

2024

МАЙ – ИЮНЬ
MAY – JUNE

Том 23, № 3

Vol. 23, No 3

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика

Epidemiology and Vaccinal Prevention

Научно-практический журнал

Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) / Sechenov University
Ассоциация «Национальная ассоциация специалистов по контролю
инфекционных и неинфекционных болезней» (НАСКИ)
National Association of Specialists on Control of Infectious
and Non-communicable Diseases (NASCI)

Анализ причин и условий формирования высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями населения Алтайского края

(Сообщение 2. Экологические факторы, диагностика коксиеллёза
и клещевого риккетсиоза)

4

Состояние иммунитета населения Российской Федерации к краснухе в период элиминации инфекции

38

Новая отечественная трехвалентная вакцина против гепатита В «Бубо-Унигеп»: реактогенность, безопасность и иммунологическая эффективность

67

Белковые менингококковые вакцины серогруппы В и формирование иммунной защиты против гонореи

129

12+

www.epidemvac.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Брико Н. И., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА: Акимкин В. Г., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: Брусина Е. Б., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Кемерово, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ: Миндлина А. Я., д. м. н., профессор (Москва, Россия)

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ: Ботвинкин А. Д., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Ковалишена О. В., д. м. н., профессор (Нижний Новгород, Россия); Костинов М. П., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Кузин А. А., д. м. н. (Санкт-Петербург, Россия); Полибин Р. В., к. м. н., доцент (Москва, Россия); Савилов Е. Д., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Семенов Т. А., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Ткаченко А. Е., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Фельдблюм И. В., д. м. н., профессор (Пермь, Россия); Цвиркун О. В., д. м. н., доцент (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ: Балахонов С. В., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Васин А. В., д. б. н., (Санкт-Петербург, Россия); Горелов А. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Дубровина В. И., д. б. н., (Иркутск, Россия); Жанг Ф., д. м. н. (Харбин, Китай); Зверев В. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Злобин В. И., академик РАН, д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Иванова О. Е., д. м. н. (Москва, Россия); Ишмухаметов А. А., чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Коломиец Н. Д., д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); Коренберг Э. И., д. б. н., профессор (Москва, Россия); Королева И. С., д. м. н. (Москва, Россия); Крамер А., д. м. н., профессор (Грейсвальд, Германия); Львов Д. К., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); ван дер Линден М., к. м. н. (Аахен, Германия); Малов И. В., д. м. н., профессор (Иркутск, Россия); Медуницын Н. В., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Меркулов В. А., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Михеева И. В., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Наттелл П. А., профессор (Оксфорд, Великобритания); Онищенко Г. Г., академик РАН, д. м. н., профессор (Москва, Россия); Петрунов Б., академик БАН и иностранный член РАН, д. м. н., профессор (София, Болгария); Попова А. Ю., д. м. н., профессор (Москва, Россия); Рудаков Н. В., д. м. н., профессор (Омск, Россия); Стасенко В. Л., д. м. н., профессор (Омск, Россия); Стома И. О., д. м. н., профессор (Гомель, Республика Беларусь); Титов Л. П., чл.-корр. Национальной академии наук Беларуси, иностранный член РАН, д. м. н., профессор (Минск, Республика Беларусь); Тотолян А. А., академик РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Саардак А. М. — шеф-редактор

EPIDEMIOLOGY & VACCINAL PREVENTION Scientific and Practical Journal

EDITOR-IN-CHIEF: Nikolay I. Briko, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of F. Erismann Institute of Public Health, Head of Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Sechenov University (Moscow, Russia)

DEPUTIE EDITOR-IN-CHIEF: Vasilii G. Akimkin, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Federal Budget Institution of Science «Central Research Institute of Epidemiology» of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR: Elena B. Brusina, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Kemerovo, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY: Alla Ya. Mindlina, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD MEMBERS: Alexandr D. Botvinkin, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Olga V. Kovalishena, Dr. Sci. (Med.), Professor (Nizhny Novgorod, Russia); Mikhail P. Kostinov, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Alexandr A. Kuzin, Dr. Sci. (Med.) (St. Petersburg, Russia); Roman V. Polibin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia); Evgeny D. Savilov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Tatiana A. Semenenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Evgeny A. Tkachenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Irina V. Fel'dblum, Dr. Sci. (Med.), Professor (Perm, Russia); Olga V. Tsvircun, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL MEMBERS: Sergey V. Balahonov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Andrey V. Vasin, Dr. Sci. (Biol.) (St. Petersburg, Russia); Alexandr V. Gorelov, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Valentina I. Dubrovina, Dr. Sci. (Biol.), (Irkutsk, Russia); Fengmin Zhang, Dr. Sci. (Med.) (Harbin, China); Vitaliy V. Zverev, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Vladimir I. Zlobin, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Irkutsk, Russia); Olga E. Ivanova, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); Aidar A. Ishmuhametov, the RAS corresponding member, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Natalia D. Kolomiec, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus); Eduard I. Korenberg, Dr. Sci. (Biol.), Professor (Moscow, Russia); Irina S. Korolyova, Dr. Sci. (Med.) (Moscow, Russia); Alexandr Kramer, Dr. Sci. (Med.), Professor (Greifswald, Germany); Dmitry K. L'vov, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Mark van der Linden, Cand. Sci. (Med.) (Aachen, Germany); Valery A. Malov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Nikolai V. Medunitsyn, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Irina V. Mikheeva, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Patricia Nattell, Professor (Oxford, UK); Gennadiy G. Onishchenko, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Bogdan Petrunov, Academician of the Bulgarian, foreign member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Sofia, Bulgaria); Anna Yu. Popova, Dr. Sci. (Med.), Professor (Moscow, Russia); Nikolay V. Rudakov, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); Vladimir L. Stasenko, Dr. Sci. (Med.), Professor (Omsk, Russia); Igor O. Stoma, Doctor of Medical Sciences, Professor (Gomel, Republic of Belarus); Leonid P. Titov, corresponding member of the National Academy of Sciences of Belarus, foreign member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor (Minsk, Republic of Belarus); Areg A. Totolian, the RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Professor (St. Petersburg, Russia)

A. M. Saardak – editor-in-chief.

Журнал входит в перечень изданий, которые рекомендованы ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. С требованиями к статьям авторы могут ознакомиться на сайте: www.epidemvac.ru. Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайтах журнала и Российской электронной библиотеки (www.elibrary.ru). DOI: 10.31631/2073-3046. Журнал входит в Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, Scopus. Journal is included in the List of the leading peer-reviewed scientific journals and publications, in which major scientific results of the thesis for the degree of Doctor of Science or Candidate of Science should be published. Recommendations for authors can find out on the website: www.epidemvac.ru/jour Journal is included in the international database Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, Scopus.
ISSN (Print) 2073-3046
ISSN (Online) 2619-0494

В НОМЕРЕ

Проблемная статья

Анализ причин и условий формирования высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями населения Алтайского края (Сообщение 2. Экологические факторы, диагностика коксиеллёза и клещевого риккетсиоза)

А. И. Блох, Н. А. Пеневская, Н. В. Рудаков, С. В. Штрек, С. Н. Шпынов, О. Ф. Егорова, Х. А. Манохина, Д. А. Савельев, С. Ю. Красоткина4

Оригинальные статьи

Фотодинамическая инактивация как перспективный метод борьбы с резистентными штаммами стафилококков

Д. В. Квашнина, И. Ю. Широкова, Н. А. Белянина, О. В. Иванова, Н. В. Стифеева, О. В. Ковалишена, С. А. Сырбу, Н. Ш. Лебедева19

Антибиотикочувствительность выделенных на территории России штаммов *Bordetella pertussis* к эритромицину и азитромицину

А. С. Пименова, Н. Т. Гадуа, И. Ю. Андриевская, О. Ю. Борисова, М. С. Петрова, А. Б. Борисова, С. С. Афанасьев, И. В. Подопригора, М. С. Афанасьев, Т. И. Москвина, Г. В. Воробьева, И. М. Дегтярева, О. В. Тимиркина, С. А. Лукьянцева, Т. Н. Тригорлова27

Состояние иммунитета населения Российской Федерации к краснухе в период элиминации инфекции

Л. А. Баркинхоева, Н. В. Тураева, О. В. Цвиркун, А. Г. Герасимова38

Факторы, определяющие приверженность антисептике рук, у персонала медицинских организаций в период пандемического распространения инфекций (на примере COVID-19)

С. С. Смирнова, Ю. С. Стагильская, И. А. Егоров, Н. Н. Жуйков47

Бактериальные инфекции, передающиеся клещами, в Барнауле: эпидемиолого-эпизоотологическая ситуация и проблемы диагностики

Т. А. Чеканова, А. В. Раков, К. Петремгвдлшвили, А. В. Тимонин, Н. В. Лукьяненко, Т. В. Сафьянова, С. В. Широкоуступ, Н. Я. Лукьяненко, У. В. Калинина3, И. Г. Пашенко57

Новая отечественная трехвалентная вакцина против гепатита В «Бубо-Унигеп»: реактогенность, безопасность и иммунологическая эффективность

В. Н. Борисова, Р. Й. Максвитис, Р. В. Иванов, Т. А. Семененко67

Распределение аллелей главного комплекса гистосовместимости в когортах пациентов с различным уровнем поствакцинальных антител против гепатита В

Н. В. Власенко, М. Д. Чанышев, А. В. Пересадина, А. А. Гришаева, Т. А. Семененко, А. В. Сницарь, Л. В. Лялина, С. Н. Кузин, К. Ф. Хафизов, В. Г. Акимкин76

Практические аспекты эпидемиологии и вакцинопрофилактики

Этиологическая характеристика эпидемий гриппа на территории России в период пандемии COVID-19 в 2020–2023 гг.

