробиологов и паразитологов

ИЗДАТЕЛЬ:

ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии
Роспотребнадзора
111123, Москва,
ул. Новогиреевская, д. 3А.
Тел.: +7(495) 974-96-46.
E-mail: crie@pcr.ru

*Начальник редакционно-
издательского отдела:*
Осокина Ольга Владимировна

РЕДАКЦИЯ:

111123, Москва,
ул. Новогиреевская, д. 3А.
Тел.: +7(925)011-87-79.
E-mail: jmei@crie.ru

Заведующая редакцией:

Устинкова Ольга Владимировна

Журнал размещает рекламу в соответствии
с ФЗ РФ от 13.03.2006 № 38-ФЗ
«О рекламе» и рекламной политикой.

К публикации принимаются только статьи,
подготовленные в соответствии с правилами
для авторов (www.microbiol.elpub.ru).

Направляя статью в редакцию, авторы
принимают условия договора публичной
оферты (<https://microbiol.elpub.ru/jour>).

Подписано в печать 30.06.2022.

Формат 60×90^{1/8}. Тираж 280 экз.

Усл.-печ. л. 15,5.

Отпечатано в «Объединенный
полиграфический комплекс».

115114, Москва, Дербеневская

набережная, 7с2.

E-mail: info@opk.bz. www.opk.bz

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Зверев В.В., д.б.н., проф., acad. РАН, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии,
иммунологии, Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Заместитель главного редактора

Семененко Т.А., д.м.н., проф., руководитель отдела эпидемиологии ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Платонов А.Е., д.м.н., проф., главный научный сотрудник лабораторий эпидемиологии природно-очаговых
инфекций, ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Российские члены редакционной коллегии

Акимкин В.Г., д.м.н., проф., acad. РАН, директор
ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Брико Н.И., д.м.н., проф., acad. РАН, директор Института
общественного здоровья, зав. кафедрой эпидемиологии
и доказательной медицины, Первый Московский
государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Брусина Е.Б., д.м.н., проф., член-корр. РАН,
зав. кафедрой эпидемиологии, Кемеровский
государственный медицинский университет, Кемерово

Бухарин О.В., д.м.н., проф., acad. РАН, научный
руководитель Института клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Гинцбург А.Л., д.б.н., проф., acad. РАН, директор ФНИЦ
эпидемиологии и микробиологии имени почетного
академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва

Горелов А.В., д.м.н., проф., acad. РАН, зам.
директора по научной работе ЦНИИ Эпидемиологии
Роспотребнадзора, Москва

Жирнов О.П., д.б.н., проф., член-корр. РАН, зав. лабора-
торией вирусного патогенеза Института вирусологии
им. Д.И. Ивановского, ФНИЦ эпидемиологии и микробио-
логии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи
Минздрава России, Москва

Караулов А.В., д.м.н., проф., acad. РАН, зав. кафедрой
клинической иммунологии и аллергологии Института
клинической медицины, Первый Московский государст-
венный медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва

Козлов Р.С., д.м.н., проф., член-корр. РАН, ректор,
Смоленский государственный медицинский
университет, Смоленск

Куличенко А.Н., д.м.н., проф., acad. РАН,
директор Ставропольского научно-исследовательского
противочумного института Роспотребнадзора,
Ставрополь, Россия

Кутырев В.В., д.м.н., проф., acad. РАН, директор,
Российский научно-исследовательский институт
«Микроб» Роспотребнадзора, Саратов

Лобзин Ю.В., д.м.н., проф., acad. РАН, директор,
Детский научно-клинический центр инфекционных
болезней Федерального медико-биологического
агентства, Санкт-Петербург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Миронов К.О., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор,
Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Лукашев А.Н., д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор
Института медицинской паразитологии, тропических
и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского,
Первый Московский государственный медицинский уни-
верситет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва

Максютов Р.А., д.б.н., генеральный директор,
ГНЦ вирусологии и биотехнологии (Вектор)
Роспотребнадзора, Новосибирск

Малеев В.В., д.м.н., проф., acad. РАН, советник
директора, ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора,
Москва

Михайлов М.И., д.м.н., проф., член-корр. РАН, зав. лабо-
раторией вирусных гепатитов НИИ вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова, Москва; проф. кафедры эпидемио-
логии Белгородского государственного университета,
Белгород

Несвижский Ю.В., д.м.н., проф., проф. кафедры микро-
биологии, вирусологии и иммунологии им. А.А. Воробье-
ва, Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский
Университет), Москва

Онищенко Г.Г., д.м.н., проф., acad. РАН, зав. кафедрой
экологии человека и гигиены окружающей среды,
Первый Московский государственный медицинский уни-
верситет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва

Свищев О.А., д.м.н., член-корр. РАН, директор,
НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва

Тартаковский И.С., д.б.н., проф., зав. лабораторией
легионеллеза, ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава
России, Москва

Тотоян А.А., д.м.н., проф., acad. РАН, директор,
Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии
и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

Черкасов С.В., д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор, Институт клеточного и внутриклеточного
симбиоза Уральского отделения РАН, Оренбург

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

Шаркова В.А., д.м.н., проф., зав. кафедрой микробио-
логии и вирусологии, Тихоокеанский государственный
медицинский университет, Владивосток

FOUNDERS:
Central Research Institute for Epidemiology
Russian Scientific Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists

**JOURNAL
of MICROBIOLOGY,
EPIDEMIOLOGY
AND
IMMUNOBIOLOGY**
(Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii)

Bimonthly scientific and practical journal

Founded in 1924

Peer-reviewed Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology is dedicated to the most significant issues of world science and provides a synthesis of the cutting edge research in the field of microbiology, virology, epidemiology, vaccinology, immunobiology, prevention of infectious diseases.

The interdisciplinary approach enables the reader to integrate advanced scientific knowledge of related specialties, to receive a broad vision of the problems of fundamental and applied infectology and a comprehensive approach to creating innovative biomedical technologies.

The Journal welcomes Russian and foreign original research articles, reviews, brief reports, mini-reviews, opinions and other special featured articles as well as lectures, methodological materials related to its profile.

The journal is indexed in the SCOPUS database and admitted to the Index of leading peer-reviewed scientific journals intended for publication of key research results of MD Theses, as recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science:

- 1.5.10. Virology (medical and biological sciences);
- 1.5.11. Microbiology (medical and biological sciences);
- 3.2.2. Epidemiology (medical and biological sciences);
- 3.2.7. Clinical immunology, Allergology (medical and sciences)

3

MAY–JUNE

VOLUME 99

2022

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media. Certificate of registration PI no. FS77-75442

ISSN 0372-9311 (Print)
ISSN 2686-7613 (Online)

DOI prefix: 10.36233

The journal is an Platinum Open Access peer-reviewed scholarly journal, which does not charge author fees.

The content is licensed under Commons Attribution International 4.0 CC-BY.

The CrossMark service is used.

Some articles are translated into English under the decision of the Editorial Board. When publishing an article in Russian and English, the translated article is placed under the same DOI on the Journal's website.

The Journal is indexed by the following abstracting and indexing services:

SCOPUS, Russian Science Citation Index (RSCI) database, integrated in Web of Science; DOAJ; Ulrich's Periodicals Directory, ROAD; EBSCO Publishing (on the EBSCOhost platform); CrossRef; Dimensions.

Index for subscription to the printed version of the journal:

United directory. Press of Russia. Newspapers and magazines: E71436, 71436.

Full texts of issues of the journal are available:

<https://www.microbiol.elpub.ru/>;
<https://www.elibrary.ru/>;
<https://www.cyberleninka.ru/>;
<https://www.rucont.ru/>;
<https://www.ebsco.com>.

FOUNDERS:

Central Research Institute for Epidemiology; Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists

PUBLISHER:

Central Research Institute for Epidemiology, 111123, 3A, Novogireevskaya St., Moscow, Russian Federation.
Phone/fax: +7(495) 974-96-46.
E-mail: crie@pcr.ru

EDITORIAL OFFICE:

5A, Maly Kazenny per., Moscow, 105064, Russia.
Tel.: +7(925)011-87-79.
E-mail: jmei@crie.ru

Head of the Editorial and publishing department:

Olga V. Osokina

Head of Editorial Office:

Olga V. Ustinkova

The Editorial Board is not responsible for the advertising content.

The materials that do not meet the requirements of the journal (www.microbiol.elpub.ru) are rejected without further consideration.

When the author submits an article to the Editorial Board, he/she accepts the terms and conditions of the public offer agreement (<https://microbiol.elpub.ru/jour>).

Signed to the press on June 30, 2022.
Print format 60×90^{1/8}. Circulation 280 copies.

Printed at the Ob'yedinenny poligraficheskij kompleks Ltd.115114, 7C2, Dergbenevskaya emb., Moscow, Russian Federation.
E-mail: info@opk.bz. www.opk.bz

© Central Research Institute for Epidemiology, 2022

EDITOR-IN-CHIEF

Vitaly V. Zverev, Dr. Sci. (Biology), RAS Full Member, Professor, Head, Department of microbiology, virology and immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Deputy Editor

Tatiana A. Semenenko, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Head, Epidemiology Department, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Executive Secretary

Alexander E. Platonov, Professor, Dr. Sci. (Medicine), chief researcher, Laboratory of Zoonoses, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

Russian members of the Editorial Board

Vasily G. Akimkin, RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Director, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

Nikolay I. Briko, RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Director, Institute of Public Health, Head, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Elena B. Brusina, professor, Dr. Sci. (Medicine), RAS Corr. Member, Head, Department of epidemiology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo

Oleg V. Bukharin, RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Scientific Director of the Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of the Academy of Sciences, Orenburg, Russia

Aleksandr L. Gintsburg, RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Biology), Director, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow,

Alexandr V. Gorelov, RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Deputy Director for Scientific Research, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

Oleg P. Zhirnov, RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Biology), Head, Laboratory of viral pathogenesis, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow

Alexander V. Karaulov, RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Head, Department of Clinical Immunology and Allergology, Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Alexander N. Kulichenko, D. Sci. (Medicine), Professor, RAS Full Member, Director of the Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russia

Roman S. Kozlov, RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Rector, Smolensk State Medical University, Smolensk

Vladimir V. Kuttyrev, RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Director, Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov

Yuri V. Lobzin, RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Director, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg

Foreign members of the Editorial Board

Alexander V. Bocharov, MD, PhD (Medicine), Staff scientist, Department of Laboratory Chemistry, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, USA

Shubhada Bopogamage, PhD, MSc, Professor, Institute of Microbiology, Slovak Medical University, Bratislava, Slovak Republic

Michael O. Favorov, PhD, DSc (Medicine), President, DiaPrep System Inc., Atlanta, GA, United States; Chief Scientific Officer, TurkLab, Turkey

Elena A. Govorkova, MD, PhD, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA

Helmut Hahn, MD, PhD, Professor, Vice-president of the European Academy of Natural Sciences, President of the R. Koch Medical Society (Germany), Chairman of German-Russian Koch-Mechnikov Forum, Berlin, Germany

EDITORIAL COUNCIL

Georgiy M. Ignatyev, Dr. Sci. (Medicine), Professor, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products, Moscow, Russia

Karen K. Kyuregyan, Dr. Sci. (Biology), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Elena R. Meskina, Dr. Sci. (Medicine), M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Alexander N. Lukashev, RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Director, Martsinovskiy Institute of Medical Parasitology, Tropical and Vector-Borne Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Rinat A. Maksyutov, Dr. Sci. (Biology), Director General, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Novosibirsk

Victor V. Maleev, RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Director adviser, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

Mikhail I. Mikhaylov, RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Head, Laboratory of viral hepatitis, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Professor, Department of epidemiology, Belgorod State University, Medical Institute, Belgorod

Gennadiy G. Onishchenko, RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Head, Department of Human Ecology and Environmental Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

Yury V. Nesvizhsky, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of microbiology, virology and immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Oxana A. Svitch, RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Director, I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow

Valentina A. Sharkova, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Head, Department of Microbiology and Virology, Pacific State Medical University, Vladivostok

Igor S. Tartakovskiy, Professor, Dr. Sci. (Biology), Head, Laboratory of legionellosis, N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology, Moscow

Areg A. Totolian, RAS Full Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Director Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg

Sergey V. Cherkasov, RAS Corr. Member, Professor, Dr. Sci. (Medicine), Director, Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, Ural Branch of RAS, Orenburg

Werner Lubitz, MSc, PhD, Professor, VP R&D, Founder, Biotech Innovation Research Development and Consulting, Vienna, Austria

Bogdan N. Petrunov, MD, DSc, Professor, Academic of the Bulgarian Academy of Sciences, National Center of Infectious and Parasitic Diseases, President of the Medical Section of the Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria

Georgiy S. Nikolov, MD, PhD, Associate Professor, National Center of Infectious and Parasitic Diseases, Sofia, Bulgaria

Murad Giyas oglu Mammadov, MD, DSc, Professor, National Oncology Center of the Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan, Baku, Republic of Azerbaijan

Kirill M. Mefed, Cand. Sci. (Biology), BiolIntegrator LLC (HimRaR group of companies), Moscow, Russia

Konstantin O. Mironov, Dr. Sci. (Medicine), Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Alexandra A. Nikonova, Cand. Sci. (Biology), I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А., Углева С.В., Семененко Т.А., Пшеничная Н.Ю., Ежлова Е.Б., Летюшев А.Н., Демина Ю.В., Кузин С.Н., Дубоделов Д.В., Хафизов К.Ф., Заволожин В.А., Андреева Е.Е., Микаилова О.М., Дятлов И.А., Кутырев В.В., Троценко О.Е., Балахонов С.В., Рудаков Н.В., Куличенко А.Н., Максюттов Р.А., Тотолян А.А., Носков А.К., Зайцева Н.Н., Ананьев В.Ю., Ковалев Е.В., Молдованов В.В., Воронин Е.М., Кравцова О.А., Глазов М.Б., Остроушко А.А., Гасанов Г.А., Сванадзе Н.Х., Корабельникова М.И., Клушкина В.В., Черкашина А.С., Миронов К.О., Есьман А.С., Сычева Н.В., Овчинникова В.С., Лукьянов А.В., Мурадова А.А.	
COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19*	269
Брико Н.И., Коршунов В.А., Краснова С.В., Проценко Д.Н., Глазовская Л.С., Гостищев Р.В., Салтыкова Т.С., Черняевская О.П., Поздняков А.А., Лабанович В.В., Канеев А.И.	
Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве*	287
Красильников И.В., Иванов А.В., Николаева А.М., Белякова О.В., Шевченко Е.К., Михайлова Н.А., Ленева И.А., Зеерев В.В.	
Доклиническое изучение иммуногенности четырёхвалентной субъединичной противогриппозной вакцины, содержащей корпускулярный адъювант*	300
Садеева З.З., Новикова И.Е., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Карасева О.В., Фисенко А.П.	
Характеристика <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , выделенных из положительных проб гемокультур и ликвора у детей.....	309
Дубянский В.М., Прислегина Д.А., Платонов А.Е.	
Прогнозирование заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой на основе данных спутникового мониторинга (дистанционного зондирования Земли из космоса) на примере Ставропольского края*	322
Шлепотина Н.М., Колесников О.Л., Шишкова Ю.С., Колбина Е.В., Пешикова М.В., Каменева А.С., Логинова Ю.В., Зыкова А.Р., Шарутина О.К., Шарутин В.В.	
Исследование антибактериального действия гексабромоплатината винилтрифенилфосфония	336
Катаева Л.В., Колотова О.Н., Степанова Т.Ф., Кисличкина А.А., Шишкина Л.А., Мухина Т.Н.	
Результаты полногеномного секвенирования бактерий <i>Acinetobacter baumannii</i> , изолированных от пациентов стационаров северных регионов Тюменской области.....	343
ОБЗОРЫ	
Винокуров М.А., Миронов К.О., Корчагин В.И., Попова А.А.	
Генетические полиморфизмы, ассоциированные с раком шейки матки: систематический обзор*	353
Борисова С.В., Волох О.А.	
Детерминанты устойчивости <i>Francisella tularensis</i> к стрессовым условиям окружающей среды	362
ЮБИЛЕИ	
К 70-летию академика РАН Виталия Васильевича Зверева: 47 лет научной деятельности.....	372

* Статья опубликована на русском и английском языках на сайте журнала: <https://www.microbiol.elpub.ru>.

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

Akimkin V.G., Popova A.Yu., Ploskireva A.A., Ugleva S.V., Semenenko T.A., Pshenichnaya N.Yu., Ezhlova E.B., Letyushev A.N., Demina Yu.V., Kuzin S.N., Dubodelov D.V., Khafizov K.F., Zavolozhin V.A., Andreeva E.E., Mikailova O.M., Dyatlov I.A., Kutyrev V.V., Trotsenko O.E., Balakhonov S.V., Rudakov N.V., Kulichenko A.N., Maksyutov R.A., Totolyan A.A., Noskov A.K., Zaitseva N.N., Ananyev V.Yu., Kovalev E.V., Moldovanov V.V., Voronin E.M., Kravtsova O.A., Glazov M.B., Ostroushko A.A., Gasanov G.A., Svanadze N.Kh., Korabelnikova M.I., Klushkina V.V., Cherkashina A.S., Mironov K.O., Yesman A.S., Sycheva N.V., Ovchinnikova V.S., Lukyanov A.V., Muradova A.A.	
COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Report I: manifestations of the COVID-19 epidemic process*	269
Briko N.I., Korshunov V.A., Krasnova S.V., Protsenko D.N., Glazovskaya L.S., Gostishchev R.V., Saltykova T.S., Chernyavskaya O.P., Pozdnyakov A.A., Labanovich V.V., Kaneev A.I.	
Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during different pandemic periods in Moscow*	287
Krasilnikov I.V., Ivanov A.V., Nikolaeva A.N., Belyakova O.V., Shevchenko E.K., Mikhailova N.A., Leneva I.A., Zverev V.V.	
Preclinical study of immunogenicity of adjuvanted quadrivalent subunit influenza vaccine*	300
Sadeeva Z.Z., Novikova I.E., Alyabyeva N.M., Lazareva A.V., Karaseva O.V., Fisenko A.P.	
Characterization of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolated from positive samples of hemo-cultures and cerebrospinal fluid of children	309
Dubyanskiy V.M., Prislegina D.A., Platonov A.E.	
Predicting incidence of Crimean-Congo hemorrhagic fever using satellite monitoring (remote sensing) data in the Stavropol Territory*	322
Shlepotina N.M., Kolesnikov O.L., Shishkova Yu.S., Kolbina E.V., Peshikova M.V., Kameneva A.S., Loginova Yu.V., Zykova A.R., Sharutina O.K., Sharutin V.V.	
Assessment of antibacterial activity of vinyltriphenylphosphonium hexabromoplatinate	336
Kataeva L.V., Kolotova O.N., Stepanova T.F., Kislichkina A.A., Shishkina L.A., Mukhina T.N.	
Whole genome sequencing of <i>Acinetobacter baumannii</i> strains isolated from hospital patients in the northern territories of the Tyumen region.....	343
REVIEWS	
Vinokurov M.A., Mironov K.O., Korchagin V.I., Popova A.A.	
Genetic polymorphism associated with cervical cancer: a systematic review*	353
Borisova S.V., Volokh O.A.	
Determinants of resistance of <i>Francisella tularensis</i> to environmental stress.....	362
ANNIVERSARIES	
On the occasion of the 70 th anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Vitaly Vasilievich Zverev: 47 years of scientific activity	372

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>



COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19

Акимкин В.Г.¹, Попова А.Ю.², Плоскирева А.А.¹, Углева С.В.¹[✉], Семененко Т.А.³, Пшеничная Н.Ю.¹, Ежлова Е.Б.², Летюшев А.Н.², Демина Ю.В.², Кузин С.Н.¹, Дубоделов Д.В.¹, Хафизов К.Ф.¹, Заволожин В.А.¹, Андреева Е.Е.⁴, Микаилова О.М.⁵, Дятлов И.А.⁶, Кутырев В.В.⁷, Троценко О.Е.⁸, Балахонов С.В.⁹, Рудаков Н.В.¹⁰, Куличенко А.Н.¹¹, Максюттов Р.А.¹², Тотолян А.А.¹³, Носков А.К.¹⁴, Зайцева Н.Н.¹⁵, Ананьев В.Ю.¹⁶, Ковалев Е.В.¹⁷, Молдованов В.В.¹⁸, Воронин Е.М.¹, Кравцова О.А.¹, Глазов М.Б.¹, Остроушко А.А.¹, Гасанов Г.А.¹, Сванадзе Н.Х.¹, Корабельникова М.И.¹, Клушкина В.В.¹, Черкашина А.С.¹, Миронов К.О.¹, Есьман А.С.¹, Сычева Н.В.¹, Овчинникова В.С.¹, Лукьянов А.В.¹, Мурадова А.А.¹

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

²Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), Москва, Россия;

³Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ, Москва, Россия;

⁴Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве, Москва, Россия;

⁵Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Московской области, Россия;

⁶Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора, Оболенск, Россия;

⁷Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Саратов, Россия;

⁸Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия;

⁹Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора, Иркутск, Россия;

¹⁰Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций Роспотребнадзора, Омск, Россия;

¹¹Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия;

¹²Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово, Россия;

¹³Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия;

¹⁴Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

¹⁵Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород, Россия;

¹⁶Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

¹⁷Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия

¹⁸Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве, Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. Продолжающаяся пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) определяет актуальность анализа эпидемиологических закономерностей распространения SARS-CoV-2 среди населения России.

Цель данной статьи — изучение проявлений эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ за 2020–2022 гг.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости COVID-19 с 30.03.2020 по 24.04.2022 на территории РФ. Используются материалы отчёта Роспотребнадзора № 970 «Информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию», информационного портала Стопкоронавирус.рф и др. Наличие РНК SARS-CoV-2 было подтверждено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией.

Результаты и обсуждение. При анализе проявлений эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ за 2020–2022 гг. выделены два этапа, различавшиеся влиянием биологического фактора и проводимыми противозидемическими мероприятиями. Прослеживается выраженная тенденция развития эпидемического процесса, начиная от мегаполисов (Москва, Московская область и Санкт-Петербург), являющихся крупными транспортными узлами и центрами миграционной активности населения, до регионов РФ. Установлено, что с каждым последующим циклом подъёма заболеваемости COVID-19 на фоне усиления контактируемости SARS-CoV-2 снижается его патогенность.

Заключение. Выявлены территории риска (города-мегаполисы), группы риска, факторы, влияющие на развитие эпидемического процесса. Определены закономерности распространения SARS-CoV-2 и оценена эффективность противоэпидемических мероприятий, направленных на разрыв механизма передачи возбудителя.

Ключевые слова: COVID-19, заболеваемость, эпидемический процесс, SARS-CoV-2

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическими комитетами ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол № 3 от 27.03.2020).

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: Акимкин В.Г., Попова А.Ю., Плоскирева А.А., Углева С.В., Семенов Т.А., Пшеничная Н.Ю., Ежлова Е.Б., Летюшев А.Н., Демина Ю.В., Кузин С.Н., Дубоделов Д.В., Хафизов К.Ф., Заволожин В.А., Андреева Е.Е., Микаилова О.М., Дятлов И.А., Кутырев В.В., Троценко О.Е., Балахонов С.В., Рудаков Н.В., Куличенко А.Н., Максютов Р.А., Тотолян А.А., Носков А.К., Зайцева Н.Н., Ананьев В.Ю., Ковалев Е.В., Молдованов В.В., Воронин Е.М., Кравцова О.А., Глазов М.Б., Остроушко А.А., Гасанов Г.А., Сванадзе Н.Х., Корабельникова М.И., Клушкина В.В., Черкашина А.С., Миронов К.О., Есьман А.С., Сычева Н.В., Овчинникова В.С., Лукьянов А.В., Мурадова А.А. COVID-19: эволюция пандемии в России. Сообщение I: проявления эпидемического процесса COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(3):269–286. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>

Original article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>

COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Report I: manifestations of the COVID-19 epidemic process

Vasily G. Akimkin¹, Anna Yu. Popova², Antonina A. Ploskireva¹, Svetlana V. Ugleva^{1✉}, Tatyana A. Semenenko³, Natalia Yu. Pshenichnaya¹, Elena B. Ezhlova², Alexander N. Letyushev², Yulia V. Demina², Stanislav N. Kuzin¹, Dmitry V. Dubodelov¹, Kamil F. Khafizov¹, Vasily A. Zavolozhin¹, Elena A. Andreeva⁴, Olga M. Mikailova⁵, Ivan A. Dyatlov⁶, Vladimir V. Kutyrev⁷, Olga E. Trotsenko⁸, Sergey V. Balakhonov⁹, Nikolay V. Rudakov¹⁰, Alexander N. Kulichenko¹¹, Rinat A. Maksyutov¹², Areg A. Totolyan¹³, Alexey K. Noskov¹⁴, Natalia N. Zaitseva¹⁵, Vasily Yu. Ananyev¹⁶, Evgeniy V. Kovalev¹⁷, Vladimir V. Moldovanov¹⁸, Evgeny M. Voronin¹, Olga A. Kravtsova¹, Maxim B. Glazov¹, Aleksey A. Ostroushko¹, Gasan A. Gasanov¹, Nino Kh. Svanadze¹, Marina I. Korabelnikova¹, Vitalina V. Klushkina¹, Anna S. Cherkashina¹, Konstantin O. Mironov¹, Anna S. Esman¹, Natalia V. Sycheva¹, Varvara S. Ovchinnikova¹, Alexander V. Lukyanov¹, Aisu A. Muradova¹

¹Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia;

²Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia;

³National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia;

⁴Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare for the City of Moscow, Moscow, Russia;

⁵Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Moscow Region, Russia;

⁶State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia;

⁷Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russia;

⁸Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Khabarovsk, Russia;

⁹Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and the Far East, Irkutsk, Russia;

¹⁰Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russia;

¹¹Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russia;

¹²State Research Centre of Virology and Biotechnology "Vector", Koltsovo, Russia;

¹³Pasteur St. Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia;

¹⁴Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia;

¹⁵Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russia;

¹⁶Federal Center for Hygiene and Epidemiology, Moscow, Russia;

¹⁷Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia;

¹⁸Center for Hygiene and Epidemiology in the City of Moscow, Moscow, Russia

Abstract

Background. The ongoing pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19) determines the relevance of the analysis of epidemiological patterns of SARS-CoV-2 spread among the population of the Russian Federation.

Aim — study of the manifestations of the epidemic process of COVID-19 in the Russian Federation in 2020–2022.

Materials and methods. A retrospective epidemiological analysis of the incidence of COVID-19 in the Russian Federation was carried out from 03/30/2020 to 04/24/2022. The data from the Rospotrebnadzor report No. 970 "Information on cases of infectious diseases in persons with suspected new coronavirus infection", information portal Stopcoronavirus.rf, etc. were used. The presence of SARS-CoV-2 RNA was confirmed by real-time RT-PCR.

Results and discussion. The analysis of the manifestations of the epidemic process of COVID-19 in the Russian Federation in 2020–2022 showed the presence of two stages which differed depending on the influence of the biological factor and the ongoing anti-epidemic measures. There was a pronounced trend in the development of the epidemic process, starting from megacities (Moscow, Moscow region and St. Petersburg), which are major transport hubs and centers of migration activity of the population, to the regions of the Russian Federation. The SARS-CoV-2 pathogenicity has been shown to decrease with each subsequent cycle of the rise in the incidence of COVID-19 against the background of the increased contagiousness of the virus.

Conclusion. As a result of the study, risk areas (megacities) and risk groups were identified.

Keywords: COVID-19, incidence, epidemic process, SARS-CoV-2

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Central Research Institute for Epidemiology (protocol No. 3, March 27, 2020).

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: Akimkin V.G., Popova A.Yu., Ploskireva A.A., Ugleva S.V., Semenenko T.A., Pshenichnaya N.Yu., Ezhlova E.B., Letyushev A.N., Demina Yu.V., Kuzin S.N., Dubodelov D.V., Khafizov K.F., Zavolozhin V.A., Andreeva E.E., Mikhailova O.M., Dyatlov I.A., Kutuyev V.V., Trotsenko O.E., Balakhonov S.V., Rudakov N.V., Kulichenko A.N., Maksyutov R.A., Totolyan A.A., Noskov A.K., Zaitseva N.N., Ananyev V.Yu., Kovalev E.V., Moldovanov V.V., Voronin E.M., Kravtsova O.A., Glazov M.B., Ostroushko A.A., Gasanov G.A., Svanadze N.Kh., Korabelnikova M.I., Klushkina V.V., Cherkashina A.S., Mironov K.O., Yesman A.S., Sycheva N.V., Ovchinnikova V.S., Lukyanov A.V., Muradova A.A. COVID-19: the evolution of the pandemic in Russia. Report I: manifestations of the COVID-19 epidemic process. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(3):269–286.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-276>

Введение

Возникшая на рубеже 2019–2020 гг. сначала в Китае и распространившаяся затем по всем странам эпидемия, этиологически связанная с коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus 2), привела к росту исследований по всему спектру проблем, связанных с этой инфекцией [1, 2].

Коронавирусы являются представителями семейства *Coronaviridae* из отряда *Nidovirales*, первый из которых — HCoV-B814 — изолирован в 1965 г. и

к настоящему времени в вирусологических коллекциях не сохранился. К началу XXI в. коронавирусы не рассматривались в качестве опасных вирусов для человека, а представляли лишь ветеринарную проблему. В 2002 г. данное утверждение пересмотрено после проникновения в популяцию человека вируса тяжёлого острого респираторного синдрома (SARS-CoV — Severe Acute Respiratory Syndrome-related CoronaVirus) от летучих мышей в Юго-Восточной Азии, а в 2012 г. — вируса Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV — Middle East

Respiratory Syndrome-related CoronaVirus) на территории Аравийского полуострова. Таким образом, имея выраженный зоонозный потенциал, коронавирусы смогли преодолеть межвидовой барьер, что потребовало ревизии таксономической структуры семейства *Coronaviridae* [3].

Исследования показали, что новый вирус SARS-CoV-2 сформировался посредством естественных природных механизмов в октябре–ноябре 2019 г. на территории КНР и приобрёл возможность проникать в клетки лёгких человека, используя рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2), который служит котранспортёром для вируса. Первый случай инфекции, ассоциированной с новым коронавирусом, зарегистрирован в Китае 17.11.2019 в городе Ухань, впоследствии были выявлены ещё 266 человек, у которых респираторное заболевание могло быть связано с новым вариантом коронавируса. В конце декабря 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проинформирована о вспышке «неизвестной пневмонии». В начале 2020 г. случаи нового заболевания, впоследствии названного COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), начали регистрировать во многих странах, главным образом Европы и США [4–7]. Многочисленные смертельные исходы, ущерб здоровью людей, наносимый COVID-19, его повсеместное интенсивное распространение послужили для ВОЗ основанием объявить 11.03.2020 о пандемии новой коронавирусной инфекции¹. В настоящее время COVID-19 продолжает оставаться одной из серьёзных проблем здравоохранения во всём мире и имеет огромную эпидемиологическую и социально-экономическую значимость.

Эпидемический процесс COVID-19 в каждой стране имеет свои особенности. Это обусловлено многими факторами, связанными с уровнем развития экономики, организацией системы здравоохранения, этническими характеристиками общества, оперативностью и объёмом принятых правительством ограничительных мер, здоровьем и менталитетом общества в целом, состоянием экологии и рядом других факторов. С момента начала регистрации случаев COVID-19 многие государства разработали и начали использовать формы статистической отчётности для сбора эпидемиологической и клинической информации и формирования баз данных по этой инфекции, что позволяет не только анализировать особенности эпидемического процесса и течения заболевания в той или иной стране, но и оценивать эффективность ограничительных мероприятий, проводить планирование будущих мер, направленных на сдерживание эпидемий острых

респираторных инфекций с пандемическим потенциалом [8–15].

Важно отметить, что проведение всех противоэпидемических мероприятий в Российской Федерации (РФ) осуществлялось на основе научного обоснования и с учётом опыта отечественной эпидемиологии. В связи с этим среди первоначальных мер, принятых Роспотребнадзором, были постоянный мониторинг эпидемиологической обстановки (с 31.12.2019) и усиление санитарно-карантинного контроля в пунктах пропуска через государственную границу РФ. Однако такая особенность COVID-19, как возможность распространения возбудителя лицами без клинических симптомов, не позволила исключить вероятность завоза инфекции на территорию страны. На начальном этапе развития пандемии COVID-19 основные усилия на территории РФ были направлены на недопущение завоза и распространения случаев заболевания через государственную границу РФ. В результате пандемического распространения SARS-CoV-2 акцент комплекса противоэпидемических и профилактических мероприятий сместился с санитарной охраны территории РФ на тестирование, отслеживание контактов лиц и их изоляцию внутри страны.

Основой эффективности модели реагирования на распространение SARS-CoV-2 в РФ являлись системность и быстрота введения своевременных строгих ограничительных мероприятий, основанных на результатах масштабного лабораторного скрининга и прогноза развития эпидемиологической обстановки. Уникальность подхода реагирования на распространение COVID-19 в России состоит в том, что научные учреждения являются неотъемлемой частью санитарно-эпидемиологической службы. Наука стала надёжной опорой в разработке средств диагностики, профилактики и лечения COVID-19, изучения динамики эпидемического процесса как по регионам, так и на территории всей РФ, что является основой для принятия управленческих решений. Именно на основе эпидемиологического анализа и чётких критериев оценки эпидемической ситуации принимались решения по ограничениям авиасообщения, работы организаций бизнеса, производств, учреждений образования и культуры [16–24].

Цель данной статьи — изучение проявлений эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ за 2020–2022 гг.

Материалы и методы

Исследование выполнено в ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Проведён ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости COVID-19 с 30.03.2020 по 24.04.2022 в РФ. Информация о пациентах (возраст, пол, форма заболевания, дата заболевания) извлечена из базы данных,

¹ WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51; 2020.

Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>

сформированной на основе материалов формы отчёта Роспотребнадзора № 970 «Информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию». Указанным пациентам присвоен код МКБ-10 U07.1 «COVID-19, вирус идентифицирован»: COVID-19 подтверждён лабораторными исследованиями, независимо от тяжести клинических признаков или симптомов. Использованы также данные ВОЗ, отечественного информационного портала Стопкоронавирус.рф² и сервиса визуализации и анализа данных Yandex DataLens³. На основании указанных материалов изучены основные проявления эпидемического процесса COVID-19 за период с начала пандемии по настоящее время, включавшие такие характеристики, как динамика заболеваемости, гендерная пропорция и возрастная структура заболевших, сезонность заболеваемости, влияние режимных ограничительных противоэпидемических мероприятий. В исследовании использованы материалы национальной платформы по агрегации данных о геномах SARS-CoV-2 — «VGARus» (Virus Genome Aggregator of Russia)⁴.

Лабораторные исследования проводили в соответствии с МР 3.1.0169-20 «Лабораторная диагностика COVID-19» и др. Биологическим материалом для исследования являлись мазки из носа, носоглотки и/или горла, промывные воды бронхов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), (эндо)трахеальный, назофарингеальный аспират, мокрота, биопсийный или аутопсийный материал дыхательных путей. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено этическим комитетом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол № 3 от 27.03.2020).

Все лабораторные методики, использованные в исследовании, разработаны специалистами ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Наличие РНК SARS-CoV-2 подтверждено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР-РВ) с применением тест-систем АмплиСенс® Cov-Bat-FL⁵ и на основе LAMP АмплиСенс® SARS-CoV-2. Для

количественного определения РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР использовали набор реагентов АмплиСенс® COVID-19-FL⁶. Для проведения амплификации фрагментов генома и последующего секвенирования использовали разработанные во ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора праймерные панели. Для обнаружения 2 мутаций S-белка геноварианта Дельта (B.1.617.2) — *L452R* и *P681R* и 4 мутаций S-белка геноварианта Омикрон (B.1.1.529) — мутация *N501Y*, делеция *delHV69-70*, делеция *delVYY143-145* и инсерция *Ins214EPE* разработана лабораторная методика, основанная на ПЦР-РВ.

Для статистической обработки использованы стандартные методы описательной статистики «Microsoft Excel» и «Statistica 12.0» («StatSoft»). Доверительный интервал (95% ДИ) рассчитывали по методу Клоппера–Пирсона (точный метод).

Результаты

Анализ проявлений эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ за 2020–2022 гг. проведён на основании динамической оценки состояния и тенденций развития эпидемической ситуации.

В РФ регистрация первых случаев COVID-19 отмечена с 31.01.2020 в приграничных с Китаем территориях, первый случай завоза возбудителя на европейскую часть страны зафиксирован 02.03.2020. Эпидемический подъём заболеваемости начался с крупных мегаполисов с 30.03.2020, а уже с 16.04.2020 случаи COVID-19 установлены во всех регионах России. За весь период наблюдения (30.03.2020–24.04.2022) на территории РФ всего зарегистрировано 18 137 137 случаев заболевания. Среднее значение уровня заболеваемости COVID-19 в РФ за 2021–2022 гг. составляет **155,3 на 100 тыс. населения**. Динамическая оценка состояния и тенденций развития эпидемической ситуации по COVID-19 на территории РФ за 2020–2022 гг. позволила выделить 5 подъёмов заболеваемости. Максимальное значение показателя заболеваемости было зафиксировано в V период подъёма (10.01.2022–27.02.2022) и составило 905,37 на 100 тыс. населения (**рис. 1**).

Наиболее интенсивное распространение вируса SARS-CoV-2 было зарегистрировано в трёх самых крупных мегаполисах РФ (Москва, Московская область, Санкт-Петербург), где суммарный удельный вес случаев COVID-19 в период «завоза» (02.03.2020–30.03.2020) в общей структуре заболеваемости составил 84% (95% ДИ 83,08–85,20) от общего числа зарегистрированных случаев (**рис. 2**).

² Официальный интернет-ресурс для информирования населения по вопросам коронавируса (COVID-19).

URL: <https://стопкоронавирус.рф/>

³ URL: <https://datalens.yandex>

⁴ VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia).

URL: <https://genome.cric.ru/app/index>

⁵ Регистрационное удостоверение от 07.04.2020 № РЗН 2014/1987 «Набор реагентов для выявления РНК коронавируса, вызывающих тяжелую респираторную инфекцию: MERS-Cov (Middle East respiratory syndrome coronavirus) и SARS-Cov (Severe acute respiratory syndrome coronavirus), в биологическом материале методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® Cov-Bat-FL» по ТУ 9398-224-01897593-2013».

⁶ Регистрационное удостоверение от 09.04.2021 № 2021/14026 «Набор реагентов для выявления и количественного определения РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ПЦР АмплиСенс® COVID-19-FL».

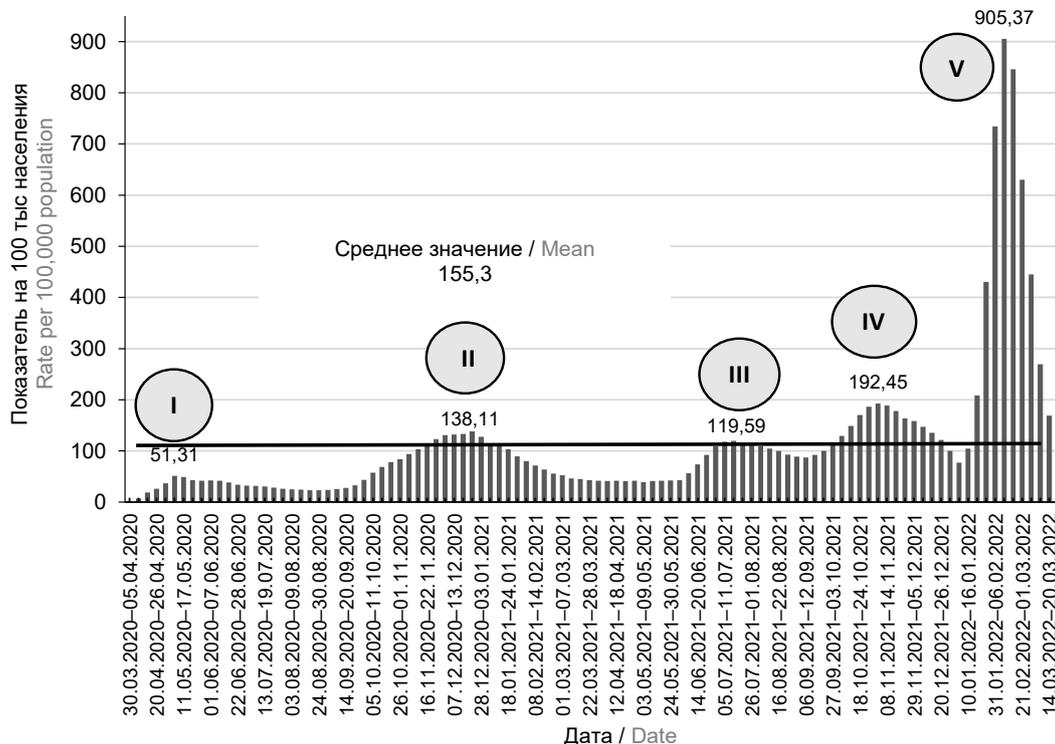


Рис. 1. Динамика заболеваемости COVID-19 в России в 2020–2022 гг.

I–V — периоды подъёма заболеваемости.

Fig. 1. Dynamics of COVID-19 incidence in the Russian Federation in 2020–2022.

I–V — periods of rise.

В последующем эта пропорция существенно изменилась, и удельный вес случаев COVID-19 в Москве, Московской области и Санкт-Петербурге в общей структуре заболевших за весь исследуемый период (30.03.2020–24.04.2022) составил 31% (95% ДИ 30,8–32,2) (Москва — 16%, Московская область — 6%, Санкт-Петербург — 9%), тогда как доля зарегистрированных случаев в других регио-

нах РФ стала преобладающей — 69% (95% ДИ 68,5–70,95) (рис. 2).

Стартом эпидемического процесса в РФ был завоз первого случая заболевания COVID-19 на европейскую часть страны (Москва) 02.03.2020 из Италии. Начиная с 30.03.2020 зафиксирован I подъём заболеваемости COVID-19 (30.03.2020–30.08.2020 — 22 календарные недели). Всего

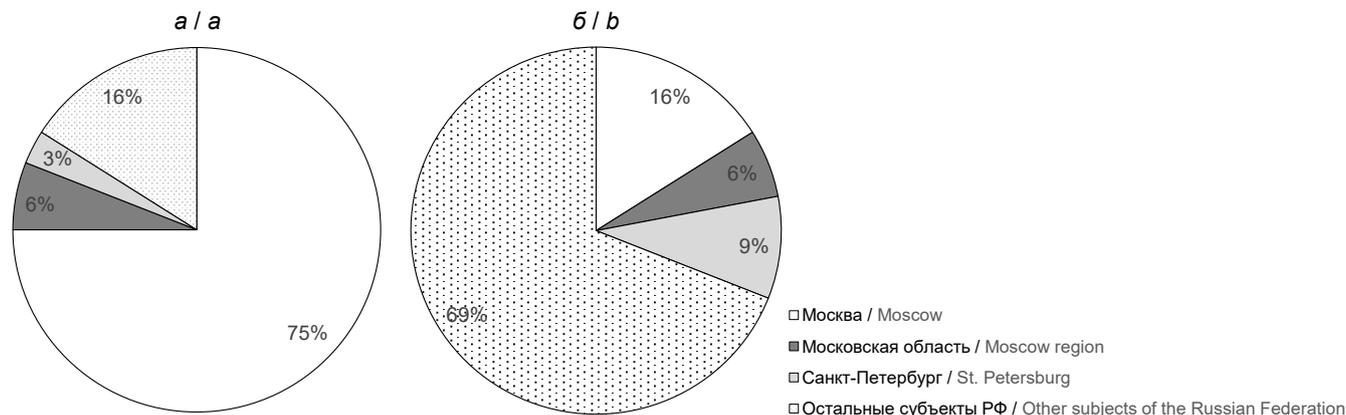


Рис. 2. Удельный вес случаев COVID-19 в крупных мегаполисах (Москва, Московская область, Санкт-Петербург) в общей структуре зарегистрированных случаев в РФ в период «завоза» SARS-CoV-2 за 02.03.2020–30.03.2020 (а) и за 30.03.2020–24.04.2022 (б).

Fig. 2. The proportion of SARS-CoV-2 infection in large megacities (Moscow, Moscow Region, St. Petersburg) among all COVID-19 cases registered in the Russian Federation during the period of SARS-CoV-2 “importation” in 2020 (March, 02, 2020 – March 30, 2020) (a) and during the period from March 30, 2020 to April 24, 2022 (b).

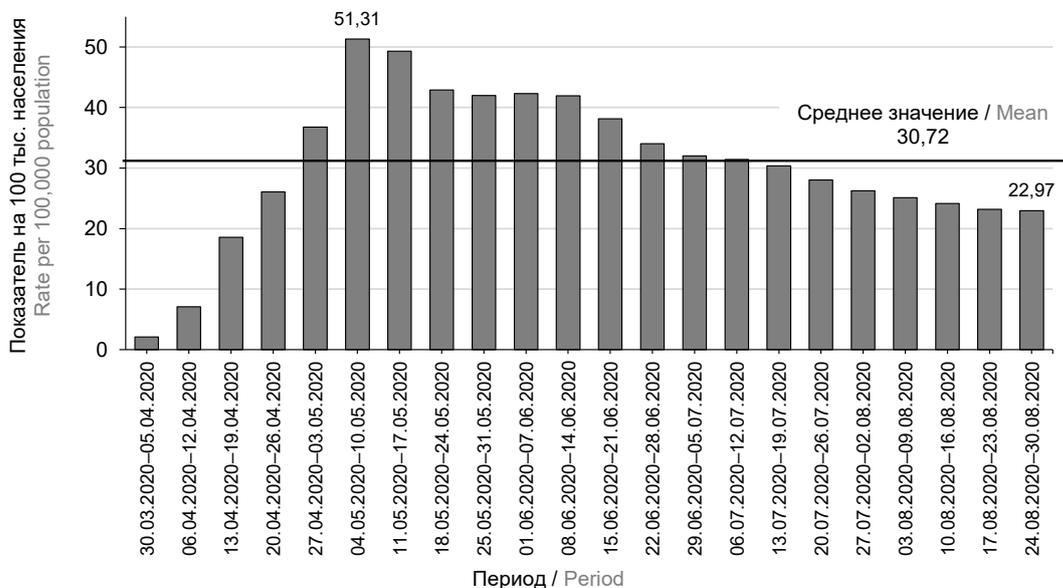


Рис. 3. Динамика заболеваемости COVID-19 в России в I период её подъёма (30.03.2020–30.08.2020).

Fig. 3. Dynamics of COVID-19 incidence in the Russian Federation during its I period from March 30, 2020 to August 30, 2020.

за данный период зарегистрировано **987 989** случаев COVID-19, средний уровень заболеваемости в России составил 30,72 на 100 тыс. населения (рис. 3).

В период эпидемического роста в первый подъём заболеваемости темп прироста новых случаев варьировал от 39,6 до 161,3% (от 10 370 до 75 001 случая еженедельно). Начиная с 16.05.2020 регистрация новых случаев резко пошла на убыль, снизившись к 31.05.2020 на 20,5%, а к 30.06.2020 — на 42,6% от максимального значения. Пик заболеваемости

пришёлся на 04.05.2020–11.05.2020 и составил 51,31 на 100 тыс. населения РФ. В Москве показатель заболеваемости превышал общероссийский в 6,4 раза ($p < 0,001$). Период роста сменился периодом медленного снижения с последующей стабилизацией показателей на минимальных значениях — 22,97 на 100 тыс. населения (рис. 3). Фаза стабилизации уровня заболеваемости (21–39-я неделя) в регионах оказалась значительно более растянутой во времени, а максимум был зарегистрирован на

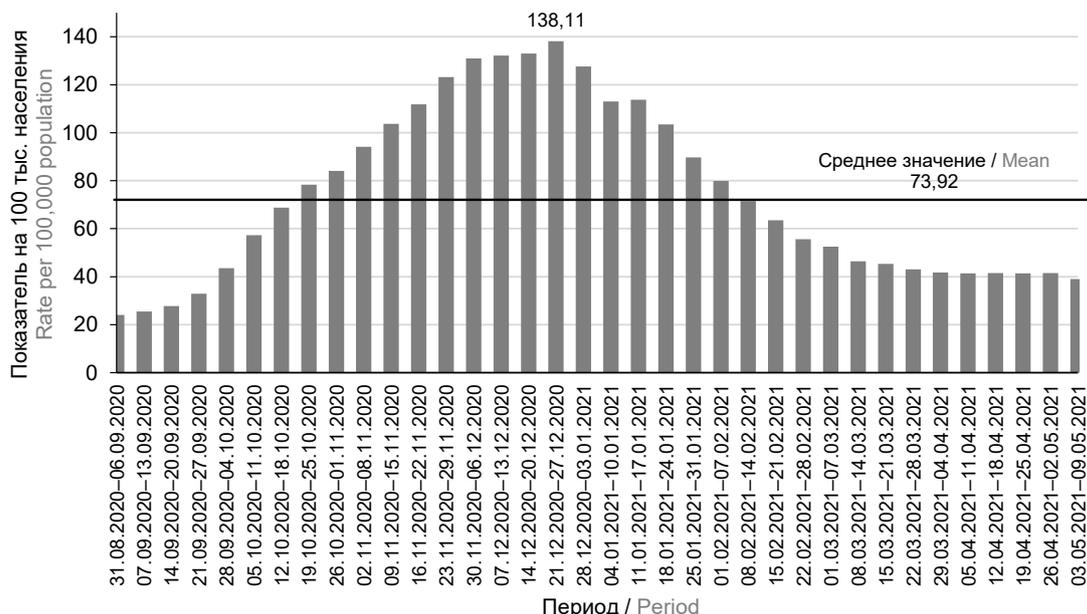


Рис. 4. Динамика заболеваемости COVID-19 в РФ во II период подъёма (31.08.2020–09.05.2021).

Fig. 4. Dynamics of COVID-19 incidence in the Russian Federation during its II period from August 31, 2020 to May 9, 2021.

15 дней позже, чем в Москве, Московской области и Санкт-Петербурге.

Осложнение эпидемиологической ситуации зафиксировано с 31.08.2020 по 09.05.2021 (36 календарных недель) и связано с началом II подъёма заболеваемости COVID-19 на территории РФ. Уровень заболеваемости составил 2661,23 на 100 тыс. населения. Всего зарегистрировано 3 889 936 случаев заболевания. Среднее значение уровня заболеваемости COVID-19 в РФ за этот период составило 73,92 на 100 тыс. населения (**рис. 4**).

Во время II подъёма заболеваемости COVID-19 в РФ темп прироста характеризовался высокими абсолютными значениями и варьировал в течение сентября–декабря 2020 г. от 0,7 до 32,3% (от 35 179 до 201 871 случая еженедельно). Выход на пиковое значение — 29 935 новых случаев инфекции — был отмечен 24.12.2020, в дальнейшем регистрация новых случаев резко пошла на убыль, снизившись к 31.01.2021 на 38,7%, а к 28.02.2021 — на 62,1% от максимального уровня. Пик заболеваемости пришёлся на 21.12.2020–27.12.2020 и составил 138,11 на 100 тыс. населения. Среднее значение уровня заболеваемости — 93,0 на 100 тыс. населения.

За период III подъёма (10.05.2021–12.09.2021, 18 календарных недель) всего на территории РФ зарегистрировано 2 259 808 случаев, среднее значение уровня заболеваемости COVID-19 в РФ составило 85,89 на 100 тыс. населения (**рис. 5**).

В этот период темп прироста характеризовался высокими значениями и варьировал от 1,1 до

31,5% еженедельно (от 59 983 до 174 800 случаев). Выход на пиковое значение — 25 766 новых случаев инфекции — был зарегистрирован в период 12.07.2021–18.07.2021 и составил 119,59 на 100 тыс. населения. В дальнейшем регистрация новых случаев пошла на убыль, снизившись к 31.07.2021 на 7,6%, а к 31.08.2021 — на 30,9% от максимального значения (**рис. 5**).

Четвёртый подъём заболеваемости на территории РФ продолжался с 13.09.2021 по 09.01.2022 (17 календарных недель), всего зарегистрировано 3 510 779 случаев со средним показателем заболеваемости 141,28 на 100 тыс. населения (**рис. 6**). Темп прироста варьировал в течение сентября 2021 г. от 3,4 до 15,1% (от 112 883 до 281 305 случаев еженедельно). Пик заболеваемости зафиксирован 01.11.2021–07.11.2021 и составил 192,45 на 100 тыс. населения с последующим снижением к 30.11.2021 на 21,0%, а к 31.12.2021 — на 50,1% от максимального значения.

За период V подъёма (10.01.2022–27.03.2022, 11 календарных недель) всего зарегистрировано 5 640 267 случаев заболевания. Среднее значение показателя заболеваемости COVID-19 в РФ за этот период составило 442,31 на 100 тыс. населения (**рис. 7**).

Этот период заболеваемости в РФ характеризовался высоким темпом прироста, который варьировал в течение января–февраля 2022 г. от 23,3 до 106,4% (от 15 830 до 203 949 случаев ежедневно). Выход на пиковое значение — 203 949 новых случаев инфекции — был отмечен 11.02.2022.

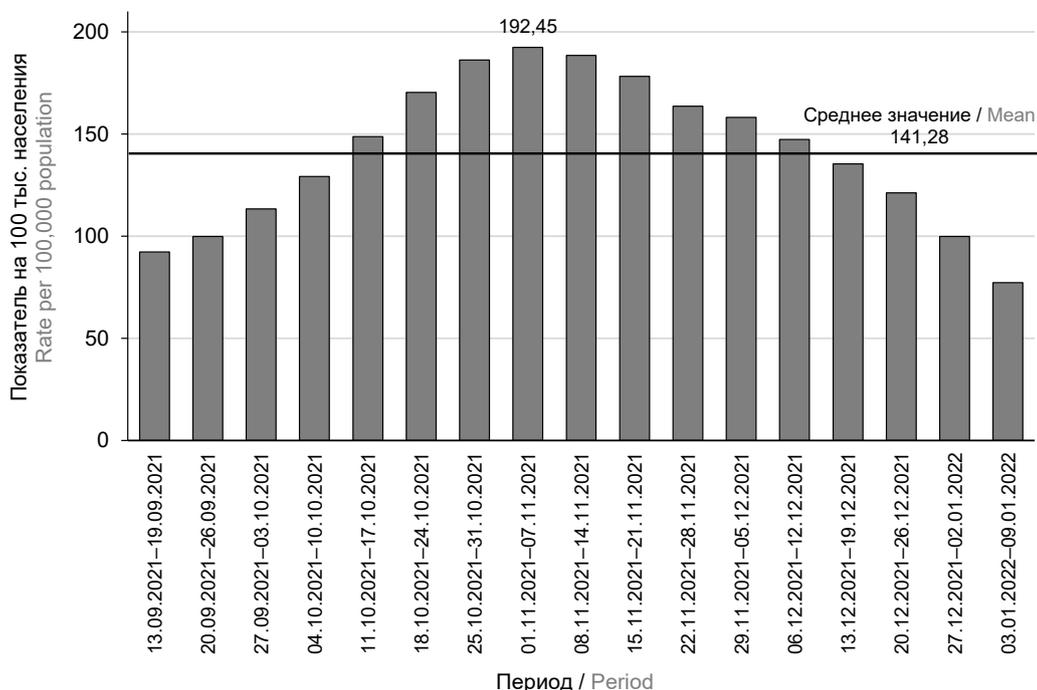


Рис. 5. Динамика заболеваемости COVID-19 в РФ в III период подъёма (10.05.2021–12.09.2022).

Fig. 5. Dynamics of COVID-19 incidence in the Russian Federation during the third period from May 10, 2021 to September 12, 2021.

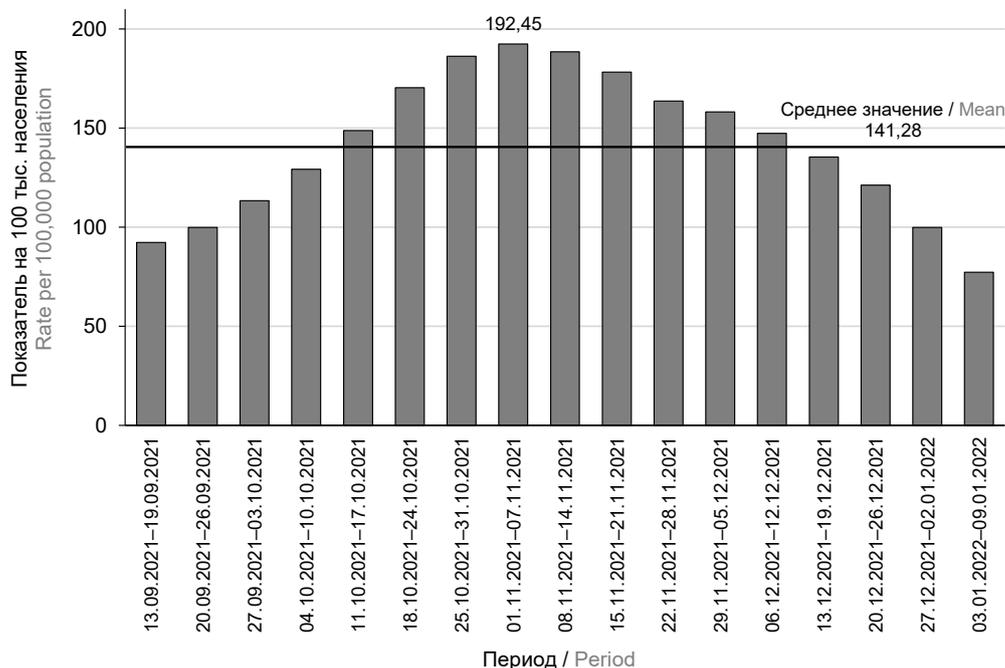


Рис. 6. Динамика заболеваемости COVID-19 в России в IV период подъёма (13.09.2021–09.01.2022).

Fig. 6. Dynamics of COVID-19 incidence in the Russian Federation during the fourth period from September 13, 2021 to January 9, 2022.

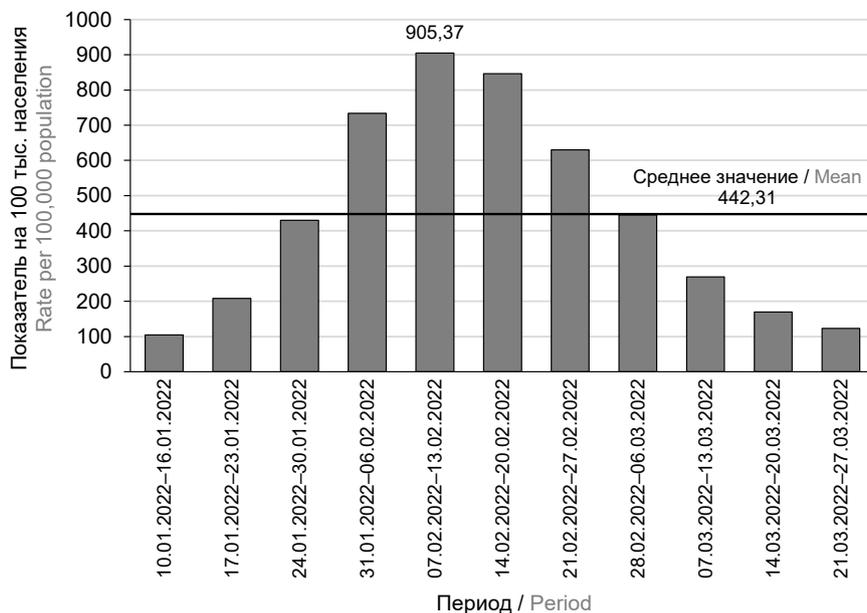


Рис. 7. Динамика заболеваемости COVID-19 в РФ в V период подъёма (10.01.2022–27.03.2022).

Fig. 7. Dynamics of COVID-19 incidence in the Russian Federation during the V period from January 10, 2022 to March 27, 2022.

В дальнейшем регистрация новых случаев пошла на убыль, снизившись к 20.02.2022 на 16,2% от максимального уровня. Пик V подъёма заболеваемости с 07.02.2022 по 13.02.2022. Максимальное значение показателя заболеваемости COVID-19 в РФ за этот период составило 905,37 на 100 тыс. населения.

При сравнительной оценке эпидемического процесса на различных территориях РФ установле-

но, что начало эпидемического роста в мегаполисах происходило раньше, чем в других регионах. Например, в Москве начало роста заболеваемости было зарегистрировано 30.03.2020–05.04.2020 с пиком заболеваемости 04.05.2020–10.05.2020 — 325,04 на 100 тыс. населения, а в остальных субъектах РФ — 20.04.2020–26.04.2020 с максимальным уровнем заболеваемости 08.06.2020–14.06.2020 — 37,75 на 100 тыс. населения (**рис. 8**). Эта тенденция сохра-

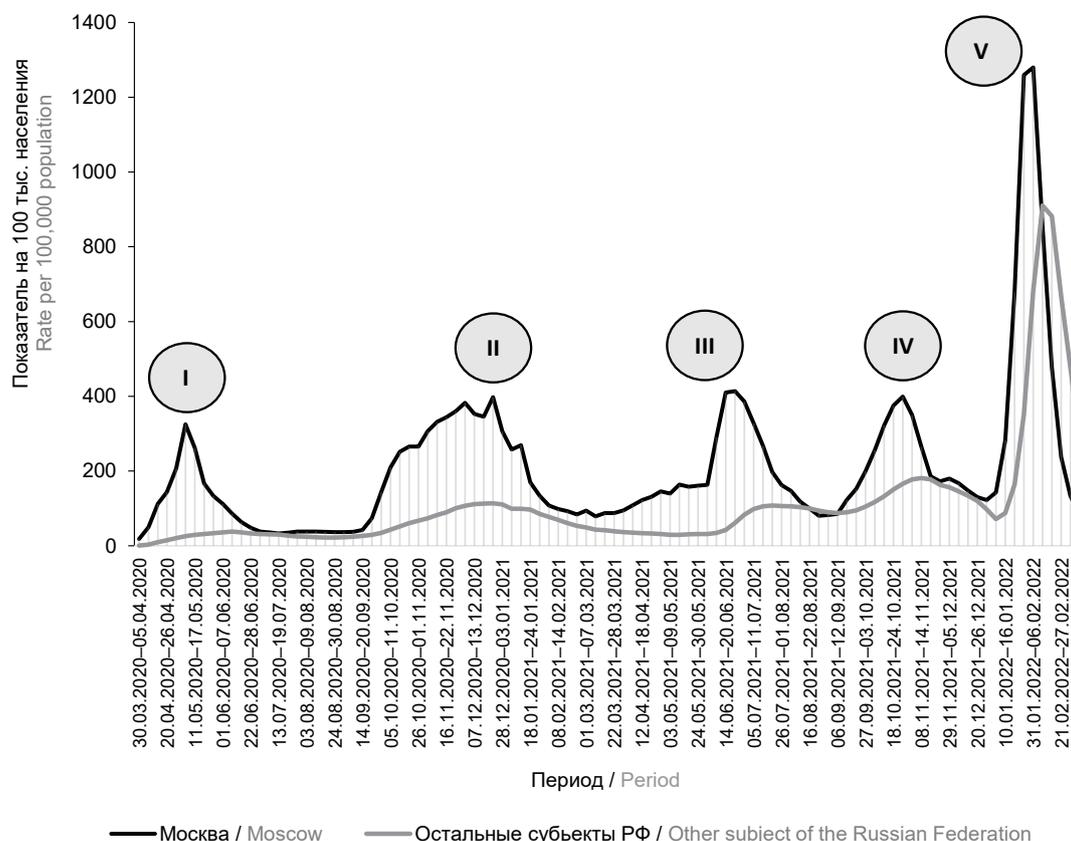


Рис. 8. Сравнительная динамика заболеваемости COVID-19 на территории Москвы и РФ (2020–2022 гг.). I–V — периоды подъёма заболеваемости (даты см. в таблице).

