

К вопросу о применении гетерологичного антирабического иммуноглобулина для специфической профилактики бешенства у людей

А.А. Мовсесянц (movsesyants@expmed.ru), А.Ю. Бутырский (Butirskiy@expmed.ru), В.П. Бондарев (Bondarev@expmed.ru), Ю.В. Олефир (Olefir@expmed.ru), Е.Л. Постнова (Postnova@expmed.ru), А.В. Мухачева (Muhacheva@expmed.ru)

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Минздрава России, Москва

Резюме

В статье освещены вопросы пассивной профилактики бешенства. В Российской Федерации сохраняется напряженная эпизоот-эпидемиологическая ситуация по бешенству, характеризующаяся увеличением числа неблагополучных населенных пунктов и возникновением случаев заболевания среди населения. В этих условиях единственной возможностью предотвратить заболевание у человека, пострадавшего от укуса бешеного животного, является своевременное и правильное назначение современных высокоэффективных антирабических препаратов.

Ключевые слова: бешенство, гетерологичный антирабический иммуноглобулин, пассивная профилактика бешенства

The Use of a Heterologous Anti-Rabies Immunoglobulin for Specific Prevention of Human Rabies

A.A. Movsesyants (Movsesyants@expmed.ru), A.Yu. Butyrskiy (Butirskiy@expmed.ru), V.P. Bondarev (Bondarev@expmed.ru), Yu.V. Olefir (Olefir@expmed.ru), E.L. Postnova (Postnova@expmed.ru), A.V. Mukhacheva (Muhacheva@expmed.ru)

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Abstract

This paper reviews the problems of passive immunization of rabies. In the Russian Federation remains serious epizoot-epidemiological situation of rabies, characterized the increase of the number of disadvantaged settlements and the registration of the hydrophobia in the population. In these circumstances the only possibility to prevent the disease in humans who suffered from the bite of a rabid animal, is timely and appropriate the administration of modern anti-rabies drugs.

Key words: rabies, heterologous anti-rabies immunoglobulin, passive immunization of rabies

Опасность, которую представляет бешенство для жизни людей и животных, к сожалению, продолжает оставаться острой и не имеет тенденции к снижению [1, 2]. В настоящее время случаи бешенства все чаще регистрируются в популяциях диких и безнадзорных собак и кошек в разных географических зонах России [3, 4]. Ежегодно, по данным Роспотребнадзора, от укусов животными страдают 430 – 470 тыс. человек и более половины из них получают курс специфического антирабического лечения [5, 6].

В зависимости от тяжести укуса во всем мире используется единая тактика оказания антирабической помощи: местная обработка раны и курс прививок или комбинированный курс, включающий антирабический гетерологичный или гомологичный иммуноглобулин и вакцинацию [7 – 11].

История применения гетерологичной сыворотки начинается с конца XIX века, когда в 1889 году V. Babes и M. Lepp впервые установили противовирусную активность антирабической сыворотки.

При этом результаты применения антирабической сыворотки носили противоречивый характер [12 – 15], а сама технология ее приготовления не позволяла получить сыворотки с высоким титром нейтрализующих антител, но даже назначение таких сывороток в комбинации с вакциной позволило значительно снизить заболеваемость людей гидрофобией [16, 17]. В 1945 году K. Nabel [18] впервые получил концентрированную кроличью сыворотку с высоким титром вируснейтрализующих антител и показал высокую эффективность этого препарата в опытах на различных лабораторных животных, предварительно зараженных уличным или фиксированным вирусом бешенства.

Концентрированная и очищенная антирабическая сыворотка более широко стала применяться с середины 50-х годов XX века, а испытания, проведенные в Иране по программе ВОЗ, продемонстрировали высокую эффективность гипериммунной гетерологичной сыворотки в сочетании с курсом вакцинации при укусах бешеными волками и спо-

способствовали признанию комбинированного метода лечения [7 – 9, 19].