П. А. Петрова, Н. И. Коновалова, А. Ю. Бояринцева, Д. М. Даниленко, А. Д. Васильева, Т. Н. Шелепанова, А. В. Прокопец, М. Ю. Еропкин88

Риск заражения COVID-19 работников крупного противотуберкулезного учреждения Москвы: результаты анкетирования

Е. М. Богородская, И. В. Ноздревых, Е. Л. Христофорова, Е. М. Белиловский98

Оценка безопасности инактивированной цельновирионной бустер-вакцины против вируса SARS-CoV-2 («БелКовидВак») у иммунизированных лиц в возрасте от 18 до 60 лет (28-дневный период наблюдения)

И. О. Стома, Е. В. Воропаев, Е. И. Михайлова, Д. М. Лось, О. В. Осипкина, А. Ю. Брага, А. А. Ковалев, А. В. Молчанова, Н. В. Трофимова, О. С. Першенкова, Б. С. Ярошевич, М. Н. Мирге107

Получение и характеристика экспериментальных диагностических бруцеллезных кроличьих сывороток для разработки национального стандарта бруцеллезной сыворотки

Л. Н. Туйчиев, Б. М. Таджикиев, Н. У. Таджиева, О. Ш. Касимов, А. М.-Т. Бектимиров, А. П. Юсупов, Ж. А. Анваров1,2, Б. В. Шукуров120

Обзор

Белковые менингококковые вакцины серогруппы В и формирование иммунной защиты против гонореи

Н. Н. Костюкова, В. А. Бехало129

Информация НАСКИ

РЕЗОЛЮЦИЯ

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности в условиях современных биологических угроз»137

Юбилей

Татьяна Анатольевна Семененко140

Информация для авторов:

<https://www.epidemvac.ru/jour/about/submissions>

Журнал зарегистрирован Роскомнадзором РФ: Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-79582 от 27 ноября 2020 г.
©Учредители: ООО «Нумиком», ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Некоммерческое партнерство «Национальная ассоциация по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи»: <http://nasci.ru>. ©Издатель ООО «Нумиком»: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Редакция журнала «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика»: Макет и верстка – О. Крайнова. Корректор – Е. Л. Ясинская. Адрес: ул. Верхняя Красносельская, 10-1-57, 107140, Москва, Россия. Тел. +7 926 480 73 84. E-mail: epidemvac@yandex.ru. Сайты: www.epidemvac.ru, www.epidemvac.ru/en. Тираж: 2500 экз. Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати»: Беляковский пер., 46, Тверь, Россия. Подписка через ООО «УП УРАЛ-ПРЕСС».

CONTENTS

Problem-Solving Article

Analysis of the Causes and Conditions for the Formation of a High Incidence of Acute Respiratory Infections in the Population of the Altai Krai (Part 2. Environmental factors, diagnosis of coxiellosis and tick-borne rickettsiosis)

AI Blokh, NA Pen'evskaya, NV Rudakov, SV Shtrek, SN Shpynov, OF Egorova, KhA Manokhina, DA Saveliev, SYu Krasotkina 4

Original Articles

Photodynamic Inactivation as a Promising Method of Combating Resistant Strains of Staphylococci

DV Kvashnina, IYu Shirokova, NA Belyanina, OV Ivanova, NV Stifeyev, OV Kovalishena, SA Syrbu, NSh Lebedeva 19

Antimicrobial Susceptibility Testing to Erythromycin and Azithromycin of Clinical Isolates of *Bordetella pertussis* Circulating in Russia

AS Pimenova, NT Gadua, IYu Andrievskaya, OYu Borisova, MS Petrova, AB Borisova, SS Afanas'ev, IV Podoprigrora, MS Afanas'ev, TI Moskvina, GV Vorob'eva, IM Degtyareva, OV Timirkina, SA Luk'yanceva, TN Trigorlova 27

The State of Immunity of the Population of the Russian Federation to Rubella during the Elimination of Infection

LA Barkinkhova, NV Turaeva, OV Tsvirkun, AG Gerasimova 38

Factors Determining Adherence to Hand Antisepsis by Healthcare Workers during Pandemic Infection Spread (as exemplified by COVID-19)

SS Smirnova, YuS Stagil'skaya, IA Egorov, NN Zhuikov 47

Bacterial Infections Transmitted by Ticks in Barnaul: Epidemiological and Epizootological Situation, Diagnostic Problems

TA Chekanova, AV Rakov, K Petremgvdishvili, AV Timonin, NV Lukyanenko, TV Safyanova, SV Shirokostup, NYa Lukyanenko, UV Kalinina, IG Pashchenko 57

New Russian Trivalent Hepatitis B Vaccine (Bubo®-Unigep): Reactogenicity, Safety and Immunological Efficacy

VN Borisova, RY Maksvitits, RV Ivanov, TA Semenenko 67

Distribution of Major Histocompatibility Complex Alleles in Cohorts of Patients with Different Levels of Post-Vaccination Antibodies against Hepatitis B

NV Vlasenko, MD Chanyshv, AV Peresadina, AA Grishaeva, TA Semenenko, AV Snitsar, LV Lyalina, SN Kuzin, KF Khafizov, VG Akimkin 76

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Etiologic Characteristics of Influenza Epidemics on the Territory of Russia in the Period of Pandemic COVID-19 in 2020–2023

PA Petrova, NI Konovalova, AY Boyarintseva, DM Danilenko, AD Vasilieva, TN Shelepanova, AV Prokopets, MY Eropkin 88

Risk of COVID-19 Infection among Employees of a Large Anti-tuberculosis Institution in Moscow: Survey Results

EM Bogorodskaya, IV Nozdrevatykh, EL Khristoforova, EM Belilovsky 98

Safety Assessment of Inactivated Whole Virion Booster Vaccine against the SARS-CoV-2 Virus (BelCovidVac) in Immunized Study Subjects aged 18 to 60 Years (day 28)

IO Stoma, EV Voropaev, EI Mikhailova, DM Los, OV Osipkina, AYu Braga, AA Kovalev, AV Molchanova, NV Trofimova, OS Pershenkova, BS Yaroshevich, MN Mirge 107

Obtaining and Characterization of Experimental Diagnostic Brucellosis Rabbit Sera for the Development of a National Standard for Brucellosis Serum

LN Tychiev, BM Tadjiev, NU Tadjieva, OSh Kasimov, AM-T Bektimirov, AP Yusupov, JA Anvarov, BV Shukurov 120

Review

Serogroup B Protein Meningococcal Vaccines and the Formation of Immune Protection against Gonorrhea

NN Kostyukova, VA Bekhalo 129

NASC Information

All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation «Epidemiological Safety of Medical Activities in Modern Conditions Biological Threats..... 137

Anniversary

Semenenko TA 140

Information for Authors:

<https://www.epidemvac.ru/jour/about/submissions>

Анализ причин и условий формирования высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями населения Алтайского края

(Сообщение 2. Экологические факторы, диагностика коксиеллёза и клещевого риккетсиоза)

А. И. Блох^{1,2}, Н. А. Пеньевская^{*1,2}, Н. В. Рудаков^{1,2}, С. В. Штрек^{1,2},
С. Н. Шпынов^{1,2}, О. Ф. Егорова³, Х. А. Манохина³, Д. А. Савельев^{1,2}, С. Ю. Красоткина¹

¹ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций Роспотребнадзора», г. Омск

²ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск

³Управление Роспотребнадзора по Алтайскому краю, г. Барнаул

Резюме

Актуальность. Алтайский край (АК) – один из наименее благополучных субъектов РФ по заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Результаты изучения многолетней и внутригодовой динамики заболеваемости ОРИ и внебольничными пневмониями (ВБП) в различных группах населения АК в 2011–2021 гг. позволяют предполагать возможную связь особенностей эпидемического процесса ОРИ с факторами окружающей среды, прежде всего, с загрязнением атмосферного воздуха, а также широким распространением на территории АК природных и антропогенных очагов клещевых трансмиссивных и зоонозных инфекций, наряду с проблемами их диагностики. **Цель.** Оценка возможного влияния на формирование высокого уровня регистрируемой заболеваемости ОРИ в Алтайском крае экологических факторов, а также состояния диагностики некоторых природно-очаговых и зоонозных инфекций, протекающих с лихорадкой и респираторными симптомами. **Материалы и методы.** В ходе ретроспективного эпидемиологического исследования по данным годовых и месячных форм официальной статистической отчетности за 2011–2021 гг. о заболеваемости населения, демографических и экологических особенностях территории АК для каждого муниципального образования (МО) рассчитаны среднеемноголетние показатели: заболеваемости ОРИ, ВБП, туберкулезом, сибирским клещевым тифом (СКТ), иксодовыми клещевыми боррелиозами, клещевым вирусным энцефалитом; обращаемости населения по поводу присасывания клещей; плотности населения; среднеемноголетнего количества выбросов диоксида серы (SO_2). Для оценки силы связи между анализируемыми показателями использовали коэффициент корреляции Пирсона, для оценки внутригодовой динамики заболеваемости ОРИ и ВБП (за 2011–2019 гг.) – коэффициенты сезонности и метод тренд-сезонной декомпозиции. Провели ретроспективное изучение серопревалентности к *C. burnetii*, *R. sibirica* и SARS-CoV-2 лихорадящих пациентов с признаками ОРИ в октябре 2022 г. из десяти сельских районов АК. **Результаты и обсуждение.** Установлено наличие значимой прямой корреляционной связи между заболеваемостью ОРИ и количеством выбросов в атмосферу SO_2 ($r = 0,61$, $p < 0,001$), а также между заболеваемостью ОРИ и плотностью населения ($r = 0,53$, $p < 0,001$). Наибольший вклад (69%) в общее число случаев ОРИ в Алтайском крае в 2011–2021 гг. вносили города с высокой плотностью населения – Барнаул, Бийск, Рубцовск, Заринск и Новоалтайск, в которых зафиксирован максимальный выброс SO_2 . Дополнительный вклад (суммарно 8%) в заболеваемость ОРИ в Алтайском крае вносили 7 сельских районов с высочайшим уровнем выбросов SO_2 . Независимо от рейтинга по заболеваемости ОРИ и ВБП, в 9 из 10 выбранных для исследования районов у пациентов выявляли как анамнестические, так и диагностические титры антител к *C. burnetii* и/или *R. sibirica*. При этом коксиеллез в этих районах не регистрировали на протяжении 12 лет, а число зафиксированных случаев СКТ было во много раз меньше, чем вероятное количество, рассчитанное с учетом доли серопозитивных к *R. sibirica* пациентов с признаками ОРИ. IgM к SARS-CoV-2 выявили у 5 из 203 обследованных, IgG – у 188 из 203 обследованных, в том числе в количестве от 118 до 499 BAU/мл – у 13,8%, от 500 до 5000 BAU/мл – у 40,9%, более 5000 BAU/мл – у 37,9% пациентов. **Заключение.** Среди всех проанализированных в исследовании переменных наибольшую роль в формировании высокого уровня регистрируемой заболеваемости ОРИ в АК на протяжении многих лет играют высокий уровень загрязнения атмосферного воздуха выбросами SO_2 , высокая плотность населения, и особенно их сочетание. Определенное значение имеет гиподиагностика клещевых риккетсиозов и коксиеллеза в связи с недоступностью тест-наборов для их лабораторной верификации. Начиная с 2020 г., некоторый вклад в регистрируемую заболеваемость ОРИ вносит новая коронавирусная инфекция.