Fig. 8. Comparative dynamics of COVID-19 incidence in Moscow and in the Russian Federation (2020–2022). I–V — periods of rise (dates see in the Table).

Сравнение показателей заболеваемости COVID-19 в различные её периоды в Москве и других регионах РФ
Comparison of COVID-19 incidence rates at the different stages of epidemic in Moscow and other regions of the Russia

Подъём Rise	Дата начала роста заболеваемости Показатель заболеваемости (на 100 тыс. населения) Start date of the increase in incidence Incidence rate (per 100 thousand population)		Дата максимального уровня заболеваемости Максимальный показатель заболеваемости (на 100 тыс. населения) Date of maximum incidence Maximum incidence rate (per 100 thousand population)	
	Москва Moscow	регионы РФ regions of the Russian Federation	Москва Moscow	регионы РФ regions of the Russian Federation
I	14-я неделя 2020 г. 14 th week, 2020 (30.03.2020–05.04.2020) 18,02	17-я неделя 2020 г. 17 th week, 2020 (20.04.2020–26.04.2020) 14,93	19-я неделя 2020 г. 19 th week, 2020 (04.05.2020–10.05.2020) 325,04	24-я неделя 2020 г. 24 th week, 2020 (08.06.2020–14.06.2020) 37,75
II	37-я неделя 2020 г. 37 th week, 2020 (07.09.2020–13.09.2020) 37,46	40-я неделя 2020 г. 40 th week, 2020 (28.09.2020–04.10.2020) 34,00	49-я неделя 2020 г. 49 th week, 2020 (30.11.2020–06.12.2020) 382,05	52-я неделя 2020 г. 52 nd week, 2020 (21.12.2020–27.12.2020) 113,52
III	23-я неделя 2021 г. 23 rd week, 2021 (07.06.2021–13.06.2021) 290,08	25-я неделя 2021 г. 25 th week, 2021 (21.06.2021–27.06.2021) 61,49	25-я неделя 2021 г. 25 th week, 2021 (21.06.2021–27.06.2021) 413,80	29-я неделя 2021 г. 29 th week, 2021 (19.07.2021–25.07.2021) 107,45
IV	37-я неделя 2021 г. 37 th week, 2021 (13.09.2021–19.09.2021) 123,33	39-я неделя 2021 г. 39 th week, 2021 (27.09.2021–03.10.2021) 105,14	43-я неделя 2021 г. 43 rd week, 2021 (25.10.2021–31.10.2021) 398,75	45-я неделя 2021 г. 45 th week, 2021 (08.11.2021–14.11.2021) 181,28
V	1-я неделя 2022 г. 1 st week, 2022 (03.01.2022–09.01.2022) 142,28	3-я неделя 2022 г. 3 rd week, 2022 (17.01.2022–23.01.2022) 163,89	5-я неделя 2022 г. 5 th week, 2022 (31.01.2022–06.02.2022) 398,75	6-я неделя 2022 г. 6 th week, 2022 (07.02.2022–13.02.2022) 181,28

нялась на протяжении последующих 4 подъемов заболеваемости COVID-19 в РФ (таблица).

Одним из приоритетных направлений эпидемиологического надзора за COVID-19 является определение целевых групп населения, в отношении которых наиболее высок риск инфицирования. Проведенный ретроспективный эпидемиологический анализ данных за 2020–2022 гг. в различные фазы развития эпидемии позволил установить в гендерно-возрастной структуре заболевших COVID-19 доминирование женщин и мужчин в возрасте 50–64 лет (24,2 и 21,8% соответственно) и старше 65 лет (20,8 и 15,7% соответственно). Наименьший удельный вес среди заболевших COVID-19 отмечен у лиц в возрасте 18–29 лет (женщины составили 10,9%, мужчины — 11,9%), что может быть связано

с преобладанием бессимптомных форм инфекции за счёт активного функционирования иммунной системы, обеспечивающей эффективную защиту макроорганизма от инфекционных агентов (рис. 9). Эти данные совпадают с результатами, полученными отечественными исследователями в 2020 г., о том, что COVID-19 является заболеванием в первую очередь взрослых пациентов среднего и старшего возраста [24].

Несмотря на относительно равномерное распределение по полу в различных возрастных группах, среди заболевших COVID-19 в возрасте до 40 лет преобладали мужчины, а старше 40 лет — женщины (рис. 9). Таким образом, демографические характеристики больных COVID-19 за пандемию остаются сходными, что может свидетельствовать

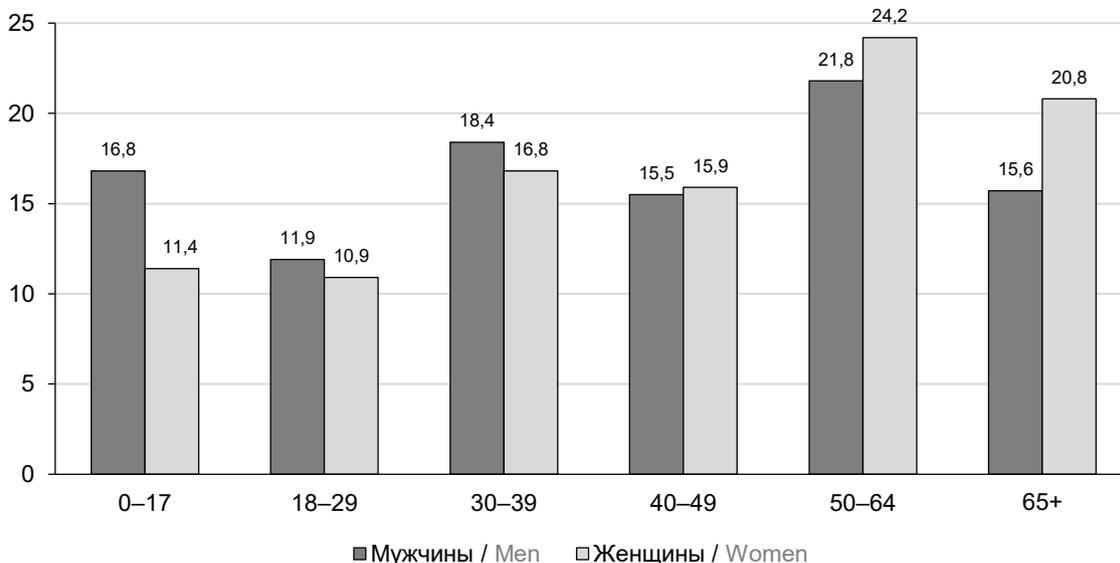


Рис. 9. Возрастная структура заболевших COVID-19 в группах мужчин и женщин в России за 2020–2022 гг.
Fig. 9. Age distribution of COVID-19 cases (male and female) in the Russian Federation in 2020–2022.

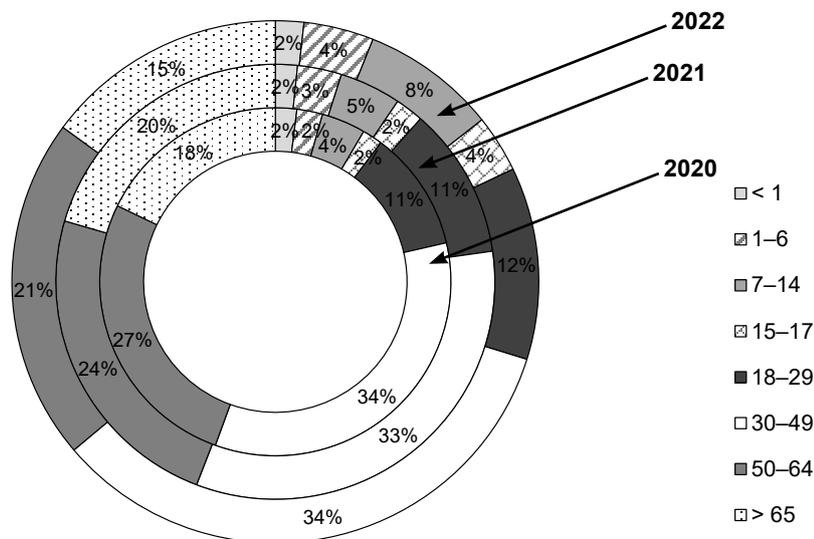


Рис. 10. Возрастная структура заболевших COVID-19 в России в 2020–2022 гг.
Fig. 10. Age distribution of COVID-19 cases in the Russian Federation in 2020–2022.

об относительной устойчивости гендерно-возрастной структуры. Это позволяет определять целевые группы населения, в отношении которых наиболее высок риск инфицирования, а также параметры мониторинга, которые обеспечат информационную достаточность для принятия адресных и эффективных управленческих решений.

Доля детей в возрасте 0–17 лет в общей структуре заболевших увеличилась с 10% в 2020 г. до 18% в 2022 г. (рис. 10).

При анализе клинических проявлений заболеваемости COVID-19 на территории РФ за весь период наблюдения (30.03.2020–24.04.2022) установ-

лено преобладание лёгких форм (54,19%; 95% ДИ 53,13–55,24) и средней степени тяжести (42,73%; 95% ДИ 41,86–43,60). Доля тяжёлых форм заболевания составляла 3,08% (95% ДИ 2,86–3,30).

При анализе заболеваемости COVID-19 на территории РФ по периодам подъёма заболеваемости распределение степеней тяжести течения COVID-19 происходило следующим образом: в I период удельный вес лёгких форм — 47,8%, средних форм тяжести — 47,7%, тяжёлых форм — 4,5%; во II — 55,3, 41,6 и 3,1%; в III — 56,3, 41,1 и 2,6%; в IV — 56,8, 40,9 и 2,2%; в V — 66,6, 33,0 и 0,4% соответственно (рис. 11).

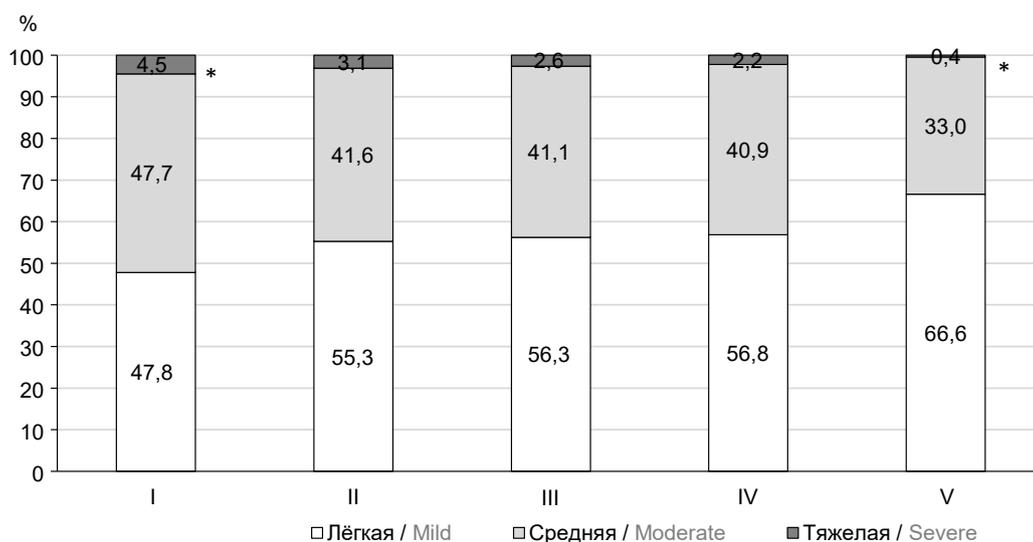


Рис. 11. Структура распределения по формам тяжести течения COVID-19 в России по I–V периодам подъёма заболеваемости. * $p < 0,05$.

Fig. 11. The distribution of COVID-19 cases by the disease severity in the Russian Federation at the I–V stages of the epidemic. * $p < 0,05$.

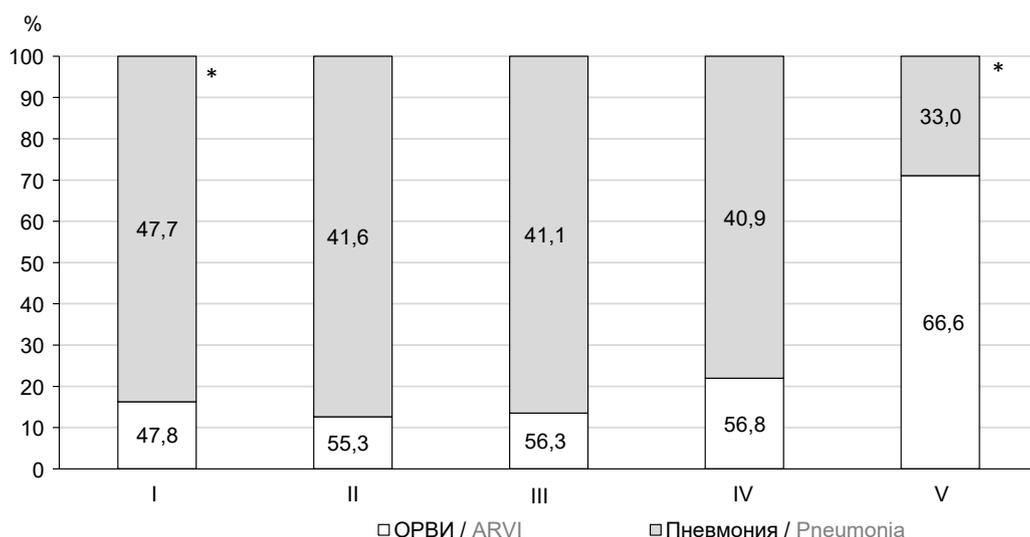


Рис. 12. Структура распределения клинических вариантов зарегистрированных случаев COVID-19 на территории РФ во время I–V периодов подъёма заболеваемости. * $p < 0,05$.

Fig. 12. Distribution of the clinical variants of registered cases of COVID-19 in the Russian Federation during the I–V stages of the epidemic. * $p < 0,05$.

Таким образом, на протяжении пяти периодов роста заболеваемости COVID-19 удельный вес тяжёлых случаев инфекции снижался, составив в I период 4,5% в общей структуре клинических форм течения заболевания; во II — 3,1%; в III — 2,6%; в IV — 2,2%, в V — 0,4%. Можно предположить, что данная тенденция связана с совершенствованием тактики лечения больных COVID-19, а также с ослаблением патогенных свойств вируса, спровоцированных мутационными процессами.

В структуре зарегистрированных случаев COVID-19 на территории РФ за исследуемый период (30.03.2020–24.04.2022) доля пневмоний среди госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19 составила 80,68% (95% ДИ 77,75–83,61), доля клинического варианта острой респираторной вирусной инфекции — 19,32% (95% ДИ 16,39–22,25).

Распределение клинических форм COVID-19 на территории РФ по периодам подъёма заболеваемости отображено на **рис. 12**. По мере развития пандемии COVID-19 на территории РФ диагноз пневмонии регистрировался в 4,5–5,2 раза чаще, чем диагноз острой респираторной вирусной инфекции, однако в период 5-го подъёма заболеваемости соотношение кардинальным образом изменилось.

Обсуждение

Анализ проявлений эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ за 2020–2022 гг. позволил выделить два этапа заболеваемости.

Первый этап (март 2020 г.–январь 2021 г.) связан с введением противоэпидемических и ограничительных мероприятий по всей стране, основанных на неспецифической профилактике, и, с эпидемиологической точки зрения, характеризовался неоднородностью (гетерогенностью) взаимодействующих популяций возбудителя и человека. На первом этапе эпидемии COVID-19 на территории РФ были зафиксированы 2 подъёма уровня заболеваемости населения, регулируемые социальными и природными факторами.

Второй этап (январь 2021 г. – настоящее время) обусловлен изменением биологических свойств SARS-CoV-2 и введением массовой вакцинопрофилактики против COVID-19; зафиксированы 3 подъёма уровня заболеваемости населения.

Изучение распространения SARS-CoV-2 позволило выявить закономерность развития эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ: начальный быстрый подъём заболеваемости в период «завоза» (02.03.2020–30.03.2020) возбудителя в мегаполисах за счёт высокой плотности населения и социальной активности, напряжённых внутренних и международных транспортных потоков, малого социального дистанцирования с последующим постепенным вовлечением в эпиде-

мический процесс населения других регионов РФ с запада на восток.

На развитие эпидемического процесса COVID-19 на первом этапе в I период роста заболеваемости населения с марта по май 2020 г. значительное влияние оказали своевременно принятые противоэпидемические меры, основу которых составило введение строгих режимно-ограничительных мер санитарно-эпидемиологического характера (режим «локдауна») на территории всех регионов РФ [17]. По мере развития в мире пандемии COVID-19 Правительство РФ последовательно принимало жёсткие заградительные меры: от запрета полностью на въезд в Россию иностранных граждан из наиболее поражённых инфекцией стран до полного закрытия государственных границ и прекращения международного авиасообщения. Всего Правительство РФ с целью ограничения перемещений в январе–марте 2020 г. выпустило 15 распоряжений. На территории РФ в соответствии с Указами Президента РФ (№ 206, № 239, № 2294) единый период нерабочих дней окончился 12.05.2020.

Введение режимно-ограничительных мер привело к снижению активности путей передачи возбудителя от источника инфекции к восприимчивому организму. За счёт указанных противоэпидемических мер не произошло «взрывного» роста заболеваемости на территории РФ и благодаря связанному с этим выигрышу во времени удалось подготовить медицинскую инфраструктуру для оказания эффективной профессиональной помощи заболевшим.

Следует отметить, что эффект мер по разобщению и введению режима самоизоляции в условиях мегаполиса наступает через временной промежуток, равный 3,0–3,5 инкубационным периодам с максимальной длительностью 14 дней [22]. На фоне действия режима самоизоляции переломный момент в развитии эпидемии COVID-19 в Москве наступил 16.05.2020, когда зафиксировали первое существенное уменьшение числа новых случаев с 4748 до 3505 со стабилизацией на достигнутом уровне и последующим снижением.

Таким образом, режимно-ограничительные меры, хотя и оказывают влияние на интенсивность эпидемического процесса, ограничены не только по масштабу, но и по продолжительности. В РФ использование комплекса ограничительных мероприятий и режима нерабочих дней дало свой выраженный эпидемиологический эффект.

Второй этап пандемии COVID-19 на территории РФ (с января 2021 г. по настоящее время) начался с изменения биологических свойств вируса SARS-CoV-2 с последующей сменой превалирующих (альфа, дельта и омикрон) геновариантов и стартом массовой специфической иммунопрофилактики. На втором этапе подъёмы заболеваемости COVID-19 (III–V) происходили на фоне массовой

вакцинации и связаны, видимо, с эволюцией вируса и становлением его эпидемического варианта (фазовое развитие эпидемического процесса в соответствии с теорией саморегуляции академика В.Д. Белякова) при закономерном изменении иммунологической структуры популяции человека в цепи циркуляции возбудителя [25, 26].

Второй подъем заболеваемости COVID-19, предположительно, был связан и с сезонными факторами, характерными для роста уровня заболеваемости респираторными инфекциями с воздушно-капельным механизмом передачи возбудителя. В настоящее время материалов, доступных для ретроспективного многолетнего анализа заболеваемости COVID-19, недостаточно. Можно предположить, что коронавирус обретает свою сезонность с ежегодным подъёмом заболеваемости в сентябре–октябре, однако эти данные требуют дальнейшего изучения и подтверждения.

Заключение

Анализ проявлений эпидемического процесса COVID-19 и циркуляции геновариантов SARS-CoV-2 на территории РФ за 2020–2022 гг. позволил выделить 2 этапа и 5 подъёмов заболеваемости COVID-19, каждый из которых имеет свои особенности. Первый этап (март 2020 г. – январь 2021 г.) обусловлен появлением нового возбудителя в популяции человека, который под воздействием социальных и природных факторов дал начало эпидемическому процессу COVID-19. На втором этапе пандемии COVID-19 на территории РФ (январь 2021 г. – настоящее время) произошли изменения биологических свойств вируса SARS-CoV-2 с последующей сменой преобладающих геновариантов, их генетической трансформацией и стартом массовой специфической иммунопрофилактики.

При появлении новых геновариантов вирус SARS-CoV-2 стал менее патогенным для человека, но более контагиозным. Доказательством этого служат повышение уровня заболеваемости населения и уменьшение доли тяжёлых форм инфекции в динамике наблюдения.

Выявлена чёткая тенденция развития эпидемического процесса COVID-19 на территории РФ, начиная от мегаполисов (Москва, Московская область и Санкт-Петербург), которые являются крупными пересадочными узлами и центрами миграционной активности населения, до регионов РФ за счёт внутренних транспортных потоков.

Одним из приоритетных направлений эпидемиологического надзора за COVID-19 является определение целевых групп населения, в отношении которых наиболее высок риск инфицирования. По данным эпидемиологического анализа, группами риска являются лица в возрасте 50–64 года. В 2022 г. постепенно увеличивается доля детей в воз-

расте 0–17 лет в общей структуре заболевших, что может свидетельствовать о приспособлении возбудителя к новой восприимчивой группе населения.

Таким образом, анализ уровня заболеваемости COVID-19, мониторинг биологических, природных и социальных факторов, выявление групп риска и территорий риска определяют дальнейшие направления эпидемиологического надзора, являющегося основой для планирования и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Corman V.M., Muth D., Niemeyer D., Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv. Vir. Res.* 2018; 100: 163–88. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.001>
2. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224): 565–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
3. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (*Nidovirales: Coronaviridae*). *Инфекция и иммунитет.* 2020; 10(2): 221–46. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412>
4. Romagnani P., Gnone G., Guzzi F., Negri S., Guastalla A., Annunziato F., et al. The COVID-19 infection: lessons from the Italian experience. *J. Public Health Policy.* 2020; 41(3): 238–44. <https://doi.org/10.1057/s41271-020-00229-y>
5. Sebastian G., Massa M., Riboli E. COVID-19 epidemic in Italy: evolution, projections and impact of government measures. *Eur. J. Epidemiol.* 2020; 35(4): 341–5. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00631-6>
6. Rothe C., Schunk M., Sothmann P., Bretzel G., Froeschl G., Wallrauch C., et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(10): 970–1. <https://doi.org/10.1056/NEJMc200146>
7. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K., Wiesman J., Bruce H., et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(10): 929–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
8. Wang C.J., Ng C.Y., Brook R.H. Response to COVID-19 in Taiwan: big data analytics, new technology, and proactive testing. *JAMA.* 2020; 323(14): 1341–2. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3151>
9. Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Журавлев Г.Ю., Плоскирева А.А., Акимкин В.Г. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1. *Инфекционные болезни.* 2020; 18(3): 7–14. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-7-14>
10. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R., et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.* 2020; 172(9): 577–82. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
11. Raifman J., Nocka K., Jones D., Bo J., Lipson S., Jay J., et al. *COVID-19 US State Policy Database*. Ann Arbor, MI: Inter-university Consortium for Political and Social Research; 2020. <https://doi.org/10.3886/E119446V1>
12. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet. Respir. Med.* 2020; 8(4): e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
13. Liang W.H., Guan W.J., Li C.C., Li Y.M., Liang H.R., Zhao Y., et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside

- Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China. *Eur. Respir. J.* 2020; 55(6): 2000562. <https://doi.org/10.1183/13993003.00562-2020>
14. Ting D.S., Carin L., Dzau V., Wong T.Y. Digital technology and COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26(4): 459–61. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0824-5>
 15. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Сафронов В.А. и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противозидемических мероприятий. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020; (1): 6–13. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-6-13>
 16. Попова А.Ю., ред. *COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации.* Саратов: Амрит; 2021.
 17. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Колосовская Е.Н., Кудрявцева Е.Н., Семенов Т.А., Плоскирева А.А. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Санкт-Петербурге. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2021; 98(5): 497–511. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-154>
 18. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., Плоскирева А.А., Дубоделов Д.В., Тиванова Е.В. и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2021; 76(4): 412–22. <https://doi.org/10.15690/vramn1505>
 19. Задорожный А.В., Пшеничная Н.Ю., Углева С.В., Еровиченков А.А., Акимкин В.Г., Малеев В.В. Сравнительный анализ заболеваемости COVID-19 среди населения Москвы и в организованных коллективах в учреждениях общественного проживания в период пандемии. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2021; 11(2): 36–41. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.36-41>
 20. Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Журавлев Г.Ю., Плоскирева А.А., Еровиченков А.А., Акимкин В.Г. Эпидемиологический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 2. *Инфекционные болезни.* 2021; 19(1): 10–5. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-10-15>
 21. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., Шипулина О.Ю., Яцьшина С.Б., Тиванова Е.В. и др. Закономерности эпидемического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса. *Вопросы вирусологии.* 2020; 65(4): 203–11. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211>
 22. Kapteleva V.V., Bukharina A.Y., Shipulina O.Y., Korneenko E.V., Saenko S.S., Lukyanov A.V., et al. Case report: change of dominant strain during dual SARS-CoV-2 infection. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21(1): 959. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06664-w>
 23. Борисова Н.И., Котов И.А., Колесников А.А., Каптелова В.В., Сперанская А.С., Кондрашева Л.Ю. и др. Мониторинг распространения вариантов SARS-CoV-2 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus*) на территории Московского региона с помощью таргетного высокопроизводительного секвенирования. *Вопросы вирусологии.* 2021; 66(4): 269–78. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-72>
 24. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., Плоскирева А.А., Дубоделов Д.В., Тиванова Е.В. и др. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020; (3): 27–35. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35>
 25. Беляков В.Д. Внутренняя регуляция эпидемического процесса (ответы на замечания и вопросы, поднятые при обсуждении теории). *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 1987; 64(10): 78–89.
 26. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. *Саморегуляция паразитарных систем.* Ленинград: Медицина; 1987.

REFERENCES

1. Corman V.M., Muth D., Niemeyer D., Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv. Vir. Res.* 2018; 100: 163–88. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.001>
2. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020; 395(10224): 565–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
3. Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G., Maleev V.V. History of investigation and current classification of coronaviruses (*Nidovirales: Coronaviridae*). *Infektsiya i immunitet.* 2020; 10(2): 221–46. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412> (in Russian)
4. Romagnani P., Gnone G., Guzzi F., Negrini S., Guastalla A., Annunziato F., et al. The COVID-19 infection: lessons from the Italian experience. *J. Public Health Policy.* 2020; 41(3): 238–44. <https://doi.org/10.1057/s41271-020-00229-y>
5. Sebastian G., Massa M., Riboli E. COVID-19 epidemic in Italy: evolution, projections and impact of government measures. *Eur. J. Epidemiol.* 2020; 35(4): 341–5. <https://doi.org/10.1007/s10654-020-00631-6>
6. Rothe C., Schunk M., Sothmann P., Bretzel G., Froeschl G., Wallrauch C., et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(10): 970–1. <https://doi.org/10.1056/NEJMc200146>
7. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K., Wiesman J., Bruce H., et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(10): 929–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
8. Wang C.J., Ng C.Y., Brook R.H. Response to COVID-19 in Taiwan: big data analytics, new technology, and proactive testing. *JAMA.* 2020; 323(14): 1341–2. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3151>
9. Pshenichnaya N.Yu., Lizinfel'd I.A., Zhuravlev G.Yu., Ploskireva A.A., Akimkin V.G. COVID-19 epidemic process in the Russian Federation: Interim results. 1st report. *Infektsionnye bolezni.* 2020; 18(3): 7–14. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-7-14> (in Russian)
10. Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R., et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann. Intern. Med.* 2020; 172(9): 577–82. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
11. Raifman J., Nocka K., Jones D., Bo J., Lipson S., Jay J., et al. *COVID-19 US State Policy Database.* Ann Arbor, MI: Inter-university Consortium for Political and Social Research; 2020. <https://doi.org/10.3886/E119446V1>
12. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet. Respir. Med.* 2020; 8(4): e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
13. Liang W.H., Guan W.J., Li C.C., Li Y.M., Liang H.R., Zhao Y., et al. Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China. *Eur. Respir. J.* 2020; 55(6): 2000562. <https://doi.org/10.1183/13993003.00562-2020>
14. Ting D.S., Carin L., Dzau V., Wong T.Y. Digital technology and COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26(4): 459–61. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0824-5>
15. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., Smolenskiy V.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Safronov V.A., et al. Message 1: Models for the implementation of preventive and anti-epidemic measures. *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2020; (1): 6–13. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-6-13> (in Russian)
16. Popova A.Yu., ed. *COVID-19: Scientific and Practical Aspects of the Fight Against the Pandemic in the Russian Federation [COVID-19: nauchno-prakticheskie aspekty bor'by s pandemiy v Rossiyskoy Federatsii].* Saratov: Amirit; 2021. (in Russian)

17. Akimkin V.G., Kuzin S.N., Kolosovskaya E.N., Kudryavtseva E.N., Semenenko T.A., Ploskireva A.A., et al. Assessment of the COVID-19 epidemiological situation in St. Petersburg. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2021; 98(5): 497–511. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-154> (in Russian)
18. Akimkin V.G., Kuzin S.N., Semenenko T.A., Ploskireva A.A., Dubodelov D.V., Tivanova E.V., et al. Characteristics of the epidemiological situation on COVID-19 in the Russian Federation in 2020. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2021; 76(4): 412–22. <https://doi.org/10.15690/vramn1505> (in Russian)
19. Zadorozhnyy A.V., Pshenichnaya N.Yu., Ugleva S.V., Erovičhenkov A.A., Akimkin V.G., Maleev V.V. Comparative analysis of the incidence of COVID-19 among the population of Moscow and in organized groups in public institutions during the pandemic. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2021; 11(2): 36–41. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.36-41> (in Russian)
20. Pshenichnaya N.Yu., Lizinfel'd I.A., Zhuravlev G.Yu., Ploskireva A.A., Erovičhenkov A.A., Akimkin V.G. COVID-19 epidemic process in the Russian Federation: interim results. 2nd report. *Infeksionnye bolezni*. 2021; 19(1): 10–5. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-10-15> (in Russian)
21. Akimkin V.G., Kuzin S.N., Semenenko T.A., Shipulina O.Yu., Yatsyshina S.B., Tivanova E.V., et al. Patterns of the SARS-CoV-2 epidemic spread in a megacity. *Voprosy virusologii*. 2020; 65(4): 203–11. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211> (in Russian)
22. Kaptelova V.V., Bukharina A.Y., Shipulina O.Y., Korneenko E.V., Saenko S.S., Lukyanov A.V., et al. Case report: change of dominant strain during dual SARS-CoV-2 infection. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21(1): 959. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06664-w>
23. Borisova N.I., Kotov I.A., Kolesnikov A.A., Kaptelova V.V., Speranskaya A.S., Kondrasheva L.Yu., et al. Monitoring the spread of the SARS-CoV-2 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus*) variants in the Moscow region using targeted high-throughput sequencing. *Voprosy virusologii*. 2021; 66(4): 269–78. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-72> (in Russian)
24. Akimkin V.G., Kuzin S.N., Semenenko T.A., Ploskireva A.A., Dubodelov D.V., Tivanova E.V., et al. Gender-age distribution of patients with COVID-19 at different stages of epidemic in Moscow. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2020; (3): 27–35. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35> (in Russian)
25. Belyakov V.D. Internal regulation of the epidemic process (answers to comments and questions raised during the discussion of the theory). *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1987; 64(10): 78–89. (in Russian)
26. Belyakov V.D., Golubev D.B., Kaminskiy G.D., Tets V.V. Self-Regulation of Parasitic Systems [Samoregulyatsiya parazitarnykh sistem]. Leningrad: Meditsina; 1987. (in Russian)

Информация об авторах

Акимкин Василий Геннадьевич — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Попова Анна Юрьевна — д.м.н., профессор, Главный государственный санитарный врач Российской Федерации, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4315-5307>

Плоскирева Антонина Александровна — д.м.н., профессор РАН, зам. директора ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>

Углева Светлана Викторовна — д.м.н., доцент, консультант организационно-методического отдела административно-управленческого подразделения ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, uglevas@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>

Семеновна Татьяна Анатольевна — д.м.н., профессор, рук. отдела эпидемиологии НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Пшеничная Наталья Юрьевна — д.м.н., профессор, зам. директора ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

Ежлова Елена Борисовна — к.м.н., заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8701-280X>

Летюшев Александр Николаевич — к.м.н., начальник Управления научно-аналитического обеспечения и международной деятельности Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4185-9829>

Демина Юлия Викторовна — д.м.н., начальник Управления эпидемиологического надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0538-1992>

Кузин Станислав Николаевич — д.м.н., профессор, зав. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>

Information about the authors

Vasily G. Akimkin — D. Sci. (Med.), Professor, RAS Full Member, Director, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

Anna Yu. Popova — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4315-5307>

Antonina A. Ploskireva — D. Sci. (Med.), Deputy director, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3612-1889>

Svetlana V. Ugleva — D. Sci. (Med.), consultant, Organizational and methodological department, Administrative division, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, uglevas@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>

Tatyana A. Semenenko — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of epidemiology, National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

Natalia Yu. Pshenichnaya — D. Sci. (Med.), Professor, Deputy director, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

Elena B. Ezhlova — Cand. Sci. (Med.), Deputy Head, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8701-280X>

Alexander N. Letyushev — Cand. Sci. (Med.), Head, Department of scientific and analytical support and international activities, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4185-9829>

Yulia V. Demina — D. Sci. (Med.), Head, Department of epidemiological surveillance, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0538-1992>

Stanislav N. Kuzin — D. Sci. (Med.), Professor, Laboratory of viral hepatitis, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>

Дубоделов Дмитрий Васильевич — к.м.н., с.н.с. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3093-5731>

Хафизов Камиль Фаридович — рук. научной группы разработки новых методов диагностики на основе технологий секвенирования следующего поколения ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

Заволожин Василий Алексеевич — к.м.н., м.н.с. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4015-1105>

Андреева Елена Евгеньевна — д.м.н., профессор, руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве, главный государственный санитарный врач по городу Москве, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6687-7276>

Микаилова Ольга Михайловна — к.м.н., руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Московской области, главный государственный санитарный врач по Московской области, Мытищи, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3842-6368>

Дятлов Иван Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3436-0368>

Кутырев Владимир Викторович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор РосНИПЧИ "Микроб", Саратов, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

Троценко Ольга Евгеньевна — д.м.н., профессор, директор Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии, Хабаровск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>

Балахонov Сергей Владимирович — д.м.н., профессор, директор Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока, Иркутск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Рудаков Николай Викторович — д.м.н., профессор, директор Омского НИИ природно-очаговых инфекций, Омск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9566-9214>

Куличенко Александр Николаевич — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Ставропольского научно-исследовательского противочумного института, Ставрополь, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

Максютов Ринат Амирович — д.б.н., директор ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-1314-281X>

Тотоян Арег Артемович — д.м.н., профессор, академик РАН, зав. лаб. молекулярной иммунологии, директор НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

Носков Алексей Кимович — к.м.н., директор Ростовского-на-Дону противочумного института, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>

Зайцева Наталья Николаевна — д.м.н., директор Нижегородского НИИ институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5370-4026>

Ананьев Василий Юрьевич — к.м.н., главный врач Федерального центра гигиены и эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1670-6791>

Ковалев Евгений Владимирович — руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0840-4638>

Молдованов Владимир Валерьевич — д.м.н., главный врач Центра гигиены и эпидемиологии в городе Москве, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5606-4906>

Воронин Евгений Михайлович — к.м.н., рук. научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования

Dmitry V. Dubodelov — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of viral hepatitis, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3093-5731>

Kamil F. Khafizov — Head, Research group for the development of new diagnostic methods based on next-generation sequencing technologies, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

Vasily A. Zavolozhin — Cand. Sci. (Med.), junior researcher, Laboratory of viral hepatitis, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4015-1105>

Elena E. Andreeva — D. Sci. (Med.), Professor, Chief State Sanitary Doctor of Moscow, Head, Office of the Federal Service for Supervision of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in Moscow, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6687-7276>

Olga M. Mikailova — Cand. Sci. (Med.), Chief State Sanitary Doctor in the Moscow Region, Head, Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being in Moscow Region, Mytishchi, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3842-6368>

Ivan A. Dyatlov — D. Sci. (Med.), Professor, RAS Full Member, Director, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3436-0368>

Vladimir V. Kutyrev — D. Sci. (Med.), Professor, RAS Full Member, Director of the Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3788-3452>

Olga E. Trotsenko — D. Sci. (Med.), Professor, Director, Khabarovsk Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Khabarovsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3050-4472>

Sergey V. Balakhonov — D. Sci. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Anti-Plague Institute Research of Siberia and Far East, Irkutsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Nikolay V. Rudakov — D. Sci. (Med.), Professor, Director, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9566-9214>

Alexander N. Kulichenko — D. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of RAS, Director, Stavropol Research Anti-Plague Institute, Stavropol, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9362-3949>

Rinat A. Maksyutov — D. Sci. (Biol.), Director, State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Koltsovo, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-1314-281X>

Areg A. Totolian — D. Sci. (Med.), Professor, Full Member of RAS, Head, Laboratory of molecular immunology, Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4571-8799>

Alexey K. Noskov — Cand. Sci. (Med), Director, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>

Natalia N. Zaitseva — D. Sci. (Med.), Director, Research Institute named after academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5370-4026>

Vasily Yu. Ananyev — Cand. Sci. (Med.), chief physician, Federal Center for Hygiene and Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1670-6791>

Evgeny V. Kovalev — Head, Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being in Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0840-4638>

Vladimir V. Moldovanov — D. Sci. (Med.), chief physician, Federal Center for Hygiene and Epidemiology in Moscow, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5606-4906>

Evgeny M. Voronin — Cand. Sci. (Med.), Head, Scientific group of mathematical methods and epidemiological forecasting, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5925-7757>

ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-5925-7757>

Кравцова Ольга Анатольевна — статистик научной группы математических методов и эпидемиологического прогнозирования ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0002-7757-5334>

Глазов Максим Борисович — рук. Центра по развитию информационных технологий и систем ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0002-2195-1580>

Остроушко Алексей Александрович — рук. Информационно-аналитической службы ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0003-0803-5630>

Гасанов Гасан Алиевич — аспирант ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0002-0121-521X>

Сванадзе Нино Хвичеена — врач-эпидемиолог лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-7524-3080>

Корабельникова Марина Игоревна — н.с. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0002-2575-8569>

Клушкина Виталина Владимировна — к.м.н., с.н.с. лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-8311-8204>

Черкашина Анна Сергеевна — к.х.н., рук. научной группы генной инженерии и биотехнологии отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-7970-7495>

Миронов Константин Олегович — д.м.н., рук. лаб. молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

Есьман Анна Сергеевна — н.с. лаб. молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0002-5456-7649>

Сычева Наталья Владимировна — м.н.с. лаб. инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0001-8557-6540>

Овчинникова Варвара Сергеевна — м.н.с. лаб. инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0002-9420-3153>

Лукьянов Александр Владимирович — аспирант ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0003-3614-886X>

Мурадова Айсу Абышевна — лаборант лаб. вирусных гепатитов отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия,
<https://orcid.org/0000-0003-0118-1125>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 12.05.2022;
принята к публикации 20.06.2022;
опубликована 30.06.2022

Olga A. Kravtsova — methodological expert Scientific group of mathematical methods and epidemiological forecasting, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0002-7757-5334>

Maxim B. Glazov — Head, Center for the development of information technologies and systems, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0002-2195-1580>

Aleksey A. Ostroushko — Head, Information and analytical service, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0003-0803-5630>

Gasan A. Gasanov — postgraduate student, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0002-0121-521X>

Nino Kh. Svanadze — epidemiologist, Laboratory of viral hepatitis, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0001-7524-3080>

Marina I. Korabelnikova — researcher, Laboratory of viral hepatitis, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0002-2575-8569>

Vitalina V. Klushkina — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of viral hepatitis, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0001-8311-8204>

Anna S. Cherkashina — Cand. Sci. (Chem.), Head, Scientific group of genetic engineering and biotechnology, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0001-7970-7495>

Konstantin O. Mironov — D. Sci. (Med.), Head, Laboratory of molecular methods for genetic polymorphisms research, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

Anna S. Esmen — researcher, Laboratory of molecular methods for genetic polymorphisms research, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0002-5456-7649>

Natalia V. Sycheva — junior researcher, Laboratory of infections associated with medical assistance, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0001-8557-6540>

Varvara S. Ovchinnikova — junior researcher, Laboratory of infections associated with medical assistance, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0002-9420-3153>

Alexander V. Lukyanov — postgraduate student, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0003-3614-886X>

Aisu A. Muradova — laboratory assistant, Laboratory of viral hepatitis, Department of molecular diagnostics and epidemiology, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia,
<https://orcid.org/0000-0003-0118-1125>

Author contribution. All authors 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.

The article was submitted 12.05.2022;
accepted for publication 20.06.2022;
published 30.06.2022



Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве

Брико Н.И.¹, Коршунов В.А.^{1✉}, Краснова С.В.², Проценко Д.Н.³, Глазовская Л.С.², Гостищев Р.В.³, Салтыкова Т.С.^{1,4}, Чернявская О.П.¹, Поздняков А.А.¹, Лабанович В.В.¹, Канеев А.И.¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Россия;

³Городская клиническая больница № 40, Москва, Россия;

⁴Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. Динамика заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) характеризуется волнообразным течением с периодами спадов и подъёмов. Регулярно появляются сообщения о мутациях и изменении свойств вируса, о новых штаммах.

Цель работы — дать сравнительную характеристику клиническо-эпидемиологических особенностей пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии коронавирусной инфекции в Москве.

Материалы и методы. Проведено двуцентровое ретроспективное наблюдательное эпидемиологическое исследование. Материалом послужили истории болезни пациентов, госпитализированных в Москве в период с марта 2020 г. по март 2022 г. с подтверждённым диагнозом COVID-19 (34 354 наблюдения).

Результаты. На протяжении 2 лет пандемии имелись существенные различия в возрастной структуре госпитализированных. В начальный период (март–июнь 2020 г.) преобладали возрастные группы 18–45 и 46–65 лет. В дальнейшем (июль 2020 г. – февраль 2021 г.) вырос удельный вес более старших возрастных групп. Начиная с весны 2021 г. (появление штамма «дельта» коронавируса SARS-CoV-2) и по март 2022 г. (доминирование штамма «омикрон»), удельный вес госпитализированных трудоспособного возраста вновь увеличился.

Доля тяжёлых и крайне тяжёлых форм среди пациентов, госпитализированных в различные периоды, оставалась стабильной: 7,7% (6,6–8,8%) и 5,5% (4,4–6,6%) соответственно. Наиболее высокий уровень летальности наблюдался при штамме «дельта», низкий — при штамме «омикрон». Более старший возраст и наличие хронических заболеваний во все периоды пандемии оставались фактором риска более тяжёлого течения и неблагоприятного исхода заболевания.

Заключение. Смещение потребности госпитализации на более молодые возрастные группы при появлении новых вариантов SARS-CoV-2, сохранение существенного количества тяжёлых форм и уровня летальности среди лиц старше трудоспособного возраста требуют поддержания готовности к проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий с акцентом на эти группы населения.

Ключевые слова: *инфекционные болезни, пандемия, COVID-19, госпитализированные пациенты, эпидемиологические особенности, летальность*

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: Брико Н.И., Коршунов В.А., Краснова С.В., Проценко Д.Н., Глазовская Л.С., Гостищев Р.В., Салтыкова Т.С., Чернявская О.П., Поздняков А.А., Лабанович В.В., Канеев А.И. Клинико-эпидемиологические особенности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(3):287–299.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-272>

Original article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-272>

Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during different pandemic periods in Moscow

Nikolay I. Briko¹, Vladimir A. Korshunov^{1✉}, Svetlana V. Krasnova², Denis N. Protsenko³, Larisa S. Glazovskaya², Roman V. Gostishchev³, Tatyana S. Saltykova^{1,4}, Olga P. Chernyavskaya¹, Artem A. Pozdnyakov¹, Veronika V. Labanovich¹, Albert I. Kaneev¹

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Infectious Diseases Hospital No 2, Moscow, Russia;

³Clinical Hospital No 40, Moscow, Russia;

⁴Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Background. The incidence of COVID-19 novel coronavirus infection has a wave-like pattern with surges in new cases followed by declines. Viral mutations, changes in viral properties, and new strains continue to emerge and are regularly reported.

The **aim** of the study is to present a comparative analysis of clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during different periods of the coronavirus infection pandemic in Moscow.

Materials and methods. A two-center, retrospective observational epidemiological study was performed using medical records of patients hospitalized with the confirmed diagnosis of COVID-19 in Moscow from March 2020 to March 2022 (34,354 patients).

Results. Within 2 years of the pandemic, there were significant differences in the age structure of hospitalized patients. During the early months (March–June 2020) of the pandemic, age groups of 18–45 and 46–65 year-olds accounted for higher percentages of hospitalizations. Later on (July 2020 – February 2021), the proportion of older age groups demonstrated an upward trend. From spring 2021 (the emergence of the SARS-CoV-2 delta strain) to March 2022 (dominance of the omicron strain), the proportion of hospitalized working-age adults increased once again.

The proportion of severe and critically severe cases among the patients hospitalized during different periods remained at steady levels: 7.7% (6.6–8.8%) and 5.5% (4.4–6.6%), respectively. The highest death rates were observed during the delta strain surge, while the lowest death rates were reported for the omicron strain. Throughout the pandemic, the older age and chronic diseases remained risk factors contributing to the severity of the disease and adverse outcomes.

Conclusion. The emergence of new variants of SARS-CoV-2 causing a shift of the need for hospitalization towards younger age groups, the persistent high rates of severe cases and death rates among people of retirement age are pressing for the unflinching readiness for implementing preventive and epidemic control measures focusing on the above groups of population.

Keywords: *infectious diseases, pandemic, COVID-19, hospitalized patients, epidemiological characteristics, death rates*

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: Briko N.I., Korshunov V.A., Krasnova S.V., Protsenko D.N., Glazovskaya L.S., Gostishchev R.V., Saltykova T.S., Chernyavskaya O.P., Pozdnyakov A.A., Labanovich V.V., Kaneev A.I. Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during different pandemic periods in Moscow. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(3):287–299. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-272>

Актуальность

Эпидемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) продолжается уже более 2 лет. За это время в мире заболело более 494 млн человек, более 6 млн из них погибли¹. Россия находится в числе стран с наиболее высоким количеством заболевших

и умерших от COVID-19². Подъём заболеваемости в России начался позже, чем в Европе, в неделю пика эпидемии в европейском регионе. Эпидемия началась в Южном федеральном округе (ФО), затем в Центральном и Дальневосточном ФО, далее, с интервалом в неделю — в Сибирском, Приволжском и Уральском ФО, а через 3 недели (в июне) —

¹ Johns Hopkins University. URL: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/dashboards/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>

² Стопкоронавирус.рф. URL: www.стопкоронавирус.рф

в Северо-Западном и Северо-Кавказском ФО [1]. В начальный период развития эпидемии COVID-19 в Москве (06–24.03.2020) регистрировали случаи заболевания, как правило, у людей, возвращавшихся из заграничных поездок. Существенная часть больных COVID-19 потребовала госпитализации и лечения в стационарных условиях. Более тяжело заболевание протекало среди старших возрастных групп, а также пациентов с хроническими заболеваниями [2, 3].

Россия была первой страной, зарегистрировавшей вакцину против COVID-19 и начавшей с декабря 2020 г. добровольную вакцинацию³. Однако, несмотря на доступность вакцин для населения и широкое освещение вакцинации в СМИ, в России отмечаются гораздо более низкие уровни охвата вакцинацией по сравнению с другими странами, что также, вероятно, обуславливает динамику заболеваемости и числа госпитализаций⁴.

Динамика заболеваемости COVID-19 отличается неравномерностью, с периодами подъёма и снижения, различным соотношением лёгких, тяжёлых и бессимптомных форм [4]. За весь период наблюдения было выделено несколько вариантов коронавируса SARS-CoV-2, наибольшее беспокойство из которых вызвали SARS-CoV-2 из города Ухань, штаммы «альфа», «дельта» и «омикрон»; зарегистрированы несколько подъёмов заболеваемости COVID-19. По данным Роспотребнадзора⁵, первый случай заболевания «уханьским» штаммом в РФ был зарегистрирован 01.03.2020, а первый случай заболевания штаммом «альфа» — в конце декабря 2020 г. По словам главного санитарного врача РФ, данные штаммы преобладали на территории страны до середины июня 2021 г., а затем им на смену пришёл вариант «дельта»⁶. 06.12.2021 были зарегистрированы первые случаи заражения штаммом «омикрон»⁷. По данным Роспотребнадзора⁸, штамм «омикрон» начал преобладать в России с февраля 2022 г. Данная ситуация наблюдалась и на момент написания статьи (март 2022 г.).

³ Брифинг министра здравоохранения Татьяны Голиковой. Правительство Российской Федерации. 04.12.2020. URL: <http://government.ru/news/41035>

⁴ Global Change Data Lab, Our World in Data. URL: <https://ourworldindata.org>

⁵ Интервью главы Роспотребнадзора А.Ю. Поповой 10.01.2021. URL: <https://www.vesti.ru/article/2508258>

⁶ Доклад главного санитарного врача РФ А.Ю. Поповой на заседании президиума Координационного совета при Правительстве РФ по борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции на территории Российской Федерации. 16.07.2021. URL: <http://government.ru/news/42786/>

⁷ Заявление министра здравоохранения РФ Михаила Мурашко. 25.12.2021. URL: <https://vedomosti.ru.turbopages.org/vedomosti.ru/s/society/news/2021/12/25/902615-nezavoznih-sluchayah>

⁸ Заявление главного санитарного врача РФ А.Ю. Поповой. 08.02.2022. URL: <https://www.gazeta.ru/social/news/2022/02/08/17259031.shtml>

Изучению характеристик пациентов, госпитализированных в 1-й, весенний подъём заболеваемости, посвящено достаточно много работ. Однако крупномасштабных исследований по сравнению клинико-эпидемиологических особенностей пациентов, госпитализированных в различные периоды пандемии, не проводилось.

Целью нашей работы было дать сравнительную характеристику клинико-эпидемиологических особенностей пациентов, госпитализированных с COVID-19 в различные периоды пандемии в Москве.

Материалы и методы

Проведено двуцентровое ретроспективное наблюдательное эпидемиологическое исследование. Материалом послужили анонимизированные истории болезни пациентов, давших информированное согласие и госпитализированных в два стационара г. Москвы: Инфекционную клиническую больницу № 2 ДЗМ (ИКБ № 2) и Городскую клиническую больницу № 40 ДЗМ (ГКБ № 40, подразделение в Коммунарке) в период с марта 2020 г. по март 2022 г. Данные стационары являются крупными медицинскими учреждениями, одними из первых принявшими пациентов с новой коронавирусной инфекцией в Москве. В исследование вошли пациенты от 0 до 102 лет с подтверждённым диагнозом COVID-19. Общий размер выборки составил 34 148 человек.

Особенностью ИКБ № 2 является то, что на базе учреждения развернут Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом. В этой связи часть пациентов, госпитализированных с COVID-19, являлись ВИЧ-инфицированными. Ввиду особенностей течения COVID-19 у данных пациентов в дальнейшем они были исключены из анализируемой выборки. В итоге в окончательный анализ было включено 31 380 случаев.

Из электронной базы историй болезни была извлечена следующая информация: пол, возраст пациента, дата госпитализации, исход (выписан/умер), дата наступления исхода, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии, тяжесть состояния при поступлении, сопутствующие хронические заболевания и симптоматика (жалобы при поступлении).

Дополнительно была использована информация о заболеваемости и смертности от COVID-19 населения Москвы (на основании данных сайта stopkoronavirus.rf и оперативного штаба).

Статистическая обработка

Описательный этап исследования включал расчёт интенсивных и экстенсивных показателей заболеваемости, смертности; скорости и темпа прироста/снижения тенденции; уровня летальности, длительности госпитализации и пр. Для количественных переменных применялись методы опи-

сательной статистики: расчёт среднего значения, дисперсии, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего, доверительного интервала, медианы, 25-го и 75-го процентилей, межквартильного расстояния. Количественные переменные были проверены на нормальность распределения с применением критерия Лиллиефорса. Для качественных переменных применялись расчёт доли и стандартной ошибки доли, 95% доверительного интервала.

Аналитический этап исследования включал использование таблиц сопряжённости, расчёт относительного риска и отношения шансов. Статистическая значимость различий в группах качественных переменных определялась критерием χ^2 при принятом уровне статистической значимости $p < 0,05$. Взаимосвязь между качественными переменными определяли по коэффициенту V Крамера.

Обработка материала проводилась с использованием статистической программы «IBM SPSS V20.0», визуализация данных — «Microsoft Excel 2016».

Особенности стационаров

ИКБ № 2 расположена в Восточном административном округе Москвы. Кочная ёмкость на начало пандемии составляла 810 коек, из них 670 взрослых, 60 детских, 80 акушерских и 27 реанимационных. Кроме того, в сентябре 2020 г. для оказания помощи больным COVID-19 были дополнительно введены в работу временные госпитали-родеры. В результате ёмкость больницы увеличилась до 1094 коек, из них 37 реанимационных. Приёмное отделение, часть инфекционных отделений, а также отделение реанимации и интенсивной терапии представлены мельцеровскими боксами. ИКБ № 2 является специализированным медицинским учреждением Москвы для лечения пациентов с инфекционными заболеваниями. Поэтому, помимо оказания помощи больным COVID-19, в период пандемии была продолжена госпитализация пациентов с другими инфекционными заболеваниями.

ГКБ № 40 — крупное медицинское учреждение, имеющее онкологический профиль и состоящее из нескольких подразделений. Нами были собраны данные о пациентах, госпитализированных в подразделение больницы в Коммунарке. Начиная с марта 2020 г., палатный корпус больницы был перепрофилирован в инфекционный стационар для приёма пациентов с COVID-19. Были развернуты 802 койки и отделения реанимации с возможностью размещения до 128 человек. Осенью 2020 г. был создан резервный госпиталь на 1249 коек — 919 палатных и 330 коек реанимации и интенсивной терапии.

Результаты и обсуждение

В начале исследования с целью оценки особенностей пациентов, госпитализированных с

COVID-19, нами были определены близкие по эпидемиологическим характеристикам периоды динамики заболеваемости коронавирусной инфекцией в Москве. Их границы были определены на основании рассчитанных уровней заболеваемости, смертности, направленности тенденции, её темпов и скорости прироста/снижения (рис. 1).

Всего выделено 7 периодов:

- 1-й период — весенний подъём заболеваемости — быстрый подъём заболеваемости с последующим снижением. Максимальный уровень заболеваемости пришёлся на 3-ю неделю мая (327,2 на 100 тыс. населения), средний уровень — 111,9. Продолжительность периода — с марта по июнь 2020 г. включительно (4 мес);
- 2-й период — летняя стабилизация — стабильные показатели заболеваемости, колеблющиеся в пределах от 33,7 до 50,2 на 100 тыс. населения, средний — 38,0. Продолжительность периода — 3 мес (с июля по сентябрь 2020 г.);
- 3-й период — осенний подъём заболеваемости — наиболее высокие уровни заболеваемости (от 64,0 до 401,4 на 100 тыс. населения, в среднем — 247,3). Продолжительность периода — с октября 2020 г. по февраль 2021 г. (5 мес);
- 4-й период — весенний период относительной стабилизации — некоторая стабилизация заболеваемости с последующей тенденцией к росту. Минимальный уровень заболеваемости составил 75,9 на 100 тыс. населения, максимальный — 168,9, средний — 120,2. Продолжительность — с марта 2021 г. по май 2021 г. включительно (3 мес);
- 5-й период — летний (июнь–август 2021 г., 3 мес) подъём заболеваемости с преобладанием штамма «дельта» SARS-CoV-2. Период характеризовался более высокими темпами прироста и снижения заболеваемости. Максимальный уровень заболеваемости пришёлся на 1-ю неделю июля 2021 г. (425,0 на 100 тыс. населения), средний уровень — 230,4;
- 6-й период — осенне-зимний (сентябрь–декабрь 2021 г., 4 мес) подъём заболеваемости с преобладанием штамма «дельта» SARS-CoV-2. Период характеризовался более высокими темпами прироста и снижения заболеваемости. Максимальный уровень заболеваемости 6-го периода пришёлся на 4-ю неделю октября 2021 г. (385,9 на 100 тыс. населения), средний уровень — 210,4;
- 7-й период — зимне-весенний подъём 2022 г. — появление штамма «омикрон» SARS-CoV-2. В исследование включён период с января по март 2022 г. Наблюдался резкий подъём заболеваемости с последующим интенсивным снижением. Был зарегистрирован максималь-

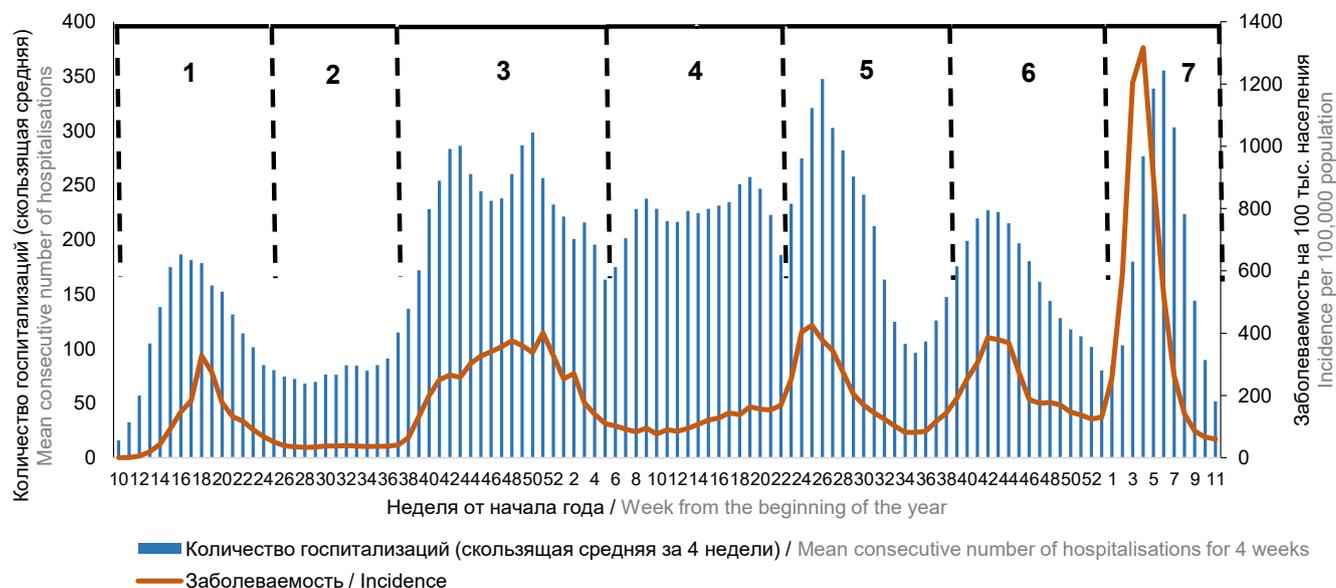


Рис. 1. Динамика заболеваемости COVID-19 в г. Москве и количество новых случаев госпитализации (еженедельно) в период с марта 2020 г. по март 2022 г.

Цифрами указаны периоды заболеваемости COVID-19 в Москве, выделенные на основе схожести эпидемиологических характеристик.

Fig. 1. Dynamics of COVID-19 incidence in Moscow and the number of new hospitalizations (weekly) from March 2020 to March 2022

Figures show periods of COVID-19 incidence in Moscow, which were identified by the similarity of their epidemiological pattern.

ный уровень заболеваемости за всю эпидемию COVID-19, который пришёлся на 2-ю неделю февраля 2022 г. (1316,8 на 100 тыс. населения).

В целом указанные выше периоды соответствуют общепринятым (используемым в СМИ и упоминаемым в исследованиях) с более чётко определёнными границами. Выделение этих периодов было необходимо для использования в дальнейшем при анализе клинико-эпидемиологических особенностей госпитализированных пациентов.

В результате показано, что динамика числа госпитализаций в целом соответствовала динамике заболеваемости в Москве. В 1-й период максимальный уровень новых случаев госпитализации наблюдался раньше, чем пик заболеваемости. Во 2-м периоде, несмотря на снижение заболеваемости, количество госпитализаций существенно не уменьшилось, а осенью начало увеличиваться раньше подъёма уровня заболеваемости. Аналогично и весной 2021 г. (4-й период), несмотря на стабилизацию заболеваемости, число госпитализаций оставалось на высоком уровне. Новый пик заболеваемости и числа госпитализаций в мае–июне 2021 г. (5-й период) были связаны с появлением нового штамма SARS-CoV-2 — «дельта». Однако, в отличие от предыдущего варианта SARS-CoV-2, вызванные им подъёмы заболеваемости (5-й и 6-й периоды) были более выраженными и менее продолжительными. Смена варианта «дельта» на «омикрон» в январе–марте 2022 г. (7-й период) привела к ещё большему

ускорению эпидемического процесса. Достигнутый уровень заболеваемости, темпы его прироста и снижения были многократно (более чем в 3 раза) выше, чем в наблюдаемые ранее периоды. Увеличилось и число госпитализированных пациентов. В целом период с осени 2020 г. по лето 2021 г. (3–5-й периоды) характеризовался максимальной интенсивностью поступления новых пациентов. Определённое влияние на показанный уровень госпитализаций оказало перераспределение потока пациентов, связанное с закрытием либо, напротив, открытием стационаров, развёрнутых для пациентов с COVID-19.

Половозрастной состав госпитализированных пациентов

Медианный возраст госпитализированных за весь период наблюдения составил 53 года; межквартильный интервал (IQR) — 37–66 лет. Имелись существенные различия в возрастной структуре госпитализированных в различные периоды пандемии (рис. 2). В 1-й период пандемии преобладали возрастные группы 18–45 и 46–65 лет. В дальнейшем, летом и осенью 2020 г. (2-й, 3-й периоды), вырос удельный вес госпитализированных старших возрастных групп (старше трудоспособного возраста, в том числе старше 80 лет). Данное распределение, вероятно, связано с более тяжёлым течением COVID-19 среди старших возрастных групп и, как следствие, их более высокой потребности в госпитализации. При этом в результате введённых огра-

ничений число госпитализированных трудоспособного возраста было относительно невысоким.

В весенний период 2021 г. намечилось изменение структуры госпитализированных, со смещением в более молодые возрастные группы. К лету 2021 г. (доминирование варианта «дельта») удельный вес госпитализированных трудоспособного возраста (18–65 лет) был максимальным. Медианный возраст снизился до 42 (IQR 33–62) лет. Данное смещение, возможно, связано с ослаблением ограничительных мероприятий, появлением нового варианта SARS-CoV-2 на фоне относительно невысокого уровня охвата вакцинацией. Можно предположить, что это и привело к увеличению числа госпитализированных трудоспособного возраста (наиболее социально активной группы населения). В осенний подъём заболеваемости 2021 г. несколько увеличилось количество госпитализированных старше трудоспособного возраста, что может быть связано с более активным включением их в эпидемический процесс. Структура госпитализированных в период преобладания варианта «омикрон» была схожей с периодами доминирования штамма «дельта» — вновь наибольшую долю составляли лица трудоспособного возраста.