Прогрессивным в практике специфического лечения бешенства (заражение при тяжелых укусах опасной локализации) стало применение G.M. Baer et al., M. Baltazard и M. Thodssi в Иране, М.А. Селимовым в России (1978) антирабического гамма-глобулина из сыворотки крови иммунизированной против вируса бешенства лошади, показавшее высокую эффективность комбинированного метода [16, 19, 20]. Дальнейшее внедрение комбинированного метода лечения в разных странах мира не только способствовало снижению заболеваемости бешенством людей, укушенных больными животными, но и высветило некоторые негативные стороны применения гетерологичного иммуноглобулина. Наряду с формированием пассивного иммунитета, закрывающим «брешь» от момента укуса до начала выработки вакциной активного иммунитета (7 – 8 суток), гетерологичный иммуноглобулин в ряде случаев способен подавлять выработку активного иммунитета, то есть иммуноглобулин обладает так называемым интерферирующим (блокирующим) действием [20, 21].

При такой смертельной инфекции, как бешенство, основной задачей является раннее формирование продолжительного, напряженного иммунитета, а основной опасностью – возможность дефицита иммунитета в промежутке между окончанием защитного эффекта пассивно введенных антител (гетерологичный иммуноглобулин) и началом проявления активного иммунитета [22]. Поэтому крайне важно определить сочетание и дозировку антирабического гамма-глобулина, последовательность введения препаратов. В дилемме пользы и вреда гетерологичного иммуноглобулина акцент должен быть сделан на предупреждение заболевания гидрофобией.

В соответствии с позицией ВОЗ [23] и тактикой, принятой в Российской Федерации [24], перед введением гетерологичного антирабического иммуноглобулина проводят внутрикожную пробу с разведенным иммуноглобулином для выявления чувствительности к лошадиному белку. С этой целью иммуноглобулин, разведенный 1:100, вводят внутрикожно в дозе 0,1 мл в сгибательную поверхность предплечья.

При положительной внутрикожной пробе (отек или покраснение – 1 см и более) или в случае появления аллергической реакции иммуноглобулин назначают с соблюдением особых мер предосторожности. Сначала вводят разведенный 1:100 иммуноглобулин в подкожную клетчатку плеча в дозах 0,5, 2,0 и 5,0 мл с интервалом 15 – 20 минут, затем – 0,1 мл неразведенного и через 30 – 60 минут – внутримышечно всю назначенную дозу препарата дробно в три приема с интервалом 10 – 15 мин [25].

В целом в отношении применения антирабического иммуноглобулина гетерологичного (АИГ) общемировая практика выработала единую позицию,

ключевыми моментами которой являются следующие [23, 26]:

- Специфическая активность АИГ должна быть не ниже 150 международных единиц в 1 мл
- АИГ вводится единой дозой и незамедлительно после укуса
- В случае невозможности немедленного введения АИГ допускается его назначение не позднее трех суток с момента укуса
- Необходимо соблюдение последовательности введения АИГ и антирабической вакцины
- Доза АИГ составляет 40 МЕ на килограмм массы тела
- Инъекции АИГ настолько, насколько это возможно с анатомической точки зрения (во избежание синдрома сдавливания), следует проводить в рану или вокруг раны; оставшееся количество АИГ необходимо вводить внутримышечно в область, удаленную от места введения вакцины.

Эффективность комбинированного метода не вызывает сомнений, но применение АИГ приводит к относительно частым реакциям и осложнениям, прежде всего в виде аллергических реакций немедленного (анафилактический шок, отек Квинке) и замедленного (сывороточная болезнь) типов. Так, по данным ВОЗ, частота нежелательных явлений составляет от общего числа курсов антирабической терапии 1,0 – 6,2%, а частота анафилактических реакций – 1:45 000 [27 – 29].

К настоящему времени разработаны различные схемы технологических процессов, позволяющие производить высокоочищенный АИГ [30]. Совершенствование методов очистки позволяет получить лекарственный препарат с низкими анафилактогенными свойствами.

В современных реалиях одной из важных задач для производителей АИГ становится определение критических стадий производства с установлением перечня показателей качества, которые обеспечивают безопасность и эффективность препарата в оговоренных условиях применения [31 – 33].