Ключевые слова: Алтайский край, острые респираторные инфекции, лихорадка Ку, коксиеллез, COVID-19, внебольничные пневмонии, эпидемический процесс, заболеваемость, экологические факторы, серопревалентность, клещевой риккетсиоз
Конфликт интересов не заявлен.

* Для переписки: Пеньевская Наталья Александровна, д. м. н., зам. директора по научной работе, ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, 644080, г. Омск, Проспект Мира, 7. +7 (3812) 60-62-81, nar20052005@yandex.ru. ©Блох А. И. и др.

Для цитирования: Блох А. И., Пеневская Н. А., Рудаков Н. В. и др. Анализ причин и условий формирования высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями населения Алтайского края. (Сообщение 2. Экологические факторы, диагностика коксиеллёза и клещевого риккетсиоза). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):4-18. <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-3-4-18>

Analysis of the Causes and Conditions for the Formation of a High Incidence of Acute Respiratory Infections in the Population of the Altai Krai. (Part 2. Environmental factors, diagnosis of coxiellosis and tick-borne rickettsiosis)

AI Blokh^{1,2}, NA Pen`evskaya^{*1,2}, NV Rudakov^{1,2}, SV Shtrek^{1,2}, SN Shpynov^{1,2}, OF Egorova³, KhA Manokhina³, DA Savelyev^{1,2}, SYu Krasotkina¹

¹ Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rospotrebnadzor, Omsk, Russia

² Omsk State Medical University, Omsk, Russia

³ Department of Rospotrebnadzor for the Altai Krai, Barnaul, Russia

Abstract

Relevance. Altai Krai (AK) is one of the least prosperous subjects of the Russian Federation in terms of the incidence of acute respiratory infections (ARI). Results of studying long-term and intra-annual dynamics of the incidence of ARI and community-acquired pneumonia (CAP) in various population groups of the AK in 2011–2021 led to a conclusion about possible connection between the characteristics of the epidemic process of ARI and environmental factors, primarily air pollution, as well as the widespread distribution of natural and atropurgic foci of tick-borne transmissible and zoonotic infections in the territory of the AK, along with the problems of diagnostics. **Aim.** Assessment of the possible influence of environmental factors on the formation of a high level of registered incidence of ARI in the Altai Territory, as well as diagnostics of some natural focal and zoonotic infections with fever and respiratory symptoms. **Materials and methods.** A retrospective epidemiological study was conducted based on annual and monthly official statistical reporting during 2011–2021 about the morbidity of the population, demographic and environmental features of the territory of the AK for each of the municipalities (MU), the average long-term incidence rates of ARI, VBP, tuberculosis, Siberian tick typhus (STT), ixodid tick-borne borreliosis, tick-borne viral encephalitis were calculated; appeals of the population regarding tick bites; population density and annual average sulfur dioxide (SO₂) emissions. Pearson correlation coefficient was used to assess the strength of the relationship between the analyzed indicators; and seasonality coefficients and the method of trend-seasonal decomposition were used to assess the intra-annual dynamics of the incidence of ARI and CAP (for the period 2011-2019). To study seroprevalence of antibodies to *C. burnetii*, *R. sibirica* and SARS-CoV-2 in febrile patients with symptoms of ARI blood samples were collected in October 2022 from ten rural districts of the AK. **Results and discussion.** It was established that there was a significant direct correlation between the incidence of ARI and the amount of SO₂ emissions into the atmosphere ($r = 0.61$, $p < 0.001$), as well as between the incidence of ARI and population density ($r = 0.53$, $p < 0.001$). The largest share (69%) of the total number of ARI cases in the Altai Territory in 2011–2021 was attributed to the cities of Barnaul, Biysk, Rubtsovsk, Zarinsk and Novoaltaysk, which are characterized by maximum SO₂ emissions and population density. An additional contribution (8% total) to the incidence of ARI in the Altai Territory was attributed to 7 rural areas with the highest levels of SO₂ emissions. Regardless of the ranking for the incidence of ARI and CAP, in 9 out of 10 areas selected for the study, patients had both anamnestic and diagnostic titers of antibodies to *C. burnetii* and/or *R. sibirica*. At the same time, coxiellosis cases in these areas were not registered for 12 years, and the number of cases of STT was much less than the probable number based on the proportion of patients which were seropositive to *R. sibirica* and had symptoms of ARI. IgM to SARS-CoV-2 were detected in 5 out of 203 examined samples, IgG – in 188 out of 203 examined samples, moreover 13.8% of samples had 118 to 499 BAU/ml, 40.9% of samples had 500 to 5000 BAU/ml, and the rest of samples had more than 5000 BAU/ml. **Conclusion.** Among all the variables analyzed in the study, the greatest role in the formation of the high level of registered incidence of ARI in the AK for many years belong to the high level of air pollution with SO₂ emissions, high population density and, especially, their combination. Underdiagnosis of tick-borne rickettsioses and coxiellosis is of particular importance due to the unavailability of test kits for laboratory verification. Starting from 2020, a new coronavirus infection made some contribution to the registered incidence of ARI.

Keywords: Altai Krai, acute respiratory infections, Q fever, coxiellosis, COVID-19, community-acquired pneumonia, epidemic process, incidence, environmental factors, seroprevalence, tick-borne rickettsiosis

No conflict of interest to declare.

For citation: Blokh AI, Pen`evskaya NA, Rudakov NV, et al. Analysis of the causes and conditions for the formation of a high incidence of acute respiratory infections in the population of the Altai Krai. (Part 2. Environmental factors, diagnosis of coxiellosis and tick-borne rickettsiosis). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3):4-18 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-3-4-18>

Введение

Острые респираторные инфекции (ОРИ), учитываемые в форме государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» как «острые инфекции

верхних дыхательных путей множественной и не-уточненной локализации», занимают лидирующее положение в мире и в Российской Федерации (РФ) по уровню заболеваемости населения и величине наносимого экономического ущерба [1–3].

* For correspondence: Penevskaya Natalya A., Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rospotrebnadzor, 7, Prospect Mira, Omsk, 644080, Russia. +7 (3812) 60-62-81, nap20052005@yandex.ru. ©Blokh AI, et al.

Алтайский край (АК) на протяжении последнего десятилетия входит в число наименее благополучных территорий РФ по заболеваемости ОРИ, и выявление причин такой ситуации представляется важным как с научной, так и с практической точки зрения для адекватного планирования и эффективного осуществления профилактических мероприятий [4].

Результаты изучения особенностей эпидемического процесса ОРИ и внебольничных пневмоний (ВБП) в Алтайском крае в 2011–2021 гг. [4] позволяют предположить, что на этой территории существуют особые факторы риска ОРИ (возможно, обладающие кумулятивным эффектом). Учитывая данные литературы [5–8], есть основания считать, что такие факторы связаны, прежде всего, с экологическими проблемами, обусловленными природно-географическими, социально-экономическими и другими особенностями территорий края. Напряженная медико-экологическая обстановка в АК привлекала внимание гигиенистов еще в 1990-е годы в связи с превышающими общероссийские показатели уровня общей заболеваемости, снижения рождаемости и роста смертности. Установлено, что агропромышленный комплекс региона является источником выраженных антропогенных нагрузок на окружающую среду, среди которых значительную часть составляют загрязняющие атмосферу продукты сжигания угля (диоксид серы, оксид азота, оксид углерода, взвешенные частицы и др.), провоцирующие патологию органов дыхания [5,6].

Кроме того, эпизодическое увеличение регистрации ВБП в весенне-летний период [4] дает основание предполагать, что высокий уровень регистрируемой заболеваемости ОРИ в какой-то мере может быть связан с отсутствием лабораторной верификации некоторых природно-очаговых и зоонозных инфекций, которые могут сопровождаться лихорадкой и респираторной симптоматикой, например, коксиеллеза и клещевых риккетсиозов (КР). Известно, что для территорий Алтайского края характерны энзоотичность по лихорадке Ку и наличие природных очагов сибирского клещевого тифа (СКТ), иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) и клещевого энцефалита (КЭ) [9–12].

Цель работы – оценка возможного влияния на формирование высокого уровня регистрируемой заболеваемости ОРИ в Алтайском крае экологических факторов, а также состояния диагностики некоторых природно-очаговых и зоонозных инфекций, протекающих с лихорадкой и респираторными симптомами.

Материалы и методы

Достижение поставленной цели предполагало проведение анализа значительного массива данных в разрезе муниципальных образований (МО) Алтайского края о заболеваемости населения, демографических, экологических и климатических особенностях территорий.

В качестве источников данных использовали: годовые и месячные формы государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2011–2021 гг.; Единую межведомственную информационно-статистическую систему (ЕМИСС*); базы данных показателей муниципальных образований** Росстата; формы государственного статистического наблюдения 2-ТП (воздух) «Сведения об охране атмосферного воздуха»*** Росприроднадзора за 2018–2021 гг.; данные литературы по климато-географическому районированию территории Алтайского края [5,13,14]. Для оценки влияния климатических факторов использовали категории дискомфорта климатических условий (дискомфортная, умеренно дискомфортная, мало комфортная, умеренно комфортная, комфортная), определенные для географических зон Алтайского края. Уровень дискомфорта оценивали по степени возможного влияния климата на метеочувствительных пациентов в отношении болезней органов дыхания (от 5 – максимальная, до 1 – незначительная) [14].

По каждому муниципальному образованию рассчитывали среднемноголетние показатели (СМП^{2011–2021}) заболеваемости ОРИ, ВБП, туберкулезом, СКТ, ИКБ, КЭ, обращаемости населения по поводу присасывания клещей на 100 тыс. (‰) совокупного населения с помощью авторской программы для ЭВМ ДОЗОР-Ф2, реализованную на языке статистического программирования R [15]. Кроме того, рассчитывали плотность населения и среднемноголетнее количество выбросов диоксида серы (SO₂) в т/год. Дополнительно для характеристики вариабельности показателей заболеваемости населения ОРИ и ВБП строили диаграммы «ящик с усами», на которых горизонтальными линиями отмечались величины первого, второго и третьего квартилей распределения (Q₁, Me, Q₃ соответственно), а вертикальными линиями – диапазон невыпадающих (non-outlier) значений (по критерию Тьюки); текстовое описание данных соответственно включало указание медианы, 1-го и 3-го квартилей.