Таким образом, при появлении нового варианта COVID-19 и отсутствии активных ограничитель-

ных мероприятий, невысоком уровне коллективного иммунитета можно ожидать преимущественное включение в эпидемический процесс лиц трудоспособного возраста как более активной части населения.

Среди госпитализированных пациентов 55,8% составили женщины, 44,2% — мужчины. Статистически значимые различия между периодами по половому составу отсутствуют. Анализ половозрастной структуры госпитализированных показал, что среди пациентов в возрасте до 35 лет удельный вес мужчин и женщин был приблизительно одинаковым: 51,4% (95% ДИ 48,3–56,6%) и 48,6% (43,4–51,7%) соответственно. В группе 36–54 года преобладали мужчины — 56,6% (55,1–58,1%), женщины составили 43,4% (41,9–44,9%; $p = 0,01$). Во всех старших возрастных группах больший удельный вес отмечался среди женщин, что может быть связано с их преобладанием в структуре населения. Так, в группе 55–64 года они составили 54,0% (52,4–55,5%), 65–79 лет — 60,3% (59,0–61,6%), старше 80 лет — 67,6% (65,7–69,5%).

Тяжесть состояния госпитализированных пациентов

Всего за весь период наблюдения 7,7% (6,6–8,8%) поступивших были в тяжёлой и 5,5% (4,4–

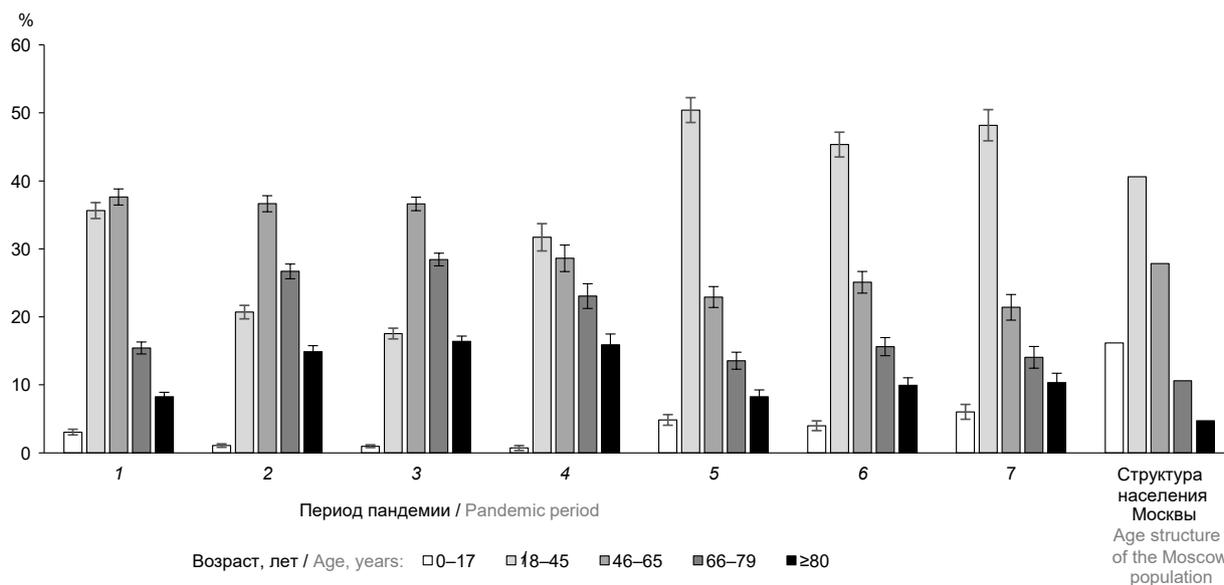


Рис. 2. Возрастная структура пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Москве в марте 2020 г. – марте 2022 г., по различным периодам, и возрастная структура населения Москвы на январь 2020 г. (по данным Росстата на 01.01.2020; URL: https://gks.ru/bgd/regl/b20_111/main.htm).

Здесь и на рис. 3, 6: 1 — весенний подъём заболеваемости 2020 г.; 2 — летняя стабилизация 2020 г.; 3 — осенний подъём 2020 г.; 4 — весенний период относительной стабилизации 2021 г.; 5 — летний подъём заболеваемости 2021 г.; 6 — осенне-зимний подъём заболеваемости 2021 г.; 7 — зимне-весенний подъём 2022 г.

Fig. 2. Age structure of hospitalized patients with COVID-19 in Moscow during different period from March 2020 to March 2022 and the age structure of Moscow population as of January 2020 (based on the data from the Federal State Statistics Service as of January 01, 2020; URL: https://gks.ru/bgd/regl/b20_111/main.htm).

Here and in Fig. 3, 6: 1 — the spring surge in the incidence in 2020; 2 — the summer stabilization in 2020; 3 — the autumn surge in 2020; 4 — the spring period of relative stabilization in 2021; 5 — the summer surge in the incidence in 2021; 6 — the autumn–winter surge in the incidence in 2021; 7 — the winter–spring surge in 2022.

6,6%) — в крайне тяжёлой форме. При этом доля тяжёлых и крайне тяжёлых пациентов была достоверно выше среди старших возрастных групп (рис. 3). Так, в возрастной группе 18–25 лет она составила 2,1% (1,3–3,0%), тогда как в группе старше 85 лет — 39,6% (36,9–42,3%; $p < 0,001$).

Доля тяжёлых и крайне тяжёлых форм в 1-й подъём заболеваемости среди всех возрастных групп была статистически значимо ниже, чем в другие периоды. Отличия между остальными периодами были не столь значительными. Так, можно отметить, что в возрастных группах 18–25, 26–35, 56–65 лет доля тяжёлых и крайне тяжёлых форм была максимальна в летний период 2020 г., в группе старше 85 лет — в летний подъём 2021 г. (появление штамма «дельта»). При этом в период превалирования варианта «омикрон» (январь–март 2022 г.) доля тяжёлых случаев в этой группе была ниже, чем при штамме «дельта». Среди остальных групп статистически значимые отличия между периодами отсутствовали.

Таким образом, несмотря на более лёгкое течение варианта «омикрон» в целом по популяции, более широкое включение в эпидемический процесс населения трудоспособного возраста в период варианта «дельта», структура госпитализированных по тяжести существенно не изменялась. Не приводит к снижению доли тяжёлых и крайне тяжёлых форм и уменьшению заболеваемости: так, различия между периодами стабилизации и подъёма заболеваемости отсутствуют.

Потребность в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии

Потребность в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) была достоверно выше в период осеннего-зимнего подъёма и составила 10,7% (9,9–11,5%) по сравнению с летним периодом — 6,0% (5,3–6,6%) и весенним подъёмом 2020 г. — 6,7% (6,1–7,4%; $p < 0,05$). Максимальные уровни потребности в ОРИТ зарегистрированы в ноябре (13,2%) и июне (11,1%), минимальные — в сентябре (4,8%) и августе (5,5%).

В целом потребность перевода в ОРИТ возникла у 7,9% (7,5–8,3%) пациентов. Медианный возраст больных, которым потребовался перевод в ОРИТ, составил 70 (59–81) лет, пациентов, которые в нём не нуждались, — 60 (47–71) лет. Потребность в переводе в ОРИТ была ожидаемо выше среди старших возрастных групп, увеличиваясь с возрастом. Максимальный её уровень отмечался среди лиц старше 85 лет — 20,0% (17,2–22,7%), что практически в 2 раза выше, чем в группе 66–85 лет (10,8%; 10,0–11,6%); минимальный — среди лиц младше 55 лет — 4,2% (3,7–4,7%). Вместе с тем статистически значимых изменений по данному показателю между отдельными периодами внутри возрастных групп не выявлено.

При анализе зарубежных данных можно отметить широкий разброс доли пациентов, переведённых в ОРИТ: от 3,4% в Испании [5] до 17% в Великобритании [6]. Это может быть связано как с различиями в тяжести и возрастной структуре го-

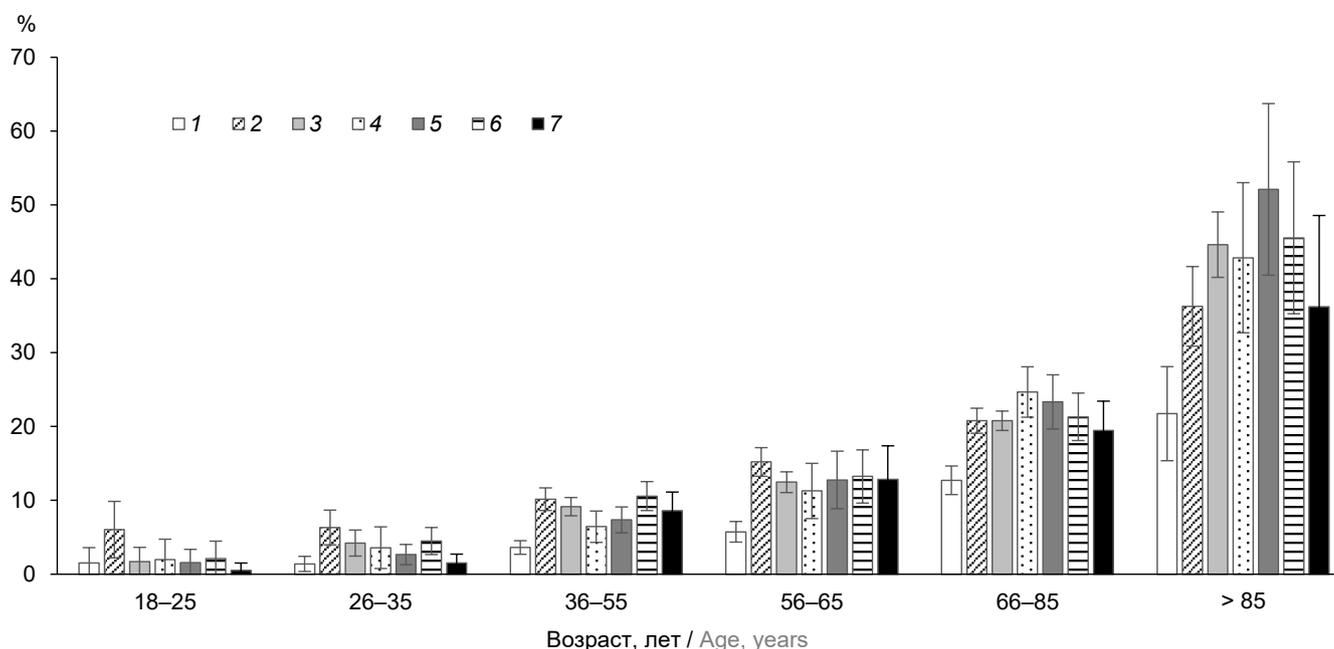


Рис. 3. Доля пациентов, госпитализированных с COVID-19 тяжёлой и крайне тяжёлой степени тяжести в Москве в период с марта 2020 г. по март 2022 г.

Fig. 3. The proportion of hospitalized patients with severe and critically severe COVID-19 in Moscow from March 2020 to March 2022.

спитализированных, так и с возможностями медицинских учреждений, на базе которых эти исследования проводились.

Летальность госпитализированных пациентов

Динамика уровня летальности среди госпитализированных пациентов характеризуется волнообразным течением с периодами подъёма и снижения (рис. 4).

Интересной особенностью является то, что периоды повышения уровня летальности не совпадают с периодами повышения заболеваемости и начинаются несколько позже, достигая максимума в момент её снижения. Эту особенность нельзя объяснить длительностью госпитализации пациентов до наступления летального исхода, т.к. абсолютное большинство из них выписываются в течение не более 3–4 нед. Медианная продолжительность нахождения пациента в стационаре составляет 9 (IQR 5–13) дней, умерших — 10 (6–17), выживших — 8 (5–13). При этом изменения возрастной структуры госпитализированных, доли тяжёлых и крайне тяжёлых форм между периодами стабилизации и подъёма заболеваемости не происходит. К примеру, если сравнить периоды летней стабилизации 2020 г. и осенне-зимнего подъёма 2020/2021 г., то эти изменения отсутствуют, а уровень летальности изменялся. Таким образом, данные изменения требуют проведения дальнейшего анализа.

Максимальные показатели летальности, связанные с весенним подъёмом заболеваемости, наблюда-

лись после его окончания — на 25–29-й неделе года (июль 2020 г.), после чего произошло постепенное её снижение. В случае с осенне-зимним подъёмом ситуация развивалась аналогичным образом — максимальный уровень летальности наблюдался с 9-й по 16-ю недели года (март–апрель 2021 г.). Продолжительность периода с высокими уровнями летальности была больше в период осенне-зимнего подъёма по сравнению с весенним подъёмом 2020 г., что, вероятно, связано с большей интенсивностью эпидемического процесса осенью. Вместе с тем следует отметить, что колебания уровня летальности хотя и присутствуют, но между многими периодами не достигают статистической значимости.

Кривая продолжительности нахождения в стационаре до наступления летального исхода имела сложный бимодальный характер (рис. 5). Более высокие уровни летальности отмечаются среди пациентов с длительностью пребывания 1–3 дня. В последующие 2 нед (4–13-й дни) уровень летальности ниже, а затем он постепенно нарастает. Летальность в группе пациентов, госпитализированных до 3 дней, — 10,7% (9,6–11,8%), 3–13 дней — 6,6% (6,2–7,0%), более 14 дней — 14,8% (13,8–15,8%; $p < 0,001$). Более высокий уровень летальности в первые дни госпитализации, вероятнее всего, определяется гибелью пациентов, госпитализированных в тяжёлом и крайне тяжёлом состояниях.

Медианный возраст умерших был выше возраста выписанных — 73 (65–83) и 56 (43–70) лет соответственно. Возраст и возрастная структура

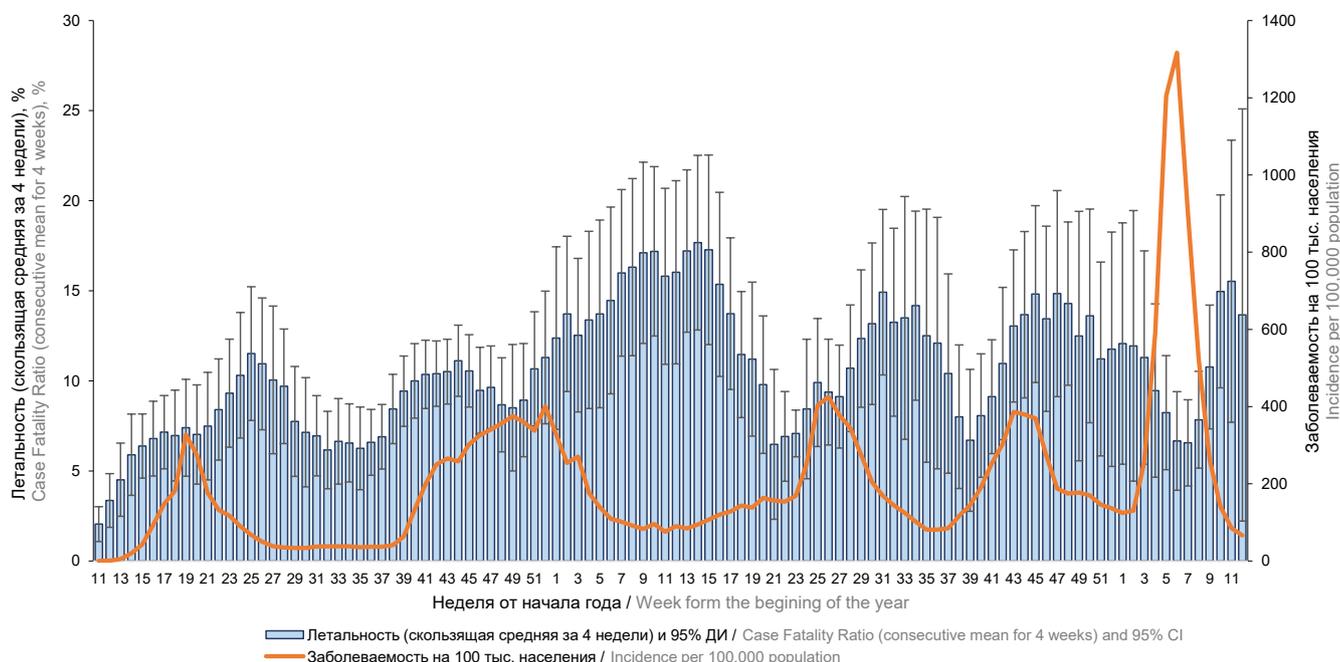


Рис. 4. Динамика летальности среди пациентов, госпитализированных с COVID-19, и заболеваемость в Москве с марта 2020 г. по март 2022 г.

Fig. 4. Dynamics of mortality among hospitalized patients with COVID-19 and incidence in Moscow from March 2020 to March 2022.

умерших существенно не менялись на протяжении всего периода наблюдения — лица в возрасте 66–85 лет преобладали во все периоды, за исключением 1-го. Уровень летальности был статистически значимо выше среди старших возрастных групп. Так, если среди лиц младше 35 лет он был менее 1%, то в возрастной группе 56–65 лет составлял 7,1% (4,7–9,5%), 66–85 лет — 16,4% (14,6–18,2%), старше 85 лет — 36,2% (31,9–40,5%; $p < 0,001$).

Более высокий уровень летальности среди старших возрастных групп (повышение с возрастом) показан во многих исследованиях [7]. В похожем по масштабу выборки проспективном исследовании в Великобритании рассчитанный уровень летальности составил 26% при медианном возрасте госпитализированных 73 года (IQR 58–82 года) [6]. Проведённое в феврале–апреле 2020 г. исследование в Германии показало аналогичные результаты — госпитальная летальность составила 22%, медиана госпитализированных — 72 года (IQR 57–82 года) [8].

Наиболее высокий уровень летальности среди старших возрастных групп (66–85 и старше 85 лет), а также в группе 56–65 лет отмечался в летний подъём 2021 г., когда циркулировал штамм «дельта», в то время как при преимущественной циркуляции штаммов «альфа» (до весеннего подъёма 2021 г.) и «омикрон» (весенне-зимний подъём 2022 г.) этот показатель был достоверно ниже. Среди лиц трудоспособного возраста (36–55 лет) эти различия хоть и наблюдались, но не были столь значимыми (рис. 6).

Сравнивая полученные нами данные с результатами зарубежных исследователей, следует отметить схожие результаты. Так, в поперечном исследовании уровня смертности в различных странах — «эпицентрах пандемии» в период 1-го

подъёма заболеваемости показано, что на людей в возрасте до 65 лет приходится 4,5–11,2% смертей от COVID-19 в европейских странах и Канаде, 8,3–22,7% — в регионах США, 49,5% — в Индии, 62,0% — в Мексике [9]. В России на долю умерших в возрасте младше 65 лет приходится 24,6% (22,8–25,4%) в целом и 36,2% (31,6–40,8%), 20,8% (17,1–24,5%), 22,5% (20,0–25,0%), 20,7% (15,7–25,7%) в 1–4-м периодах соответственно.

Хронические заболевания и симптомы при поступлении

Хронические заболевания имели 57,4% (55,0–59,8%) участников исследования. При этом частота встречаемости хронических заболеваний среди старших возрастных групп составила 93,6% в группе 65–85 лет и 96,7% у пациентов 85 лет и старше, в то время как среди пациентов младше 55 лет она была существенно ниже (24,3%). Наиболее частыми нозологическими формами были артериальная гипертензия (33,7%; 31,5–35,9%), ишемическая болезнь сердца и/или хроническая сердечная недостаточность (15,2%; 13,4–16,9%), сахарный диабет 1-го и 2-го типов (суммарно 11,8%; 10,3–13,4%), избыточная масса тела и ожирение (10,2%; 8,7–11,6%), хроническая обструктивная болезнь лёгких (2,6%; 1,8–3,3%). В группе старше 55 лет наиболее частыми были болезни системы кровообращения (66,9%; 64,7–69,2%), органов пищеварения (21,5%; 19,6–23,5%), эндокринные заболевания (24,9%; 22,9–27,0%). Среди лиц младше 55 лет наблюдался аналогичный порядок с существенно более низкими уровнями превалентности.

Наиболее частые сопутствующие заболевания в исследовании в Великобритании были аналогич-

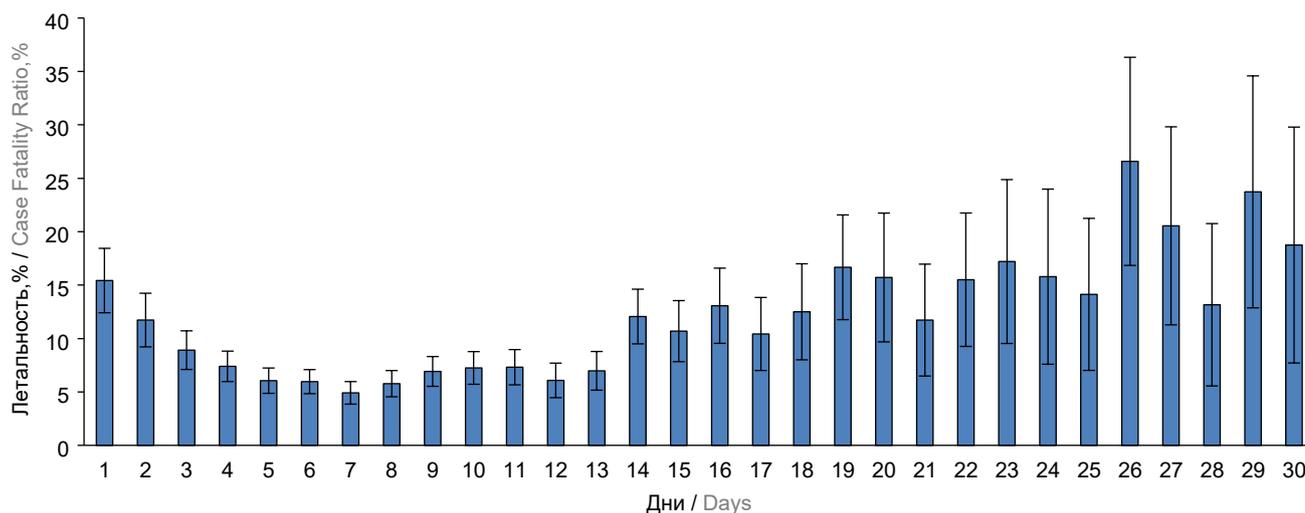


Рис. 5. Уровень летальности пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Москве в период с марта 2020 г. по март 2022 г., в зависимости от длительности госпитализации.

Fig. 5. Death rates among hospitalized patients with COVID-19 in Moscow from March 2020 to March 2022, depending on the length of hospital stay.

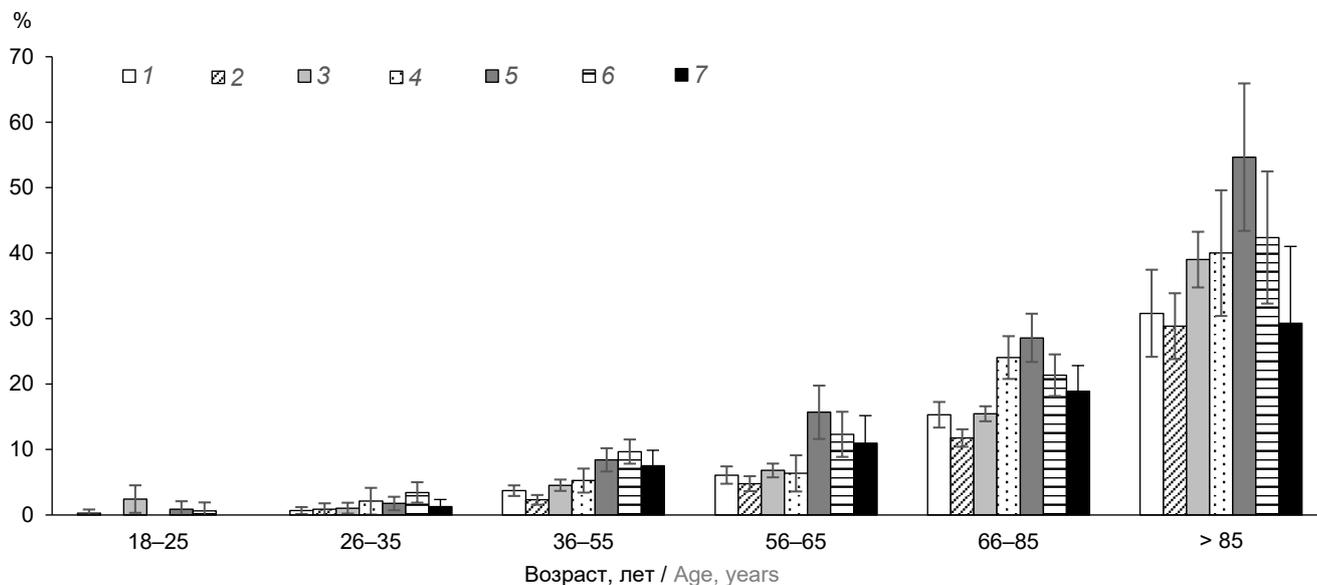


Рис. 6. Летальность среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Москве с марта 2020 г. по март 2022 г., по возрастным группам.

Fig. 6. Mortality among hospitalized patients with COVID-19 in Moscow from March 2020 to March 2022 by age groups.

ными: хронические заболевания сердца (31%), несложнённый диабет (21%), неастматическая хроническая болезнь лёгких (18%) и хроническая болезнь почек (16%) [6].

Нами был выполнен расчёт относительного риска летального исхода в зависимости от наличия хронических заболеваний, стратифицированный по возрастным группам. Показано, что наиболее зна-

чимым фактором риска для возрастных групп 18–45 и 46–65 лет является наличие избыточной массы тела и ожирения. При этом более высокий уровень ИМТ ассоциирован с более высоким риском летального исхода (**таблица**).

В группах 46–65 и 66–79 лет наличие хронических заболеваний ассоциировано с большим риском летального исхода. Для пациентов старше 80 лет

Относительный риск летального исхода при наличии некоторых заболеваний среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Москве

The relative risk of a fatal outcome associated with some diseases in hospitalized patients with COVID-19 in Moscow

Заболевание Disease	Возраст, лет / Age, years			
	18–45	46–65	66–79	≥ 80
Болезни системы кровообращения Diseases of the circulatory system	Н/д N/a	2,00*	2,13*	0,84
Болезни органов дыхания Diseases of the respiratory system	Н/д N/a	2,47*	2,06*	1,47
Болезни эндокринной системы Endocrine diseases	Н/д N/a	3,12*	1,72*	1,21
Сахарный диабет Diabetes mellitus	Н/д N/a	2,28*	1,96*	1,36
Ишемическая болезнь сердца и/или хроническая сердечная недостаточность Coronary heart disease and chronic cardiac insufficiency	Н/д N/a	2,33*	1,57*	1,01
Избыточная масса тела и ожирение Overweight and obesity	4,59*	4,11*	1,63	1,67
Хроническая обструктивная болезнь лёгких Chronic obstructive pulmonary disease	Н/д N/a	3,7*	2,11*	1,76
Хроническая почечная недостаточность Chronic kidney	Н/д N/a	1,08	1,62	1,31

Примечание. Н/д — нет данных. * $p < 0,05$.

Note. N/a — not available. * $p < 0.05$.



Рис. 7. Частота встречаемости симптомов и жалоб при поступлении среди пациентов, госпитализированных с COVID-19 в Москве.

Fig. 7. Frequency of symptoms and complaints at admission among hospitalized patients with COVID-19 in Moscow.

также прослеживается данная тенденция. Однако показатели относительного риска не столь высоки, как для более молодых групп, и различия не достигают статистической значимости. Вероятно, это может быть объяснено более высоким изолированным влиянием возраста как фактора риска. Отсутствие статистически значимого влияния хронической почечной недостаточности может быть связано с её низкой распространённостью среди пациентов в нашей выборке. Небольшое количество летальных исходов и низкая распространённость хронических заболеваний среди лиц 18–45 лет делает невозможным расчёт относительного риска в этой возрастной группе по большинству показателей.

Наиболее частыми симптомами и жалобами при поступлении являлись повышенная температура тела (68,5%; 66,3–70,7%), слабость (56,4%; 54,0–58,8%) и кашель (47,8%; 45,4–50,2%), что в целом соответствует общемировым данным (рис. 7). Так, систематический обзор международных проспективных наблюдений за пациентами, госпитализированными с COVID-19 в 43 странах мира, показал, что наиболее распространёнными симптомами были лихорадка (68%), кашель (68%) и одышка (63%) [10].

Неблагоприятными прогностическими факторами, связанными с бóльшим риском летального исхода, были наличие жалоб на одышку в покое ($OR = 2,38$; $p < 0,001$) и при нагрузке ($OR = 2,29$; $p < 0,001$) при поступлении. Жалобы пациентов на насморк ($OR = 0,12$; $p < 0,001$), боль в горле (0,06;

$p < 0,001$), потерю вкуса и обоняния ($OR = 0,24$; $p = 0,12$), повышенную температуру тела (0,63; $p < 0,001$), напротив, ассоциировались со снижением риска летального исхода.

Заключение

Таким образом, основные различия между периодами пандемии COVID-19 среди госпитализированных пациентов проявились в изменении их возрастного состава. При этом, вероятно, это в большей степени связано с введением ограничительных мероприятий в начальный период пандемии, нежели с изменениями свойств самого вируса. Увеличение доли госпитализированных трудоспособного возраста в период появления варианта «дельта» можно связать с их более высокой социальной активностью и, следовательно, более высоким риском заражения, что, наряду с большим удельным весом в численности популяции, могло привести к наблюдаемым изменениям.

Появление новых вариантов SARS-CoV-2 сопровождалось повышением заболеваемости, ускорением темпов прироста, изменением доли тяжёлых случаев среди заболевших, но не приводило к уменьшению либо росту удельного веса тяжёлых и крайне тяжёлых форм среди госпитализированных пациентов.

Более старший возраст и наличие хронических заболеваний во все периоды пандемии оставались фактором риска неблагоприятного исхода заболевания. Наиболее высокий уровень летальности на-

блюдался при варианте «дельта» SARS-CoV-2, низкий — при штамме «омикрон». Наиболее заметны данные различия среди старших возрастных групп. При этом выявленная особенность повышения уровня летальности не во время, а через несколько недель после подъёма заболеваемости требует дальнейшего анализа.

Смещение потребности госпитализации на более молодые возрастные группы при появлении новых вариантов SARS-CoV-2, сохранение существенного количества тяжёлых форм и уровня летальности среди лиц старше трудоспособного возраста требуют поддержания готовности к проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий с акцентом на эти группы населения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Карпова Л.С., Лиознов Д.А., Столяров К.А., Поповцева Н.М., Столярова Т.П. COVID-19 в России. Весенне-летний период пандемии 2020 года. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020; 19(6): 18–27. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-18-27>
2. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации*. М.; 2021.
3. Гришаева А.А., Понезжева Ж.Б., Чанышев М.Д., Плоскирева А.А., Маннанова И.А., Алешина Н.И. и др. Состояние цитокиновой системы у больных с тяжелой формой COVID-19. *Лечащий врач*. 2021; (6): 48–51. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.6.010>
4. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., Шипулина О.Ю., Яцышина С.Б., Тиванова Е.В. и др. Закономерности эпидемического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса. *Вопросы вирусологии*. 2020; 65(4): 203–11. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211>
5. Borobia A.M., Carcas A.J., Arnalich F., Álvarez-Sala R., Monserrat-Villatoro J., Quintana M., et al. A cohort of patients with COVID-19 in a major teaching hospital in Europe. *J. Clin. Med.* 2020; 9(6): 1733. <https://doi.org/10.3390/jcm9061733>
6. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L., et al. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
7. Promislow D.E.L. A geroscience perspective on COVID-19 mortality. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2020; 75(9): e30–3. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa094>
8. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C., Voshaar T., Malzahn J., Schillinger G., et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(9): 853–62. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7)
9. Ioannidis J.P.A., Axfors C., Contopoulos-Ioannidis D.G. Contopoulos-Ioannidis Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for non-elderly

individuals without underlying diseases in pandemic epicenters. *Environ. Res.* 2020; 188: 109890.

<https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109890>

10. Pritchard M.G., Olliaro P.L.; ISARIC Clinical Characterisation Group. Symptoms at presentation for patients admitted to hospital with COVID-19: results from the ISARIC prospective multinational observational study. *medRxiv*. 2020. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219519>

REFERENCES

1. Karpova L.S., Lioznov D.A., Stolyarov K.A., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P. COVID-19 in Russia. Spring-summer period of the pandemic 2020. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2020; 19(6): 18–27. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-18-27> (in Russian)
2. Avdeev S.N., Adamyan L.V., Alekseeva E.I., Bagnenko S.F., Baranov A.A., Baranova N.N., et al. *Prevention, Diagnosis and Treatment of a New Coronavirus Infection (COVID-19). Temporal Methodological Recommendations [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii]*. Moscow; 2021. (in Russian)
3. Grishaeva A.A., Ponezheva Zh.B., Chanyshv M.D., Ploskireva A.A., Mannanova I.A., Aleshina N.I., et al. The state of the cytokine system in patients with severe COVID-19. *Lechashchiy vrach*. 2021; (6): 48–51. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.6.010> (in Russian)
4. Akimkin V.G., Kuzin S.N., Semenenko T.A., Shipulina O.Yu., Yatsyshina S.B., Tivanova E.V., et al. Patterns of the SARS-CoV-2 epidemic spread in a megacity. *Voprosy virusologii*. 2020; 65(4): 203–11. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211> (in Russian)
5. Borobia A.M., Carcas A.J., Arnalich F., Álvarez-Sala R., Monserrat-Villatoro J., Quintana M., et al. A cohort of patients with COVID-19 in a major teaching hospital in Europe. *J. Clin. Med.* 2020; 9(6): 1733. <https://doi.org/10.3390/jcm9061733>
6. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L., et al. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020; 369: m1985. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>
7. Promislow D.E.L. A geroscience perspective on COVID-19 mortality. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2020; 75(9): e30–3. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa094>
8. Karagiannidis C., Mostert C., Hentschker C., Voshaar T., Malzahn J., Schillinger G., et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8(9): 853–62. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30316-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30316-7)
9. Ioannidis J.P.A., Axfors C., Contopoulos-Ioannidis D.G. Contopoulos-Ioannidis Population-level COVID-19 mortality risk for non-elderly individuals overall and for non-elderly individuals without underlying diseases in pandemic epicenters. *Environ. Res.* 2020; 188: 109890. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109890>
10. Pritchard M.G., Olliaro P.L.; ISARIC Clinical Characterisation Group. Symptoms at presentation for patients admitted to hospital with COVID-19: results from the ISARIC prospective multinational observational study. *medRxiv*. 2020. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219519>

Информация об авторах

Брико Николай Иванович — д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

Коршунов Владимир Андреевич — к.м.н., доцент каф. эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, korshunov_v_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2562-9695>

Краснова Светлана Васильевна — к.м.н., главный врач ИКБ № 2, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8592-5624>

Проценко Денис Николаевич — к.м.н., доцент, главный врач ГКБ № 40, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>

Глазовская Лариса Станиславовна — к.м.н., зам. главного врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам ИКБ № 2, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2632-712X>

Гостищев Роман Витальевич — к.м.н., зам. главного врача по перспективному развитию ГКБ № 40, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2379-5761>

Салтыкова Татьяна Сергеевна — к.м.н., доцент каф. эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7329-2268>

Чернявская Ольга Павловна — к.м.н., доцент каф. эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-9981-3487>

Поздняков Артем Александрович — старший преподаватель каф. эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0032-9917>

Лабанович Вероника Викторовна — студент Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4917-4936>

Канеев Альберт Илдарович — студент Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7000-9711>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 28.04.2022;
принята к публикации 20.06.2022;
опубликована 30.06.2022

Information about the authors

Nikolay I. Briko — D. Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Director, F.F. Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6446-2744>

Vladimir A. Korshunov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of epidemiology and evidence-based medicine, F.F. Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, korshunov_v_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2562-9695>

Svetlana V. Krasnova — Cand. Sci. (Med.), chief physician, Infectious Clinical Hospital No 2, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8592-5624>

Denis N. Protsenko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, chief physician, City Clinical Hospital No 40, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>

Larisa S. Glazovskaya — Cand. Sci. (Med.), Deputy chief physician for sanitary and epidemiological issues, Infectious Clinical Hospital No 2, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2632-712X>

Roman V. Gostishchev — Cand. Sci. (Med.), Deputy chief physician for prospective development, City Clinical Hospital No 40, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2379-5761>

Tatyana S. Saltykova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of epidemiology and evidence-based medicine, F.F. Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7329-2268>

Olga P. Chernyavskaya — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of epidemiology and evidence-based medicine, F.F. Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-9981-3487>

Artem A. Pozdnyakov — Senior Lecturer of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, F.F. Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0032-9917>

Veronika V. Labanovich — student, F.F. Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4917-4936>

Albert I. Kaneev — student, F.F. Erisman Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7000-9711>

Author contribution. All authors 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.

The article was submitted 28.04.2022;
accepted for publication 20.06.2022;
published 30.06.2022



Доклиническое изучение иммуногенности четырёхвалентной субъединичной противогриппозной вакцины, содержащей корпускулярный адъювант

Красильников И.В.^{1✉}, Иванов А.В.¹, Николаева А.М.¹, Белякова О.В.¹, Шевченко Е.К.¹, Михайлова Н.А.², Ленева И.А.², Зверев В.В.²

¹ООО «Развитие биотехнологий», Москва, Россия;

²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. Вакцинопрофилактика является важным стратегическим аспектом защиты населения от тяжёлых последствий эпидемий гриппа. Актуальна разработка эффективных тетравалентных вакцин, содержащих антигены двух линий гриппа А (H1N1, H3N2) и двух линий гриппа В (Виктория, Ямагата) с добавлением иммуoadъюванта.

Целью работы явилось доклиническое изучение иммуногенности и защитной эффективности инновационного препарата — тетравалентной субъединичной вакцины, содержащей антигены вирусов гриппа А и В, а также корпускулярный адъювант.

Материалы и методы. Исследования выполнены на мышах-самках линии BALB/c. Тетравалентную вакцину и моновалентные полуфабрикаты с бетулиновым адъювантом вводили внутривенно двукратно с интервалом 14 дней. Иммуногенную активность оценивали по реакции торможения гемагглютинации. Протективную активность вакцины оценивали по изменению вирусной нагрузки, массы тела и выживаемости животных на модели летальной инфекции, вызванной вирусом гриппа А подтипа H1N1.

Результаты. У мышей, вакцинированных четырёхвалентной субъединичной противогриппозной вакциной с корпускулярным адъювантом, наблюдалось образование антител в отношении всех четырех вирусов гриппа, входящих в состав вакцины, средние титры антител в реакции торможения гемагглютинации были выше 1 : 40. В результате второй вакцинации наблюдался выраженный прирост антител в отношении всех четырех вирусов гриппа. Доза четырёхвалентной субъединичной вакцины с корпускулярным адъювантом, содержащая по 5 мкг каждого антигена и 200 мкг адъюванта, обеспечивала 100% выживаемость мышей, а также во всех изученных дозах значительно снижала титр вируса в лёгких у животных (более 3 lg ТЦИД₅₀) в модели гриппозной пневмонии.

Заключение. Четырёхвалентная субъединичная вакцина с корпускулярным адъювантом на основе бетулина демонстрирует высокую иммуногенность у лабораторных мышей и обеспечивает защиту от летальной пневмонии, вызванной вирусом гриппа А подтипа H1N1.

Ключевые слова: четырёхвалентная субъединичная вакцина с корпускулярным адъювантом, доклинические исследования, вирус гриппа, тетравалентная вакцина, адъювант

Этическое утверждение. Авторы подтверждают соблюдение институциональных и национальных стандартов по использованию лабораторных животных в соответствии с «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23.07.2010). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (протокол № 6 от 02.04.2018).

Благодарности. Авторы выражают благодарность за содействие коллегам и всем участникам ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Источник финансирования. Исследования проводились с привлечением средств Государственного контракта от 02.06.2017 № 14.N08.11.0149 в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

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

Для цитирования: Красильников И.В., Иванов А.В., Николаева А.М., Белякова О.В., Шевченко Е.К., Михайлова Н.А., Ленева И.А., Зверев В.В. Доклиническое изучение иммуногенности четырёхвалентной субъединичной противогриппозной вакцины, содержащей корпускулярный адъювант. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2022;99(3):300–308.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-244>

Preclinical study of immunogenicity of adjuvanted quadrivalent subunit influenza vaccine

Igor V. Krasilnikov^{1✉}, Aleksandr V. Ivanov¹, Alevtina N. Nikolaeva¹, Olga V. Belyakova¹, Evgeny K. Shevchenko¹, Nataliya A. Mikhailova², Irina A. Leneva², Vitaly V. Zverev²

¹LLC "Biotechnology development", Moscow, Russia;

²I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

Abstract

Background. Preventive vaccination is a vitally important strategic aspect of protection of the population against severe effects of influenza epidemics. The priority attention is given to development of effective tetravalent vaccines containing antigens of two influenza A lineages (H1N1, H3N2) and two influenza B lineages (Victoria and Yamagata) in combination with immunoadjuvants.

The **aim** of the work was to conduct the preclinical study of the immunogenicity and protective efficacy of the innovative tetravalent subunit vaccine containing antigens of influenza A and B viruses as well as a corpuscular adjuvant.

Materials and methods. The study was conducted using female BALB/c mice. The tetravalent vaccine and monovalent intermediate vaccines combined with a betulin adjuvant were injected intraperitoneally two times at a 14-day interval. The immunogenic activity was measured by the hemagglutination inhibition assay. The protective activity of the vaccine was assessed by changes in the viral load, body weight and survival rates using the mouse model of fatal influenza A H1N1 virus infection.

Results. The mice vaccinated with the adjuvanted quadrivalent subunit influenza vaccine produced antibodies against all four influenza viruses included in the vaccine; the mean antibody titers in the hemagglutination inhibition assay were above 1 : 40. The second-dose vaccination induced a significant increase in levels of antibodies against all four influenza viruses. The dose of the quadrivalent subunit adjuvanted vaccine containing 5 µg of each antigen and 200 µg of the adjuvant provided a 100% survival rate in mice and significantly decreased lung viral titers (more than 3 lg TCID₅₀) in the mouse model of influenza pneumonia.

Conclusion. The quadrivalent subunit vaccine with the betulin-based corpuscular adjuvant demonstrates high immunogenicity in laboratory mice and provides protection against fatal pneumonia caused by the influenza A virus subtype H1N1.

Keywords: *adjuvanted quadrivalent subunit vaccine, preclinical studies, influenza virus, tetravalent vaccine, adjuvant*

Ethics approval. Authors confirm compliance with institutional and national standards for the use of laboratory animals in accordance with «Consensus Author Guidelines for Animal Use» (IAVES, 23 July 2010). The research protocol was approved by the Ethics Committee of the I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera (protocol No. 6, April 2, 2018).

Acknowledgements. The authors express their gratitude for assistance and support to their associates and to all participants of the Federal Target Program "The Development of the Pharmaceutical and Medical Industry of the Russian Federation till 2020 and in the Long Term".

Funding sources. The study was funded through Government Contract No. 14.N08.11.0149 of 2/6/2017 under the Federal Target Program "The Development of the Pharmaceutical and Medical Industry of the Russian Federation till 2020 and in the Long Term".

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

For citation: Krasilnikov I.V., Ivanov A.V., Nikolaeva A.N., Belyakova O.V., Shevchenko E.K., Mikhailova N.A., Leneva I.A., Zverev V.V. Preclinical study of immunogenicity of adjuvanted quadrivalent subunit influenza vaccine. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii.* 2022;99(3):300–308.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-244>

Введение

Ограничения специфической химиотерапии гриппа (появление резистентных штаммов, проблемы безопасности) обуславливают актуальность вакцинопрофилактики как основного подхода борьбы с гриппом [1]. В то же время инактивиро-

ванные вакцины против гриппа, в том числе сезонные трёхвалентные, используемые для ежегодной профилактики гриппа в осенне-зимний период, не всегда эффективны для ряда популяционных групп: маленьких детей, беременных, пожилых людей, лиц с различными хроническими заболеваниями, кото-

рых относят к группам риска по гриппу, а также в отношении антигенно отличных штаммов (дрейфовых и гетерологичных), не содержащихся в вакцине [2–4]. Следует также помнить, что имеющихся мощностей всех производителей противогриппозных вакцин может быть недостаточно для обеспечения массовой вакцинопрофилактики, тем более при возникновении пандемии.

Для повышения эффективности инактивированных вакцин против гриппа предложено производить четырёхвалентные вакцины (ЧВ) с включением в состав 2 линий вируса гриппа А (H1N1, H3N2) и 2 линий вируса гриппа В (Ямагатской и Викторианской) [5, 6], а также добавлять иммуноадьюванты [7]. При использовании адьювантов появляется возможность повысить иммуногенность вакцин против гриппа в отношении набора антигенно отличных штаммов, а также при иммунизации различных популяционных групп, в том числе групп риска [8].

В настоящее время для повышения иммуногенности вакцин в экспериментальных и клинических исследованиях тестируют адьюванты различного происхождения:

- минеральные (гидроксид или фосфат алюминия);
- растительные (сапонины — QuilA, QS21);
- микробные (целые убитые бактерии, очищенный бактериальный липополисахарид и его производные, CpG-мотивы ДНК);
- синтетические полимерные (полиоксидоний, совидон) [9, 10].

Перспективным направлением в данной области являются адьюванты на основе тритерпеноидов бересты [11]. Соединения на основе природного бетулина имеют выраженный спектр биологической активности (противомикробное, противогрибковое, противовирусное, гепатопротективное, антиоксидантное действия) и, наряду с биобезопасностью, обладают адьювантными свойствами [12].

Целью работы явилось доклиническое изучение иммуногенности и защитной эффективности инновационного препарата — тетравалентной субъединичной вакцины, содержащей антигены вирусов гриппа А (H1N1, H3N2) и В (Виктория, Ямагата), а также корпускулярный адьювант (КА) на основе природного бетулина.

Материалы и методы

В экспериментах использовали вакцину «Тетравалентная вакцина гриппозная субъединичная, содержащая адьювант на основе природного бетулина, суспензия для внутримышечного введения», производства ЗАО «Институт новых медицинских технологий».

В 0,5 мл объёма вакцины для клинического применения содержится:

- 5 мкг антигена штамма A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09;
- 5 мкг антигена штамма A/Hong-Kong/4801/2014 (H3N2);
- 5 мкг антигена штамма B/Brisbane/60/2008;
- 5 мкг антигена штамма B/Phuket/3073/2013;
- 200 мкг КА;
- фосфатно-солевого буферного раствора (ФСБ) до 0,5 мл.

Использовали КА (опытная серия А-1; ЗАО «Институт новых медицинских технологий»), разработанный в ФСБ. В исследованиях использовали концентрации адьюванта 1000 и 200 мкг.

В 0,5 мл моновалентных образцах содержалось:

- 5 мкг антигена каждого из штаммов, входящих в образец вакцины с КА;
- 200 мкг КА;
- ФСБ до 0,5 мл.

В качестве плацебо использовали ФСБ, содержащий адьювант в концентрации 400 мкг/мл.

Оценка антиген-специфического гуморального иммунитета

Оценка антиген-специфического гуморального иммунитета и протективности вакцины была проведена на базе НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова в соответствии с этическими нормами и требованиями¹, Надлежащей доклинической практикой², Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств³.

Эксперименты выполняли на мышах-самках BALB/c массой 12–14 г, полученных из питомника НИЦ биомедицинских технологий РАМН «Андреевка» (Московская обл.). Животные были разбиты на 6 групп по 12 особей в каждой. Вакцину (1-я группа) и моновалентные образцы (A/Michigan/45/2015 (H1N1) — 2-я группа; A/Hong-Kong/4801/2014 (H3N2) — 3-я группа; B/Brisbane/60/2008 — 4-я группа; B/Phuket/3073/2013 — 5-я группа), входящие в состав вакцины, с КА вводили по 0,25 мл мышам внутривенно двукратно с интервалом 14 сут. Животным 6-й, контрольной, группы вместо

¹ Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях.

² International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use. Guideline for good clinical practice. URL: <https://ichgcp.ru>; ГОСТ 22044-2014 — Принципы надлежащей лабораторной практики, Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (ви-вариев) (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 № 51), Приказ МЗ России от 01.04.2016 № 199-н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

³ Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.; 2012.

препаратов вакцины в соответствующие дни вводили по 0,25 мл стерильного раствора плацебо внутривенно.

На 14-е сутки после 1-й иммунизации у 6 мышей в каждой из групп были отобраны пробы крови, а остальные животные, за исключением контрольной группы, были повторно иммунизированы соответствующими препаратами вакцин или плацебо по 0,25 мл внутривенно. Сыворотки крови от каждого из 6 животных в группах были получены на 14-е сутки после 2-й иммунизации. Для определения титра специфических антител в сыворотках крови иммунизированных животных использовали классический метод торможения геагглютинации.

Исследование протективности вакцины

Исследование протективных свойств ЧВ против гриппа КА на основе бетулина проводили на мышах-самках BALB/c массой 12–14 г, полученных из питомника НЦ биомедицинских технологий РАМН «Андреевка» (Московская обл.).

Исследуемые вакцины были изучены в следующих дозах:

- 1) ЧВ с КА в дозе по 0,5 мкг каждого антигена, 200 мкг КА — 0,1 вакцинной дозы;
- 2) ЧВ с КА в дозе по 5 мкг каждого антигена, 200 мкг КА — 1 вакцинная доза;
- 3) ЧВ с КА в дозе по 25 мкг каждого антигена, 200 мкг КА — 5 вакцинных доз;
- 4) КА, 200 мкг (суммарная доза 2 иммунизаций);
- 5) КА, 1000 мкг (суммарная доза 2 иммунизаций);
- 6) моновалентная вакцина вируса гриппа А (H1N1) в дозе 5 мкг;
- 7) плацебо (ФСБ, 200 мг КА).

Всех животных иммунизировали приготовленными препаратами вакцин по 0,25 мл внутривенно двукратно с интервалом 14 сут. Животным из контрольной группы вместо препаратов вакцины в соответствующие дни вводили по 0,25 мл стерильного раствора плацебо внутривенно.

Для моделирования гриппозной инфекции был использован штамм вируса гриппа А/Калифорния/04/2009 (пандемия H1N1 2009), адаптированный к мышам. Через 14 сут после 2-й иммунизации мышей животных (по 18 мышей в группе) заражали вирусом гриппа А/Калифорния/04/09 (H1N1), адаптированным к мышам, в дозе 100 ЛД₅₀ на мышь. Мышей заражали интраназально под лёгким эфирным наркозом аллантоисным вирусом в объёме 50 мкл на обе ноздри. За животными вели ежедневное наблюдение в течение последующих 16 сут, в первые 5 сут после инфицирования мышей взвешивали каждый день, далее — через сутки.

Протективную активность образцов на модели гриппозной пневмонии мышей оценивали по трем критериям:

- летальность в группах иммунизированных и контрольных мышей;
- выделяемость вируса в лёгких иммунизированных и контрольных мышей;
- снижение массы тела животных.

Уменьшение или увеличение массы рассчитывали отдельно для каждой мыши и выражали в процентах. За 100% принимали массу животного перед инфицированием. Для всех мышей одной группы определяли среднее значение процента потери или увеличения массы тела.

Определение титра вируса в лёгких мышей

На 4-е сутки после инфицирования вирусом гриппа в каждой группе проводили эвтаназию 5 мышей и в стерильных условиях извлекали лёгкие. После трехкратной промывки в растворе 0,01 М ФСБ лёгкие гомогенизировали и ресуспендировали в 1 мл холодного стерильного ФСБ. Суспензию осветляли от клеточного дебриса центрифугированием при 2000g в течение 10 мин, супернатант использовали для определения инфекционного титра вируса в культуре клеток MDCK.

Для определения инфекционного титра вируса клетки MDCK рассаживали в 96-луночных планшетах со средней плотностью 30–35 тыс. клеток на лунку и выращивали в минимальной среде Игла (MEM) в присутствии 5% фетальной сыворотки теллят, 10 мМ глутамин и антибиотиков (пенициллин 100 МЕ/мл и стрептомицин 100 мкг/мл) до полного монослоя. Перед заражением вирусом клетки 2 раза промывали средой MEM без сыворотки. Готовили 10-кратные разведения каждой пробы вируса из лёгких (цельный до 10-8) на среде с добавлением ТРСК-трипсин (2 мкг/мл).

Полученными разведениями заражали монослой 4 лунок 96-луночного планшета. После инкубации при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в течение 72 ч клетки промывали трижды ФСБ и фиксировали 10% раствора формальдегида при 18–23°C в течение 5 мин. После удаления раствора формальдегида в каждую лунку планшета вносили по 100 мкл 1% раствора кристаллического фиолетового и выдерживали при 18–23°C в течение 5 мин. После промывания водой и высушивания планшета в лунки добавляли по 0,1 мл 96% спирта, инкубировали при покачивании при комнатной температуре в течение 20 мин, а затем измеряли оптическую плотность при длине волны 570 нм.

Лунки считали положительными, если оптическая плотность в них была меньше оптической плотности в клеточном контроле на 20%. Инфекционный титр вируса определяли по методу Рида и Менча 4 раза в каждой пробе и выражали в log₁₀ ТЦИД₅₀/0,1 мл (ТЦИД — тканевая цитопатическая инфекционная доза). Затем рассчитывали среднее значение титра для 3 одинаковых проб.

Статистическая обработка результатов

Статистический анализ проводили с использованием методов описательной статистики. Данные титров специфических антител представлены в виде средних геометрических значений и их доверительных интервалов. Проверку на нормальность распределения значений в группах проводили методом Шапиро–Уилка. В случае отсутствия нормальности распределения ($p < 0,05$) для сравнения использованы непараметрические тесты Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. При нормальном распределении выборок ($p \geq 0,05$) сравнение проводили с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) и теста Даннета. Для попарного сравнения групп использовали t -критерий Стьюдента. Различия между группами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Исследование ЧВ против гриппа, содержащей КА на основе природного бетулина, включало проведение оценки антиген-специфического гуморального иммунитета, а также оценку протективных свойств вакцины в отношении вируса гриппа А/Калифорния/04/09 (H1N1) на модели гриппозной пневмонии в опытах на животных.

Оценка антиген-специфического гуморального иммунитета

Все животные до иммунизации не имели определяемых уровней специфических антител ни в одном из проводимых тестов.

Результаты оценки средних геометрических титров антигемагглютинирующих антител при имму-

низации мышей исследуемыми образцами представлены в **табл. 1**. Показано, что в группе контрольных животных, которым вместо препаратов вакцины был введен раствор плацебо, антитела отсутствовали.

В группе, иммунизированной ЧВ с КА, наблюдалось образование антител в отношении всех четырех вирусов гриппа А и В, входящих в состав вакцины (**табл. 1**). Средние титры антител в реакции торможения геагглютинации были выше, чем 1 : 40, в отношении всех тестируемых вирусов гриппа, при этом титры в отношении вирусов гриппа В были ниже, чем в отношении вирусов гриппа А. При введении моновалентной вакцины А/Калифорния/07/09 (H1N1), а также антигенов вирусов гриппа А H3N2 и вирусов гриппа В наблюдалось образование антител в средних титрах выше, чем 1 : 40, к соответствующим вирусам. Как и при использовании ЧВ, титры в отношении вирусов гриппа В были ниже, чем в отношении вирусов гриппа А. Наибольшая антигенная активность после 1-й иммунизации наблюдалась в отношении вируса гриппа А/Калифорния/07/09 (H1N1).

Вторая иммунизация была проведена через 14 сут после первой. Сыворотки крови от 6 животных из каждой группы были получены на 14-е сутки после 2-й иммунизации. Весь период после 2-й иммунизации также проводилось наблюдение за животными, при этом ни в одной из групп не было выявлено отклонений в поведении животных, признаков заболевания у них, а также гибели мышей. В 6-й группе не было прироста антител. В остальных группах наблюдалось образование антител в отношении соответствующих вирусов, при этом

Таблица 1. Иммуногенность ЧВ с КА и её компонентов после 1-й и 2-й иммунизаций мышей (уровень специфических антител к вирусу гриппа у лабораторных животных после иммунизации), среднее геометрическое титров [95% доверительный интервал]

Table 1. Immunogenicity of CA-containing QV and its component after the 1st and 2nd immunizations of mice (the level of influenza virus-specific antibodies in laboratory animals after the immunization), geometric mean titers [95% confidence interval]

Группа Group	Штамм вируса гриппа / Influenza virus strain							
	1-я иммунизация / 1 st immunization				2-я иммунизация / 2 nd immunization			
	H1N1	H3N2	Виктория Victoria	Ямагата Yamagata	H1N1	H3N2	Виктория Victoria	Ямагата Yamagata
1	142,5 [105,9–191,8]	100,8 [69,2–146,7]	56,6 [38,0–84,2]	80,0 [50,5–126,7]	1140,4 [847,4–1534,5]	640,0 [404,0–1013,8]	359,2 [266,9–483,4]*	201,6 [111,3–365,0]*
2	100,8 [69,2–146,7]	–	–	–	806,3 [553,9–1173,9]	–	–	–
3	–	80,0 [50,5–126,7]	–	–	–	403,2 [167,1–972,7]	–	–
4	–	–	44,9 [33,4–60,4]	–	–	–	226,3 [151,9–337,0]	–
5	–	–	–	50,4 [34,6–73,4]	–	–	–	71,3 [34,9–145,7]
6	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим моновалентом (t -критерий Стьюдента).

Note. * $p < 0.05$ compared to the respective monovalent vaccine (the Student t -test).

титр антител после 2-й вакцинации по сравнению с 1-й вакцинацией значительно увеличился, кроме моновалента Ямагата. Как и после 1-й вакцинации, титр антител к вирусам гриппа А был выше, чем титр антител к вирусу гриппа В, при использовании как ЧВ, так и моновалентных компонентов вакцины. Как и после 1-й вакцинации, в крови животных после 2-й вакцинации наиболее высокий прирост титра антител наблюдался к вирусу А/Калифорния/07/09 (H1N1).

Оценка протективности вакцины

Гибель мышей в 6-й группе началась на 4-е сутки после заражения, и к 12-м суткам наблюдения погибли все животные (рис. 1). В группах животных, которым был введён КА в дозе 200 и 1000 мкг соответственно, гибель мышей была несколько меньше — 85 и 77%. Протективная активность ЧВ с КА была дозозависимой. Иммунизация 0,1 вакциной дозы обеспечивала 85% выживаемость животных. Иммунизация животных 1 и 5 вакцинными дозами обеспечивала выживаемость всех животных.

Введение моновалентной вакцины, содержащей антиген вируса гриппа А/Калифорния/04/09 (H1N1) в дозе, эквивалентной содержанию в ЧВ с КА, также защищало от гибели всех инфицированных животных. Данные по смертности в изученных группах полностью коррелировали с данными по изменению массы тела в этих группах (рис. 2). В контрольной невакцинированной группе потеря массы после контрольного заражения была наибольшей и достигала 34,3% на 10-е сутки. В группе

животных, которым был введён КА, потери массы животных были несколько меньшими по сравнению с группой вирусного контроля, но не отличались статистически значимо от неё. В группе животных, иммунизированных 0,1 вакциной дозы, потеря массы была статистически значимо меньше, чем в группе контроля. В остальных группах животных, в которых смертность мышей отсутствовала, потери массы после заражения были незначительны и статистически значимо не отличались от потери массы в группе плацебо.

Уровень титра вируса в лёгких мышей

Далее был проанализирован эффект вакцинации ЧВ с КА в различных дозах на титр вируса в лёгких мышей после заражения. Его определяли на 4-е сутки после контрольного заражения. Данные вирусологического изучения лёгких полностью коррелировали с данными по протективной активности изученных образцов (табл. 2).

В контрольной группе невакцинированных животных титр вируса в лёгких был наибольшим и составлял $5,8 \pm 0,45 \lg \text{ТЦИД}_{50}$, что свидетельствовало об остром развитии инфекции, которая закончилась гибелью животных. Титр вируса в группах животных, которым вводили только КА, практически не отличался от титра вируса в лёгких животных контрольной группы. Титр вируса в лёгких животных, которым вводили ЧВ с КА, зависел от дозы антигенов и во всех случаях статистически значимо отличался от титра вируса в лёгких животных из группы плацебо. Наибольший

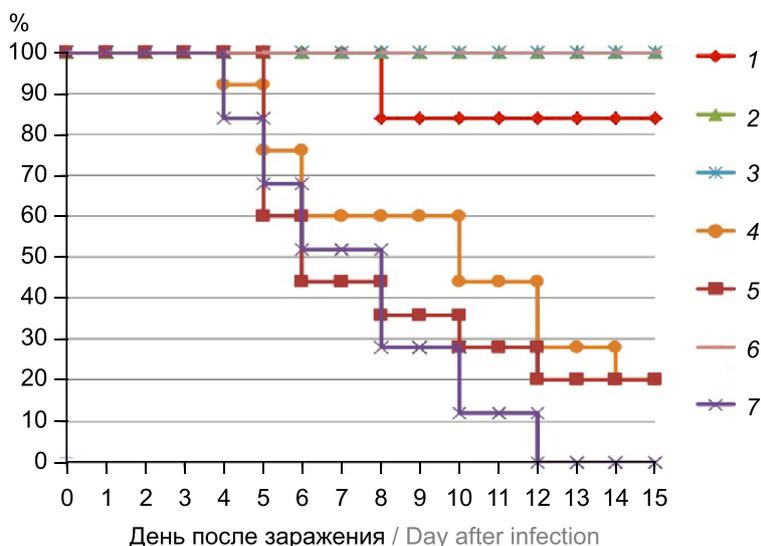


Рис. 1. Выживаемость животных, вакцинированных ЧВ против гриппа с КА или КА в различных дозах, после контрольного заражения вирусом гриппа А/Калифорния/04/09 (H1N1).

1 — 0,1 вакциной дозы; 2 — 1 вакцинная доза; 3 — 5 вакцинных доз; 4 — КА, 200 мкг; 5 — КА, 1000 мкг; 6 — моновалентная вакцина H1N1, 5 мкг; 7 — контроль. Во всех случаях $p < 0,0001$ по сравнению с контролем.

Fig. 1. Survival rates in animals vaccinated with the influenza CA-containing QV or with CA at different doses the challenge infection with the influenza A/California/04/09 (H1N1) virus.

1 — 0.1 of the vaccine dose; 2 — 1 vaccine dose; 3 — 5 vaccine doses; 4 — CA, 200 µg; 5 — CA, 1,000 µg; 6 — the monovalent H1N1 vaccine, 5 µg; 7 — control. In all cases, $p < 0.0001$ compared to the control group.