В связи с этим необходимо установить требования к следующим этапам производственного процесса:

- отбору животных-производителей;
- схеме гипериммунизации животных-производителей;
- взятию и контролю сыворотки крови;
- вирусной инаktivации;
- очистке и концентрации гамма-глобулиновой фракции;
- промежуточным продуктам;
- разработке спецификации для готовой серии лекарственного препарата [34].

В процессе становления и совершенствования технологии производства АИГ производителями

в большинстве стран служили лошади, в отдельных странах – ослы, кролики, мулы и другие виды животных. На сегодняшний день основными животными-продуцентами в производстве иммуноглобулина остаются лошади. При этом надо учитывать, что лошади могут быть источниками инфекций, возбудители которых патогенны для человека: вирусы западного и восточного лошадиного энцефаломиелита, везикулярного стоматита, лошадиного герпеса (типы 1 – 4) и ряда других [34].

Важной остается проблема использования для гипериммунизации животных-продуцентов антигенов, полученных путем пассирования фиксированного вируса бешенства через головной мозг чувствительных животных. В литературе имеются данные, свидетельствующие о накоплении в сыворотке животных-продуцентов цитотоксических антимозговых антител, которые могут быть одной из причин высокой реактогенности гетерологичных препаратов, вводимых людям при пассивной профилактике бешенства [15, 35]. Решением этой проблемы может стать разработка схем гипериммунизации животных концентрированным и очищенным культуральным антигеном [36, 37].

Производство иммуноглобулина антирабического из сыворотки крови лошади осуществляют с соблюдением установленных правил производства и контроля качества лекарственных препаратов, что позволяет:

- гарантировать сохранение структуры и функции белковых фракций иммуноглобулина;
- обеспечивать специфическую и вирусную безопасность препарата;
- исключать контаминацию чужеродными агентами.

АИГ, производимый в Российской Федерации, представляет собой гамма-глобулиновую фракцию плазмы крови гипериммунизированных лошадей, очищенную и концентрированную риванол-спиртовым методом. Для иммунизации животных-продуцентов используют фиксированный вирус бешенства (штамм Москва), предварительно пассированный через мозг кроликов.

Следует отметить, что существуют некоторые отличия в перечне показателей, установленных в Европейской фармакопее и в фармакопейной статье предприятия на Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади. Так, Европейская фармакопея устанавливает требования к показателю «осмолярность», в то время как в России этот показатель нормируют только для гомологичных иммуноглобулинов. Аналогична ситуация с показателем «молекулярные параметры» [38].

Отечественный АИГ не содержит консервантов, в процессе производства в качестве стабилизатора используют глицин. Европейская фармакопея допускает использование антимицробных консервантов, в частности фенола [38].

Учитывая, что в Российской Федерации взят курс на гармонизацию с требованиями Европейской фармакопеи, перед отечественным производителем встает вопрос о целесообразности расширения перечня показателей качества готовых серий АИГ.

В последние десятилетия много внимания уделяют разработке препарата на основе $F(ab')_2$ -фрагмента АИГ [26, 27]. Включение в технологический процесс этапов протеолитической обработки осветленной лошадиной сыворотки в присутствии пепсина, тепловой денатурации при температуре 55 °С в присутствии сульфата аммония и осаждения риванолом и/или этанолом позволяют получить препарат, лишенный Fc-фрагментов, ответственных за формирование аллергической реакции в организме привитого. Остаточные количества вспомогательных веществ (сульфат аммония, пепсин, риванол) удаляют методами диализа или ультрафильтрации с использованием высокомолекулярных фильтров или ионообменной хроматографии. Также описаны технологические схемы, предусматривающие использование каприловой кислоты для фракционирования сыворотки. К преимуществам гетерологичных препаратов, полученных с использованием описанных технологий, относятся вирусная безопасность, уменьшение анафилактических свойств, высокая электрофоретическая однородность [30, 39].

Заключение

Бешенство является заболеванием с летальным исходом. Только своевременное проведение лечебно-профилактической вакцинации с учетом характера полученных повреждений позволяет предотвратить развитие заболевания у человека. Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади в комбинации с антирабической вакциной назначают при самых тяжелых повреждениях, когда инкубационный период может составлять 7 – 10 суток.