Для оценки силы связи между заболеваемостью ОРИ и расчетными показателями, а также степенью дискомфорта климатических условий, плотностью населения и среднемноголетним количеством выбросов SO₂ в т/год, использовали коэффициент корреляции Пирсона.

При построении классифицированной картограммы ранжирование территорий по степени выраженности изучаемого признака (высокая, выше среднего, средняя, ниже средней, низкая) осуществляли методом Дженкса.

Для изучения неравномерности заболеваемости ОРИ и ВБП в течение года использовали

* <https://fedstat.ru/>

** <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Munst.htm>

*** <https://rpn.gov.ru/open-service/analytic-data/statistic-reports/air-protect/>

метод тренд-сезонной декомпозиции [16], а также рассчитывали коэффициенты сезонности (КС) каждого месяца как отношение количества случаев заболеваний в конкретном месяце к среднемесячному количеству случаев в данном году. Среднегодовое значение коэффициента сезонности (КС) определяли как среднее значение коэффициентов по конкретным месяцам за анализируемый период (2011–2019 гг. или 2014–2019 гг. в случае отсутствия данных по некоторым районам за 2011–2013 гг.). Из анализа сезонных колебаний были исключены 2020–2021 гг. в связи с установленным влиянием COVID-19 на показатели регистрируемой заболеваемости ОРИ и ВБП [4].

Проведено ретроспективное серологическое обследование лихорадящих пациентов с признаками ОРИ из десяти сельских районов АК (Волчихинского, Егорьевского, Завьяловского, Краснощековского, Родинского, Романовского, Рубцовского, Солонешенского, Усть-Калманского, Чарышского). Забор биоматериала проводили во второй половине октября 2022 г. По каждому из обследованных лиц собирали общие сведения (пол, возраст, место работы и пр.) и эпидемиологический анамнез в части контактов с клещами, мелким и крупным рогатым скотом (МРС и КРС). Сыворотки крови исследовали на наличие антител (АТ) методом ИФА к *Coxiella burnetii* (IgM и IgG) и SARS-CoV-2 (IgM и IgG); методом РСК к *Rickettsia sibirica*. Использовали тест-наборы для ИФА: «ИФА-анти-Ку-Г» (НИИ Пастера, Санкт-Петербург); *Coxiella burnetii* (Q-Fever) Phase 2 IgM (NovaLisa) (NovaTec Immundiagnostica GmbH); «SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест»); «SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест»); «SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест»). Реакцию связывания комплемента выполняли микрометодом, используя «Диагностикум риккетсиозный «Сибирика» сухой для РСК» (АО «НПО «Микроген», Пермь). Все лабораторные исследования выполняли в соответствии с инструкциями производителей тест-наборов.

Статистическая обработка результатов серологических исследований включала описание количественных переменных путем указания среднего значения динамического ряда и стандартного отклонения; при описании категориальных переменных вычислялась доля наблюдений в каждой категории, указывалось количество наблюдений в этой категории и общее количество наблюдений. Доверительный интервал для долей вычислялся по методу Willson с использованием калькулятора epitools.ausvet.com.au.

Выборку составили 203 человека, среди которых мужчин было 36,9% (75/203), а средний возраст составлял $50,2 \pm 14,6$ лет. Возраст значимо не различался у мужчин и женщин ($51,8 \pm 13,5$ и $49,3 \pm 15,2$ лет соответственно; $p = 0,219$). Из восьми районов получено по 20 сывороток, из Краснощековского и Родинского

районов – 22 и 21 сыворотка соответственно. Все пациенты с имеющимися данными эпидемиологического анамнеза (153 из 203) отмечали наличие контактов с клещами, уход за сельскохозяйственными животными (МРС и/или КРС).

Анализ данных выполнялся с использованием MS Excel 2013, языка статистического программирования R в среде RStudio. Во всех случаях проверки статистических гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты

Заболеваемость ОРИ, как и другие анализируемые по муниципальным образованиям показатели на территории Алтайского края варьируют в широких пределах (рис. 1). На рисунке 1 для визуализации распределения количественных переменных построены диаграммы «ящик с усами», на которых полужирная горизонтальная линия отмечала медиану, а ромб – среднее арифметическое; тонкие горизонтальные линии, составляющие «коробку», выделяли первый и третий квартили соответственно, а вертикальные линии («усы») отмечали диапазон невыпадающих значений; синими отметками нанесены значения показателей в отдельных районах.

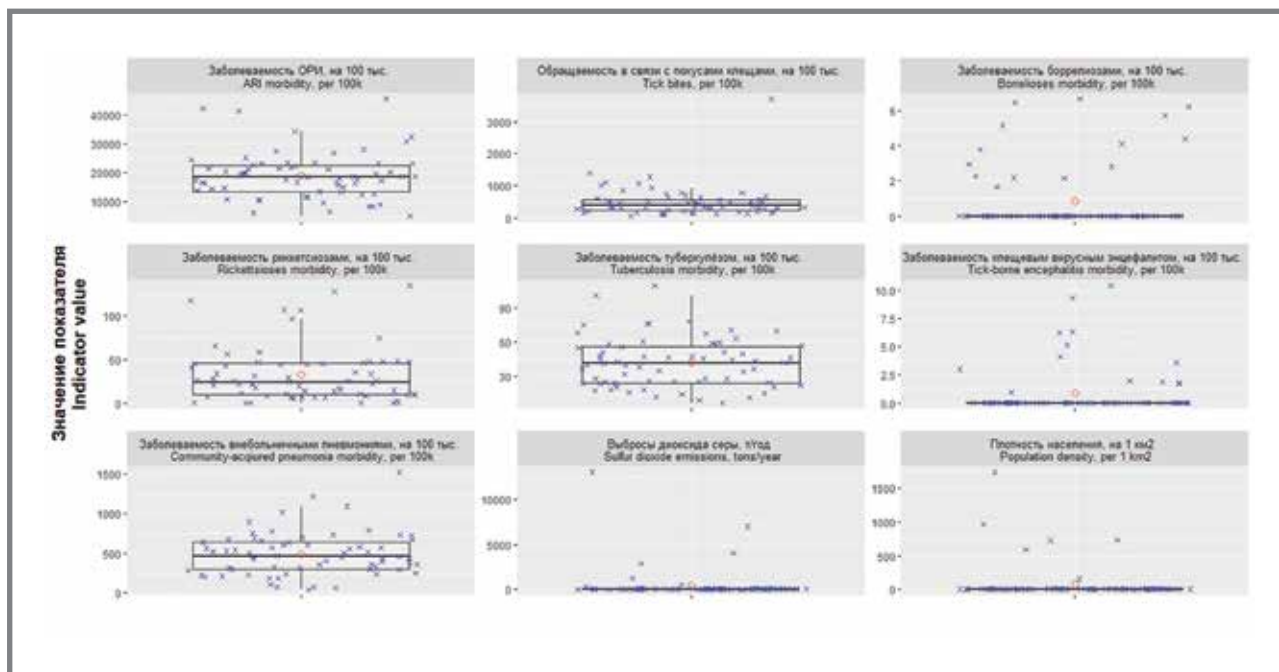
Размах колебаний СМП^{2011–2021} заболеваемости ОРИ среди муниципальных районов АК составил от $5006^{\circ}/_{0000}$ (Бурлинский район) до $45\ 505^{\circ}/_{0000}$ (г. Заринск); медиана – $18\ 464^{\circ}/_{0000}$ ($Q_1 - 13\ 546^{\circ}/_{0000}$, $Q_3 - 22465^{\circ}/_{0000}$); в диапазон выбросов (значений, резко отличающихся от остальных) вошли муниципальные образования со среднегодовым заболеваемостью ОРИ более $31\ 842^{\circ}/_{0000}$ (г. Заринск, г. Барнаул – $42\ 328,9^{\circ}/_{0000}$, г. Бийск – $41399,9^{\circ}/_{0000}$, г. Рубцовск – $34\ 202,3^{\circ}/_{0000}$ и Советский муниципальный район – $32\ 417^{\circ}/_{0000}$).

Среднегодовое значение уровня заболеваемости ВБП варьирует от $43^{\circ}/_{0000}$ (Чарышский район) до $1524^{\circ}/_{0000}$ (Родинский район); Ме – $460^{\circ}/_{0000}$ ($Q_1 - 300,6^{\circ}/_{0000}$, $Q_3 - 640,5^{\circ}/_{0000}$); диапазон выбросов: территории с СМП^{2011–2021} заболеваемости ВБП более $970^{\circ}/_{0000}$ (Благовещенский – $1219,2^{\circ}/_{0000}$, Родинский – $1523,8^{\circ}/_{0000}$, Завьяловский – $1023,5^{\circ}/_{0000}$, Красногорский – $1094^{\circ}/_{0000}$ муниципальных районы).

Медиана СМП^{2011–2021} показателей заболеваемости туберкулезом в МО Алтайского края составляет $41,4^{\circ}/_{0000}$ ($Q_1 - 24,2^{\circ}/_{0000}$, $Q_3 - 56,5^{\circ}/_{0000}$). За пределы диапазона невыпадающих значений выходит уровень заболеваемости туберкулезом в Ельцовском ($101,1^{\circ}/_{0000}$) и Заринском ($109,7^{\circ}/_{0000}$) районах, что требует специального изучения.

Среднегодовые показатели обращаемости населения по поводу «укусов клещами» значительно различались между муниципальными образованиями: СМП^{2011–2021} от $44,5^{\circ}/_{0000}$ (Михайловский район) до $3713,6^{\circ}/_{0000}$ (г. Белокуриха);

Рисунок 1. Описательная статистика переменных, анализируемых в исследовании
Figure 1. Descriptive statistics of variables analyzed in the study



Ме – $393^{\circ}/_{0000}$ (Q_1 – $243,3^{\circ}/_{0000}$, Q_3 – $547,9^{\circ}/_{0000}$); диапазон выбросов (более $850^{\circ}/_{0000}$): г. Белокуриха, Косихинский ($1403,4^{\circ}/_{0000}$), Солтонский ($1269,7^{\circ}/_{0000}$), Солонешенский ($1094^{\circ}/_{0000}$), Курьинский ($1066^{\circ}/_{0000}$), Тогульский ($1005,7^{\circ}/_{0000}$), Змеиногорский ($925,8^{\circ}/_{0000}$), Усть-Калманский ($857,5^{\circ}/_{0000}$) районы.