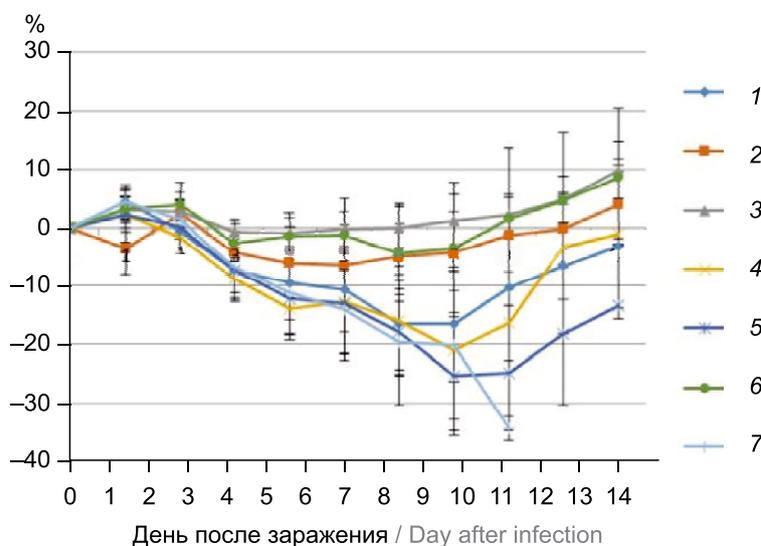


Рис. 2. Изменение массы тела животных, вакцинированных ЧВ против гриппа с КА и её компонентами после контрольного заражения вирусом гриппа А/Калифорния/04/06 (H1N1).

1 — 0,1 вакциной дозы ($p = 0,391$); 2 — 1 вакциной доза ($p = 0,00398$); 3 — 5 вакцинных доз ($p = 0,00391$); 4 — КА, 200 мкг ($p = 0,993$); 5 — КА, 1000 мкг ($p = 0,503$); 6 — моновалентная вакцина H1N1, 5 мкг ($p = 0,00398$); 7 — контроль.

Fig. 2. Changes in the body weight of animals vaccinated with the CA-containing influenza QV and its components after the challenge infection with the influenza A/California/04/06 (H1N1) virus.

1 — 0.1 of the vaccine dose ($p = 0.391$); 2 — 1 vaccine dose ($p = 0.00398$); 3 — 5 vaccine doses ($p = 0.00391$); 4 — CA, 200 μg ($p = 0.993$); 5 — CA, 1000 μg ($p = 0.503$); 6 — monovalent vaccine H1N1, 5 μg ($p = 0.00398$); 7 — control.

Таблица 2. Титр вируса в лёгких у животных при вакцинации ЧВ с КА, заражённых вирусом гриппа А/Калифорния/04/09 (H1N1)

Table 2. Lung viral titers in animals vaccinated with QV combined with CA and infected with the influenza A/California/04/09 (H1N1) virus

Группа Group	Выживаемость, % Survival rate, %	Титр вируса в лёгких, Ig TCID ₅₀ Lung viral titers, Ig TCID ₅₀
0,1 вакциной доза / 0.1 of the vaccine dose	85	4,2 ± 0,45
1 вакциной доза / 1 vaccine dose	100	2,4 ± 0,89
5 вакцинных доз / 5 vaccine doses	100	1,2 ± 1,09
КА 200 мкг / CA 200 μg	15	5,3 ± 0,84
КА 1000 мкг / CA 1000 μg	23	5,8 ± 0,27
Моновалентная вакцина H1N1 Monovalent H1N1 vaccine	100	2,4 ± 0,55
Контроль / Control	0	5,8 ± 0,45

титр вируса ($4,2 \pm 0,45$ Ig TCID₅₀) был у животных, иммунизированных 0,1 вакциной дозы, с увеличением дозы вакцины он ожидаемо уменьшался, будучи наименьшим ($1,2 \pm 1,09$ Ig TCID₅₀) в группе животных, иммунизированных 5 вакцинными дозами. При вакцинировании животных монокомпонентом вакцины, содержащим антиген вируса гриппа А/Калифорния/04/09 (H1N1), после контрольного заражения этим же вирусом титр вируса в лёгких животных ($2,4 \pm 0,55$) практически не отличался от титра вируса в группе животных, вакцинированных ЧВ с КА в этой же дозе, и был значительно ниже по сравнению с титром вируса в группе вирусного контроля.

Обсуждение

Результаты исследования в целом согласуются с опубликованными другими авторами данными о высокой эффективности и безопасности гриппозных вакцин.

В результате проведённых доклинических исследований было показано, что ЧВ с КА обладает высокой протективной активностью, снижая или полностью защищая от смертности животных и уменьшая потерю массы тела по сравнению с группой вирусного контроля после летального заражения, при этом доза вакцины, содержащая по 5 мкг каждого антигена и 200 мкг КА, является достаточной и обеспечивает 100% выживаемость эксперименталь-

ных животных, заражённых вирусом гриппа. Стоит отметить, что эффективность вакцины наблюдается при сниженной антигенной нагрузке, 5 мкг антигена против 15 мкг, используемых в зарегистрированных расщеплённых противогриппозных вакцинах, таких как полимер-субъединичная Гриппол плюс, субъединичная Инфлювак и сплит Ваксигрип [12].

ЧВ с КА во всех изученных дозах значительно снижает титр вируса в лёгких у животных (более 3 lg ТЦИД₅₀) после контрольного летального заражения.

Стоит также отметить прогнозируемый благоприятный профиль безопасности, сопоставимый с таковым у зарегистрированных вакцин.

Заключение

Таким образом, ЧВ с КА на основе бетулина демонстрирует высокую иммуногенность у лабораторных мышей и обеспечивает защиту от летальной пневмонии, вызванной вирусом гриппа А подтипа H1N1. Позитивные результаты доклинического изучения иммуногенности и защитной эффективности в отношении H1N1 инновационной ЧВ против гриппа, содержащей КА, позволяют рекомендовать проведение дальнейших доклинических и клинических исследований вакцины с целью внедрения в практику вакцинопрофилактики.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Семенов Б.Ф., Зверев В.В., Хаитов Р.М. Прогноз развития вакцинопрофилактики в первые десятилетия XXI века. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6(5): 96–106.
2. Bartoszko J.J., McNamara I.F., Aras O.A.Z., Hylton D.A., Zhang Y.B., Malhotra D., et al. Does consecutive influenza vaccination reduce protection against influenza: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018; 36(24): 3434–44. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.049>
3. Sakala I.G., Honda-Okubo Y., Fung J., Petrovsky N. Influenza immunization during pregnancy: Benefits for mother and infant. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 12(12): 3065–71. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1215392>
4. Szilagyi P.G., Fairbrother G., Griffin M.R., Hornung R.W., Donauer S., Morrow A., et al. Influenza vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age during 2 influenza seasons: a case-cohort study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2008; 162(10): 943–51. <https://doi.org/10.1001/archpedi.162.10.943>
5. Tisa V., Barberis I., Faccio V., Paganino C., Trucchi C., Martini M., et al. Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. *J. Prev. Med. Hyg.* 2016; 57(1): E28–33.
6. Ambrose C.S., Levin M.J. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2012; 8(1): 81–8. <https://doi.org/10.4161/hv.8.1.17623>
7. Tregoning J.S., Russell R.F., Kinnear E. Adjuvanted influenza vaccines. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2018; 14(3): 550–64. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1215392>
8. Boikos C., Imran M., Nguyen V.H., Ducruet T., Sylvester G.C., Mansi J.A. Effectiveness of the adjuvanted influenza vaccine in older adults at high risk of influenza complications. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(8): 862. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080862>

9. Zhu W., Dong C., Wei L., Wang B.Z. Promising adjuvants and platforms for influenza vaccine development. *Pharmaceutics*. 2021; 13(1): 68. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010068>
10. Nguyen-Contant P., Sangster M.Y., Topham D.J. Squalene-based influenza vaccine adjuvants and their impact on the hemagglutinin-specific B cell response. *Pathogens*. 2021; 10(3): 355. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030355>
11. Tateno M., Stone B.J., Srodulski S.J., Reedy S., Gawriluk T.R., Chambers T.M., et al. Synthetic Biology-derived triterpenes as efficacious immunomodulating adjuvants. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 17090. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73868-6>
12. Красильников И.В., Иванов А.В., Белякова О.В., Николаева А.М., Погодин П.И. Способ получения тетравалентной субъединичной противогриппозной вакцины. Патент РФ № 2740751 C1; 2021.

REFERENCES

1. Semenov B.F., Zverev V.V., Khaïtov R.M. The forecast of the development of vaccination in the first decades of the XXI century. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2009; 6(5): 96–106. (in Russian)
2. Bartoszko J.J., McNamara I.F., Aras O.A.Z., Hylton D.A., Zhang Y.B., Malhotra D., et al. Does consecutive influenza vaccination reduce protection against influenza: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018; 36(24): 3434–44. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.049>
3. Sakala I.G., Honda-Okubo Y., Fung J., Petrovsky N. Influenza immunization during pregnancy: Benefits for mother and infant. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 12(12): 3065–71. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1215392>
4. Szilagyi P.G., Fairbrother G., Griffin M.R., Hornung R.W., Donauer S., Morrow A., et al. Influenza vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age during 2 influenza seasons: a case-cohort study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2008; 162(10): 943–51. <https://doi.org/10.1001/archpedi.162.10.943>
5. Tisa V., Barberis I., Faccio V., Paganino C., Trucchi C., Martini M., et al. Quadrivalent influenza vaccine: a new opportunity to reduce the influenza burden. *J. Prev. Med. Hyg.* 2016; 57(1): E28–33.
6. Ambrose C.S., Levin M.J. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2012; 8(1): 81–8. <https://doi.org/10.4161/hv.8.1.17623>
7. Tregoning J.S., Russell R.F., Kinnear E. Adjuvanted influenza vaccines. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2018; 14(3): 550–64. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1215392>
8. Boikos C., Imran M., Nguyen V.H., Ducruet T., Sylvester G.C., Mansi J.A. Effectiveness of the adjuvanted influenza vaccine in older adults at high risk of influenza complications. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(8): 862. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080862>
9. Zhu W., Dong C., Wei L., Wang B.Z. Promising adjuvants and platforms for influenza vaccine development. *Pharmaceutics*. 2021; 13(1): 68. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010068>
10. Nguyen-Contant P., Sangster M.Y., Topham D.J. Squalene-based influenza vaccine adjuvants and their impact on the hemagglutinin-specific B cell response. *Pathogens*. 2021; 10(3): 355. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030355>
11. Tateno M., Stone B.J., Srodulski S.J., Reedy S., Gawriluk T.R., Chambers T.M., et al. Synthetic Biology-derived triterpenes as efficacious immunomodulating adjuvants. *Sci. Rep.* 2020; 10(1): 17090. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73868-6>
12. Krasil'nikov I.V., Ivanov A.V., Belyakova O.V., Nikolaeva A.M., Pogodin P.I. Method of obtaining tetravalent subunit influenza vaccine. Patent RF № 2740751 C1; 2021. (in Russian)

Информация об авторах

Красильников Игорь Викторович[✉] — д.б.н., директор по науке ООО «Развитие биотехнологий», Москва, Россия, kiv06@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5048-7828>

Иванов Александр Викторович — к.фарм.н., ведущий технолог ООО «Развитие биотехнологий», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7608-1914>

Николаева Алевтина Максимовна — д.б.н., научный консультант ООО «Развитие биотехнологий», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3160-518X>

Белякова Ольга Валерьевна — к.фарм.н., с.н.с. ООО «Развитие биотехнологий», Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6352-9380>

Шевченко Евгений Константинович — к.б.н., руководитель инновационного отдела ООО «Развитие биотехнологий», Москва, Россия

Михайлова Наталья Александровна — д.м.н., профессор, руководитель научного направления по иммунобиотехнологии НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6652-2093>.

Ленева Ирина Анатольевна — д.б.н., зав. лаб. экспериментальной вирусологии НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7755-2714>

Зверев Виталий Васильевич — д.б.н., профессор, академик РАН, главный научный руководитель НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0017-1892>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 22.02.2022;
принята к публикации 02.06.2022;
опубликована 30.06.2022

Information about the authors

Igor V. Krasilnikov[✉] — D. Sci (Biol.), Head of R&D, Razvitie BioTechnology, Moscow, Russia, kiv06@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5048-7828>

Aleksandr V. Ivanov — Cand. Sci. (Pharm.), leader technologist, Razvitie BioTechnology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7608-1914>

Alevtina M. Nikolaeva — D. Sci.(Biol.), scientific consultant, Razvitie BioTechnology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3160-518X>

Olga V. Belyakova — Cand. Sci. (Pharm.), senior scientist, Razvitie BioTechnology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6352-9380>

Evgeny K. Shevchenko — Cand. Sci. (Biol.), Head, Innovation department, Razvitie BioTechnology, Moscow, Russia

Nataliya A. Mikhailova — D. Sci (Med.), Prof., Head, Scientific direction in immunobiotechnology, I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6652-2093>

Irina A. Leneva — D. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of experimental virology, I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7755-2714>

Vitaly V. Zverev — D. Sci. (Biol.), Prof., Academician of RAS, General Head, I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0017-1892>

Author contribution. All authors 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.

The article was submitted 22.02.2022;
accepted for publication 02.06.2022;
published 30.06.2022



Характеристика *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из положительных проб гемокультур и ликвора у детей

Садеева З.З.¹, Новикова И.Е.¹, Алябьева Н.М.¹, Лазарева А.В.¹, Карасева О.В.², Фисенко А.П.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия;

²Научно-исследовательский институт неотложной детской хирургии и травматологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Инфекции кровотока и центральной нервной системы (ЦНС), вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, связаны с тяжёлым состоянием пациентов и нередко сопровождаются высокой летальностью.

Цель — молекулярно-генетическая характеристика *P. aeruginosa*, выделенных из положительных проб гемокультур и ликвора пациентов до 18 лет из отделений реанимации и интенсивной терапии стационаров.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование случаев бактериемии и инфекции ЦНС, связанных с *P. aeruginosa*, с 2014 по 2021 г. Изучены 24 клинических изолята *P. aeruginosa* из положительных гемокультур и ликвора. В структуре пациентов были 16 детей с хирургической патологией и 8 пациентов соматического профиля. Минимальную подавляющую концентрацию антибиотиков определяли методом серийных микроразведений в бульоне. Карбапенемазы выявляли в ПЦР в режиме реального времени. Гены вирулентности определяли методом ПЦР. Популяционное разнообразие оценивали методом мультилокусного сиквенс-типирования (МЛСТ).

Результаты. В 28% случаев при бактериемии и инфекции ЦНС, ассоциированной с *P. aeruginosa*, был летальный исход. Более 70% изолятов проявляли устойчивость к карбапенемным антибиотикам. Фенотипом множественной лекарственной устойчивости обладали 25% изолятов. Экстремальную резистентность проявляли 54% изолятов. Частота выявления металло-β-лактамаз составила 54%. При проведении ПЦР у 33% штаммов выявлен EhoU-тип, у 67% — EhoS-тип. По данным МЛСТ определено 16 генотипов. В структуре преобладали сиквенс-типы ST654 (29%) и ST235 (12,5%).

Заключение. Изоляты *P. aeruginosa*, выделенные из положительных гемокультур и проб ликвора, обладают высокой резистентностью к антибиотикам, гены вирулентности обнаружены у всех изолятов. Чаще в изученной выборке определялись штаммы высокого эпидемического риска. Более четверти описанных клинических случаев имели неблагоприятный исход.

Ключевые слова: бактериемия, *Pseudomonas aeruginosa*, антибиотикорезистентность, вирулентность

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: Садеева З.З., Новикова И.Е., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Карасева О.В., Фисенко А.П. Характеристика *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных из положительных проб гемокультур и ликвора у детей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022;99(3):309–321.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-241>

Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from positive samples of hemocultures and cerebrospinal fluid of children

Zulfirya Z. Sadeeva¹, Irina E. Novikova¹, Natalya M. Alyabyeva¹, Anna V. Lazareva¹, Olga V. Karaseva², Andrey P. Fisenko¹

¹National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

²Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Infections of the bloodstream and central nervous system (CNS) caused by *Pseudomonas aeruginosa* are associated with a serious patient conditions and are often accompanied by high mortality.

Aim. Molecular genetic characterization of *P. aeruginosa* isolated from positive samples of blood cultures and cerebrospinal fluid of patients under 18 years of age from intensive care units of hospitals.

Materials and methods. We conducted a retrospective study of bacteremia and CNS infection cases associated with *P. aeruginosa* from 2014 to 2021. 24 clinical isolates of *P. aeruginosa* from positive blood cultures and CSF were analyzed. MICs of antibiotics were determined by serial microdilution in broth. Identification of the genes of carbapenemase was carried out using real-time PCR. Virulence genes were determined by PCR. Population diversity was assessed by MLST.

Results. More than 70% of isolates showed resistance to carbapenem antibiotics. The phenotype of multiple drug resistance had 25% of the isolates. Extreme resistance was shown by 54% of isolates. The detection rate of metallo- β -lactamases (MBL) was 54%. Based on PCR data, 33% of the strains were found to have the ExoU type, and 67% had the ExoS type. According to MLST, 16 genotypes were identified. The structure was dominated by two sequence types ST654 (29%) and ST235 (12.5%). The structure of patients was dominated by children with surgical pathology — 16 cases, and there were eight somatic patients. Fatal outcome was observed in 28% of cases with bacteremia and CNS infection associated with *P. aeruginosa*.

Conclusion. *P. aeruginosa* isolates from positive blood cultures and CSF samples are highly resistant to antibiotics; virulence genes were found in all isolates. Strains of high epidemic risk prevailed in the studied sample. More than a quarter of the described clinical cases had an unfavorable outcome.

Keywords: bacteremia, *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotic resistance, virulence

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: Sadeeva Z.Z., Novikova I.E., Alyabyeva N.M., Lazareva A.V., Karaseva O.V., Fisenko A.P. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from positive samples of hemo-cultures and cerebrospinal fluid of children. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(3):309–321.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-241>

Введение

Бактериальные инфекции кровотока и центральной нервной системы (ЦНС), вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, являются серьёзными инфекциями, связанными со значительной заболеваемостью [1], смертностью пациентов и расходами на медицинское обслуживание [2]. *P. aeruginosa* — один из основных возбудителей оппортунистических нозокомиальных инфекций, в том числе сепсиса, пневмонии, инфекций мочевыводящих путей. В мире растёт устойчивость данного микроорганизма к антибактериальным препаратам, в том числе карбапенемам [3]. Большую роль в этом процессе играет *P. aeruginosa* [4].

Резистентность *P. aeruginosa* к антибиотикам может быть связана с мутациями в бактериальном геноме, приводящими к изменениям специфических пориновых каналов, гиперэкспрессией механизмов активного выведения — эффлюксных помп, изменениями в целевом сайте антибиотиков и приобретением генов резистентности на мобильных генетических элементах [5].

Основную роль в антибиотикорезистентности играет ферментативное воздействие на антибиотики. Для *P. aeruginosa* особенно важна продукция карбапенемаз, среди которых наиболее широкое распространение имеют металло-бета-лактамазы (МБЛ) [6].

Помимо механизмов антибиотикорезистентности, *P. aeruginosa* обладает факторами вирулентно-

сти, с помощью которых она скрывается от иммунологических реакций хозяина и проявляет свою патогенность [7]. Одной из наиболее значимых детерминант вирулентности *P. aeruginosa* является система секреции типа III. Этот аппарат зависит от контакта с клеткой, он направляет в клетку-мишень секрецию некоторых бактериальных белков, называемых экзоферментами (Exo) U, S, T и Y. Белки ExoS и ExoU токсичны для клеток [8]. По данным некоторых исследователей, ExoS не является цитотоксином, ответственным за изменение и гибель клеток, он играет иную роль в патогенезе инфекционного процесса [9].

Эпидемиология *P. aeruginosa* сложна. Инфекции, вызванные *P. aeruginosa* с множественной (МЛУ) и экстремальной (ЭЛУ) лекарственной устойчивостью, связаны с тяжёлыми неблагоприятными клиническими исходами [10]. Понимание эпидемиологии инфекций *P. aeruginosa* с МЛУ необходимо для разработки стратегий по ограничению их распространения.

Целью данной работы было проведение анализа чувствительности *P. aeruginosa* к антимикробным препаратам, механизмов резистентности к карбапенемам и клинического значения наличия генов вирулентности *exoU* и *exoS* системы секреции типа III.

Материалы и методы

В 2014–2021 гг. были отобраны 24 изолята *P. aeruginosa* из положительных гемокультур и

ликвора. Изоляты были выделены от пациентов из двух московских детских больниц: НМИЦ здоровья детей и НИИ неотложной детской хирургии и травматологии.

Образцы крови инкубировали в анализаторе гемокультур «Bactec 9050» («Becton Dickinson»), «BacT/ALERT» («BioMerieux») до фиксации роста микроорганизмов, затем пробу отсеивали на плотные питательные среды для выделения чистой культуры возбудителя. Посевы производили на питательные среды: кровяной агар и Uri-select агар («BioRad»), инкубировали в термостате при 37°C в течение 24–48 ч. Возбудитель выявляли методом масс-спектрометрии MALDI-TOF («Bruker Daltonics»).

Антимикробными препаратами для определения чувствительности были меропенем, имипенем, колистин, азтреонам, цiproфлоксацин, амикацин, тобрамицин, цефтазидим, пиперациллин/тазобактам, цефтазолан/тазобактам и цефтазидим/авибактам. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) антибиотиков определяли методом серийных микроразведений в бульоне Мюллера–Хинтона («BioMerieux») «Sensititre™» («ThermoScintific»). В качестве контроля использовали штамм *P. aeruginosa* ATCC 27653.

Результаты интерпретировали в соответствии с критериями Европейского комитета по тестированию чувствительности к антибиотикам (EUCAST) версия 10.0.

Бактериальную ДНК из суточной культуры выделяли с использованием коммерческих наборов «ГК-экспресс» (ЦНИИ Эпидемиологии). Полученные образцы хранили до использования при –20°C.

Гены, отвечающие за продукцию карбапенемаз, идентифицировали с использованием наборов с гибридационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® MDR MBL-FL» (ЦНИИ Эпидемиологии). ПЦР осуществляли с помощью амплификатора «LightCycler 96» («Roche»). Результаты оценивали по наличию или отсутствию пересечения графика флуоресценции с пороговой линией, отражающей экспоненциальный подъем сигнала. При значении $St \leq 32$ результат оценивали как положительный.

Таблица 1. Праймеры для амплификации генов *exoU* и *exoS*

Table 1. Primers for amplification of the *exoU* and *exoS* genes

Ген Gene	Праймер Primer	Последовательность 5'–3' Sequence 5'–3'	Продукт, п.н. Product, bp
<i>exoS</i>	ExoS-F	CTT GAA GGG ACT CGA CAA GG	504
	ExoS-R	TTC AGG TCC GCG TAG TGA AT	
<i>exoU</i>	ExoU-F	GGG AAT ACT TTC CGG GAA GTT	428
	ExoU-R	CGA TCT CGC TGC TAA TGT GTT	

Наличие генов вирулентности *exoU* и *exoS* определяли с помощью ПЦР. Праймеры для амплификации указаны в **табл. 1** [11].

Компоненты ПЦР смеси: iQ Supermix, («BioRad») — 5 мкл; по 1 мкл каждого праймера (F и R); дистиллированная вода — 1 мкл; проба ДНК — 2 мкл.

Условия ПЦР:

- начальная денатурация при 94°C (2 мин);
- денатурация при 94°C (30 с);
- отжиг праймеров при 56°C (для *exoU*) и 55°C (для *exoS*) (30 с);
- элонгация при 68°C (30 с);
- заключительный этап элонгации при 68°C (7 мин).

ПЦР выполняли с помощью амплификатора «LightCycler 96» («Roche»); 5 мкл всех продуктов ПЦР подвергали электрофорезу в 1,5% агарозном геле в буфере TBE при 120 В и визуализировали в ультрафиолетовом свете путём окрашивания бромидом этидия. В качестве положительного контроля использовали образцы с заведомо известным наличием соответствующих генов. В качестве отрицательного контроля использовали образец без ДНК.

Для типирования изолятов *P. aeruginosa* использовали метод мультилокусного сиквенс-типирования (МЛСТ). Подготовка включала амплификацию участков 7 генов домашнего хозяйства: *acsA*, *aroE*, *guaA*, *mutL*, *nuoD*, *ppsA* и *trpE*. Использовали праймеры из общепринятой схемы МЛСТ¹. Подготовку ампликонов осуществляли с помощью стандартных методик. Секвенирование проводили с помощью наборов реагентов и оборудования фирмы «Applied Biosystems». Нуклеотидные последовательности, полученные в результате секвенирования, анализировали с помощью программы «SeqMan» («DNASTAR Inc.») и сравнивали с базой аллелей МЛСТ². Генотип определяли по комбинации аллелей. Новые генотипы и типированные штаммы (номера 8048, 8052–8074) регистрировали у куратора сайта *P. aeruginosa* PubMLST María López Martínez.

Результаты

В 2014–2021 гг. из положительных гемокультур или проб ликвора пациентов выделено 685 изолятов, синегнойная палочка выявлена в 24 (3,5%) из них. Большинство изолятов — 19 (79%) — получено из гемокультур.

При определении чувствительности к антибиотикам устойчивость к обоим карбапенемам (ме-

¹ PubMLST. Primers used for MLST of *Pseudomonas aeruginosa*. Available at: <https://pubmlst.org/organisms/pseudomonas-aeruginosa/primers>

² PubMLST. MLST Database. *Pseudomonas aeruginosa*. Available at: <https://pubmlst.org/paeruginosa>

Таблица 2. Чувствительность к антибиотикам изолятов *P. aeruginosa*, резистентных к карбапенемам ($n = 17$)**Table 2.** Antibiotic susceptibility of *P. aeruginosa* isolates resistant to carbapenems ($n = 17$)

Антибиотик Antibiotic	Чувствительный Sensitive		Чувствительные при увеличенной экспозиции Sensitive at increased exposure		Резистентный Resistant	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Амикацин Amikacin	10	59	–	–	7	41
Тобрамицин Tobramycin	2	12	–	–	15	88
Пиперациллин/тазобактам* Piperacillin/tazobactam*	–	–	7	41	10	59
Цефтазидим Ceftazidime	–	–	–	–	17	100
Цефтазидим/авибактам* Ceftazidime/avibactam*	2	12	–	–	15	88
Цефталозан/тазобактам* Ceftalosan/tazobactam*	–	–	–	–	17	100
Азтреонам Aztreonam	–	–	12	71	5	29
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	–	–	1	6	16	94

Примечание. *Для определения чувствительности использована фиксированная концентрация 4 мг/л.

Note. *A fixed concentration of 4 mg/L was used to determine sensitivity.

ропенем и имипенем) проявили 17 (71%) изолятов. Чувствительность карбапенем-резистентных (карба-Р, согласно эпидемиологической точке отсечения) изолятов к другим препаратам представлена в табл. 2.

Два изолята были чувствительны при повышенной экспозиции к меропенему (МПК 4–8 мг/л)

и устойчивы к имипенему (МПК > 8 мг/л), чувствительны к колистину и цефтазидим/авибактаму, чувствительны при повышенной экспозиции к азтреонаму и пиперациллин/тазобактаму, резистентны к ципрофлоксацину и цефтазидиму. Один из этих изолятов обладал чувствительностью к амикацину, тобрамицину и цефталозан/тазобактаму.

Таблица 3. Устойчивость *P. aeruginosa* к некарбапенемным антибиотикам ($n = 24$)**Table 3.** Resistance of *P. aeruginosa* to non-carbapenem antibiotics ($n = 24$)

Антибиотик Antibiotic	МПК, мг/л ¹ Minimum inhibitory concentration, mg/l ¹		Число резистентных штаммов Number of resistant strains	
	чувствительный ≤ sensitive ≤	резистентный > resistant >	<i>n</i>	%
Амикацин Amikacin	16	16	9	38
Тобрамицин Tobramycin	2	2	17	71
Пиперациллин/тазобактам* Piperacillin/tazobactam*	16	16	12	50
Цефтазидим Ceftazidime	0,001	8	19	79
Цефтазидим/авибактам* Ceftazidime/avibactam*	8	8	16	67
Цефталозан/тазобактам* Ceftalosan/tazobactam*	0,001	16	19	79
Азтреонам Aztreonam	0,001	16	6	25
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	0,001	0,5	18	75

Примечание. ¹В соответствии с EUCAST. *Для определения чувствительности использована фиксированная концентрация 4 мг/л.

Note. ¹According to EUCAST. *A fixed concentration of 4 mg/L was used to determine sensitivity.

Анализ антибиотикорезистентности всей выборки изолятов к некарбапенемным антимикробным препаратам показал довольно высокий процент устойчивых изолятов к аминогликозидам, цефалоспорином и фторхинолонам (табл. 3).

К колистину были чувствительны все исследованные штаммы.

В соответствии с международно принятыми критериями все изоляты были распределены по фенотипическим группам резистентности (рис. 1):

- 1) фенотип МЛУ, т.е. устойчивость как минимум к 1 препарату 3 и более классов антибиотиков;
- 2) фенотип ЭЛУ — чувствительность только к 2 и менее классам антибиотиков;
- 3) фенотип панрезистентности — резистентность ко всем классам антимикробных препаратов. Штаммов с фенотипом панрезистентности нами не выявлено.

Для штаммов, проявляющих резистентность хотя бы к одному из исследуемых карбапенемов, было проведено определение наличия карбапенемаз. Среди них частота выявления МБЛ составила 68%. Были выявлены только bla_{VIM} . Другие карбапенемазы: bla_{NDM} и bla_{IMP} — не обнаружены. При этом 6 изолятов проявляли резистентность к имипенему и/или меропенему, но не имели МБЛ. К категории МЛУ относились 4 из 13 МБЛ⁺-изолята, другие 8 входили в группу ЭЛУ.

При ExoU/ExoS-типировании ген-эффектор *exoU* обнаружен у 8 изолятов. Половина карба-Р-изолятов с ExoU-типом имели МБЛ bla_{VIM} . ExoS-тип был определён у 16 изолятов, 13 из которых были резистентны к карбапенемам.

Большая часть (77%) карба-Р-изолятов с ExoS-типом обладала МБЛ bla_{VIM} . ExoU- и ExoS-типы исследованных *P. aeruginosa* и их чувствительность к карбапенемам представлены на рис. 2. Наличие генов обоих эффекторов у одного и того же изолята не выявлено.

Популяционная структура изолятов *P. aeruginosa* представлена 16 различными сиквенс-типами (табл. 4).

В структуре лидировали представители двух сиквенс-типов: ST654 (29%) и ST235 (12,5%). Другие сиквенс-типы были представлены по одному изоляту. Впервые описаны 8 сиквенс-типов:

- ST3819 — новая аллель *mutL* (однолокусный вариант ST235);
- однолокусные варианты ST654: с новой аллелью *ppsA* — ST3821 и с новыми аллелями *mutL* — сиквенс-типы 3824 и 3825;
- однолокусный вариант ST155 — сиквенс-тип 3823 (новая аллель *mutL*);
- сиквенс-типы, представленные синглтонами: 3822, 3826, 3827 (рис. 3).

Носителями bla_{VIM} были все изоляты ST654 и его однолокусные варианты, а также 2/3 изолятов

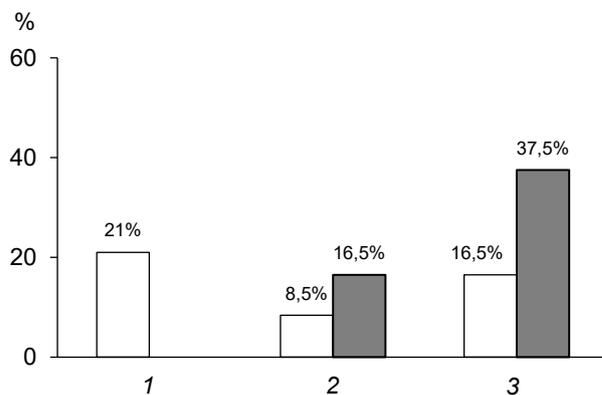


Рис. 1. Фенотипические группы и продукция МБЛ bla_{VIM} у *P. aeruginosa*.

1 — чувствительные; 2 — МЛУ; 3 — ЭЛУ. Светлые столбики — изоляты, не продуцирующие VIM; темные — продуценты VIM.

Fig. 1. Phenotypic groups and production of MBL bla_{VIM} in *P. aeruginosa*.

1 — sensitive; 2 — multiple drug resistance; 3 — extreme drug resistance. Light bars — isolates that do not produce VIM; dark — VIM producers.

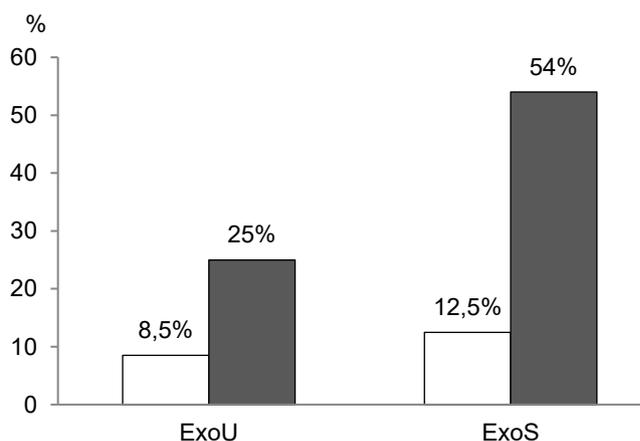


Рис. 2. ExoU- и ExoS-типы *P. aeruginosa*.

Светлые столбики — чувствительные к карбапенемам; темные — резистентные.

Fig. 2. ExoU- and ExoS-types of *P. aeruginosa*.

Light bars — sensitive to carbapenems; dark bars — resistant to carbapenems.

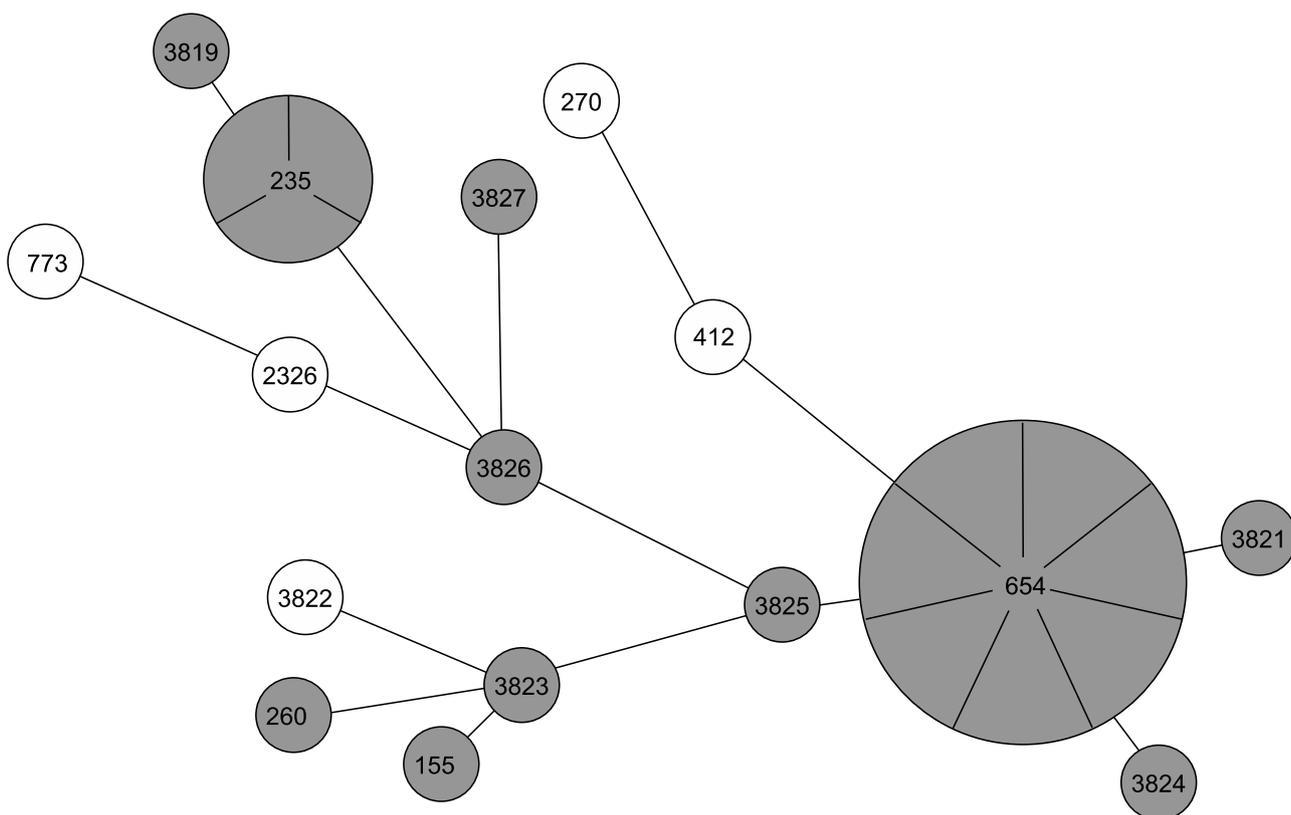
ST235. Сиквенс-тип 235 и его SLV составили 50% *exoU*-положительных культур. Изоляты с ExoS-типом относились к 10 сиквенс-типам. Среди штаммов ExoS-типа преобладали ST654 и его SLV, ST155 и SLV.

Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев бактериемии и инфекции ЦНС, ассоциированных с *P. aeruginosa*, представлена в табл. 5. Медиана возраста пациентов составила 3 года 10 мес (минимальный возраст — 16 сут, максимальный — 17 лет 11 мес). Бактериемии и инфекции ЦНС, вызванные *P. aeruginosa*, закончились летальным исходом в 5 случаях. Из 8 случаев при подтвержденном сепсисе 4 случая имели неблагоприятный исход.

Таблица 4. Данные BURST-анализа *P. aeruginosa* [12]**Table 4.** Data of BURST analysis of *P. aeruginosa* [12]

Группа Group	Сиквенс-тип Sequence type	Частота Frequency	Однолокусный вариант Single-locus variant	Двухлокусный вариант Two-locus variant
1	155	1	1	
	3823*	1	1	
2	235	3	1	
	3819*	1	1	
3	654 ^a	7	3	
	3821*	1	1	2
	3824*	1	2	1
	3825*	1	2	1
Синглетоны / Singletons	260	1		
	270	1		
	412	1		
	773	1		
	2326	1		
	3822*	1		
	3826*	1		
	3827*	1		

Примечание. Определение группы: 5 или более совпадений. ^aЦентральный сиквенс-тип; *первые выявленные сиквенс-типы.
Note. Group definition: 5 or more matches. ^aCentral sequence type; *sequence types identified for the first time.

**Рис. 3.** Популяционная структура *P. aeruginosa*.

Серым цветом обозначены изоляты, резистентные к карбапенемам, белым — чувствительные.

Fig. 3. Population structure of *P. aeruginosa*.

Carbapenem-resistant isolates are indicated in grey, sensitive isolates are indicated in white.

Таблица 5. Характеристика случаев бактериемии и инфекции ЦНС, вызванных с *P. aeruginosa***Table 5.** Characteristics of cases of bacteremia and central nervous system infection caused with *P. aeruginosa*

№ No.	Стационар Hospital	Год выделения Year of allocation	Источник Source	Патология Pathology	Исход Issue	Наличие МБЛ Presence of MBL	Ехо-тип Exo-type	Сиквенс-тип Sequence type
1	C1	2014	Кровь Blood	Соматическая Somatic	Выписан Discharged	+	U	235
2	C1	2015	Кровь, центральный венозный катетер (ЦВК) Blood, central venous catheter (CVC)	Хирургическая. Врожденный порок сердца Congenital heart disease	Выписан Discharged	+	S	654
3	C1	2015	Кровь, ЦВК Blood, CVC	Соматическая. Муковисцидоз Somatic. Cystic fibrosis	Выписан Discharged	–	U	773
4	C1	2015	Кровь, ЦВК Blood, CVC	Соматическая Somatic	Выписан Discharged	+	U	235
5	C1	2016	Кровь, ЦВК Blood, CVC	Соматическая. Буллезный эпидермолиз. Сепсис Somatic. Epidermolysis bullosa. Sepsis	Выписан Discharged	–	S	3822
6	C1	2017	Кровь, ЦВК Blood, CVC	Хирургическая. Врожденный порок сердца. Congenital heart disease	Летальный исход Fatal outcome	+	S	654
7	C1	2017	Кровь Blood	Хирургическая. Абдоминальная патология Surgical. Abdominal pathology	Выписан Discharged	–	S	155
8	C1	2017	Кровь Blood	Хирургическая. Абдоминальная патология Surgical. Abdominal pathology	Выписан Discharged	–	S	3823
9	C1	2017	Кровь Blood	Соматическая. Буллезный эпидермолиз Somatic. Epidermolysis bullosa	Выписан Discharged	–	S	412
10	C2	2017	Кровь Blood	Хирургическая. Абдоминальная патология Surgical. Abdominal pathology	Выписан Discharged	+	S	654
11	C1	2018	Кровь, ЦВК Blood, CVC	Хирургическая. Абдоминальная патология. Сепсис Surgical. Abdominal pathology. Sepsis	Летальный исход Fatal outcome	+	S	654
12	C1	2018	Кровь, ЦВК Blood, CVC	Хирургическая. Врожденный порок сердца. Сепсис Surgical. Congenital heart disease. Sepsis	Летальный исход Fatal outcome	+	S	654

Продолжение табл. 5 / Continuation of the Table 5

№ No.	Стационар Hospital	Год выделения Year of allocation	Источник Source	Патология Pathology	Исход Issue	Наличие МБЛ Presence of MBL	Ехо-тип Echo-type	Сиквенс-тип Sequence type
13	C1	2018	Кровь Blood	Хирургическая. Врождённый порок сердца Surgical. Congenital heart disease. Sepsis	Выписан Discharged	–	S	260
14	C2	2019	Ликвор Liquor	Хирургическая. Тяжёлая сочетанная травма Surgical. Severe combined injury	Выписан Discharged	–	S	270
15	C2	2020	Кровь Blood	Хирургическая. Тяжёлая сочетанная травма Surgical. Severe combined injury	Выписан Discharged	+	S	3824
16	C2	2020	Ликвор Liquor	Хирургическая. Тяжёлая сочетанная травма Surgical. Severe combined injury	Выписан Discharged	+	S	3825
17	C1	2020	Кровь Blood	Соматическая. Дерматомиозит Somatic. Dermatomyositis	Выписан Discharged	+	S	3821
18	C2	2020	Кровь Blood	Хирургическая. Абдоминальная патология Surgical. Abdominal pathology	Выписан Discharged	–	U	2326
19	C1	2020	Ликвор Liquor	Хирургическая. Абдоминальная патология Surgical. Abdominal pathology	Выписан Discharged	+	S	654
20	C2	2020	Люмбальный ликвор Lumbal liquor	Хирургическая. Тяжёлая сочетанная травма Surgical. Severe combined injury	Выписан Discharged	–	U	3819
21	C1	2020	Кровь, ЦВК Blood, CVC	Соматическая. Сепсис Somatic. Sepsis	Летальный исход Fatal outcome	–	U	235
22	C2	2021	Ликвор, вентрикулярный катетер Liquor, ventricular catheter	Хирургическая. Тяжёлая сочетанная травма Surgical. Severe combined injury	Выписан Discharged	–	U	3826
23	C1	2021	Кровь Blood	Соматическая. Системная красная волчанка. Сепсис Somatic. Systemic lupus erythematosus. Sepsis	Летальный исход Fatal outcome	+	U	3827

№ No.	Стационар Hospital	Год выделения Year of allocation	Источник Source	Патология Pathology	Исход Issue	Наличие МБЛ Presence of MBL	Ехо-тип Echo-type	Сиквенс-тип Sequence type
24	C1	2021	Кровь, ЦВК Blood, CVC	Хирургическая. Абдоминальная патология Surgical. Abdominal pathology	Выписан Discharged	+	S	654

Примечание. C1 — НМИЦ здоровья детей; C2 — НИИ неотложной детской хирургии и травматологии.

Note. C1 — National Medical Research Center for Children's Health; C2 — Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma.

Обсуждение

В настоящем исследовании изучалась молекулярно-генетическая характеристика изолятов *P. aeruginosa*, а также клинические аспекты и исходы бактериемии и инфекции ЦНС, ассоциированной с *P. aeruginosa*, у детей в отделениях реанимации.

P. aeruginosa — один из основных микроорганизмов, способных вызывать нозокомиальные инфекции, она является третьим наиболее часто выделяемым патогеном при посеве крови среди грамотрицательных палочек и седьмым среди всех микробных агентов [13]. В нашем исследовании *P. aeruginosa* обнаружена в 3,5% исследованных изолятов.

Способность *P. aeruginosa* вызывать внутрибольничные инфекции связана с её устойчивостью и вирулентностью [14]. По данным исследования «МАРАФОН» за 2015–2016 гг., основная доля изолятов *P. aeruginosa* имела высокие уровни устойчивости к защищённым пенициллинам. Резистентность к антисинегнойным цефалоспорином проявляли около половины изолятов. По новым критериям EUCAST 41,5% изолятов были резистентны к азтреонаму. Резистентность к карбапенемам была выявлена более чем у половины изолятов. Полимиксины проявили максимальную активность *in vitro* [15]. В другом исследовании отмечен значительный рост количества изолятов, резистентных к пиперациллину/тазобактаму и амикацину. У 1,7% штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в 2017 г., выявлена резистентность к антимикробным препаратам всех исследуемых классов. У изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в 2017 г., обнаружена более высокая устойчивость — около 70% ко всем анализируемым классам антибиотиков, кроме полимиксинов [16].

В нашем исследовании резистентными к пиперациллину/тазобактаму были 50% изолятов, к цефтазидиму — 79%. Резистентностью к аминогликозидам и фторхинолонам обладали до 75% штаммов. Устойчивость к защищённым цефалоспорином составила 60%. Резистентность к карбапенемным антибиотикам достигала 79%. Нами не было выявлено изолятов *P. aeruginosa*, резистентных к колистину.

Карбапенемазы молекулярных классов A, B, D относятся к наиболее распространённым у грамотрицательных микроорганизмов [17]. В исследовании «МАРАФОН» в 2015–2016 гг. у *P. aeruginosa* была увеличена доля продукции карбапенемаз — преобладали МБЛ VIM и сериновые карбапенемазы (GES-5) [15]. В нашем исследовании МБЛ *bla*_{VIM} обнаружена у 54% исследованных изолятов *P. aeruginosa*, других типов МБЛ не выявлено.

По данным V.H. Tam и соавт., синегнойная палочка, обладающая МЛЮ, является независимым предиктором смертности при инфекциях кровотока [18]. В нашем исследовании во всех случаях неблагоприятного исхода были выделены изоляты, обладающие МЛЮ и ЭЛЮ к антибиотикам.

Помимо антибиотикорезистентности важную роль в патогенезе инфекции играют вирулентные свойства микроорганизмов. Цитотоксичность, связанная с секрецией III типа, является основным фактором, определяющим вирулентность *P. aeruginosa* [19]. Ген-эффektor *exoU* — главный фактор вирулентности с фосфолипазной активностью, отвечает за острое повреждение лёгких и септические состояния у пациентов со сниженным иммунитетом [20]. При инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, у которой имеется ген *exoU*, увеличивается тяжесть заболевания [21]. Экспрессия генов *exoS* и *exoU* обуславливает цитотоксичность *P. aeruginosa* для клеток при инфекции [22]. За счёт ингибирования регенерации тканей и заживления ран *ExoS* может играть ключевую роль в хронических заболеваниях, поддерживая места колонизации [23]. В одном из исследований факторов вирулентности при бактериемии показано, что все штаммы обладали либо геном *exoU*, либо *exoS* [24]. Доля штаммов, ответственных за бактериемию, которые обладали *exoU*, составила 31,5% и была выше, чем сообщали ранее Y. Hirakata и соавт. — 10,8% [25].

Данные коллег указывают, что гены *exoU* и *exoS* практически исключают друг друга [24]. В отделениях интенсивной терапии ген-эффektor *exoS* был обнаружен у 36,2% пациентов, *exoU* — у 63,8% [26]. В других исследованиях наиболее частыми детерминантами вирулентности описаны

lasB (98,7%) и *exoS* (98,7%) [27]. В нашей работе ген-эффектор *exoU* обнаружен в 33% изолятов, большинство из них проявляли ЭЛУ к антибиотикам. Ген *exoS* был выявлен в 67% случаев. Комбинации генов-эффекторов выявлено не было, что соответствует общемировым данным [24, 26]. В случаях с неблагоприятным исходом у изолятов был определен *ExoS*-тип, хотя в литературе описывается большая токсичность изолятов *ExoU*-типа.

В нашем исследовании популяция *P. aeruginosa* представлена 16 сиквенс-типами. Преобладали два генотипа высокого эпидемического риска: ST654 (29%), ST235 (12,5%) и их однолокусные варианты. Однако, по данным международных исследователей, распространение ST654 ниже по сравнению с клоном ST235 [27]. По данным отечественных коллег [28], более 95% изолятов, обладающих МБЛ, представлены ST235. В нашем исследовании МБЛ⁺-изоляты относились к ST654 (7 из 13; 54%). По данным испанских исследователей, ST235 имеет высоковирулентный фенотип, связанный с высоким уровнем смертности, вероятно, из-за продукции цитотоксина *exoU* [29]. В другой работе сообщалось, что среди пациентов с бактериемией 45,8% случаев были связаны с клоном ST235, продуцирующим карбапенемазу и *exoU* [30]. В нашей выборке ST235 и его SLV составили 50% изолятов *ExoU*-типа. Среди штаммов *ExoS*-типа преобладал ST654 и его SLV (62,5%).

Колонизация пациентов нозокомиальными штаммами *P. aeruginosa* является сложной и многофакторной проблемой. До 90% пациентов с инфекциями кровотока, ассоциированными с *P. aeruginosa*, имеют тяжёлое основное заболевание, чаще это злокачественные новообразования, хронические заболевания, обширные оперативные вмешательства или снижение иммунного статуса [31]. В нашей работе 66% пациентов наблюдались с хирургической патологией и 34% составляли пациенты соматического профиля.

В настоящее время в литературе недостаточно данных, отражающих факторы риска неблагоприятного исхода у детей с инфекциями кровотока в России. В работах иностранных авторов описано, что *P. aeruginosa* встречается в основном у детей, нередко со сниженным иммунитетом [32].

Инфекции кровотока, вызванные *P. aeruginosa*, ассоциируются с высоким уровнем смертности. По некоторым данным, в настоящее время в детской практике общая летальность среди пациентов с инфекциями кровотока составляет около 37% [33]. В нашем исследовании из всех случаев бактериемии и инфекции ЦНС, связанных с *P. aeruginosa*, 28% имели неблагоприятный исход. Сепсис или септический шок во время бактериемии *P. aeruginosa* являются факторами риска смертности [34]. В нашей выборке сепсис был в диагнозе в 80% случаев ле-

тальных исходов. Некоторые исследователи показали, что хирургические вмешательства, сопровождающиеся бактериемией, имеют особенно плохой прогноз [35]. В нашем исследовании внутрибольничные инфекции кровотока и ЦНС в 66% случаев наблюдались у пациентов после обширных операций. При этом в 3 из 16 случаев имели летальный исход.

Заключение

Результаты этого исследования показывают широкое распространение резистентности к большинству антибактериальных препаратов среди штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из крови и ликвора у детей. Особую настороженность вызывает высокая резистентность к карбапенемам. Большая часть изолятов была представлена продуцентами карбапенемаз МБЛ *bla*_{VIM}. Наиболее высокую активность в отношении *P. aeruginosa in vitro* проявляли полимиксины. Все изоляты имели гены, отвечающие за вирулентные свойства, связанные с функционированием системы секреции цитотоксинов III типа. Преобладал *ExoS*-тип. Инфекции кровотока и ЦНС, вызванные *P. aeruginosa*, в основном встречаются у детей после обширных хирургических вмешательств или при наличии тяжёлой соматической патологии, сопровождающейся снижением иммунитета. Большинство инфекций ассоциированы с сиквенс-типами высокого риска.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Teelucksingh K., Shaw E. Clinical characteristics, appropriateness of empiric antibiotic therapy, and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia across multiple community hospitals. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2022; 41(1): 53–62. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04342-y>
- Jarlier V., Diaz Högberg L., Heuer O.E., Campos J., Eckmanns T., Giske C.G., et al. Strong correlation between the rates of intrinsically antibiotic-resistant species and the rates of acquired resistance in Gram-negative species causing bacteraemia, EU/EEA, 2016. *Euro Surveill.* 2019; 24(33): 1800538. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.33.1800538>
- Козлов Р.С., Голуб А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложнённых интраабдоминальных инфекций в России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2015; 17(3): 227–34.
- Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А., Чеботарь В.И., Маянский Н.А. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2015; 17(3): 170–86.
- Breidenstein E.B., de la Fuente-Núñez C., Hancock R.E. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol.* 2011; 19(8): 419–26. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.04.005>
- Saima S., Fiaz M., Manzoor M., Zafar R., Ahmed I., Nawaz U., et al. Molecular investigation of antibiotic resistant bacterial strains isolated from wastewater streams in Pakistan. *3 Biotech.* 2020; 10(9): 378. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02366-3>
- Mokhtari A., Amini K. Genotyping of *Pseudomonas aeruginosa* strains as a Multidrug Resistant (MDR) bacterium and evaluating the prevalence of *EsbIs* and some virulence factors encoding genes by PFGE and ERIC-PCR methods. *Iran J. Pharm.*

- Res. 2019; 18(3): 1580–94.
<https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.1100762>
8. Sato H., Frank D.W. ExoU is a potent intracellular phospholipase. *Mol. Microbiol.* 2004; 53(5): 1279–90.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04194.x>
 9. Hardy K.S., Tessmer M.H., Frank D.W., Audia J.P. Perspectives on the *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion system effector ExoU and its subversion of the host innate immune response to infection. *Toxins (Basel)*. 2021; 13(12): 880.
<https://doi.org/10.3390/toxins13120880>
 10. Aloush V., Navon-Venezia S., Seigman-Igra Y., Cabili S., Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50(1): 43–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.1.43-48.2006>
 11. Strateva T., Mitov I., Markova B. Prevalence of virulence genes among Bulgarian nosocomial and cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Braz. J. Microbiol.* 2010; 41(3): 588–95.
<https://doi.org/10.1590/S1517-83822010000300008>
 12. Jolley K.A., Bray J.E., Maiden M.C.J. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res.* 2018; 3: 124. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14826.1>
 13. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M., Seifert H., Wenzel R.P., Edmond M.B. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39(3): 309–17. <https://doi.org/10.1086/421946>
 14. Sawa T., Shimizu M., Moriyama K., Wiener-Kronish J.P. Association between *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion, antibiotic resistance, and clinical outcome: a review. *Crit. Care*. 2014; 18(6): 668. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0668-9>
 15. Эйдельштейн М.В., Сухорукова Е.А., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В., Шайдулина Е.Р., Микотина А.В. и др. Устойчивость к антибиотикам, продукция карбапенемаз и генотипы внутрибольничных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в российских больницах: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». *Клиническая микробиология и антимикробная гемотерапия*. 2019; 21(2): 160–70.
<https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.160-170>
 16. Первухин С.А., Стаценко И.А., Иванова Э.Ю., Пальмаш А.В., Витковская И.В., Жидкова О.В. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей нозокомиальной пневмонии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21(1): 62–8.
<https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.1.62-68>
 17. Quillici M.C.B., Resende D.S., Gonçalves I.R., Royer S., Sabino S.S., Almeida V.F., et al. Gram-negative bacilli bacteremia: a 7 year retrospective study in a referral Brazilian tertiary-care teaching hospital. *J. Med. Microbiol.* 2021; 70(1).
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.001277>
 18. Tam V.H., Rogers C.A., Chang K.T., Weston J.S., Caeiro J.P., Garey K.W. Impact of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia on Patient Outcomes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54(9): 3717–22.
<https://doi.org/10.1128/aac.00207-10>
 19. Sawa T., Hamaoka S., Kinoshita M., Kainuma A., Naito Y., Akiyama K., et al. *Pseudomonas aeruginosa* type III secretory toxin ExoU and its predicted homologs. *Toxins (Basel)*. 2016; 8(11): 307. <https://doi.org/10.3390/toxins8110307>
 20. Zhuo C., Wang L.X., Xiao S.N., Li H.Y., Qiu G.X., Zhong N.S. Clinical significance of virulence-related genes of type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*. 2010; 26(5): 354–9. (in Chinese)
 21. Foulkes D.M., McLean K., Haneef A.S., Fernig D.G., Winstanley C., Berry N., et al. *Pseudomonas aeruginosa* toxin ExoU as a therapeutic target in the treatment of bacterial infections. *Microorganisms*. 2019; 7(12): 707.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms7120707>
 22. Springer T.I., Reid T.E., Gies S.L., Feix J.B. Interactions of the effector ExoU from *Pseudomonas aeruginosa* with short-chain phosphatidylinositides provide insights into ExoU targeting to host membranes. *J. Biol. Chem.* 2019; 294(50): 19012–21.
<https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.010278>
 23. Wagener B.M., Hu R., Wu S., Pittet J.F., Ding Q., Che P. The role of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors in cytoskeletal dysregulation and lung barrier dysfunction. *Toxins (Basel)*. 2021; 13(11): 776.
<https://doi.org/10.3390/toxins13110776>
 24. Lomholt J.A., Poulsen K., Kilian M. Epidemic population structure of *Pseudomonas aeruginosa*: evidence for a clone that is pathogenic to the eye and that has a distinct combination of virulence factors. *Infect. Immun.* 2001; 69(10): 6284–95.
<https://doi.org/10.1128/IAI.69.10.6284-6295.2001>
 25. Hirakata Y., Finlay B.B., Simpson D.A., Kohno S., Kamihira S., Speert D.P. Penetration of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* through MDCK epithelial cell monolayers. *J. Infect. Dis.* 2000; 181(2): 765–9. <https://dx.doi.org/10.1086/315276>
 26. Zarei O., Mahmoudi H., Bardbari A.M., Karami P., Alikhani M.Y. Detection of virulence factors and antibiotic resistance pattern of clinical and intensive care unit environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Disord. Drug Targets*. 2020; 20(5): 758–62.
<https://doi.org/10.2174/1871526520666191231124717>
 27. Elmouaden C., Laglaoui A., Ennane L., Bakkali M., Abid M. Virulence genes and antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients in the Northwestern of Morocco. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2019; 13(10): 892–8.
<https://doi.org/10.3855/jidc.1067>
 28. Del Barrio-Tofiño E., López-Causapé C., Oliver A. *Pseudomonas aeruginosa* epidemic high-risk clones and their association with horizontally-acquired β -lactamases: 2020 update. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020; 56(6): 106196.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106196>
 29. Edelstein M.V., Skleenova E.N., Shevchenko O.V., D'souza J.W., Tapalski D.V., Azizov I.S., et al. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13(10): 867–76.
[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70168-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70168-3)
 30. Recio R., Villa J., Viedma E., Orellana M.Á., Lora-Tamayo J., Chaves F. Bacteraemia due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* sequence type 235 high-risk clone: Facing the perfect storm. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2018; 52(2): 172–9.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.03.018>
 31. Vidal F., Mensa J., Almela M., Martínez J.A., Marco F., Casals C., et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156(18): 2121–6.
<https://doi.org/10.1001/archinte.1996.00440170139015>
 32. Xu H., Cheng J., Yu Q., Li Q., Yi Q., Luo S., et al. Prognostic role of time to positivity of blood culture in children with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 665. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05257-3>
 33. Santoro A., Franceschini E., Meschiari M., Menozzi M., Zona S., Venturelli C., et al. Epidemiology and risk factors associated with mortality in consecutive patients with bacterial bloodstream infection: impact of MDR and XDR bacteria. *Open Forum Infect. Dis.* 2020; 7(11): ofaa461.
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa461>
 34. Pilmis B., Alby-Laurent F., Fasola M.L., Seegers V., Guery R., Guet-Revillet H., et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections in children: a 9-year retrospective study. *Eur. J. Pediatr.* 2020; 179(6): 1247–54.
<https://doi.org/10.1007/s00431-020-03598-4>

35. Barbosa C., Mahrt N., Bunk J., Graßer M., Rosenstiel P., Jansen G., et al. The genomic basis of rapid adaptation to antibiotic combination therapy in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol. Biol. Evol.* 2021; 38(2): 449–64. <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa233>
36. Chiong F., Wasef M.S., Liew K.C., Cowan R., Tsai D., Lee Y.P., et al. The impact of infectious diseases consultation on the management and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in adults: a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21(1): 671. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06372-5>

REFERENCES

1. Teelucksingh K., Shaw E. Clinical characteristics, appropriateness of empiric antibiotic therapy, and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia across multiple community hospitals. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2022; 41(1): 53–62. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04342-y>
2. Jarlier V., Diaz Högberg L., Heuer O.E., Campos J., Eckmanns T., Giske C.G., et al. Strong correlation between the rates of intrinsically antibiotic-resistant species and the rates of acquired resistance in Gram-negative species causing bacteraemia, EU/EEA, 2016. *Euro Surveill.* 2019; 24(33): 1800538. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.33.1800538>
3. Kozlov R.S., Golub A.V., Dekhnich A.V., Sukhorukova M.V. Antimicrobial resistance of gram-negative microorganisms causing complicated intra-abdominal infections in Russia. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2015; 17(3): 227–34. (in Russian)
4. Lazareva A.V., Chebotar' I.V., Kryzhanovskaya O.A., Chebotar' V.I., Mayanskiy N.A. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenicity, pathogenesis and diseases. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2015; 17(3): 170–86. (in Russian)
5. Breidenstein E.B., de la Fuente-Núñez C., Hancock R.E. *Pseudomonas aeruginosa*: all roads lead to resistance. *Trends Microbiol.* 2011; 19(8): 419–26. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2011.04.005>
6. Saima S., Fiaz M., Manzoor M., Zafar R., Ahmed I., Nawaz U., et al. Molecular investigation of antibiotic resistant bacterial strains isolated from wastewater streams in Pakistan. *3 Biotech.* 2020; 10(9): 378. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02366-3>
7. Mokhtari A., Amini K. Genotyping of *Pseudomonas aeruginosa* strains as a Multidrug Resistant (MDR) bacterium and evaluating the prevalence of Esbls and some virulence factors encoding genes by PFGE and ERIC-PCR methods. *Iran J. Pharm. Res.* 2019; 18(3): 1580–94. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.1100762>
8. Sato H., Frank D.W. ExoU is a potent intracellular phospholipase. *Mol. Microbiol.* 2004; 53(5): 1279–90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04194.x>
9. Hardy K.S., Tessmer M.H., Frank D.W., Audia J.P. Perspectives on the *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion system effector ExoU and its subversion of the host innate immune response to infection. *Toxins (Basel).* 2021; 13(12): 880. <https://doi.org/10.3390/toxins13120880>
10. Aloush V., Navon-Venezia S., Seigman-Igra Y., Cabili S., Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50(1): 43–8. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.1.43-48.2006>
11. Strateva T., Mitov I., Markova B. Prevalence of virulence genes among Bulgarian nosocomial and cystic fibrosis isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Braz. J. Microbiol.* 2010; 41(3): 588–95. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822010000300008>
12. Jolley K.A., Bray J.E., Maiden M.C.J. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications. *Wellcome Open Res.* 2018; 3: 124. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14826.1>
13. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M., Seifert H., Wenzel R.P., Edmond M.B. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39(3): 309–17. <https://doi.org/10.1086/421946>
14. Sawa T., Shimizu M., Moriyama K., Wiener-Kronish J.P. Association between *Pseudomonas aeruginosa* type III secretion, antibiotic resistance, and clinical outcome: a review. *Crit. Care.* 2014; 18(6): 668. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0668-9>
15. Eydel'shteyn M.V., Sukhorukova E.A., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Shaydulina E.R., Mikotina A.V., et al. Antimicrobial resistance, carbapenemase production, and genotypes of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON 2015–2016». *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya gemoterapiya.* 2019; 21(2): 160–70. <https://doi.org/10.36488/cmac.2019.2.160-170> (in Russian)
16. Pervukhin S.A., Statsenko I.A., Ivanova E.Yu., Pal'mash A.V., Vitkovskaya I.V., Zhidkova O.V. Antimicrobial resistance of gram-negative pathogens of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2019; 21(1): 62–8. <https://doi.org/10.36488/cmac.2019.1.62-68> (in Russian)
17. Quillici M.C.B., Resende D.S., Gonçalves I.R., Royer S., Sabino S.S., Almeida V.F., et al. Gram-negative bacilli bacteremia: a 7 year retrospective study in a referral Brazilian tertiary-care teaching hospital. *J. Med. Microbiol.* 2021; 70(1). <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001277>
18. Tam V.H., Rogers C.A., Chang K.T., Weston J.S., Caeiro J.P., Garvey K.W. Impact of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia on Patient Outcomes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010; 54(9): 3717–22. <https://doi.org/10.1128/aac.00207-10>
19. Sawa T., Hamaoka S., Kinoshita M., Kainuma A., Naito Y., Akiyama K., et al. *Pseudomonas aeruginosa* type III secretory toxin ExoU and its predicted homologs. *Toxins (Basel).* 2016; 8(11): 307. <https://doi.org/10.3390/toxins8110307>
20. Zhuo C., Wang L.X., Xiao S.N., Li H.Y., Qiu G.X., Zhong N.S. Clinical significance of virulence-related genes of type III secretion system of *Pseudomonas aeruginosa*. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi.* 2010; 26(5): 354–9. (in Chinese)
21. Foulkes D.M., McLean K., Haneef A.S., Fernig D.G., Winstanley C., Berry N., et al. *Pseudomonas aeruginosa* toxin ExoU as a therapeutic target in the treatment of bacterial infections. *Microorganisms.* 2019; 7(12): 707. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7120707>
22. Springer T.I., Reid T.E., Gies S.L., Feix J.B. Interactions of the effector ExoU from *Pseudomonas aeruginosa* with short-chain phosphatidylinositides provide insights into ExoU targeting to host membranes. *J. Biol. Chem.* 2019; 294(50): 19012–21. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.010278>
23. Wagener B.M., Hu R., Wu S., Pittet J.F., Ding Q., Che P. The role of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors in cytoskeletal dysregulation and lung barrier dysfunction. *Toxins (Basel).* 2021; 13(11): 776. <https://doi.org/10.3390/toxins13110776>
24. Lomholt J.A., Poulsen K., Kilian M. Epidemic population structure of *Pseudomonas aeruginosa*: evidence for a clone that is pathogenic to the eye and that has a distinct combination of virulence factors. *Infect. Immun.* 2001; 69(10): 6284–95. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.10.6284-6295.2001>
25. Hirakata Y., Finlay B.B., Simpson D.A., Kohno S., Kamihira S., Speert D.P. Penetration of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* through MDCK epithelial cell monolayers. *J. Infect. Dis.* 2000; 181(2): 765–9. <https://doi.org/10.1086/315276>
26. Zarei O., Mahmoudi H., Bardbari A.M., Karami P., Alikhani M.Y. Detection of virulence factors and antibiotic resistance pattern of clinical and intensive care unit environmental isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Disord. Drug Targets.* 2020; 20(5): 758–62. <https://doi.org/10.2174/1871526520666191231124717>

27. Elmouaden C., Laglaoui A., Ennane L., Bakkali M., Abid M. Virulence genes and antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients in the Northwestern of Morocco. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2019; 13(10): 892–8. <https://doi.org/10.3855/jidc.1067>
28. Del Barrio-Tofiño E., López-Causapé C., Oliver A. *Pseudomonas aeruginosa* epidemic high-risk clones and their association with horizontally-acquired β -lactamases: 2020 update. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020; 56(6): 106196. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106196>
29. Edelstein M.V., Skleenova E.N., Shevchenko O.V., D'souza J.W., Tapalski D.V., Azizov I.S., et al. Spread of extensively resistant VIM-2-positive ST235 *Pseudomonas aeruginosa* in Belarus, Kazakhstan, and Russia: a longitudinal epidemiological and clinical study. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13(10): 867–76. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70168-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70168-3)
30. Recio R., Villa J., Viedma E., Orellana M.A., Lora-Tamayo J., Chaves F. Bacteraemia due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* sequence type 235 high-risk clone: Facing the perfect storm. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2018; 52(2): 172–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.03.018>
31. Vidal F., Mensa J., Almela M., Martínez J.A., Marco F., Casals C., et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156(18): 2121–6. <https://doi.org/10.1001/archinte.1996.00440170139015>
32. Xu H., Cheng J., Yu Q., Li Q., Yi Q., Luo S., et al. Prognostic role of time to positivity of blood culture in children with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1): 665. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05257-3>
33. Santoro A., Franceschini E., Meschiari M., Menozzi M., Zona S., Venturelli C., et al. Epidemiology and risk factors associated with mortality in consecutive patients with bacterial bloodstream infection: impact of MDR and XDR bacteria. *Open Forum Infect. Dis.* 2020; 7(11): ofaa461. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa461>
34. Pilimis B., Alby-Laurent F., Fasola M.L., Seegers V., Guery R., Guet-Revillet H., et al. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections in children: a 9-year retrospective study. *Eur. J. Pediatr.* 2020; 179(6): 1247–54. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03598-4>
35. Barbosa C., Mahrt N., Bunk J., Graßer M., Rosenstiel P., Jansen G., et al. The genomic basis of rapid adaptation to antibiotic combination therapy in *Pseudomonas aeruginosa*. *Mol. Biol. Evol.* 2021; 38(2): 449–64. <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa233>
36. Chiong F., Wasef M.S., Liew K.C., Cowan R., Tsai D., Lee Y.P., et al. The impact of infectious diseases consultation on the management and outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in adults: a retrospective cohort study. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21(1): 671. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06372-5>

Информация об авторах

Садеева Зулфия Закиевна[✉] — м.н.с. лаб. молекулярной микробиологии НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия, zulfiryasadeeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4587-0902>

Новикова Ирина Евгеньевна — м.н.с. лаб. молекулярной микробиологии НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4234-0209>

Алябьева Наталья Михайловна — к.м.н., с.н.с., зав. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9365-9143>

Лазарева Анна Валерьевна — д.м.н., г.н.с. лаб. молекулярной микробиологии, зав. лаб. микробиологии НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3896-2590>

Карасева Ольга Витальевна — д.м.н., зам. директора по научной работе, рук. отдела сочетанной травмы, анестезиологии-реанимации НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9418-4418>

Фисенко Андрей Петрович — д.м.н., профессор, директор НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 15.02.2022;
принята к публикации 04.05.2022;
опубликована 20.06.2021

Information about the authors

Zulfirya Z. Sadeeva[✉] — junior researcher, Laboratory of molecular microbiology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, zulfiryasadeeva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4587-0902>

Irina E. Novikova — junior researcher, Laboratory of molecular microbiology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4234-0209>

Natalya M. Alyabyeva — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Head, Laboratory of experimental immunology and virology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9365-9143>

Anna V. Lazareva — D. Sci. (Med.), chief researcher, Laboratory of molecular microbiology, Head, Laboratory of microbiology, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3896-2590>

Olga V. Karaseva — D. Sci. (Med.), Deputy director for scientific work, Head, Department of combined trauma, anesthesiology and resuscitation, Clinical and Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Trauma, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9418-4418>

Andrey P. Fisenko — D. Sci. (Med.), Professor, Director, National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8586-7946>

Author contribution. All authors 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.