С целью снижения частоты нежелательных явлений при введении АИГ перспективны следующие направления усовершенствования комбинированной профилактики бешенства в Российской Федерации:

1. Разработка иммуноглобулина из сыворотки крови человека [10].
2. Получение препарата на основе $F(ab')_2$ -фрагмента высокоочищенного гетерологичного иммуноглобулина.
3. Совершенствование методов концентрации и очистки (ферментативная обработка, тепловая денатурация).
4. Иммунизация животных-продуцентов концентрированным и очищенным культуральным антигеном.
5. Разработка и усовершенствование методов контроля коммерческих серий гетерологичного антирабического иммуноглобулина. ■

Литература

1. Бешенство. Информационный бюллетень ВОЗ. 2014: 99.
2. Emerging infectious disease., 2012; 18 (9): 5, 6.
3. Шабейкин А.А., Гулюкин А.М., Хисматуллина Н.А., Цареградский П.Ю., Паршикова А.В., Rob van Herwijen. Обзор эпизоотической ситуации бешенства, сложившейся в Российской Федерации в 2014 году. Ветеринария и кормление. 2015; 2: 19 – 22.
4. Полещук Е.М., Сидоров Г.Н., Сидорова Д.Г., Колычев Н.М. Бешенство в Российской Федерации: Информационный бюллетень. Омск; 2009.
5. Бешенство: Информационный бюллетень. Москва; 1998.
6. Бешенство в Российской Федерации в 2000 – 2005 годах: Информационный бюллетень. Москва; 2006.
7. General recommendation on immunization. Recommendations of the Advisory committee on immunization practices (ACIP). Доступно на: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf>
8. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies. Recommendations of the Advisory committee on immunization practices. 2010; 59 (NRR-02).
9. Public Health England guidelines on managing rabies post-exposure. 2015: 9 – 26.
10. Human Rabies Immunoglobulin (HRIG). Public Health England, 2014.
11. Gomph S.G., Bronze M.S. Rabies. Medscape reference. Drugs, Diseases and Procedures. New York; 2014.
12. Ломакин И.Р. К вопросу о серотерапии бешенства. Профилактическая медицина. 1925; 3: 7 – 13.
13. Карнаухова Е.И. К вопросу о действии специфической сыворотки на яд бешенства: Сборник работ и исторический очерк развития и деятельности за 25 лет Пермского института микробиологии. Пермь; 1922: 103 – 116.
14. Миролюбова Е.И. Применение смешанных методов антирабического лечения при тяжелых укусах. Журнал микробиологии и эпидемиологии. 1940; 4: 9 – 10.
15. Селимов М.А. Бешенство. Москва: Медицина; 1978.
16. Селимов М.А., Михайловский Е.М., Ключева Е.В. К вопросу об эффективности и неудачах антирабических прививок в СССР в 1954 – 1972 годах. В кн.: Симпозиум по бешенству. Москва; 1972: 82 – 87.
17. Proca C., Babes S., Jonnesco D. Sur la serotherapie preventive de la rage. Comptes Rendus des Sances et M moires de la Soci t de Biologie. 1934; 115: 1001 – 1003.
18. Habel K. Post-exposure vaccination and antiserum prophylaxis of rabies in man. In: Proceedings National rabies symposium. Atlanta. 1966: 89 – 94.
19. Role of passive immunity. The immunological basis for immunization series. Module 17: Rabies. Geneva: WHO; 2010.
20. Кравченко А.Т., Мовсесянц А.А. Профилактика и лечение гидрофобии: достижения и проблемы. Журнал микробиологии и эпидемиологии. 1989; 8: 97 – 104.