Заболеваемость сибирским клещевым тифом ежегодно фиксируется в большинстве МО Алтайского края (в 60 из 67); Ме СМП₂₀₁₁₋₂₀₂₁ составила $23,5^{\circ}/_{0000}$ (Q_1 – $9,5^{\circ}/_{0000}$, Q_3 – $45,3^{\circ}/_{0000}$); в перечень территорий с уровнем заболеваемости, резко превышающим таковой в других МО вошли Баевский ($128,3^{\circ}/_{0000}$), Завьяловский ($135^{\circ}/_{0000}$), Кытмановский ($107^{\circ}/_{0000}$), Романовский ($106,7^{\circ}/_{0000}$), Рубцовский ($96,2^{\circ}/_{0000}$) и Суетский ($117,5^{\circ}/_{0000}$) муниципальных районы.

Заболеваемость КЭ в 2011–2021 гг. зафиксировали только в 13, а ИКБ – в 14 из 67 муниципальных образований Алтайского края. СМП₂₀₁₁₋₂₀₂₁ заболеваемости КЭ составили в городах Барнаул и Бийск $1,7^{\circ}/_{0000}$ и $0,9^{\circ}/_{0000}$ соответственно, а в муниципальных районах: Алтайском – $1,9^{\circ}/_{0000}$, Бийском – $3,0^{\circ}/_{0000}$, Заринском – $5,1^{\circ}/_{0000}$, Каменском – $1,8^{\circ}/_{0000}$, Косихинском – $6,3^{\circ}/_{0000}$, Красногорском – $6,2^{\circ}/_{0000}$, Курьинском – $9,3^{\circ}/_{0000}$, Локтевском – $3,6^{\circ}/_{0000}$, Петропавловском – $4,1^{\circ}/_{0000}$, Первомайском – $1,8^{\circ}/_{0000}$, Солонешенском – $10,4^{\circ}/_{0000}$.

Среднепогодные показатели заболеваемости ИКБ в 2011–2021 гг. составили в городах Барнаул, Бийск и Новоалтайск $1,6^{\circ}/_{0000}$, $2,8^{\circ}/_{0000}$ и $4,1^{\circ}/_{0000}$ соответственно, а в муниципальных районах: Бийском – $6,4^{\circ}/_{0000}$, Залесовском – $6,6^{\circ}/_{0000}$, Косихинском – $2,9^{\circ}/_{0000}$,

Первомайском – $5,7^{\circ}/_{0000}$, Солонешенском – $5,1^{\circ}/_{0000}$, Тальменском – $2,2^{\circ}/_{0000}$, Топчихинском – $2,2^{\circ}/_{0000}$, Троицком – $2,2^{\circ}/_{0000}$, Целинном – $6,2^{\circ}/_{0000}$, Чарышском – $4,4^{\circ}/_{0000}$, Шелаболихинском – $3,8^{\circ}/_{0000}$.

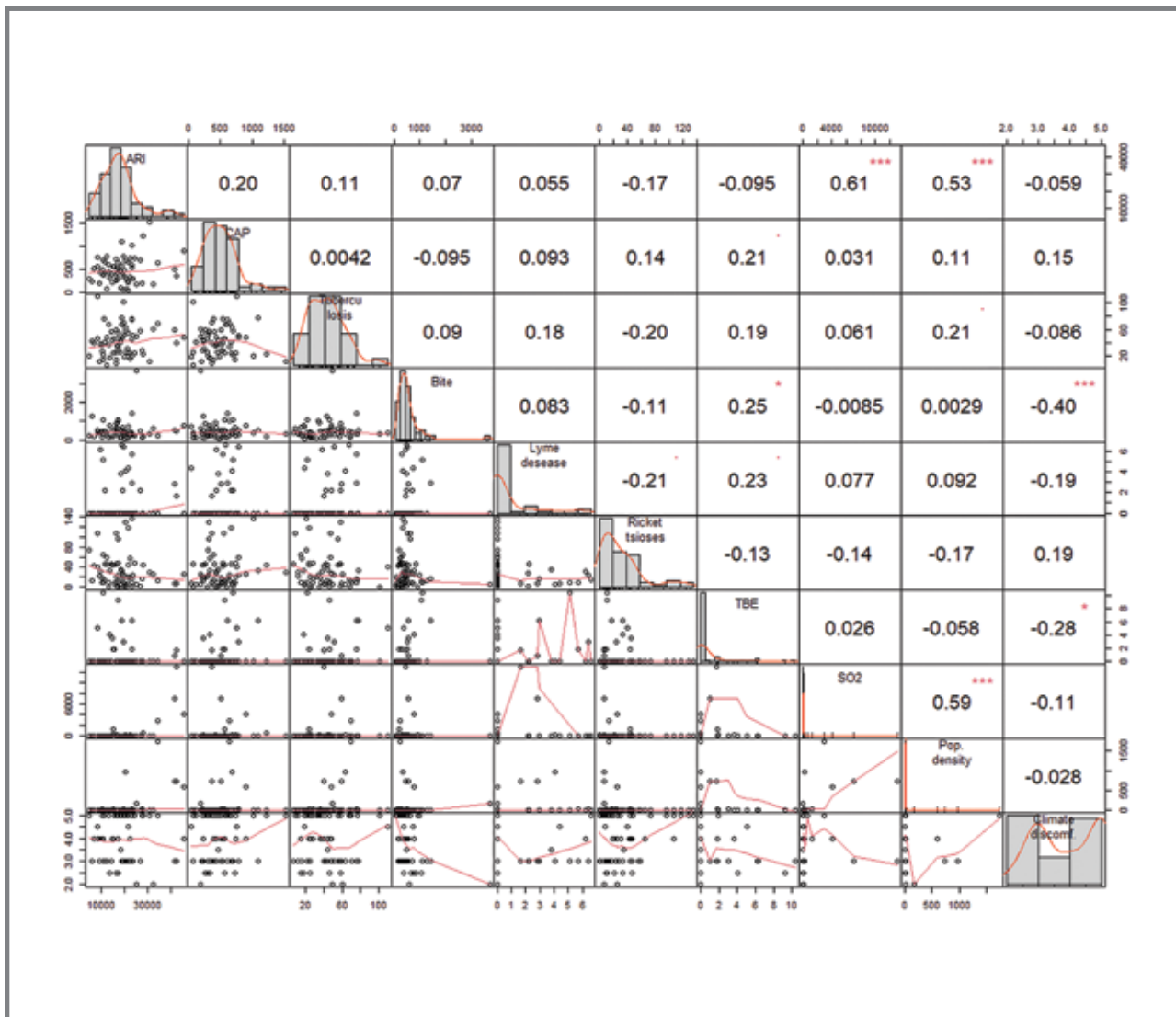
Численность жителей на 1 км^2 в отдельных МО Алтайского края может различаться на 1–3 порядка. Медиана показателя плотности населения составляет 6,4 (Q_1 – 4,9; Q_3 – 10,8) чел./ км^2 . В подавляющем большинстве сельских районов Алтайского края (48 районов) этот показатель меньше 10 чел./ км^2 . Максимальное число жителей на единицу площади муниципального образования отмечено в городах: Барнауле, Белокурихе, Бийске, Заринске, Новоалтайске, Рубцовске, Славгороде.

Как и плотность населения, количество выбросов SO_2 в атмосферный воздух распределяется по территории АК крайне неравномерно. Медиана среднепогодных выбросов SO_2 составила 28 т/год (Q_1 – 12,7; Q_3 – 64,9); минимальный уровень выброса SO_2 (СМП₂₀₁₁₋₂₀₂₁ равен 2,3 т/год) отмечается в Быстроистокском и Крутихинском районах, максимальный (в среднем более 1000 т/год) – в Барнауле, Бийске, Заринске, Рубцовске и Каменском муниципальном районе. Кроме них к территориям с выбросами SO_2 , превышающими 107 т/год, относятся г. Новоалтайск и Алтайский, Благовещенский, Змеиногорский, Локтевский, Поспелихинский, Ребрихинский районы.

Результаты анализа корреляционных связей между изучаемыми показателями представлены на рисунке 2.

Установлено наличие значимой прямой связи между заболеваемостью ОРВИ и количеством выбросов SO_2 в атмосферный воздух ($r = 0,61$, $p < 0,001$),

Рисунок 2. Корреляционные связи между показателями, анализируемыми в исследовании
Figure 2. Correlations between the indicators analyzed in the study



Примечание/Note:

Условные обозначения/Symbols: *** $p < 0,001$, ** $p < 0,01$, * $p < 0,05$, · $p < 0,1$.

ARI (acute respiratory infections) – показатели заболеваемости ОРИ, $\%_{0000}$; CAP (community-acquired pneumonia) – показатели заболеваемости ВБП, $\%_{0000}$; Tuberculosis – показатели заболеваемости туберкулезом, $\%_{0000}$; Bite – показатели обрацаемости населения с укусами клещами, $\%_{0000}$; Lyme disease – показатели заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами, $\%_{0000}$; Rickettsiosis – показатели заболеваемости сибирским клещевым тифом, $\%_{0000}$; TBE (tick-borne encephalitis) – показатели заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом, $\%_{0000}$; Pop. density – плотность населения, чел./км²; SO₂ – выбросы диоксида серы, в т на общую площадь муниципального образования в год; Climate discomf. – категории дискомфортности климатических условий (по [14]).

а также между заболеваемостью ОРИ и плотностью населения ($r = 0,53$, $p < 0,001$) (см. рис. 2). Неудивительно наличие прямой корреляционной связи ($r = 0,59$, $p < 0,001$) между плотностью населения и количеством выбросов SO₂, поскольку максимальных значений эти показатели достигают на территориях городских округов, среди которых города Барнаул, Бийск, Рубцовск, Заринск, Новоалтайск вносят наибольший вклад (69%) в заболеваемость ОРИ в Алтайском крае как в 2011–2019 гг., так и в 2020–2021 гг. (43%, 14%, 7%, 3%, 2% всех случаев ОРИ в АК соответственно). Суммарная доля остальных семи МО с количеством выбрасываемого в атмосферу SO₂, превышающего верхнюю границу диапазона выпадающих значений (Алтайский,

Благовещенский, Змеиногорский, Каменский, Локтевский, Поспелихинский, Ребрихинский районы), в общей структуре случаев ОРИ в Алтайском крае составляет 8%.