The article was submitted 15.02.2022;
accepted for publication 04.05.2022;
published 20.06.2021



Прогнозирование заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой на основе данных спутникового мониторинга (дистанционного зондирования Земли из космоса) на примере Ставропольского края

Дубянский В.М.^{1,2}, Прислегина Д.А.^{1,2✉}, Платонов А.Е.²

¹Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт, Ставрополь, Россия;

²Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Сохранение напряжённой эпидемиологической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке (КГЛ) во многих странах мира требует уделять особое внимание разработке и совершенствованию методов риск-ориентированного эпидемиологического прогнозирования.

Цель исследования — разработка прогнозной модели динамики заболеваемости КГЛ (на примере Ставропольского края) с использованием данных спутникового мониторинга (дистанционного зондирования Земли из космоса).

Материалы и методы. Проанализированы климатические данные Института космических исследований РАН и сведения официальной статистической отчётности по заболеваемости КГЛ с 2005 по 2021 г. Прогнозная модель была разработана на основе теоремы Байеса и последовательного статистического анализа Вальда. Информативность факторов оценивали по методу Кульбака.

Результаты. Прогнозы по каждому из 26 районов были составлены поэтапно (относительно пороговых уровней): будет хотя бы один больной КГЛ, превысит ли относительная заболеваемость на 100 тыс. населения уровень медианы (0,9 заболевших), среднее (3,5 заболевших) и третьего квартиля (4,7 заболевших). Наиболее высокие значения коэффициентов информативности были получены для температуры и влажности почвы (на глубине 10 и 40 см), нормализованного относительного вегетационного индекса, относительной влажности, максимальной и средней температуры воздуха, относительной влажности воздуха. При апробации модели в 2021 г. ложноотрицательный (ошибочный) прогноз был дан для 2 районов.

Обсуждение. Наиболее эффективно модель позволяет прогнозировать наличие или отсутствие больных. Более точное количественное прогнозирование несколько затруднено в связи с наличием субъективных факторов (в том числе постановка больным КГЛ без геморрагических проявлений неверных диагнозов и оказание им помощи по поводу других заболеваний со сходными симптомами).

Заключение. Апробация модели свидетельствует о её перспективности. Внедрение прогноза в практику позволит повысить настороженность медицинских работников для улучшения выявляемости больных КГЛ.

Ключевые слова: Крымская геморрагическая лихорадка, прогнозирование, прогнозная модель, климатические факторы, заболеваемость, дистанционное зондирование Земли

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 19-75-20088 «Создание опирающейся на данные дистанционного зондирования Земли методологии анализа и прогнозирования влияния климатических и экологических факторов на заболеваемость природно-очаговыми инфекциями»).

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

Для цитирования: Дубянский В.М., Прислегина Д.А., Платонов А.Е. Прогнозирование заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой на основе данных спутникового мониторинга (дистанционного зондирования Земли из космоса) на примере Ставропольского края. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2022;99(3):322–335.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-213>

Predicting incidence of Crimean-Congo hemorrhagic fever using satellite monitoring (remote sensing) data in the Stavropol Territory

Vladimir M. Dubyanskiy^{1,2}, Daria A. Prisleгина^{1,2}, Alexander E. Platonov²

¹Stavropol Plague Control Research Institute, Stavropol, Russia;

²Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. With the epidemiological situation for Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) remaining tense in many countries worldwide, special attention should be focused on development and improvement of risk-based epidemiological prediction methods.

The **aim** of the study was to build a prediction model for CCHF incidence dynamics (based on the Stavropol Territory) using satellite monitoring (remote sensing) data.

Materials and methods. We analyzed the climate data obtained from the Space Research Institute of the Russian Academy of Sciences as well as the data of public statistics reports on CCHF incidence from 2005 to 2021. The prediction model incorporated the Bayes theorem and Wald sequential analysis. The information content of the factors was assessed using the Kullback method.

Results. Predictions for each of 26 districts were made stepwise (compared to threshold levels) to predict whether there will be at least one case of CCHF, whether the relative incidence per 100,000 population will exceed the median level (0.9 cases) or the average rate (3.5 cases) or the third quartile rate (4.7 cases). The highest values of information coefficients were obtained for soil temperature and moisture content (at depths of 10 and 40 cm), normalized relative vegetation index, relative humidity, maximum and average air temperature, relative air humidity. During the testing of the model in 2021, false-negative (erroneous) prediction was made for 2 districts.

Discussion. The model proved to be most efficient in prediction of occurrence or absence of cases. More accurate quantitative prediction may be difficult due to subjective factors (including misdiagnosing CCHF cases without hemorrhagic manifestations and administering treatment for other conditions with similar symptoms).

Conclusion. The tests of the model demonstrate its potential. The practical application of the prediction will make healthcare workers more alert when screening and detecting CCHF cases.

Keywords: Crimean-Congo hemorrhagic fever, prediction, prediction model, climatic factors, incidence, remote sensing

Funding source. This study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (project No. 19-75-20088 Creation of a methodology, based on remote sensing data of the Earth, for analyzing and forecasting the impact of climatic and environmental factors on the incidence of zoonotic infections).

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

For citation: Dubyanskiy V.M., Prisleгина D.A., Platonov A.E. Predicting incidence of Crimean-Congo hemorrhagic fever using satellite monitoring (remote sensing) data in the Stavropol Territory. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(3):322–335.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-213>

Введение

На протяжении многих лет в странах Центральной Азии, Ближнего и Среднего Востока, а также в Российской Федерации сохраняется напряжённая эпидемиологическая ситуация по особо опасной арбовирусной инфекции — Крымской геморрагической лихорадке (КГЛ) [1–12].

Учитывая отсутствие препаратов для специфической профилактики этой опасной инфекции, с целью стабилизации эпидемиологической ситуации особое внимание уделяется составлению риск-ориентированного прогноза заболеваемости населения как основы для последующего научно обоснованного планирования неспецифических профилактических мероприятий.

Так, в Турции для составления эпидемиологического прогноза было предложено использование агентной модели типа SIR [13]. В России на основе метода определения «максимальной стабильности» и регрессионного анализа предпринимались попытки создания модели краткосрочного прогнозирования предполагаемого количества больных для определения ожидаемого числа случаев КГЛ (годового показателя) в текущем году по заболеваемости «ключевого» месяца [14].

Вместе с тем КГЛ является природно-очаговой трансмиссивной инфекцией, поэтому при выборе методики прогнозирования предпочтение следует уделять методам, дающим возможность учёта действия климатических факторов на численность

специфических переносчиков её возбудителя — иксодовых клещей, и, как следствие, на уровень заболеваемости населения, что также подтверждается результатами ряда зарубежных исследований.

Так, в Иране на основе анализа временных рядов, проведённого с использованием модели авторегрессии интегрированного скользящего среднего (seasonal auto-regression integrated moving average — SARIMA model), установлена выраженная связь числа больных с ежемесячной средней температурой воздуха, максимальной месячной относительной влажностью и накопленным количеством осадков, а методом регрессионного анализа Пуассона с псевдо-R-квадратом Макфаддена — корреляция со значениями максимальной температуры предыдущего месяца [15, 16]. В Болгарии с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way analysis of variance — ANOVA) выявлено, что увеличение средней температуры воздуха и нормализованного вегетационного индекса (Normalized Difference Vegetation Index — NDVI) на единицу приводит к росту заболеваемости КГЛ на 5,5% [17].

Ранее В.М. Дубянским и Д.А. Прислегиной на основе корреляционного анализа, теоремы Байеса и последовательного статистического анализа Вальда была разработана методика для количественного риск-ориентированного прогнозирования заболеваемости КГЛ по каждому административному району Ставропольского края [18–20]. Расчёты проводили с использованием ежемесячных числовых значений пяти факторов всех сезонов года (температуры воздуха, относительной влажности воздуха, количества выпавших осадков, высоты снежного покрова и скорости ветра), влияющих на жизнедеятельность различных стадий жизненного цикла клещей *Hyalomma marginatum* — основного переносчика и резервуара вируса КГЛ на территории России [10, 12, 21–25]. Эффективность предлагаемой методики была подтверждена совпадением полученных результатов в 2018 г. с фактическими данными на 87,4%, результаты прогноза использовались при планировании профилактических мероприятий.

Данная работа является продолжением исследования, её цель — дальнейшее совершенствование методов составления прогноза заболеваемости КГЛ и получение новых данных о связи интенсивности проявлений эпидемического и эпизоотического процессов этой особо опасной инфекции с комплексным влиянием множества различных, в том числе ранее неучтенных, климатических факторов.

Материалы и методы

Исследование носило комплексный характер с использованием методов эпидемиологического анализа и математической статистики.

Материалами послужили гидрометеорологические данные и NDVI, полученные из базы дан-

ных Центра коллективного пользования системами архивации, обработки и анализа данных спутниковых наблюдений ОИ ЦКП «ИКИ-мониторинг» Института космических исследований РАН, а также сведения официальной статистической отчетности за 2005–2021 гг. Для расчёта относительной заболеваемости КГЛ (на 100 тыс. населения) по административным районам Ставропольского края были проанализированы карты эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания (форма № 357/у), предоставленные Управлением Роспотребнадзора по Ставропольскому краю, архивные сведения Управления Федеральной службы государственной статистики по Северо-Кавказскому федеральному округу и Федеральной службы государственной статистики за каждый год исследуемого периода.

Прогнозная модель динамики заболеваемости была разработана на основе теоремы Байеса и последовательного статистического анализа Вальда [26–28]. Выбор теоремы Байеса для построения модели был обоснован возможностью учёта разнонаправленного влияния множества факторов по каждому административному району на основании данных о частоте встречаемости соответствующих величин и наличии/отсутствии случаев заболевания, а также поэтапного получения альтернативных результатов (одного из двух возможных вариантов прогноза — отсутствие/появление больного, превысит/не превысит показатель заболеваемости каждое из выбранных пороговых значений).

Пороговый уровень вероятности позитивного решения был выбран 99% (вероятность ошибки 1%). В качестве данных были использованы числовые значения 13 климатических факторов (за каждый месяц исследуемого периода и среднегодовых):

- температуры воздуха — средней, максимальной и минимальной (°C);
- температуры почвы на глубине 10 и 40 см (°C);
- влажности почвы на глубине 10 и 40 см (%);
- глубины снега (м);
- доля площади, покрытой снегом (%);
- давления (Па);
- относительной влажности воздуха (%);
- количества осадков (кг/м²);
- NDVI (отн. ед.).

Таким образом рассчитана информативность 169 параметров. Её оценка проводилась по методу Кульбака [26–28]. Фактор считается информативным, если он обнаруживает большую степень различия распределений при двух дифференцируемых состояниях объекта исследования. Например, при среднемесячной температуре воздуха в июне 28°C вероятность заболевания КГЛ хотя бы 1 человека на территории природного очага в среднем в 2 раза выше, чем при температуре 24°C. Этот фактор мож-

но считать информативным, т.к. при достижении указанной температуры прогноз на заболеваемость будет выполняться в отношении 2 : 1. Однако удобнее оперировать производной величиной от информативности — диагностическим коэффициентом. Этот показатель позволяет определить вероятность того, что при определённом значении нескольких факторов объект будет в одном из двух исследуемых состояний. Например, если среднемесячная температура воздуха в июне 28°C, а среднемесячное давление в июне выше 103 165,18 Па, то вероятность заболевания КГЛ хотя бы 1 человека на территории природного очага достигнет 0,8.

От разработанной ранее методики риск-ориентированного прогнозирования [18–20] предлагаемая модель, кроме увеличения количества используемых факторов, принципиально отличается организацией данных для выявления предикторов. С учётом относительно короткого временного ряда (15 лет) и ландшафтно-географической неоднородности Ставропольского края данные были организованы следующим образом: заболеваемость КГЛ последовательно по административным районам и по годам объединяли в общий ряд (всего 364 значения), а погодные-климатические показатели распределяли соответственно заболеваемости.

Заболеваемость измерялась в относительных показателях на 100 тыс. населения.

Вычисления коэффициентов информативности и прогностический коэффициент проводятся автоматически в программе на основе «Microsoft Excel 2010», разработанной авторами.

Пошаговый алгоритм составления прогноза с использованием прогнозной модели:

1. Определение коэффициентов информативности и прогностических коэффициентов факторов в программе.

2. Составление оптимизированного перечня факторов (со значениями коэффициента информативности $\geq 0,5$ в порядке убывания).

3. Прогнозирование появления (отсутствия) хотя бы 1 случая заболевания на 100 тыс. населения.

4. Расчёт заболеваемости на 100 тыс. населения относительно порогового уровня медианы (0,9).

5. Расчёт заболеваемости на 100 тыс. населения относительно порогового уровня среднего (3,5).

6. Расчёт заболеваемости на 100 тыс. населения относительно порогового уровня третьего квартиля (4,7).

Вычисления по пункту 2 выполняли относительно выбранного нами самого минимального порогового значения (значения 0,000009, что меньше показателя 1 больной на 100 тыс. населения). Расчёты прогноза осуществляли, суммируя значения прогностических коэффициентов информативных факторов в соответствии с градациями их значений по каждому административному району до получе-

ния числового значения «+20» или «–20», что свидетельствует о возникновении/отсутствии случаев заболевания с вероятностью 99%. Далее для районов с положительными результатами аналогично составляли прогноз относительно других выбранных пороговых уровней заболеваемости.

Результаты

Прогнозная модель разработана для составления прогноза эпидемиологической ситуации по КГЛ по каждому району на основе климатических данных предыдущего года. До настоящего времени подобных исследований по прогнозированию заболеваемости КГЛ с использованием данных спутникового мониторинга (дистанционного зондирования Земли из космоса) и схожего алгоритма не проводилось.

Модель разработана для прогнозов по альтернативам: будет или не будет хотя бы 1 больной КГЛ в районе, превысит относительная заболеваемость (на 100 тыс. населения) уровень медианы (0,9 заболевших), среднее (3,5), уровень третьего квартиля (4,7). Информативные предикторы для каждого порога представлены в **табл. 1**.

Всего для порога «будет или не будет хотя бы один больной КГЛ в районе» в модели использовано 57 предикторов, для порога «превысит относительная заболеваемость уровень медианы (0,9 заболевших на 100 тыс. населения)» использовано 62 предиктора, для порога «превысит ли относительная заболеваемость среднее (3,5 заболевших)» — 56 предикторов, для порога «превысит ли относительная заболеваемость уровень третьего квартиля (4,7 заболевших)» — 55 предикторов.

При оценке информативности факторов наиболее высокие значения коэффициентов информативности были получены для температуры и влажности почвы (на глубине 10 и 40 см), NDVI, относительной влажности, максимальной и средней температуры воздуха (в июне), относительной влажности воздуха и NDVI (в августе). Данные климатические факторы в указанные месяцы (согласно данным литературы) оказывают выраженное влияние на эмбриогенез, выживаемость и развитие преимагинальных фаз *H. marginatum*, на численность прокормителей преимагинальных фаз, тем самым в значительной мере определяя численность имаго клещей в следующем («прогнозируемом») году [22, 24, 25].

Проверка прогнозной модели динамики заболеваемости КГЛ была проведена на ретроспективных данных 2018–2020 гг. (**табл. 2**).

Варианты ошибочных прогнозов, полученных при построении модели, были разделены на 4 типа:

- ложноположительный — результат прогноза «положительный», но фактически больных не зарегистрировано;

Таблица 1. Климатические и экологические показатели, используемые в качестве предикторов к прогнозной модели
Table 1. Climatic and environmental indicators used as predictors of the forecast model

Предиктор Predictor	Показатель Indicator	Будет ли хотя бы 1 больной Will there be at least one sick	Показатель Indicator	Выше/ ниже медианы Above/ below the median	Показатель Indicator	Выше/ниже среднего Above/ below average	Показатель Indicator	Выше/ниже третьего квартиля Above/ below the third quartile
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Температура почвы на глубине 40 см в июне Soil temperature at a depth of 40 cm in June	1,59	Температура почвы на глубине 40 см в июне Soil temperature at a depth of 40 cm in June	1,89	NDVI в июне NDVI in June	1,85	Влажность воздуха в июне Humidity in June	1,83
2	Влажность воздуха в июне Humidity in June	1,51	Влажность воздуха в июне Humidity in June	1,79	Влажность воздуха в июне Humidity in June	1,84	NDVI в июне NDVI in June	1,65
3	Температура почвы на глубине 40 см в августе Soil temperature at a depth of 40 cm in August	1,31	Температура почвы на глубине 40 см в августе Soil temperature at a depth of 40 cm in August	1,64	Температура почвы на глубине 40 см в июне Soil temperature at a depth of 40 cm in June	1,74	Температура почвы на глубине 40 см в июне Soil temperature at a depth of 40 cm in June	1,62
4	Влажность почвы на глубине 10 см в июне Soil moisture at a depth of 10 cm in June	1,30	Влажность почвы на глубине 10 см в июне Soil moisture at a depth of 10 cm in June	1,51	Максимальная температура воздуха в июне Maximum air temperature in June	1,38	Влажность воздуха среднегодовая Average annual air humidity	1,52
5	Влажность воздуха среднегодовая Average annual air humidity	1,29	Влажность воздуха среднегодовая Average annual air humidity	1,48	NDVI в августе NDVI in August	1,35	Влажность почвы на глубине 10 см в июне Soil moisture at a depth of 10 cm in June	1,36
6	NDVI в июне NDVI in June	1,18	NDVI в июне NDVI in June	1,38	Влажность почвы на глубине 10 см в июне Soil moisture at a depth of 10 cm in June	1,32	Максимальная температура воздуха в июне Maximum air temperature in June	1,29
7	Температура почвы на глубине 10 см в июне Soil temperature at a depth of 10 cm in June	1,15	Температура почвы на глубине 10 см в июне Soil temperature at a depth of 10 cm in June	1,33	Температура почвы на глубине 40 см в августе Soil temperature at a depth of 40 cm in August	1,32	Температура почвы на глубине 10 см в июне Soil temperature at a depth of 10 cm in June	1,24
8	Влажность почвы на глубине 40 см в июне Soil moisture at a depth of 40 cm in June	1,13	NDVI в августе NDVI in August	1,33	Температура почвы на глубине 10 см в июне Soil temperature at a depth of 10 cm in June	1,26	Влажность воздуха в мае Air humidity in May	1,23
9	NDVI в августе NDVI in August	1,06	Влажность воздуха в августе Humidity in August	1,24	Влажность воздуха среднегодовая Average annual air humidity	1,26	Влажность воздуха в августе Humidity in August	1,20
10	Влажность воздуха в августе Humidity in August	1,06	Влажность почвы на глубине 40 см в июне Soil moisture at a depth of 40 cm in June	1,23	Температура воздуха в июне Air temperature in June	1,24	Температура почвы на глубине 40 см в августе Soil temperature at a depth of 40 cm in August	1,20

Продолжение табл. 1 / Continuation of the Table 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
11	Температура почвы на глубине 40 см в июле Soil temperature at a depth of 40 cm in July	1,04	Температура почвы на глубине 40 см в июле Soil temperature at a depth of 40 cm in July	1,22	Давление в мае Pressure in May	1,20	Температура воздуха в июне Air temperature in June	1,11
12	Максимальная температура воздуха в июне Maximum air temperature in June	1,01	Максимальная температура воздуха в июне Maximum air temperature in June	1,18	Давление в апреле Pressure in April	1,20	Давление в мае Pressure in May	1,11
13	Влажность воздуха в июле Humidity in July	0,97	Давление февраля Pressure in February	1,17	Давление в марте Pressure in March	1,18	Давление в апреле Pressure in April	1,10
14	Давление в январе Pressure in January	0,97	Давление в январе Pressure in January	1,16	Давление в июне Pressure in June	1,14	Давление в марте Pressure in March	1,07
15	Давление в октябре Pressure in October	0,96	Давление в марте Pressure in March	1,15	Давление в октябре Pressure in October	1,13	Давление в июне Pressure in June	1,07
16	NDVI в июле NDVI in July	0,95	Давление в июне Pressure in June	1,14	NDVI в июле NDVI in July	1,13	NDVI в августе NDVI in August	1,07
17	Давление в марте Pressure in March	0,95	Давление в мае Pressure in May	1,14	Давление в августе Pressure in August	1,13	Влажность почвы на глубине 10 см в мае Soil moisture at a depth of 10 cm in May	1,05
18	Давление в августе Pressure in August	0,94	NDVI в июле NDVI in July	1,13	Давление в феврале Pressure in February	1,07	Давление в феврале Pressure in February	1,05
19	Влажность воздуха в мае Air humidity in May	0,94	Давление в апреле Pressure in April	1,13	Давление в январе Pressure in January	1,05	Давление в октябре Pressure in October	1,04
20	Давление в феврале Pressure in February	0,94	Влажность воздуха в июле Humidity in July	1,12	Давление в сентябре Pressure in September	1,05	Давление в августе Pressure in August	1,03
21	Давление в апреле Pressure in April	0,93	Давление в октябре Pressure in October	1,12	Давление среднегодового Average annual pressure	1,04	Влажность почвы на глубине 40 см в июне Soil moisture at a depth of 40 cm in June	1,02
22	Температура воздуха в июне Air temperature in June	0,93	Давление в августе Pressure in August	1,11	Влажность воздуха в июле Humidity in July	1,03	Влажность воздуха в июле Humidity in July	0,97
23	Давление в июне Pressure in June	0,92	Температура воздуха в июне Air temperature in June	1,11	Влажность воздуха в мае Air humidity in May	1,01	NDVI в июле NDVI in July	0,96
24	Давление в мае Pressure in May	0,91	Давление в сентябре Pressure in September	1,09	NDVI среднегодовой NDVI annual average	1,01	Давление в сентябре Pressure in September	0,96
25	Давление в сентябре Pressure in September	0,89	Давление среднегодового Average annual pressure	1,08	Температура почвы на глубине 40 см в июле Soil temperature at a depth of 40 cm in July	0,98	Давление среднегодового Average annual pressure	0,95

Продолжение табл. 1 / Continuation of the Table 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
26	Давление среднегодовое Average annual pressure	0,88	Влажность воздуха в мае Air humidity in May	1,07	Влажность воздуха в августе Humidity in August	0,98	Давление в январе Pressure in January	0,94
27	Температура почвы на глубине 40 см среднегодовая Average annual soil temperature at a depth of 40 cm	0,86	Температура почвы на глубине 40 см среднегодовая Average annual soil temperature at a depth of 40 cm	1,06	Минимальная температура воздуха в июне Minimum air temperature in June	0,97	Температура почвы на глубине 40 см в июле Soil temperature at a depth of 40 cm in July	0,85
28	Температура почвы на глубине 10 см в августе Soil temperature at a depth of 10 cm in August	0,84	Температура почвы на глубине 10 см в августе Soil temperature at a depth of 10 cm in August	1,04	Влажность почвы на глубине 40 см в июне Soil moisture at a depth of 40 cm in June	0,96	Минимальная температура воздуха в июне Minimum air temperature in June	0,80
29	Влажность почвы на глубине 10 см в июле Soil moisture at a depth of 10 cm in July	0,78	Влажность почвы на глубине 10 см в июле Soil moisture at a depth of 10 cm in July	0,97	Температура почвы на глубине 40 см среднегодовая Average annual soil temperature at a depth of 40 cm	0,86	Давление в июле Pressure in July	0,76
30	Минимальная температура воздуха в июне Minimum air temperature in June	0,78	NDVI в сентябре NDVI in September	0,97	Влажность почвы на глубине 10 см в мае Soil moisture at a depth of 10 cm in May	0,86	Температура почвы на глубине 10 см в августе Soil temperature at a depth of 10 cm in August	0,75
31	Температура почвы на глубине 40 см в сентябре Soil temperature at a depth of 40 cm in September	0,77	Температура почвы на глубине 40 см в сентябре Soil temperature at a depth of 40 cm in September	0,96	Давление в июле Pressure in July	0,84	Влажность почвы на глубине 40 см в мае Soil moisture at a depth of 40 cm in May	0,73
32	Влажность почвы на глубине 10 см в мае Soil moisture at a depth of 10 cm in May	0,75	Давление в июле Pressure in July	0,95	Температура почвы на глубине 10 см в августе Soil temperature at a depth of 10 cm in August	0,84	Количество осадков в мае Rainfall in May	0,73
33	Температура почвы на глубине 10 см среднегодовая Average annual soil temperature at a depth of 10 cm	0,73	Влажность почвы на глубине 10 см в мае Soil moisture at a depth of 10 cm in May	0,92	NDVI в сентябре NDVI in September	0,80	Количество осадков среднегодовое Average annual precipitation	0,72
34	Температура почвы на глубине 10 см в июле Soil temperature at a depth of 10 cm in July	0,73	Минимальная температура воздуха в июне Minimum air temperature in June	0,91	Влажность почвы на глубине 10 см в июле Soil moisture at a depth of 10 cm in July	0,79	Температура почвы на глубине 40 см среднегодовая Average annual soil temperature at a depth of 40 cm	0,72
35	NDVI среднегодовой NDVI annual average	0,72	NDVI среднегодовой NDVI annual average	0,89	Температура воздуха в июле Air temperature in July	0,76	Влажность почвы на глубине 10 см в июле Soil moisture at a depth of 10 cm in July	0,70

Продолжение табл. 1 / Continuation of the Table 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
36	Давление в июле Pressure in July	0,72	Температура почвы на глубине 10 см среднегодовая Average annual soil temperature at a depth of 10 cm	0,88	Максимальная температура воздуха в июле Maximum air temperature in July	0,73	Количество осадков в июне Rainfall in June	0,69
37	Минимальная температура воздуха в августе Minimum air temperature in August	0,71	Температура воздуха в августе Air temperature in August	0,88	Температура воздуха в августе Air temperature in August	0,73	Температура воздуха в августе Air temperature in August	0,67
38	Температура воздуха в августе Air temperature in August	0,70	Температура почвы на глубине 10 см в июле Soil temperature at a depth of 10 cm in July	0,84	Минимальная температура воздуха в августе Minimum air temperature in August	0,71	NDVI среднегодовой NDVI average annual	0,66
39	Минимальная температура воздуха среднегодовая Minimum average annual air temperature	0,70	Минимальная температура воздуха среднегодовая Minimum average annual air temperature	0,83	Температура почвы на глубине 10 см в июле Soil temperature at a depth of 10 cm in July	0,68	Влажность почвы на глубине 10 см в августе Soil moisture at a depth of 10 cm in August	0,63
40	Среднегодовая температура воздуха Average annual air temperature	0,68	Минимальная температура воздуха в августе Minimum air temperature in August	0,81	Температура почвы на глубине 40 см в сентябре Soil temperature at a depth of 40 cm in September	0,68	Температура воздуха среднегодовая Average air temperature	0,61
41	Минимальная температура воздуха в сентябре Minimum air temperature in September	0,66	Минимальная температура воздуха в сентябре Minimum air temperature in September	0,80	Температура воздуха среднегодовая Average air temperature	0,67	NDVI в сентябре NDVI in September	0,60
42	Влажность почвы на глубине 10 см в августе Soil moisture at a depth of 10 cm in August	0,65	Максимальная температура воздуха в июле Maximum air temperature in July	0,76	Количество осадков в июне Rainfall in June	0,65	Температура почвы на глубине 10 см в июле Soil temperature at a depth of 10 cm in July	0,60
43	Минимальная температура воздуха в мае Minimum air temperature in May	0,64	Температура воздуха в июле Air temperature in July	0,74	NDVI в мае NDVI in May	0,63	Температура воздуха в июле Air temperature in July	0,59
44	NDVI в сентябре NDVI in September	0,63	Среднегодовая температура воздуха Average annual air temperature	0,69	Минимальная температура воздуха среднегодовая Minimum average annual air temperature	0,63	Максимальная температура воздуха в июле Maximum air temperature in July	0,57
45	Температура воздуха в июле Air temperature in July	0,62	Количество осадков в июне Rainfall in June	0,69	Количество осадков в мае Rainfall in May	0,60	Влажность почвы на глубине 40 см в августе Soil moisture at a depth of 40 cm in August	0,56

Продолжение табл. 1 / Continuation of the Table 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
46	Температура почвы на глубине 10 см в сентябре Soil temperature at a depth of 10 cm in September	0,59	Максимальная температура воздуха в августе Maximum air temperature in August	0,69	Минимальная температура воздуха в июле Minimum air temperature in July	0,59	NDVI в мае NDVI in May	0,55
47	Максимальная температура воздуха в августе Maximum air temperature in August	0,58	Количество осадков в мае Rainfall in May	0,68	Температура почвы на глубине 10 см среднегодовая температура at a depth of 10 cm Average annual soil temperature at a depth of 10 cm	0,58	Влажность воздуха в сентябре Air humidity in September	0,54
48	Максимальная температура воздуха в июле Maximum air temperature in July	0,57	Влажность почвы на глубине 10 см в августе Soil moisture at a depth of 10 cm in August	0,68	Влажность почвы на глубине 40 см в мае Soil moisture at a depth of 40 cm in May	0,56	Минимальная температура воздуха в августе Minimum air temperature in August	0,53
49	Влажность почвы на глубине 40 см в августе Soil moisture at a depth of 40 cm in August	0,57	Влажность почвы на глубине 40 см в июле Soil moisture at a depth of 40 cm in July	0,68	Максимальная температура воздуха в августе Maximum air temperature in August	0,56	Влажность воздуха в апреле Humidity in April	0,53
50	Максимальная температура воздуха среднегодовая average annual	0,57	Влажность почвы на глубине 40 см в августе Soil moisture at a depth of 40 cm in August	0,67	Влажность почвы на глубине 40 см в июле Soil moisture at a depth of 40 cm in July	0,55	Температура почвы на глубине 40 см в мае Soil temperature at a depth of 40 cm in May	0,53
51	Влажность почвы на глубине 40 см в июле Soil moisture at a depth of 40 cm in July	0,55	Минимальная температура воздуха в мае Minimum air temperature in May	0,66	Количество осадков среднегодовое Average annual precipitation	0,54	Температура воздуха в мае Air temperature in May	0,52
52	Максимальная температура воздуха в мае Maximum air temperature in May	0,54	Минимальная температура воздуха в июле Minimum air temperature in July	0,66	Температура почвы на глубине 40 см в мае Soil temperature at a depth of 40 cm in May	0,54	Температура почвы на глубине 10 см среднегодовая температура at a depth of 10 cm Average annual soil temperature at a depth of 10 cm	0,52
53	Доля площади покрытия снегом в январе Proportion of snow covered area in January	0,54	Влажность почвы на глубине 40 см в мае Soil moisture at a depth of 40 cm in May	0,66	Минимальная температура воздуха в сентябре Minimum air temperature in September	0,53	Температура почвы на глубине 40 см в сентябре Soil temperature at a depth of 40 cm in September	0,51
54	Минимальная температура воздуха в июле Minimum air temperature in July	0,53	Температура почвы на глубине 10 см в сентябре Soil temperature at a depth of 10 cm in September	0,63	Минимальная температура воздуха в мае Minimum air temperature in May	0,52	Максимальная температура воздуха в мае Maximum air temperature in May	0,51
55	Влажность почвы на глубине 40 см в мае Soil moisture at a depth of 40 cm in May	0,52	Максимальная температура воздуха среднегодовая average annual	0,58	Максимальная температура воздуха в мае Maximum air temperature in May	0,51	Минимальная температура воздуха среднегодовая average annual	0,50

Окончание табл. 1 / End of the Table 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
56	Количество осадков в июне Rainfall in June	0,52	Максимальная температура воздуха в мае Maximum air temperature in May	0,58	Максимальная температура воздуха среднегодовая Maximum air temperature average annual	0,51		
57	Количество осадков в мае Rainfall in May	0,51	Температура воздуха в сентябре Air temperature in September	0,56				
58			Количество осадков среднегодовое Average annual precipitation	0,56				
59			NDVI в мае NDVI in May	0,55				
60			Влажность воздуха в сентябре Air humidity in September	0,52				
61			Температура почвы на глубине 10 см в мае Soil temperature at a depth of 10 cm in May	0,52				
62			Температура воздуха в мае Air temperature in May	0,50				

Таблица 2. Результаты проверки прогнозной модели динамики заболеваемости КГП на ретроспективных данных 2018–2020 гг.
Table 2. The results of checking the forecast model of the CCHF morbidity dynamics using retrospective data for 2018–2020

Результаты Results	Год / Year					
	2018		2019		2020	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Верные Correct	16	61,5	12	46,2	7	26,9
Ложноположительные False positive	3	11,5	7	26,9	14	53,8
Ложноотрицательные False negative	1	3,8	2	7,7	1	3,8
Завышенные Overestimated	4	15,4	5	19,2	4	15,4
Заниженные Underestimated	2	7,7	0	–	0	–

- ложноотрицательный — результат прогноза «отрицательный», но фактически выявлены случаи заболевания;
- завышенный — фактический показатель заболеваемости меньше прогнозируемого значения, рассчитанного относительно порогового уровня;
- заниженный — фактический показатель заболеваемости превышает рассчитанный относительно порогового уровня результат прогноза.

В 2020 г. был подготовлен эпидемиологический прогноз на 2021 г. (табл. 3).

Прежде чем перейти к обсуждению эффективности прогноза, отметим следующие нюансы. КГЛ часто протекает без проявлений геморрагического синдрома, с симптомами, похожими на ОРВИ [8, 9, 19], и определённая часть заболевших получает другие диагнозы либо вообще не регистрируется [8, 9, 19]. Поэтому официальное количество заболевших зависит не только от объективных факторов окружающей среды, но и от субъективных: тяжесть заболевания, квалификация медицинского и лабораторного персонала в отдельных лечебных учреждениях [19]. Эти субъективные факторы в прогнозе не учитываются. Соответственно, наиболее эффективно прогнозируется наличие или отсутствие заболеваемости в принципе. Более точные значения заболеваемости более подвержены влиянию субъективных факторов и хуже поддаются прогнозированию.

Данные табл. 3 наглядно подтверждают вышесказанное. Из 26 административных районов Ставропольского края ошибочный прогноз дан только для двух: Грачевского и Шпаковского, т.е. ошибка по порогу «будет или не будет хотя бы 1 больной КГЛ в районе» составила 7,7%. В этих районах прогнозировалось отсутствие заболеваемости, хотя реально больные регистрировались.

Завышенное количество больных прогнозировалось для 11 районов. Это вряд ли может считаться серьёзной ошибкой прогноза, т.к. нельзя исключить недостаточную диагностику (постановку неверных диагнозов) или возможную регистрацию случая заражения на территории другого района (по месту проживания больного).

Заключение

Результаты использования прогнозной модели в 2021 г. показали её перспективность. Отметим, что, согласно проведенному авторами изучению литературы, нигде в мире лучших результатов в прогнозировании заболеваемости КГЛ не достигнуто [24].

В то же время в модели используются в качестве предикторов в основном только показатели погоды. Хотя использованные сведения полностью согласуются с данными литературы об опосредован-

Таблица 3. Результаты апробации прогнозной модели динамики заболеваемости КГЛ на 2021 г.

Table 3. The results of approbation of the forecast model of the CCHF morbidity dynamics for 2021

Административный район Administrative region	Результат прогноза Forecast result	Фактическая заболеваемость (на 100 тыс. населения) Factual morbidity (per 100,000 population)
Александровский Alexandrovsky	≤ 0,000009	0
Андроповский Andropovsky	≤ 0,000009	0
Апанасенковский Apanasenkovsky	> 4,7	10,1
Арзгирский Arzgirsky	> 4,7	8,3
Благодарненский Blagodarnensky	> 4,7	5,2
Буденновский Budenkovsky	> 4,7	0
Георгиевский Georgievsky	> 0,9	0
Грачевский Grachevsky	≤ 0,000009	2,7
Изобильненский Izobilnensky	> 4,7	0
Ипатовский Ipatovsky	> 4,7	5,4
Кировский Kirovsky	≤ 0,000009	0
Кочубеевский Kochubeevsky	≤ 0,000009	0
Красногвардейский Krasnogvardeisky	> 4,7	5,4
Курский Kursky	> 4,7	0
Левокумский Levokumsky	> 4,7	0
Минераловодский Mineralovodsky	≤ 0,000009	0
Нефтекумский Neftekumsky	> 4,7	1,6
Новоалександровский Novoaleksandrovsky	> 4,7	0
Новоселицкий Novoselytsky	> 4,7	0
Петровский Petrovsky	> 4,7	1,4
Предгорный Predgornyy	≤ 0,000009	0
Советский Soviet	> 4,7	0
Степновский Stepnovsky	> 4,7	0
Труновский Trunovsky	> 4,7	3,4
Туркменский Turkmensky	> 4,7	0
Шпаковский Shpakovsky	≤ 0,000009	1,3

ном комплексном влиянии климатических факторов на эпидемиологическую ситуацию по КГЛ, модель необходимо дополнить биотическими предикторами [24, 25, 30].

Внедрение прогноза в практику позволит дополнительно насторожить медицинских работников на угрожаемых территориях и будет способствовать улучшению выявляемости больных КГЛ и проведению неспецифических профилактических мероприятий.

Для развития этого направления планируется апробация прогнозной модели на примере других субъектов, эндемичных по КГЛ (Ростовская область и Республика Калмыкия).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Shahhosseini N., Wong G., Babuadze G., Camp J.V., Ergonul O., Kobinger G.P., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Asia, Africa and Europe. *Microorganisms*. 2021; 9(9): 1907. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091907>
2. Obaidat M.M., Graziano J.C., Morales-Betoulle M., Brown S.M., Chiang C.F., Klena J.D. Rift Valley fever and Crimean-Congo hemorrhagic fever viruses in ruminants, Jordan. *Emerg. Infect. Dis*. 2021; 27(2): 653–55. <https://doi.org/10.3201/eid2702.203713>
3. Temur A.I., Kuhn J.H., Pecor D.B., Apanaskevich D.A., Keshtkar-Jahromi M. Epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Africa-underestimated for decades. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2021; 104(6): 1978–90. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1413>
4. Dieng I., Barry M.A., Diagne M.M., Diop B., Ndiaye M., Faye M., et al. Detection of Crimean Congo haemorrhagic fever virus in North-eastern Senegal, Bokidiawé 2019. *Emerg. Microbes Infect*. 2020; 9(1): 2485–87. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1847605>
5. Schulz A., Barry Y., Stoek F., Pickin M.J., Ba A., Chitimia-Dobler L., et al. Detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in blood-fed Hyalomma ticks collected from Mauritanian livestock. *Parasit. Vectors*. 2021; 14(1): 342. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04819-x>
6. Balinandi S., von Brömssen S., Tumusiime A., Kyondo J., Kwon H., Monteil V.M., et al. Serological and molecular study of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in cattle from selected districts in Uganda. *J. Virol. Methods*. 2021; 290: 114075. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114075>
7. Negro A., Sánchez-Ledesma M., Lorente F., Pérez-Olmeda M., Belhassen-García M., González-Calle D., et al. Retrospective identification of early autochthonous case of Crimean-Congo hemorrhagic fever, Spain, 2013. *Emerg. Infect. Dis*. 2021; 27(6): 1754–6. <https://doi.org/10.3201/eid2706.204643>
8. Куличенко А.Н., Малецкая О.В., Прислегина Д.А., Василенко Н.Ф., Семенко О.В., Газиева А.Ю. и др. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в 2019 г. Аналитический обзор. Ставрополь; 2020. Available at: <https://www.snipchi.ru/updoc/2020/An-Obzor%20po%20prirodno-oschagovim%202020.pdf>
9. Малецкая О.В., Таран Т.В., Прислегина Д.А., Дубянский В.М., Вольныкина А.С., Семенко О.В. и др. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Крымская геморрагическая лихорадка. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2020; (4): 75–80. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-75-80>
10. Онищенко Г.Г., Ефременко В.И., Бейер А.П. *Крымская геморрагическая лихорадка*. М.; 2005.
11. Платонов А.Е., Авксентьев Н.А., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Платонова О.В., Титков А.В. и др. Социально-экономическое бремя пяти природно-очаговых инфекций в Российской Федерации. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015; 8(1): 47–56. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2015.8.1.047-056>
12. Смирнова С.Е. *Крымская-Конго геморрагическая лихорадка (этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика)*. М.: АТиСО; 2007.
13. Estrada-Peña A., Zatansever Z., Gargili A., Aktas M., Uzun R., Ergonul O., et al. Modeling the spatial distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreaks in Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2007; 7(4): 667–78. <https://doi.org/10.1089/vbz.2007.0134>
14. Харченко Т.В. *Современные эпидемиологические особенности Крымской геморрагической лихорадки в Российской Федерации*: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ставрополь; 2011
15. Ansari H., Shahbaz B., Izadi S., Zeinali M., Tabatabaee S.M., Mahmoodi M., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relationship with climate factors in southeast Iran: a 13-year experience. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2014; 8(6): 749–57. <https://doi.org/10.3855/jidc.4020>
16. Mostafavi E., Chinikar S., Bokaei S., Haghdoost A. Temporal modeling of Crimean-Congo hemorrhagic fever in eastern Iran. *Int. J. Infect. Dis*. 2013; 17(7): 524–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.01.010>
17. Vescio F.M., Busani L., Mughini-Gras L., Khoury C., Avellis L., Taseva E., et al. Environmental correlates of Crimean-Congo haemorrhagic fever incidence in Bulgaria. *BMC Public Health*. 2012; 12: 1116. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-1116>
18. Дубянский В.М., Прислегина Д.А., Куличенко А.Н. Риск-ориентированная модель прогнозирования эпидемиологической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке (на примере Ставропольского края). *Анализ риска здоровью*. 2018; (1): 13–21. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.1.02>
19. Прислегина Д.А., Дубянский В.М., Малецкая О.В., Куличенко А.Н., Василенко Н.Ф., Манин Е.А. и др. Крымская геморрагическая лихорадка в Ставропольском крае: современные клинико-эпидемиологические аспекты и новый подход к прогнозированию заболеваемости. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018; 7(3): 49–56. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-13007>
20. Прислегина Д.А., Дубянский В.М., Куличенко А.Н. Особо опасные арбовирусные лихорадки на юге России: совершенствование мониторинга с применением современных информационных технологий. *Медицина труда и экология человека*. 2019; (4): 50–8. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10047>
21. Тохов Ю.М., Дегтярев Д.Ю., Дубянский В.М. *Иксодовые клещи (морфология, медицинское значение, регуляция численности)*. Ставрополь; 2015.
22. Трухачев В.И., Тохов Ю.М., Луцук С.Н., Дылев А.А., Толконников В.П., Дьяченко Ю.В. Распространение и экологическая характеристика иксодовых клещей рода Hyalomma в экосистемах Ставропольского края. *Юг России: экология, развитие*. 2016; 11(2): 59–69. <https://doi.org/10.18470/1992-1098-2016-2-59-69>
23. Тохов Ю.М., Чумакова И.В., Луцук С.Н., Дьяченко Ю.В., Котенев Е.С., Зайцев А.А. Иксодовые клещи – резервуар возбудителей инфекционных и инвазионных болезней на территории Ставропольского края. *Вестник ветеринарии*. 2013; (2): 19–21.
24. Прислегина Д.А., Дубянский В.М., Платонов А.Е., Малецкая О.В. Влияние природно-климатических факторов на эпидемиологическую ситуацию по природно-очаговым

- инфекциям. *Инфекция и иммунитет*. 2021; 11(5): 820–36. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-EOT-1631>
25. Куличенко А.Н., Прислегина Д.А. Крымская геморрагическая лихорадка: климатические предпосылки изменений активности природного очага на юге Российской Федерации. *Инфекция и иммунитет*. 2019; 9(1): 162–72. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-1-162-172>
 26. Гублер Е.В. *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов*. Ленинград: Медицина; 1978.
 27. Гублер Е.В., Генкин А.А. *Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях*. Ленинград: Медицина; 1973.
 28. Дубянский М.А., Кенжебаев А., Степанов В.М., Асенов Г.А., Дубянская Л.Д. *Прогнозирование эпизоотической активности чумы в Приаралье и Кызылкумах*. Нукус: Каракалпакстан; 1992.
 29. Yigit G.K. An example of tick-Crimean Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Eflani district, Karabuk, Turkey. *Sci. Res. Essays*. 2011; 6(11): 2395–402. <https://doi.org/10.5897/SRE11.574>
 30. Черкасский Б.Л. *Риск в эпидемиологии*. М.: Практическая медицина; 2007.
- #### REFERENCES
1. Shahhosseini N., Wong G., Babuadze G., Camp J.V., Ergonul O., Kobinger G.P., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Asia, Africa and Europe. *Microorganisms*. 2021; 9(9): 1907. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9091907>
 2. Obaidat M.M., Graziano J.C., Morales-Betoulle M., Brown S.M., Chiang C.F., Klena J.D. Rift Valley fever and Crimean-Congo hemorrhagic fever viruses in ruminants, Jordan. *Emerg. Infect. Dis*. 2021; 27(2): 653–55. <https://doi.org/10.3201/eid2702.203713>
 3. Temur A.I., Kuhn J.H., Pecor D.B., Apanaskevich D.A., Keshkar-Jahromi M. Epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Africa-underestimated for decades. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2021; 104(6): 1978–90. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1413>
 4. Dieng I., Barry M.A., Diagne M.M., Diop B., Ndiaye M., Faye M., et al. Detection of Crimean Congo haemorrhagic fever virus in North-eastern Senegal, Bokidiawé 2019. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9(1): 2485–87. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1847605>
 5. Schulz A., Barry Y., Stoek F., Pickin M.J., Ba A., Chitimia-Dobler L., et al. Detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in blood-fed Hyalomma ticks collected from Mauritanian livestock. *Parasit. Vectors*. 2021; 14(1): 342. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04819-x>
 6. Balinandi S., von Brömssen C., Tumusiime A., Kyondo J., Kwon H., Monteil V.M., et al. Serological and molecular study of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in cattle from selected districts in Uganda. *J. Virol. Methods*. 2021; 290: 114075. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114075>
 7. Negredo A., Sánchez-Ledesma M., Llorente F., Pérez-Olmeda M., Belhassen-García M., González-Calle D., et al. Retrospective identification of early autochthonous case of Crimean-Congo hemorrhagic fever, Spain, 2013. *Emerg. Infect. Dis*. 2021; 27(6): 1754–6. <https://doi.org/10.3201/eid2706.204643>
 8. Kulichenko A.N., Maletskaya O.V., Prisleгина D.A., Vasilenko N.F., Semenko O.V., Gazieva A.Yu., et al. *Epidemiological Situation on Natural Focal Infectious Diseases in the Southern and North Caucasian federal districts in 2019. Analytical Review [Epidemiologicheskaya obstanovka po prirodno-ochagovym infektsionnym boleznyam v Yuzhnom i Severo-Kavkazskom federal'nykh okrugakh v 2019 g.]*. Stavropol'; 2020. Available at: <https://www.snipchi.ru/updoc/2020/An-Obzor%20po%20prirodno-oschagovim%202020.pdf> (in Russian)
 9. Maletskaya O.V., Taran T.V., Prisleгина D.A., Dubyanskiy V.M., Volynkina A.S., Semenko O.V., et al. Natural-focal viral fevers in the South of the European part of Russia. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2020; (4): 75–80. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-75-80> (in Russian)
 10. Onishchenko G.G., Efremenko V.I., Beyer A.P. *Crimean-Congo hemorrhagic fever [Krymskaya gemorragicheskaya likhoradka]*. Moscow; 2005. (in Russian)
 11. Platonov A.E., Avksent'ev N.A., Avksent'eva M.V., Derkach E.V., Platonova O.V., Titkov A.V., et al. Social and economic burden of five natural focal infections in the Russian Federation. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2015; 8(1): 47–56. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2015.8.1.047-056> (in Russian)
 12. Smirnova S.E. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (Etiology, Epidemiology, Laboratory Diagnostics) [Krymskaya-Kongo gemorragicheskaya likhoradka (etiologiya, epidemiologiya, laboratornaya diagnostika)]*. Moscow: ATiSO; 2007. (in Russian)
 13. Estrada-Peña A., Zatansever Z., Gargili A., Aktas M., Uzun R., Ergonul O., et al. Modeling the spatial distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreaks in Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2007; 7(4): 667–78. <https://doi.org/10.1089/vbz.2007.0134>
 14. Kharchenko T.V. *Modern epidemiological features of the Crimean-Congo hemorrhagic fever in the Russian Federation: Diss. Stavropol'*; 2011 (in Russian)
 15. Ansari H., Shahbaz B., Izadi S., Zeinali M., Tabatabaee S.M., Mahmoodi M., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever and its relationship with climate factors in southeast Iran: a 13-year experience. *J. Infect. Dev. Ctries*. 2014; 8(6): 749–57. <https://doi.org/10.3855/jidc.4020>
 16. Mostafavi E., Chinikar S., Bokaei S., Haghdooost A. Temporal modeling of Crimean-Congo hemorrhagic fever in eastern Iran. *Int. J. Infect. Dis*. 2013; 17(7): 524–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.01.010>
 17. Vescio F.M., Busani L., Mughini-Gras L., Khoury C., Avellis L., Taseva E., et al. Environmental correlates of Crimean-Congo haemorrhagic fever incidence in Bulgaria. *BMC Public Health*. 2012; 12: 1116. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-1116>
 18. Dubyanskiy V.M., Prisleгина D.A., Kulichenko A.N. Risk-oriented model for predicting epidemiological situation with Crimean-Congo hemorrhagic fever (on the example of Stavropol region). *Analiz riska zdorov'yu*. 2018; (1): 13–21. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.1.02> (in Russian)
 19. Prisleгина D.A., Dubyanskiy V.M., Maletskaya O.V., Kulichenko A.N., Vasilenko N.F., Manin E.A., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in the Stavropol Region: contemporary clinical and epidemiological aspects and new approach to forecasting of morbidity. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. 2018; 7(3): 49–56. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-13007> (in Russian)
 20. Prisleгина D.A., Dubyanskiy V.M., Kulichenko A.N. Particular dangerous arbovirus fevers in the south of Russia: improvement of monitoring with modern information technology application. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2019; (4): 50–8. <https://doi.org/10.24411/2411-3794-2019-10047> (in Russian)
 21. Tokhov Yu.M., Degtyarev D.Yu., Dubyanskiy V.M. *Ixodid Ticks (Morphology, Medical Significance, Population Regulation) [Iksodovye kleshchi (morfologiya, meditsinskoe znachenie, regulyatsiya chislennosti)]*. Stavropol'; 2015. (in Russian)
 22. Trukhachev V.I., Tokhov Yu.M., Lutsuk S.N., Dylev A.A., Tolokonnikov V.P., D'yachenko Yu.V. Distribution and ecological characteristics of Hyalomma ixodid ticks in the ecosystems of the Stavropol Region. *Yug Rossii: ekologiya, razvitie*. 2016; 11(2): 59–69. <https://doi.org/10.18470/1992-1098-2016-2-59-69> (in Russian)
 23. Tokhov Yu.M., Chumakova I.V., Lutsuk S.N., D'yachenko Yu.V., Kotenev E.S., Zaytsev A.A. Ticks as the reservoir of

- contagious diseases in the Stavropol territory. *Vestnik veterinarii*. 2013; (2): 19–21. (in Russian)
24. Prisleгина D.A., Dubyanskiy V.M., Platonov A.E., Maletskaya O.V. Effect of the natural and climatic factors on epidemiological situation related to natural focal infections. *Infektsiya i immunitet*. 2021; 11(5): 820–36. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-EOT-1631> (in Russian)
25. Kulichenko A.N., Prisleгина D.A. Climatic prerequisites for changing activity in the natural Crimean-Congo hemorrhagic fever focus in the South of the Russian Federation. *Infektsiya i immunitet*. 2019; 9(1): 162–72. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-1-162-172> (in Russian)
26. Gubler E.V. *Computational Methods for Analysis and Identification of Pathological Processes [Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov]*. Leningrad: Meditsina; 1978. (in Russian)
27. Gubler E.V., Genkin A.A. *Application of Statistical Non-Parametric Criteria in Medico-Biological Investigations [Primeneniye neparametricheskikh kriteriyev statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh]*. Leningrad: Meditsina; 1973. (in Russian)
28. Dubyanskiy M.A., Kenzhebaev A., Stepanov V.M., Azenov G.A., Dubyanskaya L.D. *Prognostication of Plague Epizootic Activity in Sub-Aral and Kyzylkum Areas [Prognozirovanie epizooticheskoy aktivnosti chумы v Priaral'e i Kyzylkumakh]*. Nukus: Karakalpakstan; 1992. (in Russian)
29. Yigit G.K. An example of tick-Crimean Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Eflani district, Karabuk, Turkey. *Sci. Res. Essays*. 2011; 6(11): 2395–402. <https://doi.org/10.5897/SRE11.574>
30. Cherkasskiy B.L. *Risk in Epidemiology [Risk v epidemiologii]*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2007. (in Russian)

Информация об авторах

Дубянский Владимир Маркович — д.б.н., зав. отделом эпизоотического мониторинга и прогнозирования Ставропольского противочумного института, Ставрополь, Россия; член временного научного коллектива по выполнению гранта РФФИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3817-2513>

Прислегина Дарья Александровна[✉] — к.м.н., с.н.с. лаб. эпидемиологии Ставропольского противочумного института, Ставрополь, Россия; член временного научного коллектива по выполнению гранта РФФИ Эпидемиологии, Москва, Россия, daria775@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9522-129X>

Платонов Александр Евгеньевич — д.б.н., проф., г.н.с. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7450-0081>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 28.03.2022;
принята к публикации 20.06.2022;
опубликована 30.06.2022

Information about the authors

Vladimir M. Dubyanskiy — D. Sci. (Biol.), Head, Department of epidemiological monitoring and prognostication, Stavropol Plague Control Research Institute, Stavropol, Russia; member of the temporary research team for the implementation of the grant of the Russian Science Foundation, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3817-2513>

Daria A. Prisleгина[✉] — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of epidemiology, Stavropol Plague Control Research Institute, Stavropol, Russia; member of the temporary research team for the implementation of the grant of the Russian Science Foundation, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, daria775@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9522-129X>

Alexander E. Platonov — D. Sci (Biol.), Prof., chief researcher, Laboratory of zoonoses, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7450-0081>

Author contribution. All authors 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.

The article was submitted 28.0.2022;
accepted for publication 20.06.2022;
published 30.06.2022

Научная статья

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-205>

Исследование антибактериального действия гексабромоплатината винилтрифенилфосфония

Шлепотина Н.М.^{1✉}, Колесников О.Л.¹, Шишкова Ю.С.¹, Колбина Е.В.¹, Пешикова М.В.¹, Каменева А.С.¹, Логинова Ю.В.¹, Зыкова А.Р.², Шарутина О.К.², Шарутин В.В.²

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

²Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет), Челябинск, Россия

Аннотация

Введение. Одним из биологических эффектов комплексов платины является антибактериальное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Так, известно, что некоторые соединения платины способны ингибировать синтез ДНК, РНК и белка в бактериальных клетках кишечной палочки.

Цель — изучить антибактериальное действие гексабромоплатината винилтрифенилфосфония (ГВ) в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка с установлением минимальной подавляющей концентрации.

Материалы и методы. Антибактериальный эффект ГВ был изучен путём количественного учёта выросших колоний *Escherichia coli* штамм ATCC 25922 и *Staphylococcus aureus* штамм ATCC 6538 на плотной питательной среде в опыте (взвесь микроорганизмов, раствор исследуемого вещества) и контроле (взвесь микроорганизмов). Достоверность полученных результатов была оценена с помощью двустороннего точного критерия Фишера.

Результаты. Минимальная подавляющая концентрация раствора ГВ в отношении *E. coli* штамм ATCC 25922 составила 14,0625 мкг/мл, в отношении *S. aureus* штамм ATCC 6538 — 225 мкг/мл.