21. Atanasiu P., Lepine P., Dighe P. Purification partielle et concentration du virus rabique des rues cultive sur une souche de cellules clonoles de rein de hamster. Comptes Rendus de l'Academie des Sciences. 1963; 256 (7): 1415 – 1417.
22. Мовсесянц А.А., Агеенко Г.Б. Медицинские иммунобиологические препараты для специфической профилактики бешенства. Ветеринарная патология. 2002. 1: 48 – 51.
23. Updated WHO position paper on rabies vaccine. Geneva: WHO; 2010.
24. Mowsesants A.A. Russia's position on rabies preparation. BIT's VI Annual world congress of vaccines. Dalian, China; 2014.
25. Медицинские иммунобиологические препараты. Т. 2. Иммуноглобулины человека, сыворотки, иммуноглобулины гетерологичные, моноклональные антитела, пробиотики, аллергены, бактериофаги, цитокины, вводимые людям. Москва: Гелла-Принт; 2011.
26. WHO Expert Consultation on Rabies. First report Geneva, World Health Organization. 2004 (WHO Technical Report Series. № 931).
27. Laboratory techniques in rabies. 4th ed., Geneva: World Health Organization; 1996.
28. Lang J., Attanath P., Quiambao B., Singhasivanon V., Chanthavanich P., Montalban C. et al. Evaluation of the safety, immunogenicity, and pharmacokinetic profile of a new, highly purified, heat-treated equine rabies immunoglobulin, administered either alone or in association with a purified, Vero-cell rabies vaccine. Acta Tropica. 1998; 70 (3): 317 – 333.
29. Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. Vaccine. 2007; 25: 7605 – 7609.
30. Purified equine rabies immune globulin: a safe and affordable alternative to human rabies immune globulin. Bull World Health Organ. 1989; 67 (6): 731 – 736.
31. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении правил организации производства и контроля качества лекарственных средств». Доступно на: <http://www.rg.ru/2013/09/20/minpromtorg-dok.html>
32. International conference on harmonization (1999). Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological. Biological products (Q6A). Доступно на: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf
33. international conference on harmonization (1999). Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological. biological products (Q6B). Доступно на: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6B/Step4/Q6B_Guideline.pdf
34. Note for guidance on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use. The European agency for the evaluation of medicinal products. Доступно на: <http://www.who.int/bloodproducts/publications/EMEA-animal%20sera.pdf>
35. Kopel E., Oren G., Sidi Y., David D. inadequate antibody response to rabies vaccine in immunocompromised patient. Emerging infectious diseases, 2012; 18 (9): 1493 – 1495.
36. Генералов С.В., Абрамова Е.Г., Никифоров А.К., Матвеева Ж.В. Клеточные культуры в производстве гетерологичного антирабического иммуноглобулина. Проблемы особо опасных инфекций. 2011; 4 (110): 76 – 79.
37. Генералов С.В., Абрамова Е.Г., Матвеева Ж.В., Жулидов И.М., Лобовикова О.А., Савицкая Л.В. Получение кроличьего антирабического иммуноглобулина с применением культурального антигена. Проблемы особо опасных инфекций. 2012; 2 (112): 78 – 81.
38. Европейская фармакопея 7-е изд. Т. 1. Москва: Ремедиум; 2011.
39. Bourhy H., Dacheux L., Ribadeau-Dumas F. The use of passive rabies immunotherapy: from the past to the future. Biologie aujourd'hui, 2010; 204 (1): 71 – 80.