Подавляющее число случаев ОРИ (77%), зарегистрированных в Алтайском крае, приходилось на 12 муниципальных образований, характеризующихся высочайшим уровнем загрязнения атмосферного воздуха.

Таким образом, результаты изучения корреляционных связей и вклада отдельных муниципальных образований в общую структуру заболеваемости ОРИ позволяют заключить, что среди всех проанализированных в исследовании переменных наибольшее влияние на риск заболевания ОРИ в Алтайском

крае оказывают такие факторы, как уровень загрязнения атмосферного воздуха выбросами SO_2 и плотность населения, особенно при их сочетании.

Полученные результаты хорошо согласуются с данными по ранжированию территории АК по совокупности антропогенных нагрузок (промышленных, радиационных и агропроизводственных), в результате которых степень экологического риска проявления предпосылок болезней человека на территориях г. Барнаула, г. Бийска, г. Рубцовска, г. Заринска и г. Новоалтайска оценена как максимальная для региона [5]. Среди антропогенных факторов, определяющих экологические риски, важнейшее место принадлежит выбросам в атмосферу загрязняющих веществ. По данным Минприроды России, 63% городского населения Алтайского края испытывает воздействие высокого и очень высокого уровня загрязнения атмосферного воздуха [8].

Наибольший вклад в загрязнение атмосферного воздуха в АК вносят предприятия энергетики (58,82%), машиностроения (14,68%), химической (6,5%), и нефтехимической промышленности (5,52%) [6]. Основным видом топлива в электростанциях и котельных Алтайского края – уголь (бурый и каменный), доля которого в структуре топливного баланса края в 2021 г. составила 93,78% (в 2020 г. – 70,21%, в 2019 г. – 85,43%) [17]. Кроме того, по данным Росстата, только 55,9% домохозяйств АК обеспечены централизованным отоплением, тогда как 35,9% имеют индивидуальные отопительные установки и 8,2% – печное отопление*. Продукты сжигания угля частным сектором дополняют суммарные выбросы в атмосферу загрязнителей от промышленных предприятий. Очевидно, поэтому среди всех субъектов России Алтайский край находится на 5-м месте по выбросам угольной золы и на 16-м месте – диоксида серы**. При этом для региона характерен высокий природный потенциал загрязнения атмосферного воздуха – частые штили летом и зимой (40 дней в году), приземные инверсии (45% в год), туманы (более 25% в год)***.

В результате ранжирования муниципальных образований Алтайского края по показателям заболеваемости ОРВИ на 100 тыс. населения (рис. 3А) оказалось, что к группе территорий с высокой инцидентностью относятся не только городские округа, характеризующиеся сочетанием высокой плотности населения с высоким загрязнением атмосферного воздуха, но и 3 МО с одним из установленных факторов риска: г. Белокуриха и г. Славгород – только

высокая плотность населения; Благовещенский район – только выбросы SO_2 , – превосходящие диапазон невыпадающих значений; а также 7 сельских районов с относительно невысокими (в пределах Q_1 – Q_3 значений) показателями выбросов SO_2 и плотности жителей на 1 км² территории: Алейский, Тальменский, Родинский, Советский, Волчихинский, Завьяловский, Косихинский районы. Суммарный вклад этих семи районов в общую структуру случаев ОРВИ в Алтайском крае составляет 6,2%, а долевое участие: 1,6%, 1,9%, 0,9%, 0,7%, остальных – по 0,6% соответственно. Для всех этих районов характерны максимально дискомфортные климатические условия [14]. По результатам вычисления коэффициентов сезонности (КС) ОРВИ для 2011–2019 гг. установлено, что в вышеуказанных сельских районах в среднем 8 месяцев (январь – апрель и сентябрь – декабрь) в году число случаев ОРВИ превышает среднемесячное значение (КС больше 1,0).

Среднемесячные коэффициенты сезонности мая, июня, июля и августа составляли 0,74, 0,48, 0,38 и 0,47 соответственно, однако в отдельные годы КС мая в Волчихинском (2014 г.), Косихинском (2012 и 2017 гг.) и Родинском (2012 г.) районах превышал 1,0. В Тальменском районе в 2014, 2016 и 2018 гг. КС мая был равен 1,0, а в августе 2012 г. превышал 1,0.

В сельских районах с низким уровнем заболеваемости ОРВИ, в отличие от вышеперечисленных, в среднем только 5 месяцев в году число случаев ОРВИ превышало среднемесячное значение (КС больше 1,0): с января по апрель и сентябрь или октябрь. Неожиданным оказалось выявление в отдельные годы КС, превышающего 1,0 в мае (2012 г. – Бурлинский, Быстроистокский, Егорьевский и Заринский районы, 2014 г. – Быстроистокский район; 2018 г. – Кытмановский район) и августе (Бурлинский район – 2012, 2015 и 2018 гг.).

Несмотря на отсутствие значимой корреляционной связи между заболеваемостью ОРВИ и ВБП в целом по Алтайскому краю (см. рис. 2), оказалось, что из 8 сельских районов с высоким уровнем заболеваемости ОРВИ к территориям высокого риска по ВБП относятся 5 районов: Благовещенский, Волчихинский, Завьяловский, Родинский и Тальменский (рис. 3А и 3В). Первые 4 района граничат друг с другом, образуя кластер на северо-западе края. Учитывая преобладающие направления ветров****, нельзя исключить, что аномально высокие выбросы SO_2 в Благовещенском районе могут отчасти способствовать загрязнению атмосферного воздуха на соседних территориях, расположенных южнее. Кроме того, согласно литературным данным, учитывающим существующие промышленные, радиационные и агропроизводственные нагрузки на территории, медико-экологическую

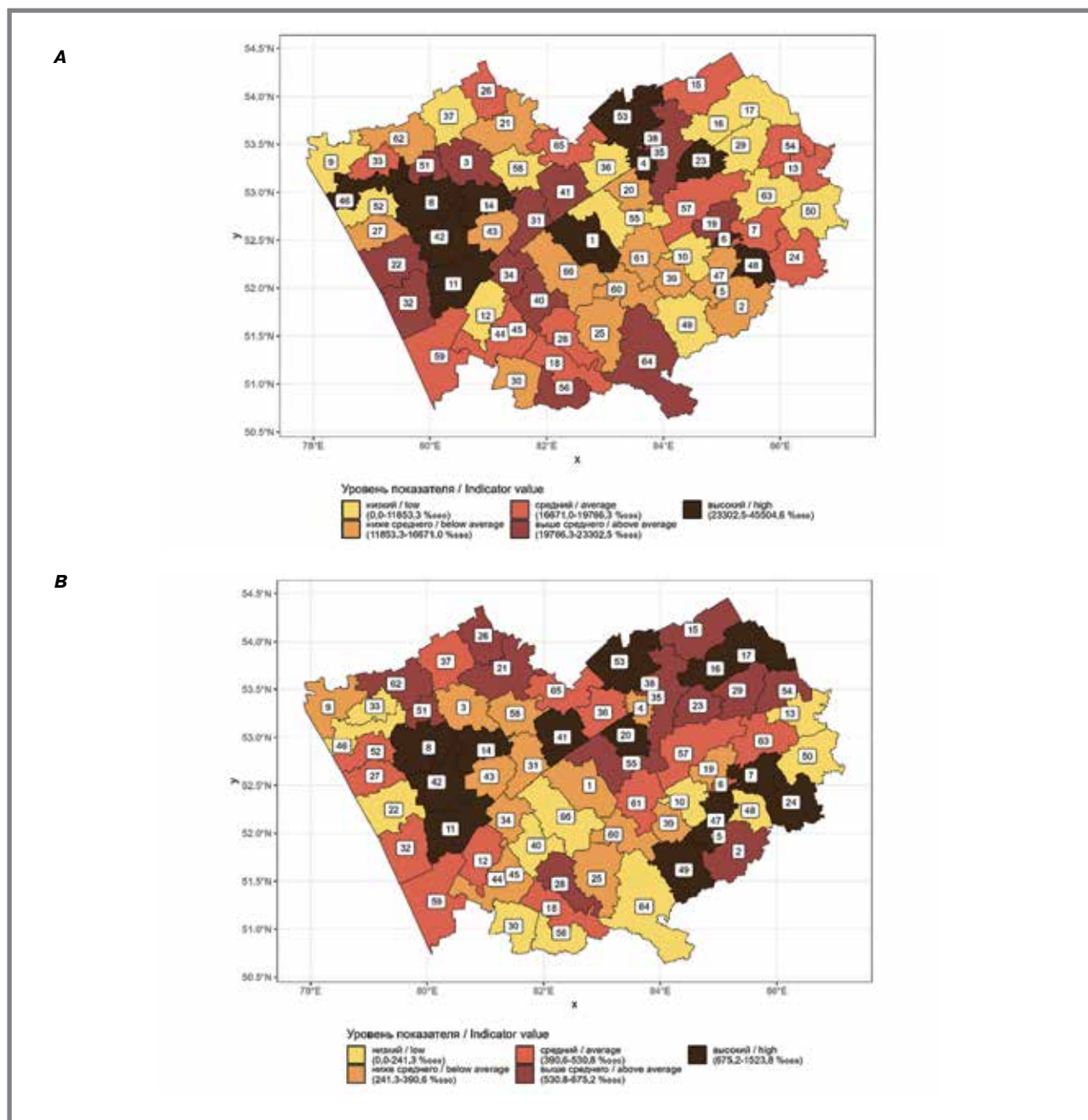
* КОУЖ-2020. Таблица 10.1 Обеспеченность домохозяйств основными и дополнительными источниками отопления. Росстат. Доступно на ссылке: https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/GKS_KOUZH-2020/Files/Tab%2010.1.xlsx - 16.01.2024 г.

** Информация об охране атмосферного воздуха // Росприроднадзор. Доступно на ссылке: <https://rpn.gov.ru/open-service/analytic-data/statistic-reports/air-protect/> - 16.01.2024 г.

*** Алтайский край / Ж. В. Локтева, Г. С. Самойлова, Т. К., В. С. Нечаев, В. В. Селеверстов, С. А. Зинченко // Большая российская энциклопедия 2004–2017. Доступно на ссылке: <https://old.bigenc.ru/geography/text/5214957> - 16.01.2024 г.