Заключение. ГВ проявляет антибактериальный эффект в большей степени по отношению к *E. coli*, чем к *S. aureus* — установленная для кишечной палочки минимальная подавляющая концентрация ГВ (14,0625 мкг/мл, 11,17 мкМ) оказалась сопоставимой с эффективными концентрациями противоопухолевых препаратов платины, поэтому проведение дальнейших исследований, в том числе *in vivo*, с участием данной бактерии является перспективным.

Ключевые слова: гексабромоплатинат винилтрифенилфосфония, антибактериальное действие, кишечная палочка, золотистый стафилококк

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: Шлепотина Н.М., Колесников О.Л., Шишкова Ю.С., Колбина Е.В., Пешикова М.В., Каменева А.С., Логинова Ю.В., Зыкова А.Р., Шарутина О.К., Шарутин В.В. Исследование антибактериального действия гексабромоплатината винилтрифенилфосфония. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(3):336–342.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-205>

Original article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-205>

Assessment of antibacterial activity of vinyltriphenylphosphonium hexabromoplatinate

Nina M. Shlepotina^{1✉}, Oleg L. Kolesnikov¹, Yulia S. Shishkova¹, Ekaterina V. Kolbina¹, Margarita V. Peshikova¹, Anastasiya S. Kameneva¹, Yulia V. Loginova¹, Alena R. Zykova², Olga K. Sharutina², Vladimir V. Sharutin²

¹South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia

Abstract

Introduction. One of the biological effects of platinum compounds is antibacterial action against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Thus, some platinum compounds may inhibit the synthesis of DNA, RNA and proteins in *Escherichia coli* cells.

Aim — to study the antibacterial effect of vinyltriphenylphosphonium hexabromoplatinate (VH) against *E. coli* and *Staphylococcus aureus* bacteria.

Materials and methods. The antibacterial effect of VH was studied by the quantitation of the grown colonies of *E. coli* strain ATCC 25922 and *S. aureus* strain ATCC 6538 on a nutrient medium in test (suspension of microorganisms, solution of the test substance) and control (suspension of microorganisms). The significance of differences between the outcomes in test and control groups was estimated by two-sided Fisher's exact test.

Results. The minimum inhibitory concentration of VH solution for *E. coli* strain ATCC 25922 was 14,0625 µg/ml, for *S. aureus* strain ATCC 6538 — 225 µg/ml.

Conclusion. VH exhibits a more pronounced antibacterial effect against *E. coli* compared to *S. aureus* — the minimum inhibitory concentration of VH observed for *E. coli* (14,0625 µg/ml, 11,17 µM) is comparable to the effective concentrations of platinum antitumor compounds — therefore, further studies with this bacterium, including *in vivo* studies, are promising.

Keywords: vinyltriphenylphosphonium hexabromoplatinate, antibacterial effect, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*

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: Shlepotina N.M., Kolesnikov O.L., Shishkova Yu.S., Kolbina E.V., Peshikova M.V., Kameneva A.S., Loginova Yu.V., Zykova A.R., Sharutina O.K., Sharutin V.V. Assessment of antibacterial activity of vinyltriphenylphosphonium hexabromoplatinate. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(3):336–342.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-205>

Введение

Бактерии в процессе своего существования и взаимодействия с условиями окружающей среды смогли приобрести устойчивость к многим антибактериальным средствам. При этом наряду с устойчивостью к антибиотикам [1] описана также резистентность к дезинфектантам [2] и антисептикам [3] — даже несмотря на то, что действие дезинфектантов и антисептиков описывается как неизбирательное, зависит от структуры химического соединения и обычно имеет несколько точек приложения. К подобным механизмам можно отнести повреждение клеточной стенки и цитоплазмы прокариотической клетки; нарушение синтеза белка; взаимодействие с жизненно важными для клетки ферментами; разрушение рибосом и так далее [4]. Поскольку соединения с антибактериальными свойствами применяются в медицинской практике почти повсеместно, проблема устойчивости штаммов бактерий приобретает широкие масштабы. В частности, это касается хирургических специальностей (кардиохирургия, онкология, травматология и ортопедия, гинекология и так далее), где необходимо предотвратить развитие инфекций в области хирургического вмешательства, а также лечить уже развившийся гнойно-воспалительный процесс [5–9]. Таким образом, врачу важно знать не только анатомические особенности конкретной области, но и особенности микробиоценоза этой области,

спектр чувствительности населяющих ее микроорганизмов, а также владеть необходимым арсеналом эффективных антибактериальных средств для возможности реализации комплексного подхода к терапии [10–13]. Именно для этого следует постоянно пополнять реестр уже имеющихся антибактериальных препаратов новыми, которые можно было бы применить в случае имеющейся резистентности причинной флоры.

Одними из таких перспективных соединений являются комплексы платины. Среди биологических эффектов соединений платины хорошо известно противоопухолевое действие. Тем не менее, внимание исследователей уже достаточно давно сосредоточено и на изучении антибактериальной активности комплексов платины, в частности, в отношении кишечной палочки [14, 15]. Также было изучено влияние соединений платины на другие микроорганизмы. Например, в работе К. Жоусе и соавт. показано, что цисплатин обладает широким спектром действия в отношении ряда грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибковой флоры [16]. Еще в исследовании В. Rosenberg и соавт. было обнаружено, что воздействие платины более эффективно подавляет процессы деления грамотрицательных палочек (*Escherichia coli*), чем грамположительных палочек и кокков [17]. М.У. Vaidya и соавт. определили наличие антибактериальных свойств у ионов металлов, в том чис-

ле у платины, в отношении *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*. Антибактериальное действие платины было выявлено как в отношении планктонных бактерий, так и в отношении бактерий, формирующих биопленки [18]. В другой работе было обнаружено наличие антибактериальной активности у триазиновых комплексов платины (IV) в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка [19].

Стоит отметить, что большинство описанных исследований по теме изучения биологической активности комплексов платины представлены на примерах молекулярных соединений. Подобные исследования для ионных комплексов платины описаны в меньшей степени, хотя эти вещества также являются перспективными в отношении обнаружения биологической активности. Так, гексахлороплатинаты (IV) бипиридиния и бензимидазолия продемонстрировали противоопухолевое действие *in vitro* на двух клеточных линиях [20]. Гексабромоплатинаты являются малоизученными соединениями, и сведения об их биологической активности в литературе отсутствуют.

Таким образом, представляется актуальным изучить антибактериальное действие нового ионного соединения платины — гексабромоплатината винилтрифенилфосфония (ГВ), начав исследования на *E. coli* и *Staphylococcus aureus*.

Цель исследования: изучить антибактериальное действие ГВ в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка с установлением минимальной подавляющей концентрации (МПК).

Материалы и методы

ГВ получили взаимодействием гексабромоплатината калия с бромидом винилтрифенилфосфония в ацетонитриле. Синтез и особенности строения представлены в работе А.Р. Зыковой и соавт. [21]. Тест-микроорганизмы *E. coli* штамм АТСС 25922 и *S. aureus* штамм АТСС 6538, используемые в данном исследовании, получили из государственной коллекции патогенных микроорганизмов Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Для определения антимикробного действия использовали взвесь суточной культуры тест-штамма *E. coli* в 0,9% растворе хлорида натрия с содержанием КОЕ $0,93 \times 10^5$ в 1 мл. Аналогичная взвесь, приготовленная из тест-штамма *S. aureus*, имела такие же показатели оптической плотности при измерении на денситометре, как и взвесь из тест-штамма кишечной палочки. Также непосредственно перед исследованием приготовили раствор ГВ в 0,9% растворе NaCl в концентрации 500 мкг/мл, из которого были приготовлены последующие двукратные разведения: 250; 125; 62,5; 31,25; 15,625; 7,8125 мкг/мл. Для исключения контаминации раствора изучаемого вещества провели его стерилизацию через

фильтрационную насадку с диаметром пор 0,2 мкм. В опытные пробирки вносили по 0,2 мл взвеси микроорганизмов и по 1,8 мл раствора ГВ в вышеуказанных концентрациях. Таким образом, рабочая концентрация ГВ в опытных пробирках составила 450; 225; 112,5; 56,25; 28,125; 14,0625 и 7,03125 мкг/мл соответственно. В контрольные пробирки внесли по 0,2 мл взвеси бактерий и по 1,8 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Следовательно, содержание микроорганизмов (КОЕ/мл) в каждой из пробирок снизилось на два порядка, до 10^3 . Затем пробирки поместили в термостат (37°C). Спустя 60 мин инкубации произвели высеиваемый опытных и контрольных пробирок в объеме 0,05 мл на чашки Петри с мясо-пептонным агаром (Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, серия О1-К-194). Распределение материала по поверхности среды осуществляли с помощью шпателя Дригальского. Высевы из каждой пробирки проводили пятикратно. Через 24 ч инкубирования выполнили подсчет выросших колоний.

Для учёта результатов по каждому из штаммов бактерий сформировали по 8 групп: контрольная группа — чашки Петри с материалом из контрольной пробирки (группа 1), а также 7 опытных групп — чашки с материалом из опытных пробирок с раствором ГВ в концентрации 450 мкг/мл (группа 2), 225 мкг/мл (группа 3), 112,5 мкг/мл (группа 4), 56,25 мкг/мл (группа 5), 28,125 мкг/мл (группа 6); 14,0625 мкг/мл (группа 7) и 7,03125 мкг/мл (группа 8). По количеству колоний на чашках Петри вычислили содержание КОЕ/мл ($n \times 20$) в контрольных и опытных пробирках для *E. coli* и *S. aureus*. Для каждой группы определили медиану (Me). Достоверность различий между группами оценили с использованием двустороннего точного критерия Фишера, который был рассчитан с помощью программы, разработанной Dr. Naseeb A. Khan¹. Также вычислили индекс бактерицидности (ИБ) по следующей формуле:

$$\text{ИБ} = \frac{\text{контроль} - \text{опыт}}{\text{контроль}} \times 100\%.$$

Результаты

Рост колоний эталонного штамма *E. coli* отсутствовал на чашках в опытных группах 2–7 и присутствовал на чашках в группе 1 с контролем роста тест-культуры и на чашках опытной группы 8 (табл. 1). В отношении бактерий *E. coli* значимость различий исходов оказалась статистически достоверной при использовании раствора ГВ в концентрациях 450; 225; 112,5; 56,25; 28,125; 14,0625 и 7,03125 мкг/мл ($p = 0,004$, вероятность безошибоч-

¹ Биометрика.

URL: http://www.biometrica.tomsk.ru/programm_stat.htm

Таблица 1. Влияние ГВ на рост *E. coli* (КОЕ × 10³/мл в контрольной и опытных пробирках, вычисленное по количеству колоний на плотной питательной среде)

Table 1. Effect of VH on the growth of *E. coli* (CFU × 10³/ml in control and test tubes, calculated from the number of colonies on nutrient medium)

Высев Seeding	Группа (концентрация раствора ГВ, мкг/мл) / Group (VH concentration, µg/ml)							
	1 (контроль) 1 (control)	2 (450)	3 (225)	4 (112,5)	5 (56,25)	6 (28,125)	7 (14,0625)	8 (7,03125)
1	0,62	0	0	0	0	0	0	0,02
2	1,14	0	0	0	0	0	0	0,02
3	1,32	0	0	0	0	0	0	0,06
4	1,22	0	0	0	0	0	0	0,04
5	0,88	0	0	0	0	0	0	0,02
Me	1,14	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0,02*
ИБ, % Bactericidal index, %	–	100	100	100	100	100	100	98,2

Примечание. **p* = 0,004 по сравнению с контролем.
Note. **p* = 0.004 compared to control.

ного суждения 99,6%). ИБ для изучаемого вещества в этих концентрациях при времени экспозиции 60 мин варьировал в пределах 98,2–100% (табл. 1). МПК в отношении эталонного штамма *E. coli* составила 14,0625 мкг/мл.

Рост колоний тест-штамма *S. aureus* отсутствовал на чашках в опытных группах 2 и 3, в остальных группах рост колоний наблюдался (табл. 2). Для эталонного штамма *S. aureus* статистически достоверная значимость различий результатов наблюдалась при использовании раствора изучаемого вещества в концентрациях 450; 225; 112,5; 56,25; 28,125; 14,0625 (*p* = 0,004, вероятность безошибочного суждения 99,6%) и 7,03125 мкг/мл (*p* = 0,02, вероятность безошибочного суждения 98%), где ИБ находился в диапазоне 38,5–100% (табл. 2). МПК для *S. aureus* штамм АТСС 6538 составила 225 мкг/мл.

Обсуждение

Известно, что соединения платины проявляют антибактериальное действие. Ранее антибактериальная активность в отношении бактерий *E. coli* была выявлена у других соединений платины — гексахлороплатинатных комплексов тетраорганиламония [22, 23]. Еще Н.Н. Kohl и соавт. показали, что некоторые соединения платины могут подавлять процессы синтеза ДНК, РНК и белка в бактериальных клетках *E. coli* [24].

В настоящем исследовании антибактериальный эффект в виде отсутствия роста колоний при взаимодействии между бактериями кишечной палочки и изучаемым веществом в большинстве концентраций, который развивался в течение относительно короткого времени (60 мин), позволяет предположить, что ГВ в соответствующих концентрациях может влиять

Таблица 2. Влияние ГВ на рост *S. aureus* (КОЕ × 10³/мл в контрольной и опытных пробирках, вычисленное по количеству колоний на плотной питательной среде)

Table 2. Effect of VH on the growth of *S. aureus* (CFU × 10³/ml in control and test tubes, calculated from the number of colonies on nutrient medium)

Высев Seeding	Группа (концентрация раствора ГВ, мкг/мл) / Group (VH concentration, µg/ml)							
	1 (контроль) 1 (control)	2 (450)	3 (225)	4 (112,5)	5 (56,25)	6 (28,125)	7 (14,0625)	8 (7,03125)
1	3,10	0,0	0,0	0,0	0,12	1,24	1,88	2,58
2	4,26	0,0	0,0	0,0	0,10	1,02	1,90	2,54
3	4,54	0,0	0,0	0,0	0,02	1,36	1,54	3,50
4	4,96	0,0	0,0	0,0	0,10	1,04	1,66	2,62
5	3,58	0,0	0,0	0,02	0,02	1,74	1,56	3,08
Me	4,26	0*	0*	0*	0,10*	1,24*	1,66*	2,62**
ИБ, % Bactericidal index, %	–	100	100	100	97,7	70,9	61,0	38,5

Примечание. **p* = 0,004, ***p* = 0,02 по сравнению с контролем.
Note. **p* = 0.004, ***p* = 0.02 compared to control.

на поверхностные структуры бактериальных клеток, такие как клеточная стенка и цитоплазматическая мембрана. Выявленные МПК раствора ГВ в отношении *E. coli* штамм ATCC 25922 (14,0625 мкг/мл) и *S. aureus* штамм ATCC 6538 (225 мкг/мл) в целом оказались сопоставимы с эффективными концентрациями, найденными другими исследователями для подобных соединений [25]. Установление МПК для соединений платины является необходимым и целесообразным, поскольку известно, что препараты данной фармакологической группы применяются для терапии онкологических заболеваний и являются токсичными [26]. МПК раствора ГВ для *E. coli* — 14,0625 мкг/мл (11,17 мкМ) — близка к концентрациям, ингибирующим рост опухолевых клеток на 50% (IC_{50}) и выявленным *in vitro*, у известных противоопухолевых препаратов платины, таких как цисплатин ($IC_{50} = 8,74 \pm 1,37$ мкМ [27]; $IC_{50} = 11,0 \pm 4,6$ мкМ; $IC_{50} = 16,3 \pm 1,5$ мкМ [28]), карбоплатин ($IC_{50} = 19,95 \pm 2,03$ мкМ; $IC_{50} = 50,90 \pm 7,15$ мкМ [27]) и надаплатин ($IC_{50} = 14,91 \pm 0,91$ мкМ [27]). Очевидно, что антибактериальное действие ГВ в отношении *S. aureus* является менее выраженным, и столь высокая величина МПК в отношении этого штамма бактерий вряд ли является практически значимой для клинической медицины. Следовательно, проведение дальнейших исследований, в том числе *in vivo*, с участием *E. coli* является целесообразным и перспективным.

Заключение

ГВ проявляет антибактериальный эффект в большей степени по отношению к *E. coli*, чем к *S. aureus*, — установленная для *E. coli* МПК ГВ (14,0625 мкг/мл, 11,17 мкМ) оказалась сопоставимой с эффективными концентрациями противоопухолевых препаратов платины. Представляется перспективным проведение дальнейших исследований, в том числе *in vivo*, с участием данной бактерии. Также представляет научный интерес изучение механизма антибактериального действия ГВ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Землянюк О.М., Рогоза Т.М., Журавлева Г.А. Механизмы множественной устойчивости бактерий к антибиотикам. *Экологическая генетика*. 2018; 16(3): 4–17. <https://doi.org/10.17816/ecogen1634-17>
2. Шкарин В.В., Ковалишена О.В., Благоданова А.С., Воробьева О.Н., Алексеева И.Г., Яковлева Е.И. и др. Формирование устойчивости бактерий к четвертичным аммониевым соединениям в экспериментальных условиях. *Медицинский альманах*. 2012; (3): 129–33.
3. Дятлов И.А., Детушева Е.В., Мицевич И.П., Детушев К.В., Подкопаев Я.В., Фурсова Н.К. Чувствительность и формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам у возбудителей внутрибольничных инфекций. *Бактериология*. 2017; 2(2): 48–58. <https://doi.org/10.20953/2500-1027-2017-2-48-58>
4. Гренкова Т.А., Селькова Е.П., Гусарова М.П., Ершова О.Н., Александрова И.А., Сазыкина С.Ю. и др. Контроль за устойчивостью микроорганизмов к антибиотикам, антисептикам и дезинфицирующим средствам. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; (1): 29–33.
5. Пешикова М.В., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Русанова Н.Н. Содержание некоторых субпопуляций лимфоцитов у детей с острыми лейкозами и лимфомами в зависимости от наличия инфекционного осложнения и выраженности нейтропении. *Медицинская иммунология*. 2005; 7(5-6): 551–6. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2005-5-6-551-556>
6. Уткин Е.В. Современные особенности хирургического лечения женщин с гнойными воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Политравма*. 2009; (3): 23–8.
7. Гольник В.Н., Прохоренко В.М., Павлов В.В. Лечение ранней парапротезной инфекции при эндопротезировании тазобедренного сустава. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012; (4-2): 35–8.
8. Митрохин С.Д., Миронов А.Ю., Киямов А.К. Профилактика инфекций области хирургического вмешательства у онкологических больных. *Человек и его здоровье*. 2012; (2): 127–32.
9. Арбузова Т.В., Цой Е.Р., Эсауленко Е.В., Сухорук А.А. Эпидемиологическая характеристика послеоперационных инфекционных осложнений в кардиохирургии. *Медицина: теория и практика*. 2019; 4(S): 59–60.
10. Светличная Ю.С., Колосовская Е.Н., Кафтырева Л.А., Дарьина М.Г., Егорова С.А., Макарова М.А. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за госпитальными инфекциями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; (1): 9–14.
11. Лапина И.А., Озолина Л.А., Насырова Н.И., Патрушев Л.И., Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р. Комплексный подход к лечению бесплодия, обусловленного воспалительными заболеваниями органов малого таза. *Гинекология*. 2016; 18(2): 56–62.
12. Руднов В.А., Колотова Г.Б., Багин В.А., Невская Н.Н., Бельский Д.В., Иванова Н.А. и др. Роль управления антимикробной терапией в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018; 20(2): 132–40.
13. Пешиков О.В. О строении маточной трубы. *Морфология*. 2019; 155(1): 73–7.
14. Beck D.J., Brubaker R.R. Effect of cis-platinum(II)diamminodichloride on wild type and deoxyribonucleic acid repair deficient mutants of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 1973; 116(3): 1247–52. <https://doi.org/10.1128/jb.116.3.1247-1252.1973>
15. Bhattacharya R., Beck D.J. Survival and SOS induction in cisplatin-treated *Escherichia coli* deficient in Pol II, RecBCD and RecFOR functions. *DNA Repair (Amst)*. 2002; 1(11): 955–66. [https://doi.org/10.1016/S1568-7864\(02\)00147-7](https://doi.org/10.1016/S1568-7864(02)00147-7)
16. Joyce K., Saxena S., Williams A., Damurjian C., Auricchio N., Aluotto S., et al. Antimicrobial spectrum of the antitumor agent, cisplatin. *J. Antibiot. (Tokyo)*. 2010; 63(8): 530–2. <https://doi.org/10.1038/ja.2010.64>
17. Rosenberg B., Renshaw E., Vancamp L., Hartwick J., Drobnik J. Platinum-induced filamentous growth in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 1967; 93(2): 716–21. <https://doi.org/10.1128/jb.93.2.716-721.1967>
18. Vaidya M.Y., McBain A.J., Butler J.A., Banks C.E., Whitehead K.A. Antimicrobial efficacy and synergy of metal ions against *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in planktonic and biofilm phenotypes. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 5911. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05976-9>
19. Al-Khodir F.A.I., Abumelha H.M.A., Al-Warhi T., Al-Issa S.A. New platinum (IV) and palladium (II) transition

- metal complexes of s-triazine derivative: synthesis, spectral, and anticancer agents studies. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 9835745. <https://doi.org/10.1155/2019/9835745>
20. Zhao J., Chen F., Han Yu., Chen H., Luo Zh., Tian H., et al. Hydrogen-bonded organic-inorganic hybrid based on hexachloroplatinate and nitrogen heterocyclic cations: their synthesis, characterization, crystal structures, and antitumor activities in vitro. *Molecules.* 2018; 23(6): 1397. <https://doi.org/10.3390/molecules23061397>
21. Зыкова А.Р., Шарутин В.В., Шарутина О.К. Новые гексабромоплатинаты органилтрифенилфосфония $[Ph_3PR]_2[PtBr_6]$, $R=CH_3$, $CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$. *Журнал неорганической химии.* 2021; 66(1): 63–8. <https://doi.org/10.31857/S0044457X21010141>
22. Шлепотина Н.М., Колесников О.Л., Шишкова Ю.С., Галагудин И.В., Качёва А.Р., Шарутин В.В. Изучение антимикробного действия гексахлороплатината триметиламмония на *E. coli*. *Российский иммунологический журнал.* 2019; 13(2): 1063–65.
23. Качёва А.Р., Шарутин В.В., Шарутина О.К., Шлепотина Н.М., Колесников О.Л., Шишкова Ю.С. и др. Комплексы четырехвалентной платины: синтез, строение, антимикробная активность. *Журнал общей химии.* 2020; 90(4): 599–603. <https://doi.org/10.31857/S0044460X20040150>
24. Kohl H.H., Haghghi S., McAuliffe C.A. Inhibitory studies of DNA, RNA and protein synthesis in *Escherichia coli* by platinum containing complexes. *Chem. Biol. Interact.* 1980; 29(3): 327–33. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(80\)90151-9](https://doi.org/10.1016/0009-2797(80)90151-9)
25. Radojevic I.D., Vasić S.M., Čomić L., Trifunović S., Mijajlović M., Nikolić M., et al. Antibacterial and antibiofilm screening of new platinum (IV) complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. *Kragujevac. J. Sci.* 2017; 39(39): 137–43.
26. Вартанян А.А., Огородникова М.В. Молекулярные механизмы действия препаратов платины. *Российский биотерапевтический журнал.* 2004; 3(1): 14–9.
27. Gramatica P., Papa E., Luini M., Monti E., Gariboldi M.B., Ravera M., et al. Antiproliferative Pt (IV) complexes: synthesis, biological activity, and quantitative structure-activity relationship modeling. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2010; 15(7): 1157–69. <https://doi.org/10.1007/s00775-010-0676-4>
28. Łakomska I., Wojtczak A., Sitkowski J., Kozerski L., Szłyk E. Platinum (IV) complexes with purine analogs. Studies of molecular structure and antiproliferative activity in vitro. *Polyhedron.* 2008; 27(13): 2765–70. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2008.05.032>
- with acute leukemia and lymphomas dependent on infectious complication and neutropenia. *Meditsinskaya immunologiya.* 2005; 7(5-6): 551–6. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2005-5-6-551-556> (in Russian)
6. Utkin E.V. Modern features of surgical treatment of women with small pelvic pyoinflammatory diseases. *Politravma.* 2009; (3): 23–8. (in Russian)
7. Gol'nik V.N., Prokhorenko V.M., Pavlov V.V. Treatment of early periprosthetic infection at hip replacement. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2012; (4-2): 35–8. (in Russian)
8. Mitrokhin S.D., Mironov A.Yu., Kiyamov A.K. Prophylaxis of surgical site infection in oncologic patients. *Chelovek i ego zdorov'e.* 2012; (2): 127–32. (in Russian)
9. Arbuzova T.V., Tsoy E.R., Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A. Epidemiological characteristics of postoperative infectious complications in cardiac surgery. *Meditsina: teoriya i praktika.* 2019; 4(S): 59–60. (in Russian)
10. Svetlichnaya Yu.S., Kolosovskaya E.N., Kaftyreva L.A., Dar'ina M.G., Egorova S.A., Makarova M.A. Microbiological monitoring in epidemiological surveillance for hospital infections. *Epidemiologiya i vaksिनoprofilaktika.* 2014; (1): 9–14. (in Russian)
11. Lapina I.A., Ozoliny L.A., Nasyrova N.I., Patrushev L.I., Dobrokhotova Yu.E., Bondarenko K.R. A comprehensive approach to the treatment of infertility caused by inflammatory diseases of the pelvic organs. *Ginekologiya.* 2016; 18(2): 56–62. (in Russian)
12. Rudnov V.A., Kolotova G.B., Bagin V.A., Nevskaya N.N., Bel'skiy D.V., Ivanova N.A., et al. The role of antimicrobial therapy stewardship in intensive care service. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2018; 20(2): 132–40. (in Russian)
13. Peshikov O.V. On the structure of uterine tube. *Morfologiya.* 2019; 155(1): 73–7. (in Russian)
14. Beck D.J., Brubaker R.R. Effect of cis-platinum(II)diamminodichloride on wild type and deoxyribonucleic acid repair deficient mutants of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 1973; 116(3): 1247–52. <https://doi.org/10.1128/jb.116.3.1247-1252.1973>
15. Bhattacharya R., Beck D.J. Survival and SOS induction in cisplatin-treated *Escherichia coli* deficient in Pol II, RecBCD and RecFOR functions. *DNA Repair (Amst).* 2002; 1(11): 955–66. [https://doi.org/10.1016/S1568-7864\(02\)00147-7](https://doi.org/10.1016/S1568-7864(02)00147-7)
16. Joyce K., Saxena S., Williams A., Damurjian C., Auricchio N., Aluottoe S., et al. Antimicrobial spectrum of the antitumor agent, cisplatin. *J. Antibiot. (Tokyo).* 2010; 63(8): 530–2. <https://doi.org/10.1038/ja.2010.64>
17. Rosenberg B., Renshaw E., Vancamp L., Hartwick J., Drobnik J. Platinum-induced filamentous growth in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 1967; 93(2): 716–21. <https://doi.org/10.1128/jb.93.2.716-721.1967>
18. Vaidya M.Y., McBain A.J., Butler J.A., Banks C.E., Whitehead K.A. Antimicrobial efficacy and synergy of metal ions against *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in planktonic and biofilm phenotypes. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 5911. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05976-9>
19. Al-Khodir F.A.I., Abumelha H.M.A., Al-Warhi T., Al-Issa S.A. New platinum (IV) and palladium (II) transition metal complexes of s-triazine derivative: synthesis, spectral, and anticancer agents studies. *Biomed. Res. Int.* 2019; 2019: 9835745. <https://doi.org/10.1155/2019/9835745>
20. Zhao J., Chen F., Han Yu., Chen H., Luo Zh., Tian H., et al. Hydrogen-bonded organic-inorganic hybrid based on hexachloroplatinate and nitrogen heterocyclic cations: their synthesis, characterization, crystal structures, and antitumor activities in vitro. *Molecules.* 2018; 23(6): 1397. <https://doi.org/10.3390/molecules23061397>

REFERENCES

21. Zykova A.R., Sharutin V.V., Sharutina O.K. New organyl-triphenylphosphonium hexabromoplatinates $[PH_3PR]_2[PTBR_6]$, $R=CH_3$, $CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$. *Zhurnal neorganicheskoy khimii*. 2021; 66(1): 63–8. <https://doi.org/10.31857/S0044457X21010141> (in Russian)
22. Shlepotina N.M., Kolesnikov O.L., Shishkova Yu.S., Galagudin I.V., Tkacheva A.R., Sharutin V.V. Studying the antimicrobial action of trimethylammonium hexachloroplatinate against *E. coli*. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2019; 13(2): 1063–65. (in Russian)
23. Tkacheva A.R., Sharutin V.V., Sharutina O.K., Shlepotina N.M., Kolesnikov O.L., Shishkova Yu.S., et al. Tetravalent platinum complexes: synthesis, structure, and antimicrobial activity. *Zhurnal obshchey khimii*. 2020; 90(4): 599–603. <https://doi.org/10.31857/S0044460X20040150> (in Russian)
24. Kohl H.H., Haghghi S., McAuliffe C.A. Inhibitory studies of DNA, RNA and protein synthesis in *Escherichia coli* by platinum containing complexes. *Chem. Biol. Interact.* 1980; 29(3): 327–33. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(80\)90151-9](https://doi.org/10.1016/0009-2797(80)90151-9)
25. Radojevic I.D., Vasić S.M., Čomić L., Trifunović S., Mijajlović M., Nikolić M., et al. Antibacterial and antibiofilm screening of new platinum (IV) complexes with some S-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. *Kragujevac. J. Sci.* 2017; 39(39): 137–43.
26. Vartanyan A.A., Ogorodnikova M.V. The molecular mechanisms of platinum drugs reactivity. *Rossiyskiy bioterapevticheskii zhurnal*. 2004; 3(1): 14–9. (in Russian)
27. Gramatica P., Papa E., Luini M., Monti E., Gariboldi M.B., Ravera M., et al. Antiproliferative Pt (IV) complexes: synthesis, biological activity, and quantitative structure-activity relationship modeling. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2010; 15(7): 1157–69. <https://doi.org/10.1007/s00775-010-0676-4>
28. Łakomska I., Wojtczak A., Sitkowski J., Kozerski L., Szlyk E. Platinum (IV) complexes with purine analogs. Studies of molecular structure and antiproliferative activity *in vitro*. *Polyhedron*. 2008; 27(13): 2765–70. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2008.05.032>

Информация об авторах

Шлепотина Нина Михайловна — старший преподаватель каф. биологии ЮУГМУ, Челябинск, Россия, grant0408@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1297-999>

Колесников Олег Леонидович — д.м.н., профессор, зав. каф. биологии ЮУГМУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6187-8544>

Шishkova Юлия Сергеевна — д.м.н., доцент, профессор каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ЮУГМУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0675-9531>

Колбина Екатерина Викторовна — к.м.н., доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ЮУГМУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6502-0465>

Пешикова Маргарита Валентиновна — к.м.н., доцент каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ЮУГМУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2113-5495>

Каменева Анастасия Сергеевна — старший лаборант каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии ЮУГМУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4518-1485>

Логина Юлия Владимировна — м.н.с. НИИ иммунологии ЮУГМУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4666-2961>

Зыкова Алёна Романовна — м.н.с. каф. теоретической и прикладной химии ЮУрГУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6333-5551>

Шарутина Ольга Константиновна — д.х.н., профессор, зав. каф. теоретической и прикладной химии ЮУрГУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6099-0390>

Шарутин Владимир Викторович — д.х.н., профессор, г.н.с. управления научной и инновационной деятельности ЮУрГУ, Челябинск, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2582-4893>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 20.03.2022;
принята к публикации 20.06.2022;
опубликована 30.06.2022

Information about the authors

Nina M. Shlepotina — senior lecturer, Department of biology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia, grant0408@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1297-999>

Oleg L. Kolesnikov — D. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of biology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6187-8544>

Yulia S. Shishkova — D. Sci. (Med.), Associated Professor, Professor, Department of microbiology, virology and immunology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0675-9531>

Ekaterina V. Kolbina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of microbiology, virology and immunology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6502-0465>

Margarita V. Peshikova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of microbiology, virology and immunology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2113-5495>

Anastasiya S. Kameneva — senior laboratory assistant, Department of microbiology, virology and immunology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4518-1485>

Yulia V. Loginova — junior researcher, Scientific Research Institute of Immunology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4666-2961>

Alena R. Zykova — junior researcher, Department of theoretical and applied chemistry, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6333-5551>

Olga K. Sharutina — D. Sci. (Chem.), Professor, Head, Department of theoretical and applied chemistry, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6099-0390>

Vladimir V. Sharutin — D. Sci. (Chem.), Professor, chief researcher, Department of science and innovation, South Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2582-4893>

Author contribution. All authors 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.

The article was submitted 20.03.2022;
accepted for publication 20.06.2022;
published 30.06.2022



Результаты полногеномного секвенирования бактерий *Acinetobacter baumannii*, изолированных от пациентов стационаров северных регионов Тюменской области

Катаева Л.В.^{1✉}, Колотова О.Н.¹, Степанова Т.Ф.¹, Кисличкина А.А.²,
Шишкина Л.А.², Мухина Т.Н.²

¹Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора, Тюмень, Россия;

²Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора, Оболенск, Россия

Аннотация

Введение. Важной задачей нозокомиального инфекционного контроля является установление генетического родства группы изолятов, поиск источника, повлекшего возникновение инфекции. Наиболее распространённым возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, является *Acinetobacter baumannii*.

Цель. Оценить результаты полногеномного секвенирования бактерий *A. baumannii*, изолированных из клинических образцов пациентов, находящихся на стационарном лечении в двух медицинских организациях северных регионов Тюменской области.

Материалы и методы. Исследовано 9 изолятов *A. baumannii*, выделенных из клинического материала пациентов. Бактериальные культуры идентифицировали с помощью масс-спектрометрии, проводили полногеномное секвенирование, мультилокусное сиквенс-типирование, поиск маркеров антибиотикорезистентности и генов, связанных с вирулентностью.

Результаты. Исследованные штаммы принадлежат к сиквенс-типам ST2 и ST187 и относятся к международному клональному комплексу CC2. У всех изолятов *A. baumannii* обнаружены гены бета-лактамаз, гены резистентности к аминогликозидам, группе MLS-антибиотиков (макролиды, линкосамиды и стрептограммины) и тетрацикламам, кластер генов, связанных с вирулентностью (отвечающих за синтез ацетобактина и связывания железа, поверхностный антиген 1 и порин).

Заключение. Изоляты *A. baumannii*, выделенные из клинического материала пациентов медицинской организации № 1, согласно анализу однонуклеотидного полиморфизма, относятся преимущественно к одному штамму бактерий. Изоляты *A. baumannii*, выделенные из клинического материала пациентов медицинской организации № 2, являются близкородственными. Способность различать клинические изоляты *A. baumannii* на уровне нескольких однонуклеотидных полиморфизмов в геноме позволит улучшить выявление источника инфекции, а данные полногеномного секвенирования могут способствовать рациональному назначению антибиотикотерапии и коррекции дезинфекционных и антисептических мероприятий.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, клинические изоляты, полногеномное секвенирование, гены резистентности, сиквенс-типы

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии Роспотребнадзора (протокол № 1 от 20.09.2021).

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке бюджетного финансирования в рамках НИР № АААА-А16-116022610092-8.

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

Для цитирования: Катаева Л.В., Колотова О.Н., Степанова Т.Ф., Кисличкина А.А., Шишкина Л.А., Мухина Т.Н. Результаты полногеномного секвенирования бактерий *Acinetobacter baumannii*, изолированных от пациентов стационаров северных регионов Тюменской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(3):343–352.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-231>

Original article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-231>

Whole genome sequencing of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from hospital patients in the northern territories of the Tyumen region

Lyubov V. Kataeva^{1✉}, Olga N. Kolotova¹, Tatiana F. Stepanova¹, Angelina A. Kislichkina², Lydia A. Shishkina², Tatiana N. Mukhina²

¹Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russia;

²State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

Abstract

Introduction. is to The analysis of the genetic relatedness of isolates aiming to find the source of infection is an important task of nosocomial infection control. The most common causative agent of healthcare-associated infections is *Acinetobacter baumannii*.

Objective. To evaluate the results of whole genome sequencing of *A. baumannii* bacteria isolated from clinical samples of patients undergoing inpatient treatment in the northern territories of the Tyumen region.

Materials and methods. Nine isolates of *A. baumannii* from the clinical material of patients were studied. Bacterial cultures were identified by mass spectrometry. Whole genome sequencing, multilocus sequence typing and search for markers of antibiotic resistance were performed.

Results. The studied strains belonged to sequence types ST2 and ST187, and to the international clonal complex CC2. All *A. baumannii* isolates were found to have beta-lactamase genes, as well as genes for resistance to aminoglycosides, to the MLS group of antibiotics, and to tetracyclines. The presence of a cluster of genes associated with virulence was detected: those responsible for the synthesis of acinetobactin and iron binding, surface antigen 1 and porin.

Conclusion. Based on data of a single nucleotide polymorphism (SNP) analysis, *A. baumannii* isolates from the clinical material of patients of healthcare institution #1 belong mainly to one bacterial strain. Isolates of *A. baumannii* from the clinical material of patients of healthcare institution #2 are closely related. The ability to distinguish clinical isolates of *A. baumannii* at the level of several SNPs per genome will improve the identification of the source of infection, and whole genome sequencing data can contribute to the rational prescription of antibiotic therapy and the correction of disinfection and antiseptic measures.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, clinical strains, whole genome sequencing, resistance genes, sequence types

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Tyumen Region Infection Pathology Research Institute (protocol No. 1, September 20, 2021).

Funding source. The study was supported by budget financing within the framework of research work No. AAA-A-16-116022610092-8.

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

For citation: Kataeva L.V., Kolotova O.N., Stepanova T.F., Kislichkina A.A., Shishkina L.A., Mukhina T.N. Whole genome sequencing of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from hospital patients in the northern territories of the Tyumen region. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology* = *Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(3):343–352.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-231>

Введение

Важной задачей клинической микробиологии являются идентификация бактериальных изолятов и выявление взаимосвязей между ними. Для этих целей используют широкий спектр фенотипических и генотипических тестов [1, 2]. С помощью этих методов внутри клинически значимых видов бактерий выделяют клональные линии — группы близкородственных бактерий, имеющих общего предка и распространяющихся на региональном или глобальном уровнях [3, 4]. Целью нозокомиального

инфекционного контроля является установление генетического родства группы изолятов, повлекших возникновение внутрибольничной вспышки, поиск источника, а результаты определения характеристик изолятов можно использовать для предотвращения постоянных путей передачи [5–8].

Род *Acinetobacter* включает сложную и гетерогенную группу бактерий, многие из которых способны вызывать оппортунистические инфекции. Среди широкого спектра возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП),

наиболее распространённым видом являются *Acinetobacter baumannii* [9]. Бактерии *A. baumannii* являются возбудителями пневмонии, бактериемии, хирургических раневых инфекций, инфекций мочевых путей и др. [2, 5, 10–12]. Согласно списку Всемирной организации здравоохранения, *A. baumannii* входит в число шести самых опасных бактерий для населения развитых стран (ESKAPE-патогенов) [13, 14].

Источником и резервуаром инфекции *A. baumannii* служат инфицированные и больные люди, контаминированные предметы окружающей среды [15]. Распространение бактерий осуществляется воздушно-капельным, контактно-бытовым, гематогенным путями. *A. baumannii* имеет разветвлённую клональную популяционную структуру, однако всемирное распространение имеют лишь несколько генетических линий, обычно ассоциированных с высокой резистентностью к антибиотикам [16, 17]. Инфекции, вызванные бактериями *A. baumannii*, значительно увеличивают продолжительность пребывания пациентов в стационаре, а множественная лекарственная устойчивость часто является причиной неблагоприятных клинических исходов [18–23].

В течение многих лет типирование изолятов *A. baumannii* при определении источника ИСМП было основано на определении отдельных участков генома [15, 24]. В настоящее время в рутинной практике для исследования структуры популяции при выявлении колонизированных пациентов используется полногеномное секвенирование (WGS) [17]. Однако в молекулярной эпидемиологии для

A. baumannii нет стандартизированного определения «бактериальный клон» [25]. У этих бактерий даже в естественной среде в большинстве бактериальных геномов происходит накопление мутаций, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) могут накапливаться со скоростью 2–10 в год. В исследовании, посвящённом определению источника ИСМП, вызванных *A. baumannii*, продемонстрирована минимальная генетическая диверсификация между изолятами — не более 5 SNP, причём некоторые не приобретали ни одного SNP в течение почти года. В другом исследовании был определён порог в 2,5 SNP, отличающих одного возбудителя инфекции от другого. Для установления факта нескольких случаев ИСМП необходимо доказать, что отдельные случаи инфекции вызваны одним штаммом, а не разными штаммами из одной клональной группы [8, 25], что возможно только с помощью определения полной последовательности генома этиологического агента.

Цель исследования — оценить результаты WGS бактерий *A. baumannii*, изолированных из клинических образцов пациентов, находящихся на стационарном лечении в северных регионах Тюменской области.

Материалы и методы

Исследовано 9 изолятов *A. baumannii*, выделенных из клинического материала пациентов, получавших лечение в клинических стационарах севера Тюменской области (медицинские организации (МО)-1 и -2). Штаммы депонированы в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов

Таблица 1. Характеристика изолятов *A. baumannii*

Table 1. Characteristics of *A. baumannii* isolates

№ No.	Название штамма Strain name	Источник выделения Isolation source	Отделение Unit	№ в коллекции «ГКПМ-Оболensk» No. in GKPM-Obolensk collection	Дата выделения Isolation date	МО Medical organization (MO)
1	<i>A. baumannii</i> 4489	Мокрота Sputum	Реанимация Intensive Care Unit	B-8564	22.08.2017	МО-1
2	<i>A. baumannii</i> 4533	Мокрота Sputum	Реанимация Intensive Care Unit	B-8565	24.08.2017	МО-1
3	<i>A. baumannii</i> 4534	Раневое отделяемое Wound discharge	Хирургия Surgery	B-8566	24.08.2017	МО-1
4	<i>A. baumannii</i> 4586	Мокрота Sputum	Реанимация Intensive Care Unit	B-8567	25.08.2017	МО-1
5	<i>A. baumannii</i> 4407	Мокрота Sputum	Реанимация Intensive Care Unit	B-8563	17.08.2017	МО-1
6	<i>A. baumannii</i> 4554	Мокрота Sputum	Реанимация Intensive Care Unit	B-8560	24.08.2017	МО-1
7	<i>A. baumannii</i> 5720	Раневое отделяемое Wound discharge	Хирургия Surgery	B-8561	21.07.2017	МО-2
8	<i>A. baumannii</i> 5824	Раневое отделяемое Wound discharge	Хирургия Surgery	B-8568	26.07.2017	МО-2
9	<i>A. baumannii</i> 6306	Мокрота Sputum	Неврология Neurology	B-8569	10.08.2017	МО-2

Таблица 2. Данные WGS изолятов *A. baumannii***Table 2.** Data of Whole Genome Sequencing of *A. baumannii* isolates

Название штамма Strain name	Номер доступа в GenBank GenBank accession no.	SRR	Размер генома, п.н. Genome size, bp	Количество контигов Number of contigs	Количество генов Number of genes
4489	VBXL00000000.1	SRR8881950	3 677 288	62	3587
4533	VBXM00000000.1	SRR8881951	3 678 290	60	3588
4534	VBXN00000000.1	SRR8881952	3 678 563	59	3585
4586	VBXO00000000.1	SRR8881953	3 678 714	58	3585
4407	VBXK00000000.1	SRR8881949	3 678 109	61	3589
4554	VBXI00000000.1	SRR8881947	3 661 409	93	3577
5720	VBXJ00000000.1	SRR8881948	4 005 515	87	3939
5824	VBXP00000000.1	SRR8881944	4 006 170	78	3943
6306	VBXQ00000000.1	SRR8881945	3 940 559	128	3874

мов и клеточных культур «ГКПМ-Оболенск», их характеристика представлена в **табл. 1**.

Идентификацию бактериальных культур осуществляли с помощью масс-спектрометра «MALDI-TOF Biotyper» («Bruker Daltonik GmbH»). Для этого проводили экстракцию белков посредством последовательной обработки бактериальной взвеси этиловым спиртом, 70% муравьиной кислотой с последующим добавлением ацетонитрила. В качестве вещества, обеспечивающего процессы десорбции и ионизации посредством поглощения лазерного излучения, использовали MALDI-матрицу (насыщенный водный раствор α -циано-4-гидроксикоричной кислоты, содержащий 50% ацетонитрила и 2,5% трифторуксусной кислоты). Анализ проводили в автоматическом режиме. Показатель подобия варьировал от 2,44 до 2,536, что соответствует высокому уровню видовой идентификации. Проведенные исследования позволяют заключить, что исследуемые культуры были идентифицированы как *A. baumannii* с высокой степенью достоверности и не содержали примеси других бактериальных культур.

WGS осуществлено на платформе «Illumina MiSeq» с использованием наборов «Nextera DNA Library Preparation Kit» и «MiSeq Reagent Kits v3 (600-Cycle Kit)» согласно рекомендациям производителя. Короткие нуклеотидные прочтения (риды), полученные в результате секвенирования, размещены в базе данных NCBI SRA. Риды были собраны в контиги при помощи программы «Unicycler v0.4.7» и размещены в базе данных NCBI Genome. Номера доступов приведены в **табл. 2**.

Мультилокусное сиквенс-типирование проводили по схеме, разработанной в Институте Пастера («Пастеровская схема») включает 7 генов «домашнего хозяйства» — *cpn60*, *fusA*, *gltA*, *pyrG*, *recA*, *rplB*, *rpoB*, с использованием сервера MLST 2.0¹.

Маркеры антибиотикорезистентности и гены, связанные с вирулентностью, определяли с помощью сервера ResFinder 3.0². Проверяли наличие основных генов, связанных с резистентностью к фторхинолонам, фосфомицинам, аминогликозидам, бета-лактамам, MLS-антибиотикам, фениколам, сульфонидами, тетрациклином, колистину, фузидовой кислоте, триметоприму, рифампицину. Результаты верифицировали в программе «Mauve»³ и BLAST Nucleotide collection (nr/nt)⁴.

Филогенетическое исследование осуществляли в программе «Wombac 2.0»⁵, которая позволяет находить коровые SNP в нуклеотидных последовательностях и производить выравнивание этих полиморфизмов. В работе использовали полногеномные последовательности 27 штаммов *A. baumannii*, представителей разных клональных линий, депонированных в базе данных NCBI Genome. Для построения филогенетического дерева использовали программу «SplitsTree4»⁶. Парное сравнение геномов проводили, используя контиги и короткие нуклеотидные прочтения (риды), полученные в результате секвенирования каждого штамма в программе «Wombac 2.0».

Картирование сборок геномов проводили в программе «MAUVE»⁷, картирование коротких нуклеотидных прочтений (ридов), полученных в результате секвенирования, на сборки геномов — в программе «Lasergene»⁸.

Для оценки резистентности к антимикробным препаратам бактериальную суспензию готовили по стандартной методике с оптической плотностью 0,5 по Мак-Фарланду. Резистентность к антимикроб-

²URL: <https://cge.cbs.dtu.dk/services/resfinder>

³URL: <http://gel.ahabs.wisc.edu/mauve>

⁴URL: <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>

⁵URL: <http://www.bioinformatics.net.au/software.wombac.shtml>

⁶URL: <http://www.splitstree.org>

⁷URL: <http://darlinglab.org/mauve/mauve.html>

⁸URL: <https://www.dnastar.com/software/genomics>

¹URL: <https://cge.cbs.dtu.dk/services/MLST>

ным препаратам определяли диско-диффузионным методом на среде Мюллер–Хинтон («HiMedia»), результаты анализировали в соответствии с действующими нормативными документами⁹. В исследование взяты диски с левофлоксацином, амикацином, цефепимом, имипенемом, меропенемом и ко-тримаксозолом (ООО «НИЦФ», Россия).

Результаты

Результаты определения сиквенс-типов бактерий *A. baumannii* показали, что все изоляты, выделенные в МО-1, имели профиль *cpn60-2*, *fusA-2*, *gltA-2*, *pyrG-2*, *recA-2*, *rplB-2*, *rpoB-2* и отнесены к сиквенс-типу ST2. Два изолята: *A. baumannii* 5720 и *A. baumannii* 6306, выделенные в МО-2, имели такой же профиль. Профиль *A. baumannii* 5824 отличался от вышеперечисленных одним аллелем — *rpoB-43* — и отнесён к сиквенс-типу ST187. Аллель *rpoB-2* отличается от аллеля *rpoB-43* только на один нуклеотид. Исследованные штаммы сиквенс-типов ST2 и ST187 относятся к международному клональному комплексу CC2. Клональный комплекс CC2 отвечает за большинство случаев ИСМП, вызванных *A. baumannii* [26, 27].

Результаты исследования маркеров резистентности к антимикробным препаратам представлены в табл. 3. У всех изолятов обнаружены гены бета-лактамаз *blaOXA-23*, *blaOXA-66* и *blaADC-73*, которые имеют 100% нуклеотидную гомологию с соответствующими генами из базы данных NCBI Genbank (*blaOXA-23* — AY795964, *bla-oxa-66* — AY750909, *adc73* — KP881233). У изолятов, выделенных в МО-2, детектирован ген *blaTEM-ID* (100% гомология с геном *blaTEM-ID* — AF188200). Определены также гены резистентности к аминогликозидам: у всех изолятов присутствуют ген *armA* (AY220558), отвечающий за рибосомальное метилирование, гены *aph(3'')-Ib* (AF024602) и *aph(6)-Id* (M28829), кодирующие ферменты, модифицирующие аминогликозидные антибиотики путем фосфорилирования их гидроксильных групп в присутствии АТФ в качестве ко-фактора. Дополнительно у бактерий *A. baumannii*, выделенных в МО-2, присутствовали гены *aph(3')-Ia* (X62115) и *aph(3')-VIa* (X07753), также кодирующие ферменты резистентности. Все изоляты содержали гены *mph(E)*, *msr(E)* и *tet(B)*, ассоциированные с резистентностью к эритромицину, стрептограмину В и тетрациклину соответственно.

Полученные данные WGS о наличии генов резистентности к антимикробным препаратам амикацину, цефепиму, имипенему и меропенему подтвер-

ждаются результатами диско-диффузионного метода. У всех изолятов определена также резистентность к левофлоксацину и ко-тримаксозолу, в то время как генов резистентности к ним не обнаружено.

Наличие кластеров генов, связанных с вирулентностью, детектировано у всех изолятов *A. baumannii*: *BauABCDE* и *BasCD*, отвечающих за синтез ацинетобактина и связывания железа, а также гены *surA1* (поверхностный антиген 1), *omp33-36* (порин).

На основании анализа SNP в геномах 27 штаммов представителей разных клональных линий *A. baumannii* и 9 исследуемых изолятов было построено филогенетическое дерево (рисунок).

Детекция SNP учитывалась в последовательностях генома, присутствующих во всех исследуемых изолятах. При построении дендрограммы использован статистический метод NJ. Анализ дендрограммы позволяет заключить, что изоляты, выделенные в МО-1 и МО-2, филогенетически близки штаммам эпидемического клонального комплекса CC2. Количество SNP в коровых геномах различных клональных линий было около 19,0–22,5 тыс., а внутри клонального комплекса CC2 варьировалось от 3289 до 0. Изоляты, выделенные в МО-1, образовали одну ветвь с близкородственным штаммом AC29, выделенным от человека в Малайзии в 2011 г.

Попарное сравнение штамма AC29 выявило разницу в 14 SNP между изолятами 4489, 4533, 4534, 4586, 4407 и в 15 SNP — с 4554. Сравнение изолятов 4489, 4533, 4534, 4586 и 4407 не выявило ни одного SNP, что свидетельствует о принадлежности их к одному штамму, изолят 4554 отличался от них на 1 SNP.

Изоляты бактерий *A. baumannii*, выделенные в МО-2, образовали отдельную ветвь. Попарное сравнение этих изолятов с изолятами, выделенными в МО-1, и штаммом AC29 детектировало от 980 до 990 SNP. Отличие изолята 5720 от изолятов 5824 и 6306 составило 51 SNP и 37 SNP соответственно, между изолятами 5824 и 6306 — 30 SNP. Штамм бактерий *A. baumannii* 5720, содержащий маркеры резистентности к антимикробным препаратам: аминогликозидам (*aph(3'')-Ib*; *aph(6)-Id*; *aph(3')-Ia*; *aph(3')-VIa*; *armA*), бета-лактамам (*blaOXA-23*, *blaOXA-66*, *bla ADC-73*, *blaTEM-ID*), MLS-антибиотикам (*mrs*, *mph*), сульфонамиду (*sul2*), тетрациклину (*tet(B)*), взят в основу изобретения¹⁰.

Известно, что бактерии *A. baumannii* относительно часто характеризуются горизонтальным переносом генов. Поэтому для определения генетической идентичности изолятов необходимо сравни-

⁹Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Версия — 2018-03. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrecdsma2018.pdf>; МУК 4.2.1890-04 МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200038583>

¹⁰Патент РФ на изобретение № 2711922 «Мультирезистентный штамм бактерий *Acinetobacter baumannii* для стандартизации оценки эффективности разрабатываемых антимикробных препаратов и дезинфицирующих средств», 23.01.2020.

Таблица 3. Сиквенс-типы и маркеры антибиотикорезистентности изолятов *A. baumannii*

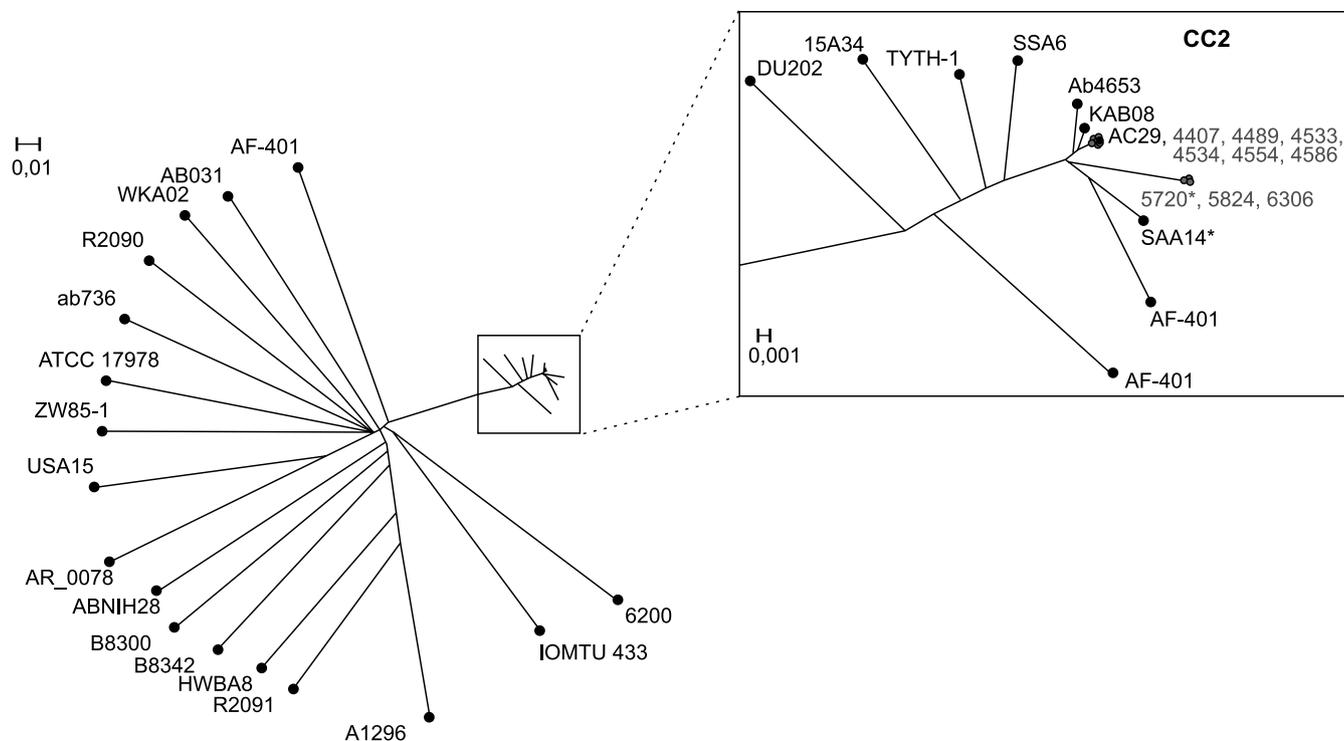
Table 3. Sequence type and markers of antibiotic resistance of *A. baumannii* isolates

МО	Номер изолята Isolate name	Сиквенс-тип Sequence type	Лекарственная устойчивость и соответствующие гены Drug resistance and corresponding genes			
			β-лактамазы расширенного спектра β-lactamases extended spectrum	аминогликозиды aminoglycosides	макролиды–линкозамиды–стрептограмин В macrolide–lincosamide–streptogramin B	тетрациклины tetracyclines
МО-1	4489	ST2	<i>blaOXA-23</i>	<i>aph(3'')-Ib</i> <i>aph(6)-IId</i> <i>armA</i>	<i>msr</i> <i>mph</i>	<i>tet(B)</i>
	4533	ST2	<i>blaOXA-66</i>			
	4534	ST2	<i>bla ADC-73</i>			
	4586	ST2				
	4407	ST2				
	4554	ST2				
МО-2	5720	ST2	<i>blaOXA-23</i>	<i>aph(3'')-Ib</i> <i>aph(6)-IId</i> <i>aph(3')-Ia</i> <i>aph(3')-VIa</i> <i>armA</i>	<i>msr</i> <i>mph</i>	<i>tet(B)</i>
	5824	ST187	<i>blaOXA-66</i>			
	6306	ST2	<i>bla TEM-1D</i>			

вать не только коровый, но и дополнительный геном. Использование только количественной оценки SNP геномов может привести к неправильным выводам вследствие наличия различных участков дополнительного генома.

Для изолятов *A. baumannii*, выделенных в МО-1, выполнено отдельное попарное сравнение коротких нуклеотидных прочтений (ридов) со сборками контигов для исключения ошибок. Сравнение показало,

что у данных изолятов отсутствуют отличия в последовательности ДНК размером в 1 нуклеотид. Для определения наличия индивидуальных нуклеотидных последовательностей, которые могут присутствовать в одном или нескольких штаммах, выполнялось картирование сборок геномов и картирование ридов на сборке геномов в программе «Lasergene». При выполнении этой работы дополнительных участков генома не выявлено.



Филогенетическое древо геномов *A. baumannii*, построенное на основании SNP в коровых геномах.

Phylogenetic tree of *A. baumannii* genomes constructed on the basis of SNPs in the core genomes.

Для изолятов, выделенных в МО-2, также выполнено отдельное попарное сравнение коротких нуклеотидных прочтений (ридов) со сборками контигов для исключения ошибок. Отличие изолята 5720 от изолятов 5824 и 6306 составило 63 и 43 SNP соответственно, между изолятами 5824 и 6306 детектировано 22 SNP. У изолятов бактерий 5720 и 5824 выявлены 2 участка генома, отсутствующие у 6306, размером 13 и 20 т.п.н.

Обсуждение

Молекулярно-генетический анализ геномов изолятов *A. baumannii*, выделенных из клинического материала пациентов, получавших лечение в клинических стационарах севера Тюменской области, показал их принадлежность к клональному комплексу CC2, отвечающему за большинство случаев ИСМП. Циркуляция штаммов этого клонального комплекса, являющегося самым крупным и наиболее широко распространённым, выявлена в 34 странах на 5 континентах, в том числе во многих европейских странах [17].

Мультилокусное сиквенс-типирование является распространённым молекулярно-биологическим методом, широко используемым для определения клональных линий штаммов *A. baumannii* при расследовании случаев инфекции, в том числе ИСМП. WGS даёт дополнительное понимание эволюционного процесса внутри группы изолятов, потенциальной вирулентности и антибиотикорезистентности. Анализ SNP генома обеспечивает определение корреляции между эпидемиологически связанными изолятами. По данным WGS можно провести дискриминацию близкородственных штаммов и верифицировать их как клоны одного штамма или установить их индивидуальность.

Исходя из полученных данных, изоляты *A. baumannii*, выделенные из клинического материала пациентов МО-1, можно отнести к одному штамму, т.к. попарное сравнение не выявило ни одного SNP, а при картировании геномов не обнаружено индивидуальных участков генома. Изоляты *A. baumannii*, выделенные из клинического материала пациентов МО-2, являются близкородственными и отличаются друг от друга более 20 SNP, изолят 5824 относится к другому сиквенс-типу. У изолята 6306 отсутствуют 2 участка генома, имеющиеся у изолятов 5720 и 5824.

Несмотря на то, что все исследованные изоляты относятся к одному клональному комплексу и одному сиквенс-типу (кроме 5824), штаммы *A. baumannii* образуют две отдельные филогенетические линии, отличающиеся на 980 до 990 SNP.

Проведение WGS для определения источника ИСМП бактериальной этиологии становится всё более доступным, но для правильной оценки количества SNP при определении дистанции между геномами необходимо учитывать несколько нюан-

сов. Поскольку в процессе сборки *de novo* отфильтровывается большинство неспецифических и некачественных единичных прочтений, могут быть ошибки, такие как пропуск некоторых участков или погрешности в повторяющихся геномных областях, различающихся небольшим количеством SNP. Для предотвращения искажения результатов необходимо верифицировать результаты не только сравнения сборок генома, но и «сырых ридов». Учитывая характерные для штаммов *A. baumannii* горизонтальный перенос генов и подверженность генетической рекомбинации [28], необходимо разделять эти перестройки генома с вероятными «потерями» участков нуклеотидной последовательности в результате некорректной сборки или низкого покрытия генома, полученного в результате WGS.