References

1. Rabies: Bulletin WHO. 2014: 99 (in Russian).
1. Emerging infectious diseases, 2012; 18 (9): 5, 6.
2. Shabaykin A.A., Gulyukin A.M., Khismatullina N.A., Tsaregradskiy P.Yu., Parshikova A.V., Rob van Herwijen. An overview of the epidemiological situation of rabies in the Russian Federation in 2014. Veterinariya i kormlenie. 2015; 2: 19 – 22 (in Russian).
3. Poleshchuk E.M., Sidorov G.N., Sidorova D.G., Kolychev N.M. Rabies in the Russian Federation: Bulletin. Omsk; 2009 (in Russian).
4. Rabies: Bulletin. Moscow; 1998 (in Russian).
5. Rabies in the Russian Federation in 2000 – 2005: Bulletin. Moscow; 2006 (in Russian).
6. General recommendation on immunization. Recommendations of the Advisory committee on immunization practices (ACIP). Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf>
7. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies. Recommendations of the Advisory committee on immunization practices, 2010; 59 (NRR-02).
8. Public Health England guidelines on managing rabies post-exposure. 2015: 9 – 26.
9. Human Rabies Immunoglobulin (HRIG). Public Health England, 2014.
10. Gomph S.G., Bronze M.St. Rabies. Medscape reference. Drugs, Diseases and Procedures. New York; 2014.
11. Lomakin I.R. To the question of serum therapy of rabies. Profilakticheskaya meditsina. 1925; 3: 7 – 13 (in Russian).
12. Karnaukhova E.I. To the question of the action of specific serum on the toxin of rabies: Collection of works and historical overview of development and activities for 25 years of Perm' institute of Microbiology. Perm'; 1922: 103 – 116 (in Russian).
13. Mirolyubova E.I. The administration of mixed methods of treatment of rabies in severe bites. Zhurnal mikrobiology and epidemiology. 1940; 4: 9 – 10 (in Russian).
14. Selimov M.A. Rabies. Moscow: Medicina; 1978 (in Russian).
15. Selimov M.A., Mikhaylovskiy E.M., Klyueva E.V. To the question about the efficacy and failures of rabies vaccinations in USSR in 1954 – 1972. Symposium on Rabies. Moscow; 1972: 82 – 87 (in Russian).
16. Proca C., Babes S., Jonnesco D. Sur la serotherapie preventive de la rage. Comptes Rendus des Sances et M moires de la Soci t de Biologie. 1934; 115: 1001 – 1003.

17. Habel K. Post-exposure vaccination and antiserum prophylaxis of rabies in man. In: Proceedings National rabies symposium. Atlanta. 1966: 89 – 94.
18. Role of passive immunity. The immunological basis for immunization series. Module 17: Rabies. Geneva: WHO; 2010.
19. Kravchenko A.T., Movsesyants A.A. The prevention and the treatment of hydrophobia: achievements and problems. Zhurnal mikrobiology and epidemiology. 1989; 8: 97 – 104 (in Russian).
20. Atanasiu P., Lepine P., Dighe P. Purification partielle et concentration du virus rabique des rues cultive sur une souche de cellules clones de rein de hamster. Comptes Rendus de l'Academie des Sciences. 1963; 256 (7): 1415 – 1417.
21. Movsesyants A.A., Ageenko G.B. Medical immunobiological preparations for a specific prophylaxis of rabies. Veterinarnaya patologiya. 2002; 1: 48 – 51 (in Russian).
22. Updated WHO position paper on rabies vaccine. WHO; 2010.
23. Movsesyants A.A. Russia's position on rabies preparation. BIT's VI Annual World Congress of vaccines. Dalian, China; 2014.
24. Medical immunobiological preparations. V. 2: Human immunoglobulins, serums, heterologous immunoglobulins, monoclonal antibodies, probiotics, allergens, bacteriophages, cytokines for human use. Moscow: Gella-Print; 2011 (in Russian).
25. WHO Expert Consultation on Rabies. First report Geneva: World Health Organization, 2004 (WHO Technical Report Series, № 931)
26. Laboratory techniques in rabies, 4th ed. Geneva: World Health Organization; 1996.
27. Lang J., Attanath P., Quiambao B., Singhasivanon V., Chanthavanich P., Montalban C. et al. Evaluation of the safety, immunogenicity, and pharmacokinetic profile of a new, highly purified, heat-treated equine rabies immunoglobulin, administered either alone or in association with a purified, Vero-cell rabies vaccine. Acta Tropica. 1998; 70 (3): 317 – 333.
28. Wilde H. Failures of post-exposure rabies prophylaxis. Vaccine. 2007; 25: 7605 – 7609.
29. Purified equine rabies immune globulin: a safe and affordable alternative to human rabies immune globulin. Bull World Health Organ. 1989; 67 (6): 731 – 736.
30. Prikaz Minpromtorga Rossii ot 14.06.2013 № 916 «Rules of manufacturing and quality control of drugs». Available at: <http://www.rg.ru/2013/09/20/minpromtorg-dok.html> (in Russian).
31. International Conference on Harmonization (1999). Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological. Biological Products (Q6A). Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf
32. International Conference on Harmonization (1999). Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological. Biological Products (Q6B). Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6B/Step4/Q6B_Guideline.pdf
33. Note for guidance on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Available at: <http://www.who.int/bloodproducts/publications/EMEA-animal%20sera.pdf>
34. Kopel E., Oren G., Sidi Y., David D. Inadequate antibody response to rabies vaccine in immunocompromised patient. Emerging infectious diseases. 2012; 18 (9): 1493 – 1495.
35. Generalov S.V., Abramova E.G., Nikiforov A.K., Matveeva Zh.V. Cell culture in the production of heterologous anti-rabies immunoglobulin. Problems of especially dangerous infections. 2011; 4 (110): 76 – 79 (in Russian).
36. Generalov S.V., Abramova E.G., Matveeva Zh.V., Zhulidov I.M., Lobovikova O.A., Savitskaya L.V. Production of rabbit anti-rabies immunoglobulin using cultural antigen. Problemy osobo opasnykh infektsiy. 2012; 2 (112): 78 – 81 (in Russian).
37. European Pharmacopoeia 7th edition. V. 1. Moscow: Remedium; 2011 (in Russian).
38. Bourhy H., Dacheux L., Ribadeau-Dumas F. The use of passive rabies immunotherapy: from the past to the future. Biologie aujourd'hui. 2010; 204 (1): 71 – 80.