**** <https://ru.meteocast.in/windrose/ru/blagoveshenka/> и <https://world-weather.ru/archive/russia/blagoveshchenka/>

Рисунок 3. Ранжирование муниципальных образований Алтайского края по среднемуголетним показателям заболеваемости острыми респираторными инфекциями (А) и внебольничными пневмониями (В) в 2011–2021 гг.
Figure 3. Ranking of municipalities of the Altai Krai by long-term average incidence of acute respiratory infections (A) and community-acquired pneumonia (B) in 2011–2021



Примечание/Note:

1 – Алейск и Алейский район/Aleysk and Aleysky district; 2 – Алтайский район/Altaysky district; 3 – Баевский район/Bayevsky district; 4 – Барнаул/Barnaul; 5 – Белокуриха/Belokurikha; 6 – Бийск/Biysk; 7 – Бийский район/Biysky district; 8 – Благовещенский район/Blagoveshchensky district; 9 – Бурлинский район/Burlinsky district; 10 – Быстроистокский район/Bystroistoksky district; 11 – Волчихинский район/Volchikhinsky district; 12 – Егорьевский район/Yegoryevsky district; 13 – Ельцовский район/Yeltsovsky district; 14 – Завьяловский район/Zavyalovsky district; 15 – Залесовский район/Zalesovsky district; 16 – Заринск/Zarinsk; 17 – Заринский район/Zarinsky district; 18 – Змеиногорский район/Zmeinogorsky district; 19 – Зональный район/Zonalny district; 20 – Калманский район/Kalmansky district; 21 – Каменский район/Kamensky district; 22 – Ключевский район/Klyuchevsky district; 23 – Косихинский район/Kosikhinsky district; 24 – Красногорский район/Krasnogorsky district; 25 – Краснощековский район/Krasnoshchyokovsky district; 26 – Крутихинский район/Krutikhinsky district; 27 – Кулундинский район/Kulundinsky district; 28 – Курьинский район/Kuryinsky district; 29 – Кытмановский район/Kytmanovsky district; 30 – Локтевский район/Loktevsky district; 31 – Мамонтовский район/Mamontovsky district; 32 – Михайловский район/Mikhaylovsky district; 33 – Немецкий национальный район/Nemetsky national district; 34 – Новичихинский район/Novichikhinsky district; 35 – Новоалтайский район/Novoaltaysky district; 36 – Павловский район/Pavlovsky district; 37 – Панкрушихинский район/Pankrushikhinsky district; 38 – Первомайский район/Pervomaysky district; 39 – Петропавловский район/Petropavlovsky district; 40 – Поспелихинский район/Pospelikhinsky district; 41 – Ребрихинский район/Rebrikhinsky district; 42 – Родинский район/Rodinsky district; 43 – Романовский район/Romanovsky district; 44 – Рубцовск/Rubtsovsk; 45 – Рубцовский район/Rubtsovsky district; 46 – Славгород/Slavgorod; 47 – Смоленский район/Smolensky district; 48 – Советский район/Sovetsky district; 49 – Солонешенский район/Soloneshensky district; 50 – Солтонский район/Softonsky district; 51 – Суевский район/Suyevsky district; 52 – Табунский район/Tabunsky district; 53 – Тальменский район/Talmen'sky district; 54 – Тогульский район/Togul'sky district; 55 – Топчихинский район/Tor'chikhinsky district; 56 – Третьяковский район/Tretyakovsky district; 57 – Троицкий район/Troitsky district; 58 – Тюменцевский район/Tyumentsevsky district; 59 – Угловский район/Uglovsky district; 60 – Усть-Калманский район/Ust-Kalmansky district; 61 – Усть-Пристанский район/Ust-Pristan'sky district; 62 – Хабарский район/Khabarsky district; 63 – Целинный район/Tselinny district; 64 – Чарышский район/Charyshsky district; 65 – Шелаболихинский район/Shelabolikhinsky district; 66 – Шипуновский район/Shipunovsky district.

ситуацию в Родинском и Алейском районах следует считать напряженной; на разных участках Тальменского, Косихинского и Советского районов – напряженной, кризисной или критической* и только в Волчихинском и Завьяловском районах – условно-удовлетворительной [5].

Среди всех МО Алтайского края по среднемуголетним показателям заболеваемости ВПБ и ОРИ Благовещенский район занимает 2-е ($1219,2^{\circ}/_{0000}$) и 7-е ($28010,8^{\circ}/_{0000}$) места, Родинский район – 1-е ($1523,8^{\circ}/_{0000}$) и 6-е ($30705,3^{\circ}/_{0000}$) места, Волчихинский район – 9-е ($738,6^{\circ}/_{0000}$) и 11-е ($24481,6^{\circ}/_{0000}$) места, Завьяловский район – 4-е ($1023,5^{\circ}/_{0000}$) и 14-е ($23\,321,6^{\circ}/_{0000}$) места, Тальменский район – 13-е ($696,4^{\circ}/_{0000}$) и 9-е ($26\,887,8^{\circ}/_{0000}$) места соответственно. Следует отметить, что Завьяловский и Волчихинский районы входят в число территорий высокого риска по сибирскому клещевому тифу, занимая соответственно 1-е ($135,0^{\circ}/_{0000}$) и 11-е ($47,8^{\circ}/_{0000}$) места по СМП среди 60 муниципальных образований АК, в которых регистрируется данное заболевание. Среднеуголетние показатели заболеваемости СКТ в Благовещенском районе – $44^{\circ}/_{0000}$ (15-е место, степень риска выше среднего), в Родинском – $29,3^{\circ}/_{0000}$ (27-е место, степень риска выше среднего), в Тальменском – $2,2^{\circ}/_{0000}$ (60-е место, низкая степень риска).

Косихинский и Советский районы, помимо высокого уровня инцидентности ОРИ, отличаются высокими СМП заболеваемости туберкулезом: $75,3^{\circ}/_{0000}$ и $60,4^{\circ}/_{0000}$ (6-е и 12-е места соответственно среди всех МО Алтайского края). Кроме того, Косихинский район занимает 19-е место по СМП заболеваемости ВБП ($602,6^{\circ}/_{0000}$, уровень выше среднего), 2-е место (после г. Белокуриха) по СМП обращаемости населения по поводу укусов клещами ($1403,4^{\circ}/_{0000}$), 3-е место по СМП заболеваемости КЭ ($6,3^{\circ}/_{0000}$), 9-е место по заболеваемости ИКБ ($2,9^{\circ}/_{0000}$), 40-е место по заболеваемости СКТ ($17,2^{\circ}/_{0000}$).

Среднеуголетние показатели заболеваемости СКТ в Советском и Алейском районах составили соответственно $25,8^{\circ}/_{0000}$ и $24,9^{\circ}/_{0000}$ (29-е и 32-е места, средняя степень риска); ИКБ и КЭ в этих районах не регистрируются.

СМП заболеваемости ВБП в Алейском и Советском районах соответствует уровню «ниже среднего» ($300,6^{\circ}/_{0000}$ и $184,3^{\circ}/_{0000}$).

Представляют интерес особенности сезонной регистрации ВБП в сельских районах с высоким уровнем заболеваемости ОРИ. Наибольшее количество случаев ВБП регистрировали в октябре – декабре

и январе – апреле, однако превышение среднемесячного числа заболеваний в мае, июне, июле и августе отмечали при ВБП значительно чаще, чем при ОРИ. В Благовещенском районе КС ВБП больше 1,0 отмечен в мае (2015 и 2018 гг.), в июне (2015, 2017 гг.), в июле (2016, 2018, 2019 гг.), в августе (2016 г.); в Родинском районе – в мае (2015, 2017 гг.), в июне и июле (2013, 2015 гг.), в августе (2013); в Волчихинском районе – в мае (2012, 2016, 2017 гг.), в июне (2013 г.), в июле (2013, 2015 гг.), в августе (2012, 2013 гг.); в Завьяловском районе – в мае и июне (2012 г.), в июле и августе (2013 г.); в Косихинском районе – в июне (2014, 2015 гг.), июле (2018 г.) и августе (2015 г.); в Советском районе – в мае (2017 г.), июне (2016, 2018 гг.), июле (2014, 2016, 2017, 2019 гг.); в Алейском районе – в мае (2014, 2015 гг.), в июне (2012, 2014, 2017, 2018 гг.) и в августе (2016 г.); в Тальменском районе – в мае и июне (2013, 2014 гг.), июле (2015 г.), в августе (2013, 2016 г.).

Факты, что ряд районов АК с высокой заболеваемостью ОРИ относятся к территориям риска по ВБП или другим инфекциям, в том числе клещевым трансмиссивным и зоонозным, а также не регулярные (но и не редкие) весенне-летние подъемы заболеваемости ОРИ и ВБП, подтверждают необходимость рассмотрения вопроса о влиянии на уровень регистрации ОРИ несовершенства этиологической расшифровки и дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с лихорадкой и респираторными симптомами.

В этой связи следует обратиться к рисунку 2, где показано, что среди общего числа анализируемых показателей слабые прямые корреляционные связи обнаружены между заболеваемостью ВБП и КЭ ($r = 0,21$, $p < 0,1$). Учитывая выраженную весенне-летнюю сезонность КЭ, провели анализ внутригодовой динамики регистрации ВПБ в сельских районах, эндемичных по этой инфекции. С помощью тренд-сезонной декомпозиции установлено, что в 2 из 13 сельских районов, эндемичных по КЭ, имел место регулярный сезонный подъем регистрации ВБП: в Алтайском районе – май – июнь на протяжении 2011–2019 гг., в Первомайском районе – июнь – июль с 2011 г. до 2015 г. включительно. В остальных одиннадцати районах увеличение регистрации ВБП в мае – июле отмечали в отдельные годы анализируемого периода.

Заболеваемость КЭ значимо коррелировала с показателями обращаемости населения по поводу присасывания клещей ($r = 0,25$, $p < 0,05$) и степенью комфортности климатических условий ($r = 0,40$, $p \leq 0,001$), которая оказывает влияние как на численность и активность переносчиков, так и на частоту контактов населения с природными очагами. Вполне логично и наличие слабой корреляции ($r = 0,28$, $p < 0,05$) между заболеваемостью КЭ и степенью комфорта климатических условий.

* Напряженная медико-экологическая ситуация (МЭС) – степень экологического риска от высокой до средней, наличие очагов антропогенного загрязнения радионуклидами значительно превышает фон; кризисная МЭС – степень риска высокая и определяется всей совокупностью приоритетных токсикантов, загрязнение приземного слоя воздуха от 100 до 200 т/км² в год; критическая МЭС – степень риска максимальная и определяется всей совокупностью приоритетных токсикантов, загрязнение приземного слоя воздуха свыше 200 т/км² в год [5].