WGS обладает достаточным потенциалом для подтверждения близкородственных бактериальных штаммов. Способность различать клинические изоляты *A. baumannii* на уровне нескольких SNP в геноме позволит улучшить выявление источника инфекции, путей и факторов его передачи, а также выявить ранее неопознанных колонизированных пациентов или персонал. Данные WGS могут способствовать рациональному назначению антибиотикотерапии, коррекции дезинфекционных и антисептических процедур.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Янович Ю.А., Рачина С.А., Сухорукова М.В., Савочкина Ю.А., Вацк М.В., Петров А.А. Нозокомиальная пневмония у взрослых: структура возбудителей и новые возможности этиологической диагностики. *Фарматека*. 2019; 26(5): 39–46. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.39-46>
2. Costa D.M., Johani K., Melo D.S., Lopes L.K.O., Lopes Lima L.K.O., Tipple A.F.V., et al. Biofilm contamination of high-touched surfaces in intensive care units: epidemiology and potential impacts. *Lett. Appl. Microbiol.* 2019; 68(4): 269–76. <https://doi.org/10.1111/lam.13127>
3. Чебогарь И.В., Лазарева А.В., Масалов Я.К., Михайлович В.М., Маянский Н.А. *Acinetobacter*: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; 69(9-10): 39–50. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1130>
4. Oliveira R.A., Mancero J.M.P., Faria D.F., Poveda V.B. A retrospective cohort study of risk factors for surgical site infection following liver transplantation. *Prog. Transplant.* 2019; 29(2): 144–9. <https://doi.org/10.1177/1526924819835831>
5. Тапальский Д.В., Бонда Н.А. *Acinetobacter baumannii*: распространённость, спектр и динамика антибиотикорезистентности, чувствительность к комбинациям антибиотиков. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2018; 16(3): 286–91. <https://doi.org/10.25298/2221-8985-201816-3-286-291>
6. Брусина Е.Б., Зуева Л.П., Ковалишена О.В., Стасенко В.Л., Фельдблюм И.В., Брико Н.И. и др. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи: современная доктрина профилактики. Часть 2. Основные положения. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17(6): 4–10. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-10>
7. Lemos E.V., de la Hoz F.P., Einarson T.R., McGhan W.F., Quevedo E., Castañeda C., et al. Carbapenem resistance and

- mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(5): 416–23. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12363>
8. Tomczyk S., Zanichelli V., Grayson M.L., Twyman A., Abbas M., Pires D., et al. Control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* in healthcare facilities: a systematic review and reanalysis of quasi-experimental studies. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68(5): 873–84. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy752>
 9. Cheng V.C.C., Wong S.C., Chen J.H.K., So S.Y.C., Wong S.C.Y., Ho P.L., et al. Control of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Hong Kong: role of environmental surveillance in communal areas after a hospital outbreak. *Am. J. Infect. Control.* 2018; 46(1): 60–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.07.010>
 10. Лавриненко А.В. Вирулентный *Acinetobacter baumannii*. *Медицина и экология.* 2019; (3): 24–9.
 11. Kim S.Y., Park J.S., Hong Y.J., Kim T.S., Hong K., Song K.H., et al. Microarray-based nucleic acid assay and MALDI-TOF MS analysis for the detection of gram-negative bacteria in direct blood cultures. *Am. J. Clin. Pathol.* 2019; 151(2): 143–53. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy118>
 12. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций в многопрофильном стационаре. *Проблемы медицинской микологии.* 2018; 20(1): 40–8. <https://doi.org/10.15989/2220-9619-2018-1-99-84>
 13. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48(1): 1–12. <https://doi.org/10.1086/595011>
 14. Leão A.C., Menezes P.R., Oliveira M.S., Levin A.S. *Acinetobacter* spp. are associated with a higher mortality in intensive care patients with bacteremia: a survival analysis. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 386. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1695-8>
 15. Elkhatib W.F., Khalil M.A.F., Ashour H.M. Integrins and antiseptic resistance genes mediate resistance of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from intensive care unit patients with wound infections. *Curr. Mol. Med.* 2019; 19(4): 286–93. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190321113008>
 16. Скурихина Ю.Е., Туркютюков В.Б. Микробиологические и молекулярно-генетические аспекты антибиотикорезистентности *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2019; 18(6): 34–8. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-34-38>
 17. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Тимохова А.В., Шек Е.А. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2014; 16(4): 266–72. <https://doi.org/10.36488/смс.2019.2.147-159>
 18. Melsen W.G., Rovers M.M., Koeman M., Bonten M.J. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit. Care Med.* 2011; 39(12): 2736–42. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182281f33>
 19. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D.A., Palmer L.B., et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clin. Inf. Dis.* 2016; 63(5): e61–e111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
 20. Barbier F., Andremont A., Wolff M., Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19(3): 216–28. <https://doi.org/10.1097/mcp.0b013e3182835f27be>
 21. Дмитриева Н.В., Эйдельштейн М.В., Агинова В.В., Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Терещенко И.В. и др. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*, у онкологических больных. *Сибирский онкологический журнал.* 2019; 18(3): 26–33. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-3-26-33>
 22. Munier A.L., Biard L., Legrand M., Rousseau C., Lafaurie M., Donay J.L., et al. Incidence, risk factors and outcome of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections during an outbreak in a burn unit. *Int. J. Infect. Dis.* 2019; 79: 179–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.11.371>
 23. Zhou H., Yao Y., Zhu B., Ren D., Yang Q., Fu Y., et al. Risk factors for acquisition and mortality of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: A retrospective study from a Chinese hospital. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(13): e14937. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014937>
 24. Amudhan M.S., Sekar U., Kamalanathan A., Balaraman S. BlaIMP and blaVIM mediated carbapenem resistance in *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species in India. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2012; 6(11): 959–62. <https://doi.org/10.3855/jidc.2268>
 25. Vijayakumar S., Veerarahavan B., Pragasam A.K., Bakthavachalam Y.D. Genotyping of *Acinetobacter baumannii* in nosocomial outbreak and surveillance. *Methods Mol. Biol.* 2019; 1946: 17–22. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9118-1_2
 26. Nemeš A., Dijkshoorn L., Reijden T.J. Long-term predominance of two pan-European clones among multi-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in the Czech Republic. *J. Med. Microbiol.* 2004; 53(Pt. 2): 147–53. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05445-0>
 27. Van Dessel H., Dijkshoorn L., van der Reijden T., Bakker N., Paauw A., van den Broek P., et al. Identification of a new geographically widespread multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. *Res. Microbiol.* 2004; 155(2): 105–12. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2003.10.003>
 28. Хрульнова С.А., Коробова А.Г., Федорова А.В., Фролова И.Н., Клясова Г.А. Изменение клонального состава карбапенем-нечувствительных изолятов *Acinetobacter baumannii*, выделенных из крови больных опухолями системы крови. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2020; 38(3): 120–7. <https://doi.org/10.17116/molgen202038031120>

REFERENCES

1. Yanovich Yu.A., Rachina S.A., Sukhorukova M.V., Savochkina Yu.A., Vatsik M.V., Petrov A.A. Hospital-acquired pneumonia in adults: the structure of pathogens and new features of etiological diagnosis. *Farmateka.* 2019; 26(5): 39–46. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.5.39-46> (in Russian)
2. Costa D.M., Johani K., Melo D.S., Lopes L.K.O., Lopes Lima L.K.O., Tipple A.F.V., et al. Biofilm contamination of high-touched surfaces in intensive care units: epidemiology and potential impacts. *Lett. Appl. Microbiol.* 2019; 68(4): 269–76. <https://doi.org/10.1111/lam.13127>
3. Chebotar' I.V., Lazareva A.V., Masalov Ya.K., Mikhaylovich V.M., Mayanskiy N.A. *Acinetobacter*: microbiological, pathogenetic and resistant properties. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2014; 69(9-10): 39–50. <https://doi.org/10.15690/vramn.v69i9-10.1130> (in Russian)
4. Oliveira R.A., Mancero J.M.P., Faria D.F., Poveda V.B. A retrospective cohort study of risk factors for surgical site infection following liver transplantation. *Prog. Transplant.* 2019; 29(2): 144–9. <https://doi.org/10.1177/1526924819835831>
5. Tapal'skiy D.V., Bonda N.A. *Acinetobacter baumannii*: prevalence, spectrum and dynamics of antimicrobial resistance, susceptibility to antibiotic combinations. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2018; 16(3): 286–91. <https://doi.org/10.25298/2221-8985-201816-3-286-291> (in Russian)

6. Brusina E.B., Zueva L.P., Kovalishena O.V., Stasenko V.L., Fel'dblyum I.V., Briko N.I., et al. Healthcare-associated infections: modern doctrine of prophylaxis. Part II. Basic concept. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2018; 17(6): 4–10. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-4-10> (in Russian)
7. Lemos E.V., de la Hoz F.P., Einarson T.R., McGhan W.F., Quevedo E., Castañeda C., et al. Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(5): 416–23. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12363>
8. Tomczyk S., Zanichelli V., Grayson M.L., Twyman A., Abbas M., Pires D., et al. Control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* in healthcare facilities: a systematic review and re-analysis of quasi-experimental studies. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68(5): 873–84. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy752>
9. Cheng V.C.C., Wong S.C., Chen J.H.K., So S.Y.C., Wong S.C.Y., Ho P.L., et al. Control of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in Hong Kong: role of environmental surveillance in communal areas after a hospital outbreak. *Am. J. Infect. Control.* 2018; 46(1): 60–6. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2017.07.010>
10. Lavrinenko A.V. Virulent *Acinetobacter baumannii*. *Meditsina i ekologiya*. 2019; (3): 24–9. (in Russian)
11. Kim S.Y., Park J.S., Hong Y.J., Kim T.S., Hong K., Song K.H., et al. Microarray-based nucleic acid assay and MALDI-TOF MS analysis for the detection of gram-negative bacteria in direct blood cultures. *Am. J. Clin. Pathol.* 2019; 151(2): 143–53. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqy118>
12. Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Antibiotic resistance in agents of nosocomial infections in a multidisciplinary medical centre. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2018; 20(1): 40–8. <https://doi.org/10.15989/2220-9619-2018-1-99-84> (in Russian)
13. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., Edwards J.E., Gilbert D., Rice L.B., et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48(1): 1–12. <https://doi.org/10.1086/595011>
14. Leão A.C., Menezes P.R., Oliveira M.S., Levin A.S. *Acinetobacter* spp. are associated with a higher mortality in intensive care patients with bacteremia: a survival analysis. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 386. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1695-8>
15. Elkhatib W.F., Khalil M.A.F., Ashour H.M. Integrins and anti-septic resistance genes mediate resistance of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from intensive care unit patients with wound infections. *Curr. Mol. Med.* 2019; 19(4): 286–93. <https://doi.org/10.2174/1566524019666190321113008>
16. Skurikhina Yu.E., Turkutyukov V.B. Microbiological and molecular genetic aspects of antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2019; 18(6): 34–8. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-34-38> (in Russian)
17. Sukhorukova M.V., Eydel'shteyn M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Timokhova A.V., Shek E.A., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: results of national multicenter surveillance study "Marathon" 2011-2012. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2014; 16(4): 266–72. <https://doi.org/10.36488/cmec.2019.2.147-159> (in Russian)
18. Melsen W.G., Rovers M.M., Koeman M., Bonten M.J. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit. Care Med.* 2011; 39(12): 2736–42. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182281f33>
19. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweetney D.A., Palmer L.B., et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clin. Inf. Dis.* 2016; 63(5): e61–e111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
20. Barbier F., Andremont A., Wolff M., Bouadma L. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: recent advances in epidemiology and management. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19(3): 216–28. <https://doi.org/10.1097/mcp.0b013e32835f27be>
21. Dmitrieva N.V., Eydel'shteyn M.V., Aginova V.V., Grigor'evskaya Z.V., Petukhova I.N., Tereshchenko I.V., et al. Infections caused by *Acinetobacter baumannii* in cancer patients. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2019; 18(3): 26–33. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-3-26-33> (in Russian)
22. Munier A.L., Biard L., Legrand M., Rousseau C., Lafaurie M., Donay J.L., et al. Incidence, risk factors and outcome of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections during an outbreak in a burn unit. *Int. J. Infect. Dis.* 2019; 79: 179–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.11.371>
23. Zhou H., Yao Y., Zhu B., Ren D., Yang Q., Fu Y., et al. Risk factors for acquisition and mortality of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: A retrospective study from a Chinese hospital. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(13): e14937. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014937>
24. Amudhan M.S., Sekar U., Kamalanathan A., Balaraman S. Bla_{IMP} and bla_{VIM} mediated carbapenem resistance in *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species in India. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2012; 6(11): 959–62. <https://doi.org/10.3855/jidc.2268>
25. Vijayakumar S., Veeraraghavan B., Pragasam A.K., Bakthavachalam Y.D. Genotyping of *Acinetobacter baumannii* in nosocomial outbreak and surveillance. *Methods Mol. Biol.* 2019; 1946: 17–22. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9118-1_2
26. Nemeč A., Dijkshoorn L., Reijden T.J. Long-term predominance of two pan-European clones among multi-resistant *Acinetobacter baumannii* strains in the Czech Republic. *J. Med. Microbiol.* 2004; 53(Pt. 2): 147–53. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05445-0>
27. Van Dessel H., Dijkshoorn L., van der Reijden T., Bakker N., Paauw A., van den Broek P., et al. Identification of a new geographically widespread multiresistant *Acinetobacter baumannii* clone from European hospitals. *Res. Microbiol.* 2004; 155(2): 105–12. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2003.10.003>
28. Khrul'nova S.A., Korobova A.G., Fedorova A.V., Frolova I.N., Klyasova G.A. Change in the clonal structure of carbapenem not susceptible *Acinetobacter baumannii* isolated from the blood culture of patients with hematological malignancies. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2020; 38(3): 120–7. <https://doi.org/10.17116/molgen202038031120> (in Russian)

Информация об авторах

Катаева Любовь Владимировна[✉] — д.м.н., в.н.с., зав. бактериологической лабораторией Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии, Тюмень, Россия, info@tniikip.rospotrebnadzor.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9966-8454>

Колотова Ольга Николаевна — м.н.с. бактериологической лаборатории Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии, Тюмень, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-0798-5549>

Information about the authors

Lyubov V. Kataeva[✉] — D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Bacteriological laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russia, [in-f@tniikip.rospotrebnadzor.ru](mailto:info@tniikip.rospotrebnadzor.ru), <https://orcid.org/0000-0001-9966-8454>

Olga N. Kolotova — junior researcher, Bacteriological laboratory, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0798-5549>

Степанова Татьяна Федоровна — д.м.н., профессор, директор Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии, Тюмень, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6289-6274>

Кисличкина Ангелина Александровна — к.б.н., с.н.с. отдела коллекционных культур ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8389-2494>

Шишкина Лидия Александровна — к.б.н., м.н.с. отдела коллекционных культур ФБУН ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8615-1907>

Мухина Татьяна Николаевна — к.б.н., с.н.с. отдела коллекционных культур ФБУН ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии, Оболensk, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5829-0512>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 28.03.2022;
принята к публикации 20.06.2022;
опубликована 30.06.2022

Tatyana F. Stepanova — D. Sci. (Med.), Professor, Director, Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6289-6274>

Angelina A. Kislichkina — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Department of collection cultures, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8389-2494>

Lidia A. Shishkina — Cand. Sci. (Biol.), junior researcher, Department of collection cultures, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8615-1907>

Tatyana N. Mukhina — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Department of collection cultures, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5829-0512>

Author contribution. All authors 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.

The article was submitted 28.03.2022;
accepted for publication 20.06.2022;
published 30.06.2022

ОБЗОРЫ

Научный обзор

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-251>



Генетические полиморфизмы, ассоциированные с раком шейки матки: систематический обзор

Винокуров М.А.[✉], Миронов К.О., Корчагин В.И., Попова А.А.

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространённых онкологических заболеваний у женщин. Этиологический агент РШМ — вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска. При этом не у всех женщин, инфицированных этим вирусом, развивается рак, что позволяет предположить наличие генетической предрасположенности к РШМ.

Цель работы заключалась в анализе информации об однонуклеотидных полиморфизмах, ассоциированных с риском развития РШМ.

Материалы и методы. Выполнен поиск исследований по полногеномному скринингу ассоциаций (GWAS) и метаанализов за последние 10 лет, посвящённых генетическому риску РШМ в европеоидной популяции.

Результаты. Наиболее значимые ассоциации с РШМ были найдены у следующих однонуклеотидных полиморфизмов. По данным GWAS — с аллелями риска *rs138446575-T* (ОШ = 2,39) *TTC34*; *rs73728618-T* (ОШ = 1,48) *HLA-DQA1*; *rs3130196-C* (ОШ = 1,4) *HLA-DPB1*; *rs2516448-T* (ОШ = 1,39 и 1,44) *MICA* и протективными аллелями *rs9271898-A* (ОШ = 0,64) и *9272143-C* (ОШ = 0,65) между *HLA-DRB1* и *HLA-DQA1*, *rs55986091-A HLA-DQB1* (ОШ = 0,66). Для метаанализов — с генотипом *rs4646903-CC* (ОШ = 4,65) *CYP1A1* и протективными аллелями — *rs1801133-T* (ОШ = 0,77) *MTHFR*, *rs2333227-AA* (ОШ = 0,57) *MPO*.

Заключение. Использование полученных данных является важным этапом создания лабораторных методик и наборов реагентов, направленных на персонализированный подход к определению групп риска с целью рекомендации таким пациенткам обязательной вакцинации и скрининга предраковых заболеваний шейки матки.

Ключевые слова: метаанализ, вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска, однонуклеотидный полиморфизм, полногеномный скрининг ассоциаций, рак шейки матки

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: Винокуров М.А., Миронов К.О., Корчагин В.И., Попова А.А. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с раком шейки матки: систематический обзор. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(3):353–361.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-251>

Review article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-251>

Genetic polymorphism associated with cervical cancer: a systematic review

Mikhail A. Vinokurov[✉], Konstantin O. Mironov, Vitaly I. Korchagin, Anna A. Popova

Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Cervical cancer (CC) is one of the most common cancers in women. The CC etiological agent is the high-risk oncogenic human papillomavirus. In the meantime, not all women infected with this virus can develop cancer, thus suggesting that there is genetic predisposition to CC.

The aim of the study was to analyze information about single nucleotide polymorphisms associated with the CC risk.

Materials and methods. The performed search was focused on genome-wide association studies (GWAS) and meta-analyses conducted over the last 10 years and addressing the genetic risk of CC in the Caucasian population.

Results. The most significant associations with CC were found in the following single nucleotide polymorphisms. Based on the GWAS data, they involve risk alleles *rs138446575-T* (OR = 2.39) *TTC34*; *rs73728618-T* (OR = 1.48) *HLA-DQA1*; *rs3130196-C* (OR = 1.4) *HLA-DPB1*; *rs2516448-T* (OR = 1.39 and 1.44) *MICA* and protective alleles *rs9271898-A* (OR = 0.64) and *9272143-C* (OR = 0.65) between *HLA-DRB1* and *HLA-DQA1*, *rs55986091-A* *HLA-DQB1* (OR = 0.66). Based on the meta-analysis data, they involve genotype *rs4646903-CC* (OR = 4.65) *CYP1A1* and protective alleles *rs1801133-T* (OR = 0.77) *MTHFR*, *rs2333227-AA* (OR = 0.57) *MPO*.

Conclusion. The obtained data are critically important for development of laboratory techniques and reagent kits allowing for a personalized approach to identification of risk groups, which could benefit from compulsory vaccination and screening for pre-cancers of the cervix.

Keywords: meta-analysis, high-risk oncogenic human papillomavirus, single nucleotide polymorphism, genome-wide association study, cervical cancer

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: Vinokurov M.A., Mironov K.O., Korchagin V.I., Popova A.A. Genetic polymorphism associated with cervical cancer: a systematic review. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(3):353–361. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-251>

Введение

Рак шейки матки (РШМ) является четвертым по встречаемости и смертности раком в мире среди женщин: в 2020 г. зарегистрировано более 340 тыс. смертельных исходов от данной нозологии, что составляет 7,7% всех смертей, связанных с опухолями¹. Число случаев РШМ в России неуклонно растёт: за 10 лет (с 2009 до 2019 г.) увеличилось практически на 22% (с 14 до 17 тыс.), что демонстрирует социальную значимость данного заболевания. Особого внимания заслуживает факт, что на возрастную группу женщин 30–44 года, т.е. социально активного и репродуктивного возраста, приходится 32,4% случаев РШМ [1]. Согласно статистике по оказанию онкологической помощи населению России в 2019 г., общепринятые механизмы профилактики предраковых заболеваний шейки матки работают недостаточно эффективно (нет всеобщей вакцинации, женщины не информированы о необходимости и возможности цитологического исследования, нет мотивации к регулярному обследованию). В связи с этим смертность от РШМ практически не снижается [1].

Доказанным канцерогенным фактором РШМ является инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Показано, что связь с ВПЧ и РШМ выше, чем связь между курением и раком лёгкого [2]. При этом, по существующим в литературе данным, среди женщин с уровнем инфицирования ВПЧ 15–40% частота РШМ составляет всего 0,015%, что позволяет предполагать наличие генетической предрасположенности [3].

Определение однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), ассоциированных с заболеваниями, позволяет охарактеризовать возможную наследственную предрасположенность к развитию патологических состояний в досимптоматический период для своевременного назначения диагностических или профилактических мероприятий [4]. Учитывая длительный бессимптомный период, половой путь передачи и поражение женщин репродуктивного возраста, определение генетического риска развития РШМ является важной клинической задачей, особенно актуальной для женщин из групп риска, к которым в том числе относятся ВИЧ-инфицированные [5].

Цель данной работы заключалась в обобщении информации о SNP, связанных с риском развития РШМ в европеоидной популяции.

Материалы и методы

Протокол исследования составлен полностью в соответствии с рекомендациями руководства PRISMA [6], которое предполагает дополнительную регистрацию с помощью PROSPERO — международной базы данных регистрации обзоров в области здравоохранения, в которых есть регламентированные с позиции доказательной медицины результаты лечения [7]. При этом наше исследование не соответствует некоторым критериям регистрации в PROSPERO: например, оно не связано напрямую с лечением на основании результатов обзора. Определение генетических рисков является дополнительным инструментом, направленным на повышение информированности врача с целью применения индивидуализированных подходов, в первую очередь к профилактике заболеваний на досимптоматическом этапе [4].

¹ WHO. Global Cancer Observatory. Cancer Today: Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. URL: <https://gco.iarc.fr/today>

Поиск источников проводился с использованием интернет-ресурсов PubMed, Web of Science, Scopus, GWAS Catalog² на английском языке по ключевым словам: cervical cancer, gene variants, polymorphism, single nucleotide polymorphism, meta-analysis, GWAS, с 17 ноября по 12 декабря 2021 г.

Критерии включения и исключения

Критерии включения:

- в обзоре выполнена оценка ассоциации SNP с РШМ;
- дата публикации не ранее 2011 г.;
- дизайн исследования соответствует исследованию по полногеномному скринингу ассоциаций (GWAS) или метаанализу.

Критерии исключения:

- в обзоре не затронута европеоидная (caucasian) популяция, к которой в данной работе отнесли население Европы и белое население США;
- не указаны отношение шансов (ОШ) или 95% доверительный интервал (95% ДИ);
- ОШ и 95% ДИ не показывали статистически значимой ассоциации с РШМ для европеоидной популяции;
- метаанализ включал менее 2 исследований, в которых анализировалась европеоидная популяция.

Статистический анализ

Пересчёт показателей для европеоидных популяций, описанных в метаанализах, проводили при помощи программного обеспечения «RevMan 5.0» («Cochrane Collaboration»).

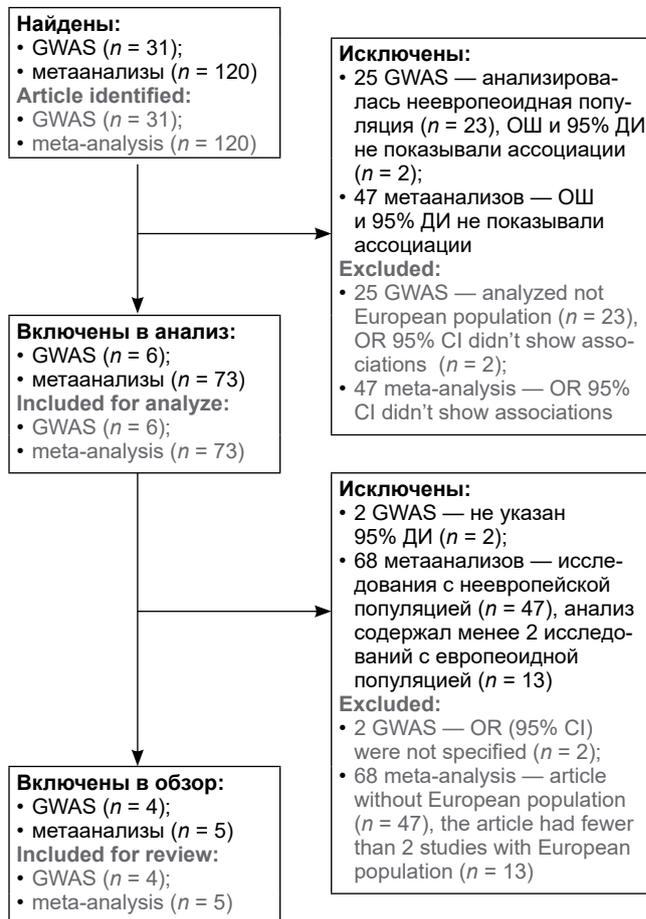
Статистическую гетерогенность выборок оценивали с помощью индекса гетерогенности (I^2) и Q-критерия Кохрена (Cochran's Q test). I^2 отражает процент вариаций между исследованиями, который обусловлен гетерогенностью, а не случайностью (при $I^2 > 50\%$ выборки считаются гетерогенными). Q-критерий Кохрена отражает идентичность эффектов в разных исследованиях; при $p > 0,1$ эффект считался идентичным, поскольку метаанализ включал небольшое количество исследований с небольшим размером выборки [8, 9].

Данные предоставлены для модели как фиксированных, так и случайных эффектов [12].

Результаты

В результате поиска найдены 4 GWAS и 5 метаанализов, в которых проведён анализ 40 SNP (**рисунк**).

Всего GWAS объединяли результаты анализа 34 SNP, редкие аллели которых у 17 SNP ассоциированы с заболеванием и у 15 SNP являются протективными. Аллели, ассоциированные с РШМ, и показатели ОШ, определённые в GWAS, приведены в **табл. 1**.



Блок-схема исследования.

Flow chart of study selection.

По данным 5 метаанализов, удовлетворяющих заявленным критериям, найдено 6 SNP в 4 генах. Из них 4 SNP были ассоциированы с риском РШМ и 2 обладали протективным эффектом. В **табл. 2** указаны подробная информация и результаты расчёта ОШ для европеоидных популяций из этих метаанализов.

Данные из **табл. 2** могут быть дополнены следующими расчётами.

После отбора и суммирования данных о частотах аллелей и генотипов из исследований для европеоидных популяций ассоциация генотипа *rs1801133-CC* перестала быть значимой (ОШ = 0,79; 95% ДИ = 0,53–1,12; $p > 0,05$), но была показана статистически значимая ассоциация аллеля *rs1801133-T* (ОШ = 0,77; 95% ДИ = 0,66–0,89; $p < 0,01$) в модели как фиксированных, так и случайных эффектов.

Для *rs5742909* ассоциация, указанная во втором столбце **табл. 2**, перестаёт быть значимой как для аллельной, так и для рецессивной модели (*CC* в сравнении с *CT + TT*): ОШ = 1,19; 95% ДИ = 0,98–1,45; $p > 0,05$ и ОШ = 1,19; 95% ДИ = 0,96–1,47; $p > 0,05$ соответственно. При этом параметры, отражающие однородность исследований, превысили

² GWAS Catalog (2020). URL: <https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>

Таблица 1. SNP, ассоциированные с РШМ по результатам GWAS**Table 1.** SNP associated with cervical cancer for GWAS

Объём выборок: случай/контроль [источник] Sample size — case/control [source]	Ген Gene	SNP	Аллель (частота, %)* Allele (frequency, %)*	ОШ (95% ДИ)** OR (95% CI)**
4769/145545 [10]	<i>PAX8</i>	rs10175462	A (39)	0,87 (0,84–0,91)
	<i>CLPTM1L</i>	rs27069	T (43)	0,88 (0,84–0,92)
	<i>HLA-B</i>	rs9272245	C (31)	1,26 (1,21–1,31)
	<i>MICA</i>	rs6938453	A (25)	0,79 (0,75–0,83)
	<i>HLA-DQA1</i>	rs9272050	G (37)	1,27 (1,21–1,32)
	<i>HLA-DQB1</i>	rs55986091	A (15)	0,66 (0,60–0,72)
	<i>TTC34</i>	rs138446575	T (3)	2,39 (1,75–3,27)
	<i>ACACB</i>	rs117960705	G (1)	1,22 (1,04–1,44)
1140/1058 [11]	<i>MICA</i>	rs2516448	T (39)	1,44 (1,30–1,58)
	<i>HLA-DRB1, HLA-DQA1</i>	rs9272143	C (46)	0,65 (0,59–0,72)
	<i>HLA-DPB2</i>	<i>rs3117027</i>	A (34)	1,73 (1,38–2,19)
48961/408786 [12]	<i>LINC00339</i>	<i>rs2473290</i>	T (21)	1,08 (1,05–1,12)
	<i>PARP1</i>	<i>rs2793381</i>	C (84)	1,08 (1,05–1,11)
	<i>PAX8</i>	rs10175462	G (61)	1,15 (1,10–1,19)
	<i>HCG27</i>	rs3869114	G (87)	1,20 (1,12–1,29)
	<i>HLA-B</i>	rs3016018	C (51)	1,13 (1,10–1,17)
	<i>AIF1</i>	rs34451818	C (4)	0,79 (0,73–0,85)
	<i>AGER</i>	rs2070600	C (95)	0,78 (0,73–0,84)
	<i>HLA-DQA1</i>	rs73728618	T (90)	1,48 (1,39–1,58)
	<i>HLA-DQB1</i>	rs9273501	T (61)	0,9 (0,88–0,92)
	<i>HLA-DMA, HLA-DMB</i>	rs2395296	A (31)	1,09 (1,06–1,12)
	<i>COL11A2P1</i>	rs3117245	C (88)	1,17 (1,11–1,24)
	<i>HLA-DPB2</i>	rs3129270	C (89)	0,87 (0,83–0,92)
	<i>AHR</i>	<i>rs9639279</i>	A (37)	0,93 (0,9–0,95)
	<i>CASC8</i>	<i>rs78449170</i>	T (95)	1,18 (1,11–1,25)
	<i>MLLT10</i>	<i>rs55990219</i>	T (99)	0,83 (0,78–0,89)
	<i>FGFR2</i>	<i>rs3096763</i>	A (39)	0,95 (0,94–0,97)
	<i>MYEOV</i>	<i>rs35637432</i>	G (98)	0,81 (0,75–0,88)
	<i>KANSL1</i>	<i>rs2532389</i>	G (77)	1,07 (1,05–1,1)
	<i>NSF</i>	<i>rs199533</i>	G (78)	1,06 (1,04–1,08)
	<i>CCNE1</i>	<i>rs997669</i>	T (64)	0,96 (0,94–0,97)
<i>ZBTB46</i>	<i>rs4809367</i>	C (87)	0,92 (0,89–0,95)	
1034/3948 [13]	<i>HLA-DRB1, HLA-DQA1</i>	rs9271898	A (49)	0,64 (0,59–0,70)
	<i>MICA</i>	rs2516448	T (61)	1,39 (1,28–1,52)
	<i>HLA-DPB1, HLA-DPA1</i>	rs3130196	C (12)	1,40 (1,26–1,57)
	<i>HLA-DRB1, HLA-DQA1</i>	rs115625939	G (11)	0,58 (0,51–0,67)

Примечание. *Указана частота аллелей SNP для европейской популяции в базе данных Ensembl³ [14, 15].

**Для выделенных SNP $p < 10^{-6}$.

Note. *Allele frequency for European population in Ensembl³ database [14, 15]. ** $p < 10^{-6}$ for choices marked.

Таблица 2. SNP, ассоциированные с РШМ по результатам метаанализов
Table 2. SNP associated with cervical cancer for meta-analysis

SNP, генотип или аллель риска (частота редкого аллеля, %)* SNP, risk genotype or risk allele (rare allele frequency, %)*	Метаанализ, объём выборки — случай/контроль [источник] Meta-analysis, sample size — case/control [source]	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	Объём выборок: случай/контроль, страна Sample size case/control, country, source	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	Рассчитанные ОШ (95% ДИ); <i>p</i> -значение Calculated OR (95% CI), <i>p</i> -value	Индекс гетерогенности, <i>Q</i> -критерий Кохрена An heterogeneity index, Cochran's <i>Q</i> test
<i>MTHFR</i> , <i>rs1801133</i> , T (36)	1898/2678 [16]	0,64 (0,45–0,89)	21/91, Греция / Greece [17]	0,79 (0,38–1,66)	0,77 (0,66–0,89); <i>p</i> < 0,01	<i>I</i> ² = 0%; <i>p</i> = 0,83
			636/592, Нидерланды / Netherlands [18]	0,75 (0,63–0,89)		
			124/168, Польша / Poland [19]	0,84 (0,59–1,20)		
<i>CTLA4</i> , <i>rs5742909</i> , T (8)	1665/1502 [20]	1,72 (1,07–2,77)	140/216, Польша / Poland [21]	1,07 (0,86–1,33)	1,19 (0,98–1,45); <i>p</i> > 0,05	<i>I</i> ² = 82%; <i>p</i> = 0,02
			1281/808, Швеция / Sweden [22]	1,99 (1,25–3,17)		
<i>CYP1A1</i> , <i>rs4646903</i> , CC (11)	2148/2252 [23]	2,16 (1,45–3,21)	43/121, Израиль / Israel [24]	0,87 (0,03–21,98)	4,65 (1,51–14,43); <i>p</i> < 0,05	<i>I</i> ² = 0%; <i>p</i> = 0,49
			405/337, Швеция / Sweden [25]	8,69 (1,11–68,35)		
			104/124, Португалия / Portugal [26]	3,87 (0,73–20,54)		
<i>CYP1A1</i> , <i>rs1048943</i> , CT + CC (3)	1466/1690 [23]	2,22 (1,48–3,33)	85/202, Турция / Turkey [27]	5,66 (3,27–9,80)	2,52 (1,83–3,47); <i>p</i> < 0,05	<i>I</i> ² = 84%; <i>p</i> = 0,02
			43/121, Израиль / Israel [24]	1,73 (0,84–3,56)		
			456/495, Польша / Poland [28]	1,59 (0,97–2,60)		
<i>TNF-α</i> , <i>rs1800629</i> , AA + GA (13)	4146/4731 [29]	1,47 (1,08–2,00)	127/107, США / USA [30]	0,85 (0,48–1,49)	1,18 (1,01–1,37); <i>p</i> > 0,05	<i>I</i> ² = 81%; <i>p</i> = 0,0002
			143/194, США / USA [31]	0,92 (0,57–1,48)		
			195/244, Португалия / Portugal [32]	3,20 (2,0–5,12)		
			154/228, США / USA [33]	0,89 (0,59–1,34)		
			1263/804, Швеция / Sweden [22]	1,14 (0,94–1,39)		
<i>MPO</i> , <i>rs2333227</i> , AA (24)	1125/1150 [34]	0,60 (0,36–0,99)	149/126, Германия / Germany [35]	0,28 (0,01–6,93)	0,57 (0,34–0,95); <i>p</i> < 0,05	<i>I</i> ² = 0%; <i>p</i> = 0,91
			100/122, Португалия / Portugal [36]	0,59 (0,19–1,78)		
			476/493, Польша / Poland [37]	0,58 (0,32–1,03)		

Примечание. *Указана частота аллелей SNP для европейской популяции (EUR) в базе данных Ensembl [15].
Note. *Allele frequency for European population (EUR) in Ensemble database [15].

нормированные значения, что указывает на неоднородность исследований ($I^2 > 50\%$; $p < 0,1$).

Для *rs4646903* ОШ достигло статистически значимых значений при гомозиготной модели (*CC* в сравнении с *TT*): ОШ = 4,14; 95% ДИ = 1,24–13,81; $p < 0,05$ для модели случайных эффектов и ОШ = 4,65; 95% ДИ = 1,51–14,43; $p < 0,05$ для модели фиксированных эффектов. В то же время при анализе ассоциаций в рецессивной модели (*TT* в сравнении с *CT + CC*) расчёт показал неоднородность исследований ($I^2 > 50\%$; $p < 0,1$). При исключении из анализа исследования [29], данные которого влияли на коэффициенты неоднородности, ассоциация перестала быть значимой: ОШ = 1,14; 95% ДИ = 0,81–1,62; $p > 0,05$ в модели случайных эффектов и ОШ = 1,15; 95% ДИ = 0,83–1,59; $p > 0,05$ в модели фиксированных эффектов.

Для *rs1048943* ОШ продемонстрировало статистически значимые значения при рецессивной модели (*TT* в сравнении *CC + CT*): ОШ = 2,52; 95% ДИ = 1,08–5,86; $p < 0,05$ в модели случайных эффектов и ОШ = 2,52; 95% ДИ = 1,83–3,47; $p < 0,05$ в модели фиксированных эффектов. Однако расчёт показал неоднородность исследований ($I^2 > 50\%$, $p < 0,1$). При исключении из расчётов вносящих неоднородность данных исследования [26] значения ОШ снизились для модели как случайных эффектов, так и фиксированных, но остались статистически значимыми: ОШ = 1,63; 95% ДИ = 1,08–2,45; $p < 0,05$, в то же время в аллельной модели (*C* в сравнении с *T*) ассоциация перестала быть значимой: ОШ = 1,31; 95% ДИ = 0,89–1,93; $p > 0,05$.

Коэффициенты для *rs1800629* как в аллельной модели (*A* в сравнении с *G*), так и в рецессивной (*GG* в сравнении с *AA + AG*), показали неоднородность исследований ($I^2 > 50\%$; $p < 0,1$). При исключении вносящих неоднородность данных исследования [33] ассоциация стала незначимой как для аллельной, так и для рецессивной модели: ОШ = 1,04; 95% ДИ = 0,91–1,20; $p > 0,05$ и ОШ = 1,05; 95% ДИ = 0,89–1,23; $p > 0,05$ соответственно.

Для *rs2333227* значения ОШ достигли статистической значимости в рецессивной модели (*AA* в сравнении с *GG + AG*) как для фиксированных, так и для случайных эффектов: ОШ = 0,57; 95% ДИ = 0,34–0,95; $p < 0,05$ и ОШ = 0,57; 95% ДИ = 0,34–0,95; $p < 0,05$ соответственно. Для гомозиготной модели (*AA* в сравнении с *GG*) ассоциация была значимой только для модели фиксированных эффектов: ОШ = 0,60; 95% ДИ = 0,36–0,99; $p = 0,05$; для случайных эффектов ассоциация не достигала статистической значимости: ОШ = 0,60; 95% ДИ = 0,36–1,0; $p = 0,05$,

Обсуждение

В GWAS наибольшие значения ОШ были выявлены для *rs138446575* (ОШ = 2,39) около гена *TTC34* *rs73728618* (ОШ = 1,48) в *HLA-DQA1* и *rs3130196* в

межгенном пространстве между *HLA-DPB1* и *HLA-DPA1* (ОШ = 1,4). В 2 GWAS для *rs2516448* около гена *MICA* реплицированы относительно высокие значения ОШ, равные 1,44 [12] и 1,39 [14]. В 2 других GWAS для *rs10175462* ($G > A$) в гене *PAX* были определены ассоциация с РШМ для частого аллеля *G* (ОШ = 1,15) [13] и протективный эффект для редкого аллеля *A* (ОШ = 0,87) [11].

Максимальным протективным эффектом обладали аллели *rs9271898-A* (ОШ = 0,64) и *rs9272143-C* (ОШ = 0,65) между *HLA-DRB1* и *HLA-DQA1*, и *rs55986091* около *HLA-DQB1* (ОШ = 0,66).

В метаанализах определено существенно более высокое значение ОШ — 4,65 для *rs4646903* в *CYP1A1*. Высокие значения показателя ОШ, по сравнению с данными табл. 1, могут быть связаны с ограничением GWAS, в которых проводится оценка ОШ только для аллельной модели. Показатели ОШ, определённые для *rs5742909*, *rs1048943* и *rs1800629* (табл. 2), не могут отражать ассоциацию с риском, поскольку значения индексов гетерогенности и Q-критерия вышли за границу интервала, который отражает неоднородность исследований. Использование для этих данных более глубокого анализа, такого как метарегрессионный [38], невозможно из-за малого количества публикаций внутри нашего метаанализа. В то же время в метаанализах выявлены статистически значимые показатели ОШ для протективного аллеля *rs1801133-T* (ОШ = 0,77) и генотипа *rs2333227-AA* (ОШ = 0,57).

В опубликованных ранее метаанализах [16, 20, 23, 29, 34], результаты которых взяты за основу в данной работе, европеоидные популяции отдельно не анализировались. Недавно опубликованный обзор GWAS D. Ramachandran и соавт. включал анализ не всех локусов, найденных при литературном поиске для данной публикации [39]. Научная новизна настоящей работы заключается в объединении данных о генетических факторах, определённых в GWAS и метаанализах, ассоциированных с РШМ в европеоидной популяции.

Диагностика мультифакторных заболеваний на догоспитальном этапе снижает затраты примерно на 20% за счёт сокращения числа лабораторных и инструментальных исследований, посещений врача и более точного подбора терапии с учётом особенностей индивидуального фармакологического ответа (фармакогенетического тестирования) [4, 40]. Систематизация и анализ опубликованных в разных исследованиях данных являются важным элементом создания лабораторных методик и наборов реагентов, направленных на определение групп риска мультифакторных заболеваний с целью персонализированного подхода к назначению лечебных или диагностических мероприятий [4, 41].

Информация о наиболее значимых SNP, к которым на основании полученных данных можно отне-

сти *rs138446575*, *rs73728618*, *rs3130196*, *rs2516448*, *rs10175462*, *rs9271898*, *rs9272143*, *rs55986091*, *rs4646903*, *rs1801133* и *rs2333227*, необходима для разработки лабораторных методик, направленных на определение индивидуальных рисков РШМ. Выявление как индивидуальных, так и популяционных рисков развития РШМ позволит в перспективе сделать наблюдение за лицами, инфицированными ВПЧ ВКР, более эффективным за счёт мотивации женщин к вакцинации и обследованию, что поможет снизить частоту развития летальности от РШМ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.; 2020.
- Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J. Obstet. Gynaecol.* 2020 40(5): 602-608. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>
- Duenas-Gonzalez A., Serrano-Olvera A., Cetina L., Coronel J. New molecular targets against cervical cancer. *Int. J. Womens Health.* 2014; 6: 1023–31. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S49471>
- Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Баранова Е.В., Асеев М.В., Глозов А.С., Глозов О.С. и др. *Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины*. СПб.: Н-И; 2009.
- Попова А.А., Домонова Э.А., Виноградова Н.А., Шипулина О.Ю. Аногенитальная папилломавирусная инфекция у ВИЧ-инфицированных женщин (по результатам пилотного исследования в Московском регионе). *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2021; 11(3): 40–5. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.3.40-5>
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Int. J. Surg.* 2021; 88: 105906. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.105906>
- Page M.J., Shamseer L., Tricco A.C. Registration of systematic reviews in PROSPERO: 30,000 records and counting. *Syst. Rev.* 2020; 7(1): 32. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0699-4>
- Higgins J.P.T., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* 2002; 21(11): 1539–58. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
- Higgins J.P.T., Julian P.T. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. John Wiley & Sons; 2019.
- Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P., Rothstein H.R. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res. Synth. Methods.* 2010; 1(2): 97–111. <https://doi.org/10.1002/jrsm.12>
- Bowden S.J., Bodinier B., Kalliala I., Zuber V., Vuckovic D., Douglarakis T., et al. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4): 548–57. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00028-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00028-0)
- Chen D., Juko-Pecirep I., Hammer J., Ivansson E., Enroth S., Gustavsson I., et al. Genome-wide association study of susceptibility loci for cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105(9): 624–33. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt051>
- Rashkin S.R., Graff R.E., Kachuri L., Thai K.K., Alexeeff S.E., Blatchins M.A., et al. Pan-cancer study detects genetic risk variants and shared genetic basis in two large cohorts. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 4423. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18246-6>
- Chen D., Enroth S., Liu H., Sun Y., Wang H., Yu M., et al. Pooled analysis of genome-wide association studies of cervical intraepithelial neoplasia 3 (CIN3) identifies a new susceptibility locus. *Oncotarget.* 2016; 7(27): 42216–24. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9916>
- Flicek P., Aken B.L., Ballester B., Beal K., Bragin E., Brent S., et al. Ensembl's 10th year. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(Database issue): D557–62. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp972>
- Mei Q., Zhou D., Gao J., Shen S., Wu J., Guo L., Liang Z. The association between MTHFR 677C>T polymorphism and cervical cancer: evidence from a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2012; 12: 467. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-467>
- Lambropoulos A.F., Agorastos T., Foka Z.J., Chrisafi S., Constantinidis T.C., Bontis J., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C677T is not associated to the risk of cervical dysplasia. *Cancer Lett.* 2003; 191(2): 187–91. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(02\)00675-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(02)00675-4)
- Zoodma M., Nolte I.M., Schipper M., Oosterom E., van der Steege G., de Vries E.G., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and susceptibility for (pre)neoplastic cervical disease. *Hum. Genet.* 2005; 116(4): 247–54. <https://doi.org/10.1007/s00439-004-1233-4>
- Mostowska A., Myka M., Lianeri M., Roszak A., Jagodziński P.P. Folate and choline metabolism gene variants and development of uterine cervical carcinoma. *Clin. Biochem.* 2011; 44(8-9): 596–600. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.02.007>
- Xu H.B., Yang H., Liu T., Chen H. Association of CTLA4 gene polymorphism (rs5742909) with cervical cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014; 35(2): 1605–8. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1221-1>
- Pawlak E., Karabon L., Wlodarska-Polinska I., Jedynek A., Jonkisz A., Tomkiewicz A., et al. Influence of CTLA-4/CD28/ICOS gene polymorphisms on the susceptibility to cervical squamous cell carcinoma and stage of differentiation in the Polish population. *Hum. Immunol.* 2010; 71(2): 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.11.006>
- Ivansson E.L., Juko-Pecirep I., Gyllensten U.B. Interaction of immunological genes on chromosome 2q33 and IFNG in susceptibility to cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2010; 116(3): 544–8. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.084>
- Ding B., Sun W., Han S., Cai Y., Ren M., Shen Y. Cytochrome P450 1A1 gene polymorphisms and cervical cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(13): e0210. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010210>
- Gutman G., Morad T., Peleg B., Peretz C., Bar-Am A., Safra T., et al. CYP1A1 and CYP2D6 gene polymorphisms in Israeli Jewish women with cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2009; 19(8): 1300–2. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181b9fa5d>
- von Keyserling H., Bergmann T., Schuetz M., Schiller U., Stanke J., Hoffmann C., et al. Analysis of 4 single-nucleotide polymorphisms in relation to cervical dysplasia and cancer development using a high-throughput ligation-detection reaction procedure. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2011; 21(9): 1664–71. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31822b6299>
- Matos A., Castelhão C., Pereira da Silva A., Alho I., Bicho M., Medeiros R., et al. Epistatic interaction of CYP1A1 and COMT polymorphisms in cervical cancer. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 2769804. <https://doi.org/10.1155/2016/2769804>
- Taskiran C., Aktas D., Yigit-Celik N., Alikasifoglu M., Yuce K., Tunçbilek E., et al. CYP1A1 gene polymorphism as a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101(3): 503–6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.11.018>
- Rozzak A., Lianeri M., Sowińska A., Jagodziński P.P. CYP1A1 Ile462Val polymorphism as a risk factor in cervical cancer development in the Polish population. *Mol. Diagn. Ther.* 2014; 18(4): 445–50. <https://doi.org/10.1007/s40291-014-0095-2>
- Li M., Han Y., Wu T.T., Feng Y., Wang H.B. Tumor necrosis factor alpha rs1800629 polymorphism and risk of cervical lesions: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013; 8(8): e69201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069201>
- Calhoun E.S., McGovern R.M., Janney C.A., Cerhan J.R., Iturria S.J., Smith D.I., et al. Host genetic polymorphism analysis in cervical cancer. *Clin. Chem.* 2002; 48(8): 1218–24. <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.8.1218>

31. Deshpande A., Nolan J.P., White P.S., Valdez Y.E., Hunt W.C., Peyton C.L., et al. TNF-alpha promoter polymorphisms and susceptibility to human papillomavirus 16-associated cervical cancer. *J. Infect. Dis.* 2005; 191(6): 969–76. <https://doi.org/10.1086/427826>
 32. Duarte I., Santos A., Sousa H., Catarino R., Pinto D., et al. G-308A TNF-alpha polymorphism is associated with an increased risk of invasive cervical cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 334(2): 588–92. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.06.137>
 33. Gostout B.S., Poland G.A., Calhoun E.S., Sohni Y.R., Giuntoli R.L., Matos A., et al. TAP1, TAP2, and HLA-DR2 alleles are predictors of cervical cancer risk. *Gynecol. Oncol.* 2003; 88(3): 326–32. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(02\)00074-4](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(02)00074-4)
 34. Shi X., Li B., Yuan Y., Chen L., Zhang Y., Yang M., et al. The possible association between the presence of an MPO -463 G > A (rs2333227) polymorphism and cervical cancer risk. *Pathol. Res. Pract.* 2018; 214(8): 1142–8. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.05.018>
 35. Mustea A., Heinze G., Schouli J., Koensgen D., Wolf A., Gutu L., et al. The -463G/A polymorphism in myeloperoxidase gene and cervical cancer. *Anticancer Res.* 2007; 27(3B): 1531–5. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2359-5>
 36. Castelão C., da Silva A.P., Matos A., Inácio Â., Bicho M., Medeiros R., et al. Association of myeloperoxidase polymorphism (G463A) with cervix cancer. *Mol. Cell Biochem.* 2015; 404(1-2): 1–4. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2359-5>
 37. Roszak A., Lutkowska A., Lianeri M., Sowińska A., Jagodziński P.P. Involvement of myeloperoxidase gene polymorphism 463G>A in development of cervical squamous cell carcinoma. *Int. J. Biol. Markers.* 2016; 31(4): e440–5. <https://doi.org/10.5301/ijbm.5000212>
 38. Morton S.C., Adams J.L., Suttrop M.J., Shekelle P.G. *Meta-Regression Approaches: What, Why, When, and How?* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2004.
 39. Ramachandran D., Dörk T. Genomic risk factors for cervical cancer. *Cancers (Basel).* 2021; 13(20): 5137. <https://doi.org/10.3390/cancers13205137>
 40. Назаров В.С., Сисигина Н.Н. Экономика генетического здравоохранения. *Экономическая политика.* 2018; 13(6): 188–213. <https://doi.org/10.18288/1994-5124-2018-6-188-213>
 41. Korchagin V., Mironov K., Platonov A., Dribnokhodova O., Akselrod E., Dunaeva E., et al. Application of the genetic risk model for the analysis of predisposition to nonlacunar ischemic stroke. *Per. Med.* 2019; 16(5): 369–78. <https://doi.org/10.2217/pme-2018-0104>
- REFERENCES
1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. *The State of Oncological Care to the Population of Russia in 2019 [Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2019 godu]*. Moscow; 2020. (in Russian)
 2. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer. *J. Obstet. Gynaecol.* 2020 40(5): 602–608. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>
 3. Duenas-Gonzalez A., Serrano-Olvera A., Cetina L., Coronel J. New molecular targets against cervical cancer. *Int. J. Womens Health.* 2014; 6: 1023–31. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S49471>
 4. Baranov V.S., Ivashchenko T.E., Baranova E.V., Aseev M.V., Glotov A.S., Glotov O.S., et al. *Genetic Passport – the Basis of Individual and Predictive Medicine [Geneticheskiy pasport – osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny]*. St. Petersburg: N-L; 2009. (in Russian)
 5. Popova A.A., Domonova E.A., Vinogradova N.A., Shipulina O.Yu. Anogenital human papillomavirus infection in HIV-infected women (according to the results of a pilot study in the Moscow region). *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktu al'nye voprosy.* 2021; 11(3): 40–5. <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.3.40-5> (in Russian)
 6. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Int. J. Surg.* 2021; 88: 105906. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.105906>
 7. Page M.J., Shamseer L., Tricco A.C. Registration of systematic reviews in PROSPERO: 30,000 records and counting. *Syst. Rev.* 2020; 7(1): 32. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0699-4>
 8. Higgins J.P.T., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat. Med.* 2002; 21(11): 1539–58. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
 9. Higgins J.P.T., Julian P.T. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* John Wiley & Sons; 2019.
 10. Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P., Rothstein H.R. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res. Synth. Methods.* 2010; 1(2): 97–111. <https://doi.org/10.1002/jrsm.12>
 11. Bowden S.J., Bodinier B., Kalliala I., Zuber V., Vuckovic D., Douglgeraki T., et al. Genetic variation in cervical preinvasive and invasive disease: a genome-wide association study. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4): 548–57. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00028-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00028-0)
 12. Chen D., Juko-Pecirep I., Hammer J., Ivansson E., Enroth S., Gustavsson I., et al. Genome-wide association study of susceptibility loci for cervical cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013; 105(9): 624–33. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt051>
 13. Rashkin S.R., Graff R.E., Kachuri L., Thai K.K., Alexeeff S.E., Blatchins M.A., et al. Pan-cancer study detects genetic risk variants and shared genetic basis in two large cohorts. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 4423. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18246-6>
 14. Chen D., Enroth S., Liu H., Sun Y., Wang H., Yu M., et al. Pooled analysis of genome-wide association studies of cervical intraepithelial neoplasia 3 (CIN3) identifies a new susceptibility locus. *Oncotarget.* 2016; 7(27): 42216–24. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9916>
 15. Flicek P., Aken B.L., Ballester B., Beal K., Bragin E., Brent S., et al. Ensembl's 10th year. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(Database issue): D557–62. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp972>
 16. Mei Q., Zhou D., Gao J., Shen S., Wu J. Guo L., Liang Z. The association between MTHFR 677C>T polymorphism and cervical cancer: evidence from a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2012; 12: 467. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-467>
 17. Lambropoulos A.F., Agorastos T., Foka Z.J., Chrisafi S., Constantinidis T.C., Bontis J., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C677T is not associated to the risk of cervical dysplasia. *Cancer Lett.* 2003; 191(2): 187–91. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(02\)00675-4](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(02)00675-4)
 18. Zoodsma M., Nolte I.M., Schipper M., Oosterom E., van der Steege G., de Vries E.G., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and susceptibility for (pre)neoplastic cervical disease. *Hum. Genet.* 2005; 116(4): 247–54. <https://doi.org/10.1007/s00439-004-1233-4>
 19. Mostowska A., Myka M., Lianeri M., Roszak A., Jagodziński P.P. Folate and choline metabolism gene variants and development of uterine cervical carcinoma. *Clin. Biochem.* 2011; 44(8-9): 596–600. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.02.007>
 20. Xu H.B., Yang H., Liu T., Chen H. Association of CTLA4 gene polymorphism (rs5742909) with cervical cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014; 35(2): 1605–8. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1221-1>
 21. Pawlak E., Karabon L., Wlodarska-Polinska I., Jedynak A., Jonkisz A., Tomkiewicz A., et al. Influence of CTLA-4/CD28/ICOS gene polymorphisms on the susceptibility to cervical squamous cell carcinoma and stage of differentiation in the Polish population. *Hum. Immunol.* 2010; 71(2): 195–200. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.11.006>

22. Ivansson E.L., Juko-Pecirep I., Gyllensten U.B. Interaction of immunological genes on chromosome 2q33 and IFNG in susceptibility to cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2010; 116(3): 544–8. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.10.084>
23. Ding B., Sun W., Han S., Cai Y., Ren M., Shen Y. Cytochrome P450 1A1 gene polymorphisms and cervical cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(13): e0210. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010210>
24. Gutman G., Morad T., Peleg B., Peretz C., Bar-Am A., Safra T., et al. CYP1A1 and CYP2D6 gene polymorphisms in Israeli Jewish women with cervical cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009; 19(8): 1300–2. <https://doi.org/10.1111/IGC.0b013e3181b9fa5d>
25. von Keyserling H., Bergmann T., Schuetz M., Schiller U., Stanke J., Hoffmann C., et al. Analysis of 4 single-nucleotide polymorphisms in relation to cervical dysplasia and cancer development using a high-throughput ligation-detection reaction procedure. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2011; 21(9): 1664–71. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31822b6299>
26. Matos A., Castelhão C., Pereira da Silva A., Alho I., Bicho M., Medeiros R., et al. Epistatic interaction of CYP1A1 and COMT polymorphisms in cervical cancer. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016; 2016: 2769804. <https://doi.org/10.1155/2016/2769804>
27. Taskiran C., Aktas D., Yigit-Celik N., Alikasifoglu M., Yuce K., Tunçbilek E., et al. CYP1A1 gene polymorphism as a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 2006; 101(3): 503–6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.11.018>
28. Roszak A., Lianeri M., Sowińska A., Jagodziński P.P. CYP1A1 Ile462Val polymorphism as a risk factor in cervical cancer development in the Polish population. *Mol. Diagn. Ther.* 2014; 18(4): 445–50. <https://doi.org/10.1007/s40291-014-0095-2>
29. Li M., Han Y., Wu T.T., Feng Y., Wang H.B. Tumor necrosis factor alpha rs1800629 polymorphism and risk of cervical lesions: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8(8): e69201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069201>
30. Calhoun E.S., McGovern R.M., Janney C.A., Cerhan J.R., Iturria S.J., Smith D.I., et al. Host genetic polymorphism analysis in cervical cancer. *Clin. Chem.* 2002; 48(8): 1218–24. <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.8.1218>
31. Deshpande A., Nolan J.P., White P.S., Valdez Y.E., Hunt W.C., Peyton C.L., et al. TNF-alpha promoter polymorphisms and susceptibility to human papillomavirus 16-associated cervical cancer. *J. Infect. Dis.* 2005; 191(6): 969–76. <https://doi.org/10.1086/427826>
32. Duarte I., Santos A., Sousa H., Catarino R., Pinto D., et al. G-308A TNF-alpha polymorphism is associated with an increased risk of invasive cervical cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 334(2): 588–92. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.06.137>
33. Gostout B.S., Poland G.A., Calhoun E.S., Sohni Y.R., Giuntoli R.L., Matos A., et al. TAP1, TAP2, and HLA-DR2 alleles are predictors of cervical cancer risk. *Gynecol. Oncol.* 2003; 88(3): 326–32. [https://doi.org/10.1016/s0090-8258\(02\)00074-4](https://doi.org/10.1016/s0090-8258(02)00074-4)
34. Shi X., Li B., Yuan Y., Chen L., Zhang Y., Yang M., et al. The possible association between the presence of an MPO -463 G > A (rs2333227) polymorphism and cervical cancer risk. *Pathol. Res. Pract.* 2018; 214(8): 1142–8. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2018.05.018>
35. Mustea A., Heinze G., Sehoul J., Koensgen D., Wolf A., Gutu L., et al. The -463G/A polymorphism in myeloperoxidase gene and cervical cancer. *Anticancer Res.* 2007; 27(3B): 1531–5. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2359-5>
36. Castelhão C., da Silva A.P., Matos A., Inácio Â., Bicho M., Medeiros R., et al. Association of myeloperoxidase polymorphism (G463A) with cervix cancer. *Mol. Cell Biochem.* 2015; 404(1–2): 1–4. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2359-5>
37. Roszak A., Lutkowska A., Lianeri M., Sowińska A., Jagodziński P.P. Involvement of myeloperoxidase gene polymorphism 463G>A in development of cervical squamous cell carcinoma. *Int. J. Biol. Markers.* 2016; 31(4): e440–5. <https://doi.org/10.5301/jbm.5000212>
38. Morton S.C., Adams J.L., Suttorp M.J., Shekelle P.G. *Meta-Regression Approaches: What, Why, When, and How?* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2004.
39. Ramachandran D., Dörk T. Genomic risk factors for cervical cancer. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(20): 5137. <https://doi.org/10.3390/cancers13205137>
40. Nazarov V.S., Sisigina N.N. Genetic health economy. *Ekonomicheskaya politika*. 2018; 13(6): 188–213. <https://doi.org/10.18288/1994-5124-2018-6-188-213> (in Russian)
41. Korchagin V., Mironov K., Platonov A., Dribnokhodova O., Akseleod E., Dunaeva E., et al. Application of the genetic risk model for the analysis of predisposition to nonlacunar ischemic stroke. *Per. Med.* 2019; 16(5): 369–78. <https://doi.org/10.2217/pme-2018-0104>

Информация об авторах

Винокуров Михаил Андреевич[✉] — лаборант-исследователь лаборатории молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, vinokurov@cmd.su, <https://orcid.org/0000-0002-4101-0702>

Миронов Константин Олегович — д.м.н., руководитель лаборатории молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

Корчагин Виталий Иванович — к.б.н., н.с. лаборатории молекулярных методов изучения генетических полиморфизмов ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>

Попова Анна Анатольевна — к.м.н., с.н.с. специализированного научно-исследовательского отдела по профилактике и борьбе со СПИДом ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9484-5917>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 09.03.2022;
принята к публикации 27.04.2022;
опубликована 30.06.2022

Information about the authors

Michail A. Vinokurov — lab. assistant, Laboratory of molecular methods for studying of genetic polymorphisms, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, vinokurov@cmd.su, <https://orcid.org/0000-0002-4101-0702>

Konstantin O. Mironov — D. Sci. (Med.), Head, Laboratory of molecular methods for studying of genetic polymorphism, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-8207-9215>

Vitaly I. Korchagin — Cand. Sci. (Biol.), researcher, Laboratory of molecular methods for studying of genetic polymorphism, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2264-6294>

Anna A. Popova — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Specialized Research Department for the Prevention and Control of AIDS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9484-5917>

Author contribution. All authors 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.

The article was submitted 09.03.2022;
accepted for publication 27.04.2022;
published 30.06.2022

Обзорная статья

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-219>

Детерминанты устойчивости *Francisella tularensis* к стрессовым условиям окружающей среды

Борисова С.В.[✉], Волох О.А.

Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Саратов, Россия

Аннотация

В обзоре обобщены современные данные литературы об основных структурах и антигенах туляремийного микроба, ответственных за адаптацию внутри теплокровного макроорганизма-хозяина (чувствительные животные, человек). Для успешного выживания *Francisella tularensis* в условиях стресса требуется взаимодействие всех клеточных структур микроба. Несмотря на активные исследования, проводимые в области изучения детерминант и механизмов устойчивости *F. tularensis*, причина высокой адаптационной способности при низкой изменчивости возбудителя туляремии не установлена. Эти исследования важны для понимания механизмов персистенции и вирулентности *F. tularensis*, а также для дальнейшей разработки вакцин и диагностических препаратов.

Ключевые слова: *Francisella tularensis*, стресс-белки, везикулы, капсулоподобный комплекс, адаптация, устойчивость, стресс-условия

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: Борисова С.В., Волох О.А. Детерминанты устойчивости *Francisella tularensis* к стрессовым условиям окружающей среды. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(3):362–371. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-219>

Original article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-219>

Determinants of resistance of *Francisella tularensis* to environmental stress

Svetlana V. Borisova[✉], Oksana A. Volokh

Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russia

The review summarizes current literature data on the main structures and components of the tularemia microbe responsible for adaptation to the warm-blooded host macroorganism (susceptible animals, humans). According to scientific data, the successful survival of *Francisella tularensis* under stress conditions requires the interaction of all cellular structures of the microbe. Despite active research carried out in the field of studying the determinants and mechanisms of *F. tularensis* resistance, the reason for the high adaptive capacity with low variability of the tularemia pathogen has not been established. These studies are important for understanding the mechanisms of persistence and virulence of *F. tularensis*, as well as for further development of vaccines and diagnostic tests.

Keywords: *Francisella tularensis*, stress proteins, vesicles, capsule-like complex, adaptation, resistance, stress conditions

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: Borisova S.V., Volokh O.A. Determinants of resistance of *Francisella tularensis* to environmental stress. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunologii*. 2022;99(3):362–371.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-219>

Введение

Возбудитель туляремии — *Francisella tularensis* имеет широкий спектр экологических резервуаров с большим количеством потенциальных хладнокровных (членистоногих и пресноводных простейших) и теплокровных (грызунов и других млекопитающих, включая человека) хозяев, что указывает на хорошую адаптивность бактерии [1]. *F. tularensis* может длительное время сохраняться в воде и вызывать заболевание у ондатр, водных полёвок и бобров [2]. Бактерии *F. tularensis* способны переживать неблагоприятные условия в амёбах и других простейших [3]. Факторы, активирующие персистенцию возбудителя, присутствуют во внешней среде, что указывает на возможность выживания организма в водно-грязевых суспензиях [4].