КОРОТКОЙ СТРОКОЙ

Штаммы с повышенной частотой мутаций в популяциях *S. aureus* различных SPA-сиквенс-типов: потенциальное эпидемиологическое значение

А.Е. Гончаров

Предмет исследования. 47 штаммов *S. aureus*, выделенных при носительстве и клинических формах инфекции.

Цель исследования. Установить возможную взаимосвязь между распространенностью штаммов *S. aureus* различных клональных линий и степенью их мутабельности.

Методы исследования. В ходе исследования оценивалась частота спонтанных мутаций к рифампицину у представителей различных SPA-сиквенс типов (SPA-сиквенс-типирование эпидемических *S. aureus*, циркулировавших в 2010 – 2014 годах в лечебно-профилактических учреждениях России и Казахстана, а также культур, выделенных от амбулаторных больных и при обследовании практически здоровых носителей. В настоящем исследовании из числа охарактеризованных ранее изолятов случайным образом было отобрано 47 штаммов золотистого стафилококка, из которых 21 штамм – метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA)

Основные результаты. В исследовании установлена более высокая частота обнаружения штаммов с гипермутабельным фенотипом среди *S. aureus*, представляющих широко распространенные эпидемические SPA-типы t008, t030, t037, по сравнению со штаммами неэпидемических SPA-типов. Обсуждается потенциальное эпидемиологическое значение штаммов -мутаторов.

Область применения. Полученные результаты раскрывают один из возможных механизмов формирования эпидемических штаммов стафилококков.

Заключение. Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что среди представителей широко распространенных эпидемических SPA-типов t008, t030, t037 частота выявления штаммов с гипермутабельным фенотипом выше, чем среди неэпидемических штаммов и составляет 52,3 против 19,2% (различия являются статистически значимыми, $p = 0,011$). У трети штаммов, относящихся к наиболее распространенным в российских стационарах клональным комплексам CC8 и CC239 (33,3%), была установлена очень высокая частота мутаций, не встречающаяся у других генотипов.

Оценивая полученные результаты, необходимо отметить, что мутаторный фенотип у бактерий, в частности стафилококков связан с различными нарушениями в системе репарации ошибок репликации (mismatch repair system, MMR) за счет точковых мутаций или протяженных делеций в генах *mutS* или *mutL*. Известно, что штаммы бактерий, имеющие дефекты в MMR-системе, помимо повышенной частоты спонтанных мутаций, характеризуются также большой способностью к рекомбинациям и горизонтальному переносу генов. Таким образом, широкое распространение штаммов с повышенной частотой мутаций среди эпидемических MRSA, по-видимому, отражает высокую степень геномной пластичности эпидемических генотипов.

Источник: журнал «Медицина в Кузбассе». 2015; 4. 1.