Между вспышками туляремии микроб может сохраняться в окружающей среде в неактивном состоянии практически без репликации [5, 6]. Бактерия переходит в инфекционное, жизнеспособное, но «некультивируемое» состояние. При этом она всё ещё способна переходить в вирулентные формы при изменении условий существования. Этим объясняется идентичность генотипа возбудителя туляремии при возникновении вспышки через десятилетия. Реверсия некультивируемых форм *F. tularensis* в исходное состояние осуществляется с помощью чувствительных животных. По мнению Л.В. Романовой и соавт., такое состояние следует рассматривать как фактическую форму существования возбудителя туляремии в почвенных и водных экосистемах [7]. Ревертанты некультивируемых форм туляремии микроба восстанавливают свои основные свойства, в том числе вирулентность. Определено, что возбудитель туляремии наделен важной для персистенции адаптивной пластичностью, проявляющейся в его адекватной реакции на стрессовые факторы окружающей среды [7].

В чувствительном макроорганизме возбудитель туляремии способен проникать, выживать и размножаться в широком спектре клеток-хозяев, включая макрофаги и дендритные клетки [8, 9]. Бактерии *F. tularensis* «включают» ряд адаптационных механизмов, которые позволяют им выжить в агрессивных условиях макроорганизма хозяина, характеризующихся высокой температурой, присутствием активных форм кислорода, низким уровнем рН, недостатком железа и ограничениями в питательных веществах.

Цель данной работы — обобщение данных о детерминантах адаптации *F. tularensis* внутри макроорганизма, их структурно-функциональных характеристиках и взаимодействии друг с другом.

Капсулоподобный комплекс

В организме теплокровного хозяина *F. tularensis* размножается внутриклеточно, имея при этом

длительную внеклеточную фазу [10, 11], что облегчает распространение. Во время этой фазы микроб подвергается воздействию различных антибактериальных факторов: система комплемента, антитела, фагоциты. Всё это препятствует распространению бактерии [12]. *F. tularensis*, как и другие патогенные микроорганизмы, по некоторым данным, окружена капсулой, которая ограничивает доступ иммунных эффекторов к мембране бактерии [13]. Внутриклеточная среда макрофага является триггером к образованию электронно-плотного капсульного вещества толщиной 50–250 нм, которое исчезает при выходе из фагосомы [14]. I. Golovliov и соавт. выдвинули гипотезу о том, что как только *F. tularensis* переходит внутрь эндосомы или фагосомы, некоторые компоненты капсулоподобного комплекса (КПК) быстро высвобождаются, что приводит к деградации мембраны [15]. КПК не образуется при росте вне макрофагов, что, скорее всего, связано с отсутствием активирующих образование капсулы условий [16]. Однако А.В. Vandara и соавт. показали, что культивирование в сердечно-мозговом бульоне с добавлением глюкозы, галактозы или маннозы активировало усиленный синтез КПК [17]. Гипертрофированная капсула увеличивает вирулентность *F. tularensis* LVS в отношении мышей.

КПК является гетерогенным комплексом гликопротеинов, белков и, возможно, везикул и тубул [14]. В отличие от большинства бактериальных капсул, всего 10% КПК составляют углеводы: глюкоза, галактоза и манноза. Преимущественно капсула состоит из множества протеиназаустойчивых белков, гликопротеинов и высокомолекулярных гликопротеинов с молекулярной массой 150–250 кДа [17]. За образование КПК у *F. tularensis* отвечает ген *capB*, который имеет сходство с таковым у *Bacillus anthracis*, кодирующим белки капсулы поли-D-глутаминовой кислоты [18]. Делеция данного гена снижает вирулентность *F. tularensis*, а вакцинация мутантным штаммом индуцирует защиту у мышей от заражения капсульным штаммом [19].

При подробном анализе капсулы *F. tularensis* был обнаружен полисахарид, идентичный субъединице О-антигена липополисахарида. Структурный состав О-антигена был экспериментально установлен для большинства подвидов *F. tularensis* [20]. Потеря О-антигена снижает вирулентность *F. tularensis* для мышей, но выработанные антитела после заражения таким штаммом обеспечивают защиту от заражения другими штаммами туляремии микроба [21]. За выработку О-антигена отвечает ген *wbtA*. Его инактивация приводит к полной потере О-антигена, повышению чувствительности к специфической сыворотке, нарушению внутриклеточной репликации и сильному ослаблению вирулентности в мышцах. Примечательно, но этот мутант всё ещё обеспечивает защиту от заражения *F. tularensis* LVS

[22]. Поскольку О-антиген тесно связан с капсулой *F. tularensis*, делеция генов, кодирующих гликозилтрансферазы О-антигена, блокируют биосинтез О-антигена и капсулы. В то же время мутации в генах, кодирующих полимеразу О-антигена или ацилтрансферазу, предотвращали только синтез О-антигена, но не капсулы. У *F. tularensis* SCHU S4 был идентифицирован локус, который не связан с локусом О-антигена, но необходим для биосинтеза О-антигена и капсулы. Мутации в любом из трех генов в этом локусе приводили к потере обеих структур и, следовательно, к повышению чувствительности к специфической сыворотке. Кроме того, мутанты быстрее атаковались макрофагами и имели сниженный внутриклеточный рост [23].

Локализация антигенных детерминант (липополисахаридов, белков наружных мембран) на поверхности клеток *F. tularensis*, формирующих его характерную полиэпитопную антигенную структуру, а также данные о высокой протективной активности субклеточных фракций и белков наружных мембран грамотрицательных бактерий [24] обуславливают возможность их использования при создании безопасных, эффективных и специфичных иммунопрофилактических и диагностических средств.

Таким образом, можно заключить, что:

1. КПК — это гетерогенный комплекс, объединяющий гликопротеины, полисахариды и белки.
2. КПК имеется у всех подвидов *F. tularensis*.
3. КПК образуется при попадании в макрофаг, защищая бактерию от окислительного стресса в фагосоме.

Везикулы

Значительную роль во взаимодействии *F. tularensis* с клетками-хозяевами и с иммунной системой играют везикулы внешней мембраны (outer membrane vesicles — OMV). Это двуслойные мембранные частицы небольшого размера (20–300 нм), образованные путём инкапсуляции периплазмы с содержанием частью внешней мембраны [25]. Везикулы выполняют множество функций в образе жизни бактерий, главными из которых являются реализация своих защитных механизмов и поддержание жизнеспособности при дальнейшем инфицировании клеток хозяев. Высвобождение OMV является альтернативным способом секреции белков, в том числе ответственных за адаптацию к стрессу [26]. Таким образом, OMV действуют как система секреции, которая способствует колонизации и распространению бактерии. Несмотря на долгую историю исследований OMV, неизвестно, является ли их продукция неспецифическим побочным продуктом роста или регулируемым явлением, и возможные механизмы, позволяющие специфически нацели-

вать белки, такие как факторы вирулентности, ещё предстоит определить.

F. tularensis реплицируется внутри широкого спектра клеток-хозяев, преимущественно используя для этих целей макрофаги. А способность *F. tularensis* образовывать везикулы с целью противодействовать защитным механизмам хозяина, имеет решающее значение для её выживания и вирулентности. Строение OMV *F. tularensis* отличается от таковых у других микроорганизмов. Установлено, что OMV, продуцируемые в *F. novicida* [27] и *F. tularensis* SchuS4 [28], имеют необычную нанотрубчатую форму, содержащую факторы вирулентности и иммунореактивные белки. Протеомный анализ везикул выявил наличие многих известных антигенов (около 520) и факторов вирулентности *F. tularensis* [29]. Поскольку известно, что OMV продуцируются в течение первого часа после попадания *F. tularensis* в клетку-хозяина, предполагается, что они могут рассматриваться в качестве фактора вирулентности во время инвазии клеток-хозяев [15, 27].

Другой функцией везикул является защита *F. tularensis* от стрессового воздействия в макрофагах. При созревании фагосомы в фаголизосоме падает pH, активируя протеолитические ферменты и способствуя образованию активных форм кислорода [30]. *F. tularensis* предотвращает окисление и созревание фагосомы и через 1–4 ч выходит в цитозоль клетки-хозяина, где реплицируется и активирует гибель макрофага [31]. Высвобождение OMV увеличивается в ответ на стресс окружающей среды и условий, которые дестабилизируют бактериальную оболочку или приводят к накоплению развёрнутых белков [29]. Доказано, что везикулы возбудителя туляремии отвечают за реакцию на окислительный стресс, низкий pH, высокую (42°C) и низкую (25°C) температуру. Так, при повышении температуры и снижении pH скорость везикуляции многократно увеличивается [32]. Делеция гена, отвечающего за утилизацию железа (*fupA/B*), привела к повышению секреции OMV и усиленному образованию биоплёнки. Это связано с тем, что делеция *fupA/B* связана с нестабильностью внешней мембраны, что воспринимается клеткой как стресс-условие [33].

В регуляции продукции везикул *F. tularensis* участвуют четыре гена: *fumA*, *tktA*, *FTN_0908* и *FTN_1037*. Первые два задействованы в центральном метаболизме углерода, в то время как два других имеют неизвестную функцию. Триггером активации везикуляции является снижение цистеина в окружающей среде. Таким образом, аминокислотное голодание является общим сигналом, регулирующим выработку везикул [28].

OMV образуются и вне клеток-хозяев. При культивировании в жидкой питательной среде продукция везикул увеличивается при переходе из экс-

пониженной фазы роста в стационарную, а их содержание имеет различный белковый профиль. Данная особенность позволяет предположить, что их функция может изменяться в зависимости от фазы роста [29]. Кроме того, продукция везикул у *F. tularensis* очень чувствительна к составу питательной среды. К.Р. Hazlett и соавт. [34] показали, что белковый профиль OMV *F. tularensis*, выращенного в сердечно-мозговом бульоне, очень похож на профиль везикул *F. tularensis*, выделенных из инфицированных макрофагов.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. OMV могут быть вовлечены в защиту от вредных воздействий внутри фагосомы, таких как активные формы кислорода.
2. Генерация и высвобождение большого количества мембранных структур может защитить бактерии от мембранно-активных молекул, таких как антимикробные пептиды.
3. OMV могут играть роль в доставке эффекторных молекул в клетку-хозяина во время инфекции для манипулирования их реакциями.

Стресс-белки

Координация экспрессии стресс-белков осуществляется островом патогенности *F. tularensis* — FPI [35] и производится тремя ключевыми белками-регуляторами, называемыми MglA, SspA и pIgR (также известный как FevR). Первые два являются членами семейства белков строгого голодания и образуют гетеромерный комплекс, связанный с РНК-полимеразой [36]. Белок *F. tularensis* MglA (Mutual gliding-motility protein) влияет на экспрессию более 100 генов и белков, координирует реакцию туляремийного микроба на стресс и необходим для выживания бактерий в суровых условиях. Этот главный транскрипционный регулятор связывается с SspA (stringent starvation protein A), образуя гетеродимер, способный взаимодействовать с РНК-полимеразой, и стабильность которого тесно связана с неорганическим полифосфатом. Делеция гена, кодирующего белок MglA, понижает жизнеспособность *F. tularensis* и повышает восприимчивость к супероксид-аниону, катализатором которого является паракват. При этом повышается устойчивость к воздействию H_2O_2 [37].

Белки окислительного стресса

Попадая в макрофаг, *F. tularensis* подвергается окислительному стрессу, который подавляет, выделяя серию кислых фосфатаз, таких как AspA, -B, -C и NapA. Мутанты, у которых произошла делеция кислых фосфатаз, были более восприимчивы к атакам макрофагов и выходили из фагосом позже [38]. Однако механизм секреции кислых фосфатаз у *F. tularensis* до сих пор неизвестен [39].

Помимо кислых фосфатаз, которые выделяются в ответ на снижение pH, у *F. tularensis* был обнаружен протеин 14,7 кДа, кодируемый геном *FTN_1133*, являющийся белком устойчивости к H_2O_2 . Он имеет сходство с органическим белком устойчивости к гидропероксидам Ohr — ферментом, участвующим в реакции бактерий на окислительный стресс, и вовлечен в детоксикацию органических перекисей. Показано, что ген *FTN_1133* необходим для устойчивости к органическим гидропероксидам и их деградации, а также устойчивости к действию НАДФН-оксидазы в макрофагах. Делеционный мутант *FTN_1133 F. tularensis* LVS обладал уменьшенной скоростью деления как в питательной среде, так и в макрофагах. Кроме того, делеция *FTN_1133* приводила к снижению вирулентности у мышей [40].

Белок OxyR также является продуктом реакции на окислительный стресс. Он активируется, когда экзогенный H_2O_2 накапливается до 0,2 мкМоль в цитоплазме [41], после чего стимулирует транскрипцию генов 128 белков. Активируемые белки делятся на три категории: белки, которые снижают концентрацию H_2O_2 , белки, которые снижают концентрацию железа, и белки, которые устраняют повреждение, вызываемые H_2O_2 . Например, продукция каталазы KatG, супероксиддисмутаза SodB и SodC, пероксидазы AhpC возрастает более чем в 10 раз, чтобы противостоять окислительному стрессу, генерируемому внутри клетки-хозяина [42, 43]. Все они активно секретируются как во внеклеточную среду, так и в цитозоль инфицированных макрофагов [44]. Экспрессия этих первичных антиоксидантных генов начинается сразу после фагоцитоза *F. tularensis* и не снижается во время фагосомальной и цитозольной фаз, что позволяет предположить, что туляремийный микроб испытывает окислительный стресс во всех фазах [45]. Всё это повышает устойчивость к активным формам кислорода, тем самым способствуя внутриклеточному выживанию микроорганизма и повышая его вирулентность у мышей [37].

Железо-ассоциированные белки

Снижение количества доступного железа является важной частью системы защиты организма-хозяина. Для патогенов важно обойти это, и они разработали различные стратегии, такие как использование сидерофоров, которые являются высокоаффинными хелаторами железа, синтезируемыми в ответ на ограничение Fe^{2+} [46]. Одним из таких сидерофоров у *F. tularensis* является ризоферрин. Он содержит два цитратных фрагмента, связанных амидными связями с путресциновой основой. Гены синтеза и транспорта ризоферрина *F. tularensis* расположены на сидерофорном опероне *fsIABCDEFGHIJ* [47]. Помимо оперона *fsIABCDEFGHIJ*, накоплению и утилизации железа могут способ-

ствовать транспортные белки FeoA и FeoB. Данная система является единственным переносчиком двухвалентного железа через внутреннюю мембрану у *F. tularensis* [48].

С другой стороны, поглощение железа патогенами должно чётко регулироваться, т.к. избыток железа усиливает токсичность H_2O_2 , генерируя высокорективные гидроксильные радикалы и анионы [49]. Бактериоферритин (Bfr) действует как белок-накопитель железа и может играть роль в защите от повреждающих клетки свободных радикалов, образующихся из кислорода в присутствии свободного железа. Мутантный штамм *Δbfr* был гораздо менее жизнеспособен в сравнении с родительским штаммом. Это связано с тем, что в отсутствие Bfr внутриклеточные уровни железа повышены, что может привести к увеличению количества железа и, следовательно, к повышению токсичности H_2O_2 для клеток [50]. Комплекс Bfr-O, состоящий из Bfr и O-антигена, обладает высокой иммуногенной активностью и защищает белых мышей при подкожном заражении вирулентным штаммом *F. tularensis* subsp. *holarctica* 503/840 [51].

Белки температурного стресса

Поскольку большую часть жизненного цикла *F. tularensis* проводит внутри млекопитающих хозяев, адаптация к повышенным температурам является залогом успешного выживания. В ходе эволюции *F. tularensis* обрела уникальный σ^{32} (или *RpoH*) фактор. Он является основным регулятором, который контролирует транскрипцию генов во время теплового шока и некоторых других общих стрессовых состояний. Экспрессия многих генов, кодирующих белки теплового шока, таких как *Hsp40*, *GroEL*, *GroES*, *DnaK*, *DnaJ*, *GrpE*, *ClpB*, *ClpX*, *ClpP* и *HtpG*, находится под его контролем. Так, при добавлении данного фактора в избыточном количестве в клетку экспрессия белков-шаперонов теплового стресса увеличивается в 2 раза [52].

Один из белков-шаперонов, ClpB, выполняет свою роль путём дезагрегирования и реактивации сильно агрегированных белков в сотрудничестве с системой шаперонов DnaK. Данный комплекс является консервативным и обладает устойчивостью только к экстремальным температурам (до 50°C) в течение длительного времени, что позволяет *F. tularensis* активно размножаться в макрофагах теплокровных животных. При этом ClpB-DnaK не участвует в ответе на окислительный стресс. Моделирование работы комплекса *in silico* показало, что мутация одного из участков DnaK сделала бактерию чрезвычайно восприимчивой к тепловому шоку, но не оказала никакого влияния на вирулентность. Напротив, удаление N-конца ClpB лишь незначительно повлияло на реакцию теплового шока, но сильно снизило вирулентность [53].

Другим известным комплексом белков-шаперонов является GroE/GroES. Эти белки отвечают как на тепловой, так и на перекисный стресс. M. Ericsson и соавт. определили, что повышение температуры с 37 до 42°C и воздействие 5 мМоль перекиси водорода вызывали увеличение синтеза данного комплекса [54]. Способность реагировать на перекись водорода синтезом шаперонов может иметь основополагающее значение для внутриклеточного выживания *F. tularensis*, которые подвергаются окислительному стрессу при проникновении в макрофаги хозяина. При стрессовом ответе на повышение температуры GroE выделяется в окружающую среду [55].

Немаловажными детерминантами вирулентности являются системы секреции типа VI (T6SS). Они обнаружены у многих грамотрицательных патогенов, включая *F. tularensis*. Это комплекс субъединиц, который работает по принципу шприца или гарпуна и выбрасывает токсичные белки в цитоплазму клетки, захватившей бактерию [56]. После попадания в макрофаг возбудитель туляремии с помощью системы секреции VI типа выходит из фагосом. Некоторые белки до того, как были обнаружены в составе T6SS, изучались как эффекторные белки. Например, белок IglC2 индуцируется бактериями внутрь макрофагов в условиях окислительного стресса [57].

В последнее время интенсивно развивается направление по изучению антигенов, выделяемых в среду культивирования в процессе роста микроорганизма. Установлено, что в составе белков, выделяемых *F. tularensis*, содержатся белок теплового шока 65 кДа, GroEL и ферменты: супероксиддисмутаза, щелочная гидропероксидредуктаза, каталаза-пероксидаза. Был выделен полипептид, синтезируемый при стрессовом ответе на повышение температуры. По ряду признаков (индукция в условиях стрессового ответа, масса субъединиц, полиморфное строение, морфология при электронной микроскопии) данный полипептид был идентифицирован как стрессовый белок-шаперон GroEL. Показано, что подобные белки вызывали значительный клеточно-опосредованный иммунный ответ у мышей, инфицированных штаммом *F. tularensis* LVS [58]. Моделирование условий внутриклеточной среды и культивирование штаммов-продуцентов *F. tularensis* позволит получить такие антигены с целью их применения в качестве иммуногенов для изучения их воздействия на организм хозяина.

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Экспрессия большинства стресс-белков регулируется путём взаимодействия трех белков-регуляторов: MglA, SspA и PIgR.
2. Степень экспрессии и активности белков теплового шока регулируется уникальным для *F. tularensis* σ^{32} -фактором.

3. Стресс-белки, выделяемые во внеклеточное пространство, являются иммунореактивными, что позволяет использовать их в качестве компонентов для диагностических и профилактических препаратов.

Заключение

Анализ данных литературы (таблица) показал, что в процессе внутриклеточного цикла *F. tularensis* адаптируется за счёт специфичных детерминант устойчивости. Все они играют важную и взаимодополняющую роль в устойчивости *F. tularensis* к стрессовым условиям внутри макроорганизма. Благодаря активному изучению стрессовых условий *in vivo* стала возможной их имитация *in vitro*. Это позволяет проводить анализ изменения протеома *F. tularensis*, в частности, продукции иммунореактивных белков-шаперонов, везикул и О-антигена. Эти исследования подчёркивают потенциальную возможность применения антигенов *F. tularensis* в качестве диагностических и профилактических препаратов. Дальнейшие исследования приспособления *F. tularensis* к большому разнообразию клеток хозяев: млекопитающих, членистоногих и простейших, будут способствовать пониманию внутриклеточных и внеклеточных механизмов адаптации возбудителя.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Попова А.Ю., Мефодьев В.В., Степанова Т.Ф., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Марченко А.Н. *Эпидемиология и профилактика туляремии на эндемичных территориях России: монография*. Тюмень; 2016.
2. Олсуфьев Н.Г., Дунаева Т.Н. *Природная очаговость, эпидемиология и профилактика туляремии*. М.: Медицина; 1970.
3. Hennebique A., Peyroux J., Brunet C., Martin A., Henry T., Knezevic M., et al. Amoebae can promote the survival of *Francisella* species in the aquatic environment. *Emerg. Microbes Infect.* 2021; 10(1): 277–90. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1885999>
4. Мещерякова И.С. Туляремия. В кн.: *Природная очаговость болезней: Исследования института им. Н.Ф. Гамалеи РАМН*. М.; 2003: 137–60.
5. Telford S.R. 3rd, Goethert H.K. Ecology of *Francisella tularensis*. *Annu. Rev. Entomol.* 2020; 7(65): 351–72. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-011019-025134>
6. Thelaus J., Andersson A., Broman T., Bäckman S., Granberg M., Karlsson L., et al. *Francisella tularensis* subspecies holarctica occurs in Swedish mosquitoes, persists through the developmental stages of laboratory-infected mosquitoes and is transmissible during blood feeding. *Microb. Ecol.* 2014; 67(1): 96–107. <https://doi.org/10.1007/s00248-013-0285-1>
7. Романова Л.В., Мишанькин Б.Н., Пичурин Н.Л., Саямов С.Р., Водопьянов С.О. Некультивируемые формы *Francisella tularensis*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2000; 77(2): 11–5.
8. Celli J., Zahrt T.C. Mechanisms of *Francisella tularensis* intracellular pathogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013; 3(4): a010314. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a010314>
9. Radlinski L.C., Brunton J., Steele S., Taft-Benz S., Kawula T.H. Defining the metabolic pathways and host-derived carbon

Механизмы адаптации *Francisella tularensis* к стрессовым условиям макроорганизма
Mechanisms of adaptation of *Francisella tularensis* to stressful conditions of the macroorganism

Функции Functions	Источники Reference
Фактор вирулентности Virulence factor	8, 14, 15, 17, 19, 27, 51
Адаптация к температурному стрессу Thermal stress adaptation	32, 52, 53, 54
Адаптация к окислительному стрессу Oxidative stress adaptation	28, 32, 40, 41, 42, 43, 45, 56, 57
Адаптация к дефициту питательных веществ и железа Adaptation to nutrient and iron deficiency	36, 47, 48
Адаптация к выходу из фагосомы в цитозоль Adaptation to release from the phagosome into the cytosol	15, 16, 24, 26, 33, 38, 51, 56

- substrates required for *Francisella tularensis* intracellular growth. *mBio*. 2018; 9(6): e01471-18. <https://doi.org/10.1128/mbio.01471-18>
10. Forestal C.A., Malik M., Catlett S.V., Savitt A.G., Benach J.L., Sellati T.J., et al. *Francisella tularensis* has a significant extracellular phase in infected mice. *J. Infect. Dis.* 2007; 196(1): 134–7. <https://doi.org/10.1086/518611>
 11. Yu J.J., Raulic E.K., Murthy A.K., Guentzel M.N., Klose K.E., Arulanandam B.P. The presence of infectious extracellular *Francisella tularensis* subsp. novicida in murine plasma after pulmonary challenge. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2008; 27(4): 323–5. <https://doi.org/10.1007/s10096-007-0434-x>
 12. Bradford M.K., Elkins K.L. Immune lymphocytes halt replication of *Francisella tularensis* LVS within the cytoplasm of infected macrophages. *Sci. Rep.* 2020; 21(10): 12023. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68798-2>
 13. Мокриевич А.Н., Кравченко Т.Б., Фирстова В.В., Титарева Г.М., Дятлов И.А., Тимофеев В.С., ред. *Туляремия: состояние проблемы и методы исследования*. М.: Династия; 2019.
 14. Freudenberger Catanzaro K.C., Inzana T.J. The *Francisella tularensis* polysaccharides: What is the real capsule? *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2020; 84(1): e00065-19. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00065-19>
 15. Golovliov I., Baranov V., Krocova Z., Kovarova H., Sjöstedt A. An attenuated strain of the facultative intracellular bacterium *Francisella tularensis* can escape the phagosome of monocytic cells. *Infect. Immun.* 2003; 71(10): 5940–50. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.10.5940-5950.2003>
 16. Cherwonogrodzky J.W., Knodel M.H., Spence M.R. Increased encapsulation and virulence of *Francisella tularensis* live vaccine strain (LVS) by subculturing on synthetic medium. *Vaccine*. 1994; 12(9): 773–5. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(94\)90284-4](https://doi.org/10.1016/0264-410x(94)90284-4)
 17. Bandara A.B., Champion A.E., Wang X., Berg G., Apicella M.A., McLendon M., et al. Isolation and mutagenesis of a capsule-like complex (CLC) from *Francisella tularensis*, and contribution of the CLC to *F. tularensis* virulence in mice. *PLoS One*. 2011; 6(4): e19003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019003>
 18. Larsson P., Oyston P.C., Chain P., Chu M.C., Duffield M., Fuxelius H.H., et al. The complete genome sequence of *Francisella tularensis*, the causative agent of tularemia. *Nat. Genet.* 2005; 37(2): 153–9. <https://doi.org/10.1038/ng1499>
 19. Marshall L.E., Nelson M., Davies C.H., Whelan A.O., Jenner D.C., Moule M.G., et al. An O-antigen glycoconjugate vaccine

- produced using protein glycan coupling technology is protective in an inhalational rat model of tularemia. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 8087916. <https://doi.org/10.1155/2018/8087916>
20. Klimentova J., Rehulka P., Pavkova I., Kubelkova K., Bavlovic J., Stulik J. Cross-species proteomic comparison of outer membrane vesicles and membranes of *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* versus subsp. *holarctica*. *J. Proteome Res.* 2021; 20(3): 1716–32. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00917>
 21. Rasmussen J.A., Post D.M., Gibson B.W., Lindemann S.R., Apicella M.A., Meyerholz D.K., et al. *Francisella tularensis* Schu S4 lipopolysaccharide core sugar and O-antigen mutants are attenuated in a mouse model of tularemia. *Infect. Immun.* 2014; 82(4): 1523–39. <https://doi.org/10.1128/IAI.01640-13>
 22. Raynaud C., Meibom K.L., Lety M.A., Dubail I., Candela T., Frapy E., et al. Role of the wbt locus of *Francisella tularensis* in lipopolysaccharide O-antigen biogenesis and pathogenicity. *Infect. Immun.* 2007; 75(1): 536–41. <https://doi.org/10.1128/IAI.01429-06>
 23. Lindemann S.R., Peng K., Long M.E., Hunt J.R., Apicella M.A., Monack D.M., et al. *Francisella tularensis* Schu S4 O-antigen and capsule biosynthesis gene mutants induce early cell death in human macrophages. *Infect. Immun.* 2011; 79(2): 581–94. <https://doi.org/10.1128/IAI.00863-10>
 24. Freudenberger Catanzaro K.C., Champion A.E., Mohapatra N., Cecere T., Inzana T.J. Glycosylation of a capsule-like complex (CLC) by *Francisella novicida* is required for virulence and partial protective immunity in mice. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 935. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00935>
 25. Haurat M.F., Elhenawy W., Feldman M.F. Prokaryotic membrane vesicles: new insights on biogenesis and biological roles. *Biol. Chem.* 2015; 396(2): 95–109. <https://doi.org/10.1515/hsz-2014-0183>
 26. Yoon H. Bacterial outer membrane vesicles as a delivery system for virulence regulation. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2016; 26(8): 1343–7. <https://doi.org/10.4014/jmb.1604.04080>
 27. McCaig W.D., Koller A., Thanassi D.G. Production of outer membrane vesicles and outer membrane tubes by *Francisella novicida*. *J. Bacteriol.* 2013; 195(6): 1120–32. <https://doi.org/10.1128/JB.02007-12>
 28. Sampath V., McCaig W.D., Thanassi D.G. Amino acid deprivation and central carbon metabolism regulate the production of outer membrane vesicles and tubes by *Francisella*. *Mol. Microbiol.* 2018; 107(4): 523–41. <https://doi.org/10.1111/mmi.13897>
 29. Pierson T., Matrakas D., Taylor Y.U., Manyam G., Morozov V.N., Zhou W., et al. Proteomic characterization and functional analysis of outer membrane vesicles of *Francisella novicida* suggests possible role in virulence and use as a vaccine. *J. Proteome Res.* 2011; 10(3): 954–67. <https://doi.org/10.1021/pr1009756>
 30. Case E.D.R., Samuel J.E. Contrasting lifestyles within the host cell. *Microbiol. Spectr.* 2016; 4(1). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0014-2015>
 31. Pavkova I., Klimentova J., Bavlovic J., Horcickova L., Kubelkova K., Vlcek E., et al. *Francisella tularensis* outer membrane vesicles participate in the early phase of interaction with macrophages. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 748706. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.748706>
 32. Klimentova J., Pavkova I., Horcickova L., Bavlovic J., Kofronova O., Benada O., et al. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* releases differentially loaded outer membrane vesicles under various stress conditions. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 2304. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02304>
 33. Siebert C., Lindgren H., Ferré S., Villers C., Boisset S., Perard J., et al. *Francisella tularensis*: FupA mutation contributes to fluoroquinolone resistance by increasing vesicle secretion and biofilm formation. *Emerg. Microbes Infect.* 2019; 8(1): 808–22. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019>
 34. Hazlett K.R., Caldon S.D., McArthur D.G., Cirillo K.A., Kirimanjeswara G.S., Magguilli M.L., et al. Adaptation of *Francisella tularensis* to the mammalian environment is governed by cues which can be mimicked *in vitro*. *Infect. Immun.* 2008; 76(10): 4479–88. <https://doi.org/10.1128/IAI.00610-08>
 35. Travis B.A., Ramsey K.M., Prezioso S.M., Tallo T., Wandzilak J.M., Hsu A., et al. Structural basis for virulence activation of *Francisella tularensis*. *Mol. Cell.* 2021; 81(1): 139–152.e10. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.10.035>
 36. Baron G.S., Nano F.E. MglA and MglB are required for the intramacrophage growth of *Francisella novicida*. *Mol. Microbiol.* 1998; 29(1): 247–59. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00926.x>
 37. Binesse J., Lindgren H., Lindgren L., Conlan W., Sjöstedt A. Roles of reactive oxygen species-degrading enzymes of *Francisella tularensis* SCHU S4. *Infect. Immun.* 2015; 83(6): 2255–63. <https://doi.org/10.1128/IAI.02488-14>
 38. Mohapatra N.P., Balagopal A., Soni S., Schlesinger L.S., Gunn J.S. AcpA is a *Francisella* acid phosphatase that affects intramacrophage survival and virulence. *Infect. Immun.* 2007; 75(1): 390–6. <https://doi.org/10.1128/IAI.01226-06>
 39. Hoang K.V., Chen C.G., Koopman J., Moshiri J., Adcox H.E., Gunn J.S. Identification of genes required for secretion of the *Francisella* oxidative burst-inhibiting acid phosphatase AcpA. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 605. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00605>
 40. Llewellyn A.C., Jones C.L., Napier B.A., Bina J.E., Weiss D.S. Macrophage replication screen identifies a novel *Francisella* hydroperoxide resistance protein involved in virulence. *PLoS One.* 2011; 6(9): e24201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024201>
 41. Sen A., Imlay J.A. How microbes defend themselves from incoming hydrogen peroxide. *Front. Immunol.* 2021; 12: 667343. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.667343>
 42. Карцева А.С., Калмантаева О.В., Силкина М.В., Комбарова Т.И., Павлов В.М., Мокриевич А.Н. и др. Характеристика иммуногенных и протективных свойств модифицированных вариантов штамма *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2020; (3): 62–9. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-62-69>
 43. Alharbi A., Rabadi S.M., Alqahtani M., Marghani D., Worden M., Ma Z., et al. Role of peroxiredoxin of the AhpC/TSA family in antioxidant defense mechanisms of *Francisella tularensis*. *PLoS One.* 2019; 14(3): e0213699. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213699>
 44. Clemens D.L., Lee B.Y., Horwitz M.A. *Francisella tularensis* enters macrophages via a novel process involving pseudopod loops. *Infect. Immun.* 2005; 73(9): 5892–902. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.9.5892-5902.2005>
 45. Wehrly T.D., Chong A., Virtaneva K., Sturdevant D.E., Child R., Edwards J.A., et al. Intracellular biology and virulence determinants of *Francisella tularensis* revealed by transcriptional profiling inside macrophages. *Cell. Microbiol.* 2009; 11(7): 1128–50. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01316.x>
 46. Kramer J., Özkaya Ö., Kümmerli R. Bacterial siderophores in community and host interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020; 18(3): 152–63. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0284-4>
 47. Ramakrishnan G., Pérez N.M., Carroll C. Citryl ornithine is an intermediate in a three-step biosynthetic pathway for rhizoferrin in *Francisella*. *ACS Chem. Biol.* 2019; 14(8): 1760–6. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00297>
 48. Pérez N., Johnson R., Sen B., Ramakrishnan G. Two parallel pathways for ferric and ferrous iron acquisition support growth and virulence of the intracellular pathogen *Francisella tularensis* Schu S4. *Microbiol. Open.* 2016; 5(3): 453–68. <https://doi.org/10.1002/mbo3.342>

49. Ramakrishnan G. Iron and virulence in *Francisella tularensis*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 107. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00107>
50. Fletcher J.R., Crane D.D., Wehrly T.D., Martens C.A., Bosio C.M., Jones B.D. The ability to acquire iron is inversely related to virulence and the protective efficacy of *Francisella tularensis* live vaccine strain. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 607. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00607>
51. Кузнецова Е.М., Волох О.А., Краснов Я.М., Полунина Т.А., Авдеева Н.Г., Самохвалова Ю.И. и др. Комплекс Bfr-O-антиген внешних мембран *Francisella tularensis*: получение, характеристика, возможности использования. *Биотехнология*. 2019; 35(1): 73–81. <https://doi.org/10.21519/0234-2758-2019-35-1-73-81>
52. Grall N., Livny J., Waldor M., Barel M., Charbit A., Meibom K.L. Pivotal role of the *Francisella tularensis* heat-shock sigma factor RpoH. *Microbiology*. 2009; 155(8): 2560–72. <https://doi.org/10.1099/mic.0.029058-0>
53. Alam A., Golovliov I., Javed E., Kumar R., Ådén J., Sjöstedt A. Dissociation between the critical role of ClpB of *Francisella tularensis* for the heat shock response and the DnaK interaction and its important role for efficient type VI secretion and bacterial virulence. *PLoS Pathog.* 2020; 16(4): e1008466. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008466>
54. Ericsson M., Tärnvik A., Kuoppa K., Sandström G., Sjöstedt A. Increased synthesis of DnaK, GroEL, and GroES homologs by *Francisella tularensis* LVS in response to heat and hydrogen peroxide. *Infect. Immun.* 1994; 62(1): 178–83. <https://doi.org/10.1128/iai.62.1.178-183.1994>
55. Горбатов А.А., Панферцев Е.А., Баранова Е.В., Соловьев П.В., Комбарова Т.И., Титарева Г.М. и др. Диагностическая значимость рекомбинантного белка GroEL FTT_1696 для выявления противотуляремийных антител. *Бактериология*. 2017; 2(3): 9–15. <https://doi.org/10.20953/2500-1027-2017-3-9-15>
56. Brodmann M., Dreier R.F., Broz P., Basler M. *Francisella* requires dynamic type VI secretion system and ClpB to deliver effectors for phagosomal escape. *Nat. Commun.* 2017; 8: 15853. <https://doi.org/10.1038/ncomms15853>
57. Wallqvist A., Memišević V., Zavaljevski N., Pieper R., Rajagopala S.V., Kwon K., et al. Using host-pathogen protein interactions to identify and characterize *Francisella tularensis* virulence factors. *BMC Genomics*. 2015; 16: 1106. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-2351-1>
58. Lee B., Horwitz M.A., Clemens D.L. Identification, recombinant expression, immunolocalization in macrophages, and T-Cell responsiveness of the major extracellular proteins of *Francisella tularensis*. *Infect. Immun.* 2006; 74(7): 4002–13. <https://doi.org/10.1128/IAI.00257-06>
59. *dovaniya instituta im. N.F. Gamalei RAMNj.* Moscow; 2003: 137–60. (in Russian)
5. Telford S.R. 3rd, Goethert H.K. Ecology of *Francisella tularensis*. *Annu. Rev. Entomol.* 2020; 7(65): 351–72. <https://doi.org/10.1146/annurev-ento-011019-025134>
6. Thelaus J., Andersson A., Broman T., Bäckman S., Granberg M., Karlsson L., et al. *Francisella tularensis* subspecies holarctica occurs in Swedish mosquitoes, persists through the developmental stages of laboratory-infected mosquitoes and is transmissible during blood feeding. *Microb. Ecol.* 2014; 67(1): 96–107. <https://doi.org/10.1007/s00248-013-0285-1>
7. Romanova L.V., Mishan'kin B.N., Pichurina N.L., Sayamov S.R., Vodop'yanov S.O. Noncultivable forms of *Francisella tularensis*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2000; 77(2): 11–5. (in Russian)
8. Celli J., Zahrt T.C. Mechanisms of *Francisella tularensis* intracellular pathogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013; 3(4): a010314. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a010314>
9. Radlinski L.C., Brunton J., Steele S., Taft-Benz S., Kawula T.H. Defining the metabolic pathways and host-derived carbon substrates required for *Francisella tularensis* intracellular growth. *mBio*. 2018; 9(6): e01471-18. <https://doi.org/10.1128/mbio.01471-18>
10. Forestal C.A., Malik M., Catlett S.V., Savitt A.G., Benach J.L., Sellati T.J., et al. *Francisella tularensis* has a significant extracellular phase in infected mice. *J. Infect. Dis.* 2007; 196(1): 134–7. <https://doi.org/10.1086/518611>
11. Yu J.J., Raulie E.K., Murthy A.K., Guentzel M.N., Klose K.E., Arulanandam B.P. The presence of infectious extracellular *Francisella tularensis* subsp. novicida in murine plasma after pulmonary challenge. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2008; 27(4): 323–5. <https://doi.org/10.1007/s10096-007-0434-x>
12. Bradford M.K., Elkins K.L. Immune lymphocytes halt replication of *Francisella tularensis* LVS within the cytoplasm of infected macrophages. *Sci. Rep.* 2020; 21(10): 12023. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68798-2>
13. Mokrievich A.N., Kravchenko T.B., Firstova V.V., Titareva G.M., Dyatlov I.A., Timofeev V.S., eds. *Tularemia: State of the Problem and Research Methods [Tulyaremiya: sostoyaniye problemy i metody issledovaniya]*. Moscow: Dinastiya; 2019. (in Russian)
14. Freudenberger Catanzaro K.C., Inzana T.J. The *Francisella tularensis* polysaccharides: what is the real capsule? *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2020; 84(1): e00065-19. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00065-19>
15. Golovliov I., Baranov V., Krocova Z., Kovarova H., Sjöstedt A. An attenuated strain of the facultative intracellular bacterium *Francisella tularensis* can escape the phagosome of monocytic cells. *Infect. Immun.* 2003; 71(10): 5940–50. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.10.5940-5950.2003>
16. Cherwonogrodzky J.W., Knodel M.H., Spence M.R. Increased encapsulation and virulence of *Francisella tularensis* live vaccine strain (LVS) by subculturing on synthetic medium. *Vaccine*. 1994; 12(9): 773–5. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(94\)90284-4](https://doi.org/10.1016/0264-410x(94)90284-4)
17. Bandara A.B., Champion A.E., Wang X., Berg G., Apicella M.A., McLendon M., et al. Isolation and mutagenesis of a capsule-like complex (CLC) from *Francisella tularensis*, and contribution of the CLC to *F. tularensis* virulence in mice. *PLoS One*. 2011; 6(4): e19003. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019003>
18. Larsson P., Oyston P.C., Chain P., Chu M.C., Duffield M., Fuxelius H.H., et al. The complete genome sequence of *Francisella tularensis*, the causative agent of tularemia. *Nat. Genet.* 2005; 37(2): 153–9. <https://doi.org/10.1038/ng1499>
19. Marshall L.E., Nelson M., Davies C.H., Whelan A.O., Jenner D.C., Moule M.G., et al. An O-antigen glycoconjugate vaccine produced using protein glycan coupling technology is pro-

- fective in an inhalational rat model of tularemia. *J. Immunol. Res.* 2018; 2018: 8087916. <https://doi.org/10.1155/2018/8087916>
20. Klimentova J., Re hulka P., Pavkova I., Kubelkova K., Bavlovic J., Stulik J. Cross-species proteomic comparison of outer membrane vesicles and membranes of *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* versus subsp. *holarctica*. *J. Proteome Res.* 2021; 20(3): 1716–32. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.0c00917>
 21. Rasmussen J.A., Post D.M., Gibson B.W., Lindemann S.R., Apicella M.A., Meyerholz D.K., et al. *Francisella tularensis* Schu S4 lipopolysaccharide core sugar and O-antigen mutants are attenuated in a mouse model of tularemia. *Infect. Immun.* 2014; 82(4): 1523–39. <https://doi.org/10.1128/IAI.01640-13>
 22. Raynaud C., Meibom K.L., Lety M.A., Dubail I., Candela T., Frapy E., et al. Role of the wbt locus of *Francisella tularensis* in lipopolysaccharide O-antigen biogenesis and pathogenicity. *Infect. Immun.* 2007; 75(1): 536–41. <https://doi.org/10.1128/IAI.01429-06>
 23. Lindemann S.R., Peng K., Long M.E., Hunt J.R., Apicella M.A., Monack D.M., et al. *Francisella tularensis* Schu S4 O-antigen and capsule biosynthesis gene mutants induce early cell death in human macrophages. *Infect. Immun.* 2011; 79(2): 581–94. <https://doi.org/10.1128/IAI.00863-10>
 24. Freudenberger Catanzaro K.C., Champion A.E., Mohapatra N., Cecere T., Inzana T.J. Glycosylation of a capsule-like complex (CLC) by *Francisella novicida* is required for virulence and partial protective immunity in mice. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 935. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00935>
 25. Haurat M.F., Elhenawy W., Feldman M.F. Prokaryotic membrane vesicles: new insights on biogenesis and biological roles. *Biol. Chem.* 2015; 396(2): 95–109. <https://doi.org/10.1515/hsz-2014-0183>
 26. Yoon H. Bacterial outer membrane vesicles as a delivery system for virulence regulation. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2016; 26(8): 1343–7. <https://doi.org/10.4014/jmb.1604.04080>
 27. McCaig W.D., Koller A., Thanassi D.G. Production of outer membrane vesicles and outer membrane tubes by *Francisella novicida*. *J. Bacteriol.* 2013; 195(6): 1120–32. <https://doi.org/10.1128/JB.02007-12>
 28. Sampath V., McCaig W.D., Thanassi D.G. Amino acid deprivation and central carbon metabolism regulate the production of outer membrane vesicles and tubes by *Francisella*. *Mol. Microbiol.* 2018; 107(4): 523–41. <https://doi.org/10.1111/mmi.13897>
 29. Pierson T., Matrakas D., Taylor Y.U., Manyam G., Morozov V.N., Zhou W., et al. Proteomic characterization and functional analysis of outer membrane vesicles of *Francisella novicida* suggests possible role in virulence and use as a vaccine. *J. Proteome Res.* 2011; 10(3): 954–67. <https://doi.org/10.1021/pr1009756>
 30. Case E.D.R., Samuel J.E. Contrasting lifestyles within the host cell. *Microbiol. Spectr.* 2016; 4(1). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.VMBF-0014-2015>
 31. Pavkova I., Klimentova J., Bavlovic J., Horcickova L., Kubelkova K., Vlcak E., et al. *Francisella tularensis* outer membrane vesicles participate in the early phase of interaction with macrophages. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 748706. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.748706>
 32. Klimentova J., Pavkova I., Horcickova L., Bavlovic J., Kofronova O., Benada O., et al. *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* releases differentially loaded outer membrane vesicles under various stress conditions. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 2304. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02304>
 33. Siebert C., Lindgren H., Ferré S., Villers C., Boisset S., Peard J., et al. *Francisella tularensis*: FupA mutation contributes to fluoroquinolone resistance by increasing vesicle secretion and biofilm formation. *Emerg. Microbes Infect.* 2019; 8(1): 808–22. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019>
 34. Hazlett K.R., Caldon S.D., McArthur D.G., Cirillo K.A., Kirimanjeswara G.S., Magguilli M.L., et al. Adaptation of *Francisella tularensis* to the mammalian environment is governed by cues which can be mimicked *in vitro*. *Infect. Immun.* 2008; 76(10): 4479–88. <https://doi.org/10.1128/IAI.00610-08>
 35. Travis B.A., Ramsey K.M., Prezioso S.M., Tallo T., Wandzilak J.M., Hsu A., et al. Structural basis for virulence activation of *Francisella tularensis*. *Mol. Cell.* 2021; 81(1): 139–152.e10. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.10.035>
 36. Baron G.S., Nano F.E. MglA and MglB are required for the intramacrophage growth of *Francisella novicida*. *Mol. Microbiol.* 1998; 29(1): 247–59. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00926.x>
 37. Binesse J., Lindgren H., Lindgren L., Conlan W., Sjöstedt A. Roles of reactive oxygen species-degrading enzymes of *Francisella tularensis* SCHU S4. *Infect. Immun.* 2015; 83(6): 2255–63. <https://doi.org/10.1128/IAI.02488-14>
 38. Mohapatra N.P., Balagopal A., Soni S., Schlesinger L.S., Gunn J.S. AcpA is a *Francisella* acid phosphatase that affects intramacrophage survival and virulence. *Infect. Immun.* 2007; 75(1): 390–6. <https://doi.org/10.1128/IAI.01226-06>
 39. Hoang K.V., Chen C.G., Koopman J., Moshiri J., Adcox H.E., Gunn J.S. Identification of genes required for secretion of the *Francisella* oxidative burst-inhibiting acid phosphatase AcpA. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 605. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00605>
 40. Llewellyn A.C., Jones C.L., Napier B.A., Bina J.E., Weiss D.S. Macrophage replication screen identifies a novel *Francisella* hydroperoxide resistance protein involved in virulence. *PLoS One.* 2011; 6(9): e24201. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024201>
 41. Sen A., Imlay J.A. How microbes defend themselves from incoming hydrogen peroxide. *Front. Immunol.* 2021; 12: 667343. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.667343>
 42. Kartseva A.S., Kalmantaeva O.V., Silkina M.V., Kombarova T.I., Pavlov V.M., Mokrievich A.N., et al. Characterization of immunogenic and protective properties of the modified variants of the strain *Francisella tularensis* 15 NIEG. *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2020; (3): 62–9. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-62-69> (in Russian)
 43. Alharbi A., Rabadi S.M., Alqahtani M., Marghani D., Worden M., Ma Z., et al. Role of peroxidase of the AhpC/TSA family in antioxidant defense mechanisms of *Francisella tularensis*. *PLoS One.* 2019; 14(3): e0213699. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213699>
 44. Clemens D.L., Lee B.Y., Horwitz M.A. *Francisella tularensis* enters macrophages via a novel process involving pseudopod loops. *Infect. Immun.* 2005; 73(9): 5892–902. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.9.5892-5902.2005>
 45. Wehrly T.D., Chong A., Virtaneva K., Sturdevant D.E., Child R., Edwards J.A., et al. Intracellular biology and virulence determinants of *Francisella tularensis* revealed by transcriptional profiling inside macrophages. *Cell. Microbiol.* 2009; 11(7): 1128–50. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01316.x>
 46. Kramer J., Özkaya Ö., Kümmerli R. Bacterial siderophores in community and host interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020; 18(3): 152–63. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0284-4>
 47. Ramakrishnan G., Pérez N.M., Carroll C. Citryl ornithine is an intermediate in a three-step biosynthetic pathway for rhizoferrin in *Francisella*. *ACS Chem. Biol.* 2019; 14(8): 1760–6. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00297>
 48. Pérez N., Johnson R., Sen B., Ramakrishnan G. Two parallel pathways for ferric and ferrous iron acquisition support growth and virulence of the intracellular pathogen *Francisella tularensis* Schu S4. *Microbiol. Open.* 2016; 5(3): 453–68. <https://doi.org/10.1002/mbo3.342>
 49. Ramakrishnan G. Iron and virulence in *Francisella tularensis*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017; 7: 107. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00107>
 50. Fletcher J.R., Crane D.D., Wehrly T.D., Martens C.A., Bosio C.M., Jones B.D. The ability to acquire iron is inversely

- related to virulence and the protective efficacy of *Francisella tularensis* live vaccine strain. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 607. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00607>
51. Kuznetsova E.M., Volokh O.A., Krasnov Ya.M., Polunina T.A., Avdeeva N.G., Samokhvalova Yu.I., et al. Complex Bfr-O-Antigen of *Francisella tularensis* outer membranes: production, characteristics and potential use. *Biotekhnologiya.* 2019; 35(1): 73–81. <https://doi.org/10.21519/0234-2758-2019-35-1-73-81>
52. Grall N., Livny J., Waldor M., Barel M., Charbit A., Meibom K.L. Pivotal role of the *Francisella tularensis* heat-shock sigma factor RpoH. *Microbiology.* 2009; 155(8): 2560–72. <https://doi.org/10.1099/mic.0.029058-0>
53. Alam A., Golovliov I., Javed E., Kumar R., Ådén J., Sjöstedt A. Dissociation between the critical role of ClpB of *Francisella tularensis* for the heat shock response and the DnaK interaction and its important role for efficient type VI secretion and bacterial virulence. *PLoS Pathog.* 2020; 16(4): e1008466. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008466>
54. Ericsson M., Tärnvik A., Kuoppa K., Sandström G., Sjöstedt A. Increased synthesis of DnaK, GroEL, and GroES homologs by *Francisella tularensis* LVS in response to heat and hydrogen peroxide. *Infect. Immun.* 1994; 62(1): 178–83. <https://doi.org/10.1128/iai.62.1.178-183.1994>
55. Gorbatov A.A., Panfertsev E.A., Baranova E.V., Solov'ev P.V., Kombarova T.I., Titareva G.M., et al. Diagnostic significance of the recombinant protein GroEL FTT_1696 for the identification of antitubercular antibodies. *Bakteriologiya.* 2017; 2(3): 9–15. <https://doi.org/10.20953/2500-1027-2017-3-9-15> in Russian)
56. Brodmann M., Dreier R.F., Broz P., Basler M. *Francisella* requires dynamic type VI secretion system and ClpB to deliver effectors for phagosomal escape. *Nat. Commun.* 2017; 8: 15853. <https://doi.org/10.1038/ncomms15853>
57. Wallqvist A., Memišević V., Zavaljevski N., Pieper R., Rajagopala S.V., Kwon K., et al. Using host-pathogen protein interactions to identify and characterize *Francisella tularensis* virulence factors. *BMC Genomics.* 2015; 16: 1106. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-2351-1>
58. Lee B., Horwitz M.A., Clemens D.L. Identification, recombinant expression, immunolocalization in macrophages, and T-Cell responsiveness of the major extracellular proteins of *Francisella tularensis*. *Infect. Immun.* 2006; 74(7): 4002–13. <https://doi.org/10.1128/IAI.00257-06>

Информация об авторах

Борисова Светлана Владимировна[✉] — м.н.с. отдела профилактических препаратов, Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Саратов, Россия, rusrapi@microbe.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3793-6526>

Волох Оксана Александровна — к.б.н., зав. отделом профилактических препаратов, Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, Саратов, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-3044-971X>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 09.04.2022;
принята к публикации 20.06.2022;
опубликована 30.06.2022

Information about the authors

Svetlana V. Borisova[✉] — junior researcher, Department of preventive drugs, Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russia, rusrapi@microbe.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3793-6526>

Oksana A. Volokh — Cand. Sci. (Biol.), Head, Department of preventive drugs, Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-3044-971X>

Author contribution. All authors 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.

The article was submitted 09.04.2022;
accepted for publication 20.06.2022;
published 30.06.2022

ЮБИЛЕИ

К 70-летию академика РАН Виталия Васильевича Зверева: 47 лет научной деятельности



Виталий Васильевич Зверев — уроженец г. Кадиевка Ворошиловградской области УССР (ныне Стаханов). После окончания в 1975 г. лечебного факультета Волгоградского государственного медицинского института он работал младшим научным сотрудником в НИИ прикладной микробиологии Главного управления микробиологической промышленности при Совете Министров СССР (Главмикробиопрома) в г. Оболенске Московской области (1975–1979 гг.), а в 1979–1985 г. — в НИИ молекулярной генетики Академии наук СССР. Для молодого специалиста большое значение имело тесное и продуктивное профессиональное общение со старшими коллегами. Итогом этого этапа стала кандидатская диссертация на тему «Особенности репликации и структуры ДНК малых колициногенных плазмид» (1985 г.)

Дальнейшие годы деятельности В.В. Зверева были связаны с НИИ вирусных препаратов имени О.Г. Анджaparидзе РАМН. Здесь он прошёл путь от старшего научного сотрудника до директора, а с 1988 по 2006 г. руководил лабораторией экспериментальной иммунологии. Основные направления исследований учёного в этот период представляли собой установление механизмов взаимодействия вирусов с клеткой, изучение молекулярно-биологической структуры и регуляции экспрессии генов вирусных рецепторов, строения и функций вирусных белков. Им впервые выделен и описан ген *CD4* Т-лимфоцитов человека. Эти результаты получи-

ли обобщение в диссертации на соискание степени доктора биологических наук «Структура гена *CD4*-рецептора и изучение антивирусного действия рекомбинантных форм *CD4*», защищённой Виталием Васильевичем в 1995 г.

После реорганизации в 2005 г. НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (НИИВС) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с присоединением к нему НИИ вирусных препаратов В.В. Зверев до 2018 г. возглавлял объединённое учреждение, одновременно являясь заведующим лабораторией молекулярной биотехнологии. С 2018 г. до настоящего времени учёный занимает должность научного руководителя ФГБНУ НИИВС.

В 1999 г. он был избран членом-корреспондентом, а спустя 3 года — академиком РАМН. С 2013 г. Виталий Васильевич Зверев — академик РАН по Отделению медицинских наук.

В настоящее время фундаментальные и прикладные исследования, осуществляемые под руководством академика Зверева, посвящены важнейшим приоритетным направлениям микробиологии и клинической иммунологии. Это изучение механизмов врождённого и адаптивного иммунитета при бактериальных и вирусных инфекциях, совершенствование российского национального календаря прививок и создание отечественных вакцинных препаратов, полный цикл производства которых подлежит реализации на территории РФ в соответствии с принятым планом мероприятий («дорожной картой»). Помимо этого, осуществляются разработка и совершенствование методов диагностики (включая экспресс-диагностику) и мониторинга различных инфекционных заболеваний; против наиболее распространённых из них создаются иммунобиологические препараты, в том числе противовирусные средства на основе феномена РНК-интерференции. Разрабатываются соответствующие экспериментальные модели с целью изучения профилактической и терапевтической эффективности этих средств. Под руководством и при непосредственном участии В.В. Зверева создано и внедрено в практику отечественного здравоохранения 26 наименований диагностических и противовирусных препаратов.

Весьма плодотворным стало участие Виталия Васильевича Зверева в работе по улучшению лабораторной диагностики вирусных гепатитов, герпе-

свирусной, цитомегаловирусной и респираторных инфекций, в реализации приоритетного исследования циркулирующих на территории Российской Федерации генетических вариантов вируса краснухи. Значителен вклад учёного в разработку вакцины против заболеваний, вызываемых некоторыми герпесвирусами, а также ассоциированного вакцинного препарата против кори, паротита, краснухи и ветряной оспы.

Академик Зверев стал одним из авторов первой национальной программы борьбы с ВИЧ-инфекцией. Коллектив возглавляемого им НИИ вирусных препаратов с 1985 г. первым приступил к созданию СПИД-диагностикума. Уже к середине следующего года были подготовлены к использованию в клинико-лабораторной практике первые отечественные тест-системы для скрининга и подтверждения этой инфекции.

В.В. Зверев известен как инициатор и активный сторонник иммунотерапевтического подхода в онкологии, основанного на использовании вакцинных штаммов вирусов в качестве онколитических агентов для элиминации злокачественных опухолевых клеток.

На протяжении многих лет Виталий Васильевич Зверев заведует кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьёва Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета). Кафедра, имеющая статус головной, координирует преподавание указанных дисциплин на всех факультетах высших медицинских учебных заведений РФ. Особое место отводится курсам клинической и экологической иммунологии, а также клинической и экологической микробиологии.

Приоритет научной деятельности возглавляемого В.В. Зверевым подразделения вуза — изучение роли условно-патогенных микроорганизмов в патологии человека. Сотрудники коллектива разрабатывают проблемы биотехнологии, молекулярной биологии, генетики вирусов, биологической безопасности, производства иммуноферментных систем для диагностики актуальных инфекций (вирусные гепатиты В и С, ВИЧ, герпетическая инфекция и др.). Ведутся исследования по созданию пневмококковой вакцины, различных вариантов инактивированных вакцин против вируса гриппа птиц; разрабатываются новые адъюванты для инновационных вакцинных препаратов — активаторов врождённого иммунитета, предназначенных для экстренной профилактики ряда инфекционных заболеваний. Кроме того, большое внимание уделяется изучению таксономии и экологии рекомбинантных штаммов бактерий, продуцентов биоактивных веществ, испытанию генно-инженерных препаратов. На кафедре разработаны и используются экс-

пресс-методы индикации бактерий с помощью лазерной флюоресценции.

Академик Зверев ведёт большую научно-организационную работу. Он участвует в работе Президиума РАН (в 2006–2018 гг. — академик-секретарь Отделения профилактической медицины), является заместителем председателя Всероссийского научно-практического общества микробиологов, эпидемиологов и паразитологов; исполняет обязанности председателя научного совета по комплексной проблеме медицины «Вакцинология» и председателя проблемной комиссии «Корь, паротит, краснуха». Виталий Васильевич — многолетний главный редактор журнала «Микробиология, эпидемиология и иммунобиология»; член редакционной коллегии журнала «Вопросы вирусологии», информационного бюллетеня «Вакцинация» (1999–2012 гг.); председатель диссертационного совета ФГБНУ НИИВС, член Правительственной комиссии по биологической и химической безопасности. В.В. Зверев входит в состав экспертного совета GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunisation, Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации).

Виталий Васильевич Зверев — один из ведущих отечественных учёных в области вирусологии, вакцинологии, молекулярной биологии, генетики вирусов, биологической безопасности. В широких медицинских и общественных кругах он получил заслуженную известность как талантливый организатор науки, опытный педагог и воспитатель научных кадров. Число опубликованных им научных трудов превышает 400, среди них 17 книг и монографий, 12 руководств — учебников по различным специальностям (изданных на русском, английском и других языках), практикумов и методических рекомендаций. В.В. Зверев — обладатель 18 авторских свидетельств и патентов (включая 1 международный). Под руководством и при научном консультировании академика Зверева подготовлены 10 кандидатов и 4 доктора наук.

Учёный дважды становился лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники: в 1998 г. — за цикл исследований «Разработка и организация производства новых высокоэффективных средств диагностики ВИЧ-инфекции и гепатитов А, В, С» и в 2006 г. — за цикл работ «Разработка, научное обоснование и внедрение системы защиты населения Российской Федерации от новых биологических угроз».

Сотрудники Отделения медицинских наук РАН, НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, редакционный коллектив журнала «Микробиология, эпидемиология и иммунобиология» поздравляют юбиляра и желают отменного здоровья, душевной стойкости, оптимизма, многих лет жизни для успешной реализации всех творческих замыслов и новых свершений на благо науки!

Уважаемые коллеги!

26–28 октября 2022 г. в Москве состоится

XII Съезд Общероссийской общественной организации «Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов»

В программу Съезда включены следующие научные направления:

- теоретические аспекты эпидемиологии;
- совершенствование эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными болезнями;
- санитарная охрана территории Российской Федерации и международное сотрудничество;
- современные методы медицинской микробиологии в системе эпидемиологического надзора;
- молекулярная диагностика и биоинформатика в обеспечении эпидемиологического благополучия населения;
- современные методы и средства дезинфекции;
- болезни, общие для человека и животных, — межведомственная проблема; природно-очаговые инфекции в системе биологической безопасности, преодоление межвидовых барьеров;
- современные аспекты паразитологии;
- эпидемиологические аспекты новой коронавирусной инфекции;
- противоэпидемические мероприятия при геморрагических лихорадках;
- эпидемиология и профилактика острых респираторных вирусных инфекций, гриппа и пневмоний;
- эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией;
- эпидемиологический надзор и профилактика инфекций с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя;
- вакцинопрофилактика новой коронавирусной инфекции;
- неспецифическая профилактика новой коронавирусной инфекции (в том числе режимно-ограничительные и санитарно-гигиенические мероприятия, цифровые и медиакоммуникационные технологии, неспецифическая иммунопрофилактика);
- эпидемиологическая значимость антимикробной резистентности;
- эпидемиологический надзор за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи;
- риск-ориентированные технологии и противоэпидемическая защита медицинских работников в процессе профессиональной деятельности;
- прогнозирование и эпидемиологическая оценка биологических рисков;
- правовое обеспечение эпидемиологического благополучия;
- BIG DATA и технологии искусственного интеллекта в эпидемиологии;

- разработка отечественных технологий создания вакцин и иммунобиологических препаратов для профилактики инфекционных заболеваний у детей и взрослых (без терапевтических вакцин);
- вакциноуправляемые инфекции в условиях пандемии COVID-19;
- противодействие антивакцинальной пропаганде — ответственность медицинских работников.

К участию в работе Съезда приглашается широкий круг специалистов, вовлечённых в изучение и решение проблем эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных болезней: врачи-эпидемиологи, инфекционисты, паразитологи, микробиологи, клинические фармакологи, специалисты по клинической лабораторной диагностике, дезинфектологи, организаторы здравоохранения в соответствии с квотами, указанными в Приказе Роспотребнадзора № 122 от 22.03.2022.

В рамках Съезда организуется работа выставочной экспозиции с участием ведущих компаний — производителей лекарственных средств, медицинского и лабораторного оборудования, расходных материалов, профильных медицинских организаций.

Ключевые даты

- Прием заявок на доклады — до 15 июня 2022 г.
- Прием заявок на конкурс молодых ученых — до 15 июля 2022 г.
- Прием тезисов — до 10 сентября 2022 г.
- Предварительная регистрация делегатов — до 15 октября 2022 г.

Контактные данные Оргкомитета

*По вопросам формирования научной программы
и публикации тезисов Съезда, проведению
конкурса молодых ученых*

Углева Светлана Викторовна — консультант организационно-методического отдела ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Тел.: +7(905)360-87-77; E-mail: esezd@bk.ru

*По вопросам регистрации делегатов
и участников Съезда*

Осокина Ольга Владимировна — учёный секретарь ВНПОЭМиП.

Тел.: +7(925)011-87-79; E-mail: ov-osokina@yandex.ru

Сайт Съезда: **СЪЕЗД-ВНОЭМП.РФ**