При заболеваемости населения ИКБ выявлена слабая прямая корреляционная связь ($r = 0,23$, $p < 0,1$) с заболеваемостью КЭ и обратная слабая связь с заболеваемостью СКТ ($r = -0,21$, $p < 0,1$). Прямую связь легко объяснить наличием общей паразитарной системы, обеспечивающей совместную циркуляцию возбудителей КЭ и ИКБ в природных очагах. Наличие обратной связи может быть обусловлено тем, что переносчиками боррелий и риккетсий являются клещи разных видов, и их количественное соотношение в различных биотопах может варьировать в зависимости от ландшафтно-географических условий, которые на территории Алтайского края чрезвычайно разнообразны. Кроме того, в определенной степени могут иметь значение проблемы лабораторной верификации клещевых риккетсиозов.

В связи с наличием периодических или эпизодических весенне-летних подъемов заболеваемости ОРИ и ВБП в сельских районах как с высокими, так и с низкими СМП²⁰¹¹⁻²⁰¹⁹, несомненный интерес представляют результаты ретроспективного серологического обследования пациентов с признаками ОРИ из некоторых сельских районов АК (табл. 1) Выбор районов осуществляли случайным образом из числа МО, расположенных в западной и центральной части АК, учитывая исторические

данные [9] о наличии в этих зонах очагов высокого риска заражения возбудителем лихорадки Ку.

У 78 пациентов из 203 (38,4%) обнаружены IgG к *Coxiella burnetii*: у 44 – в титре 1/400, в том числе у 9 – вместе с IgM; у 17 – в титре 1/800, в том числе у 1 – вместе с IgM; у 7 – в титре 1/1600 – в том числе у 1 – вместе с IgM; у 10 человек – в титре ≥ 3200 , в том числе у 1 – вместе с IgM. Наличие IgM к антигену фазы II *C. burnetii* на фоне специфических IgG свидетельствует об острой форме коксиеллеза [18]. Согласно инструкции производителя тест-системы, обнаружение коксиеллезных антител (IgG) в разведениях сыворотки 1:3200 и выше может свидетельствовать в пользу недавно перенесенной Ку-лихорадки.

Комплементсвязывающие АТ к *R. sibirica* выявлены у 14,8% (30/203) обследованных: у 19 – в титре 1/20, у 4 – в титре 1/40, у 7 – в титре 1/80. РСК по чувствительности уступает ИФА, однако выполнение последнего не доступно в связи с отсутствием разрешенных к применению тест-наборов. Положительную реакцию связывания комплимента (РСК) сыворотки в разведении 1/40 и выше считают диагностической, АТ в титре 1/20 могут быть обнаружены спустя 3–5 лет после инфицирования *R. sibirica* [19].

IgG к SARS-CoV-2 обнаружили у 188 из 203 обследованных (92,6%), в том числе в количестве

Таблица 1. Серопревалентность к *C. burnetii*, *R. sibirica* и SARS-CoV-2 среди пациентов с признаками ОРИ из некоторых сельских районов Алтайского края в октябре 2022 г.
Table 1. Seroprevalence to *C. burnetii*, *R. sibirica* and SARS-CoV-2 among patients with signs of ARI from some rural areas of the Altai Krai in October 2022

Районы Алтайского края Districts of the Altai Krai	Рейтинги по заболеваемости (СМП ^{2011–2019}) Long-term average morbidity rating		Всего обследовано пациентов, абс. A total of patients were examined, abs.	Количество пациентов, серопозитивных к возбудителям, абс. The number of patients seropositive to pathogens, abs.				
	ОРИ/ ВБП ARI / CAP	КР/ tick-borne rickettsiosis		Coxiella burnetii		Rickettsia sibirica, ≥ 1/20	SARS-CoV-2	
				IgM	IgG		IgM	IgG, более 500 BAU/мл
Волчихинский Volchikhinsky	11/9	11	20	2	10	8	0	15
Завьяловский Zavyalovsky	14/4	56	20	1	5	0	1	16
Родинский Rodinsky	6/1	27	21	0	7	6	0	14
Егорьевский Yegoryevsky	55/40	41	20	0	0	1	0	15
Краснощековский Krasnoshchyokovsky	42/52	36	22	1	14	0	0	21
Романовский Romanovsky	44/43	5	20	0	3	1	2	17
Рубцовский Rubtsovsky	38/48	6	20	3	12	1	0	16
Солонешенский Soloneshensky	56/12	46	20	0	3	10	1	12
Усть-Калманский Ust-Kalmansky	43/53	14	20	1	13	3	1	16
Чарышский Charyshsky	20/66	52	20	4	11	0	0	18
Итого Total			203 100%	12 5,9%	78 38,4%	30 14,8%	5 2,5%	160 78,8%

от 118* до 499 BAU/мл – у 13,8% (28/203), от 500 до 5000 BAU/мл – у 83 из 203 (40,9%) пациентов, более 5000 BAU/мл – у 37,9% (77/203) обследованных. Максимальное количество IgG к SARS-CoV-2 составило 8483 BAU/мл. IgM к SARS-CoV-2 обнаружены у 5 пациентов, из которых у 4 количество IgG составляло более 5000 BAU/мл, а у одного – 3537 BAU/мл. Уровень АТ до 499 BAU/мл можно расценивать как удовлетворительный иммунный ответ, от 500 до 5000 BAU/мл – как высокий, а более 5000 BAU/мл – как очень высокий иммунный ответ [20].

При анализе возрастной структуры пациентов с обнаружением АТ к *C. burnetii* оказалось, что доля серопозитивных лиц в возрасте до 40 лет составила 17% (9/53), а старше 40 лет – 46% (69/150). Доля пациентов, серопозитивных к возбудителю СКТ, не зависела от возраста и составила 13,2% (7/53) среди пациентов до 40 лет и 15,3% (23/150) – старше 40 лет.

В ходе сопоставления сельских районов АК по показателям серопревалентности к *C. burnetii* и *R. sibirica* среди лиц с признаками ОРИ установлено, что, независимо от рейтинга по заболеваемости ОРИ и ВБП, в каждом из районов обнаружены пациенты, серопозитивные к одному или обоим изучаемым возбудителям. При этом в 9 из 10 выбранных для исследования районов у пациентов выявляли как анамнестические, так и диагностические титры АТ к *C. burnetii* и/или *R. sibirica*. Уровень иммунной прослойки к SARS-CoV-2 в этих районах варьировал от 80% (Усть-Калманский район) до 100% (Краснощекровский, Романовский, Чарышский районы). Доля пациентов с высоким уровнем IgG (≥ 500 BAU/мл) находилась в диапазоне от 60% (Солонешенский район) до 95,5% (Краснощекровский район).

Волчихинский район (в рейтинге МО АК по заболеваемости занимает 11-е место по ОРИ, 9-е – по ВБП, 11-е – по СКТ). Обследовано 20 человек. Средний возраст обследованных – 47,8 лет. Обследовано 20 человек. Серопозитивных к *C. burnetii* – 10 человек, из них специфические IgG в титре 1/400 обнаружены у 7 человек (у двоих из них присутствовали специфические IgM), у двух человек в титре – 1/800 и одного – 1/1600. В РСК АТ к возбудителю СКТ в титре 1/20 выявлены у 7, а 1/80 – у одного из 20 обследованных. При этом у 5 из 8 пациентов одновременно выявляли АТ к *C. burnetii* и *R. sibirica*. У 15 обследованных количество IgG к SARS-CoV-2 превышало 500 BAU/мл, при этом у 9 человек более 5000 BAU/мл, в том числе у ребенка 2 лет (6024 BAU/мл).

Завьяловский район (14-е место по ОРИ, 4-е – по ВБП, 56-е – по СКТ). Средний возраст – 52,3 года. Обследовано 20 человек. IgG к *C. burnetii*

обнаружены у 5 пациентов: в титре 1/400 – у четырех обследованных (у одного из них вместе с IgM) и в титре 1/800 – у одного пациента. АТ к *R. sibirica* не выявлено. Уровень АТ к COVID-19 более 500 BAU/мл выявлен у 16 из обследованных, в том числе выше 5000 BAU/мл – у 11 пациентов, из них у одного обнаружены IgM к SARS-CoV-2.

Родинский район (6-е место по ОРИ, 1-е – по ВБП, 27-е – по СКТ). Обследован 21 человек. Средний возраст – 50,4 года. IgG к *C. burnetii* обнаружены у 7 человек, в том числе в титре 1/400 у 5, 1/800 – у одного и еще у одного пациента – 1/3200. У двух из 7 иммунных к *C. burnetii* (титр 1/400 и 1/800) в сыворотке крови одновременно присутствовали комплементсвязывающие АТ к *R. sibirica* в титрах 1/40 и 1/20 соответственно. Всего АТ к возбудителю СКТ выявили у 6 человек: у двух – в титре 1/80, еще по два человека имели титры АТ 1/40 и 1/20. У 14 обследованных уровень IgG к SARS-CoV-2 превышал 500 BAU/мл, в том числе у 8 пациентов – более 5000 BAU/мл.

Егорьевский район (55-е место по ОРИ, 40-е по ВБП, 41-е – по СКТ). Средний возраст – 47,2 года. Обследовано 20 человек. Половина обследованных – медицинские работники. Серопозитивных к *C. burnetii* не оказалось. Только у одного пациента выявлены АТ к *R. sibirica* (титр 1/80). У 15 обследованных количество IgG к SARS-CoV-2 превышало 500 BAU/мл, в том числе у 7 – более 5000 BAU/мл.

Краснощекровский район (42-е место по ОРИ, 52-е – по ВБП, 36-е – по СКТ). Средний возраст – 52,7 года. Обследованы 22 человека, из них два пенсионера и 18 неработающих. IgG к *C. burnetii* обнаружены у 14 обследованных, из них у 5 человек в титре 1/400, еще у пяти – 1/800 (в том числе у двоих выявлены специфические IgM), у одного человека – 1/1600 и у троих человек – 1/3200. Серопозитивных к возбудителю СКТ не выявлено. Только у одной пациентки количество IgG к SARS-CoV-2 было менее 500 BAU/мл. У 14 из 22 обследованных уровень IgG к SARS-CoV-2 превышал 5000 BAU/мл.

Романовский район (44-е место по ОРИ и 43-е – по ВБП, 5-е – по СКТ). Средний возраст 47,2 года. Обследованы 20 человек IgG к *C. burnetii* обнаружены в титре 1/400 у двух человек, в титре 1/800 – у одного пациента. У одного пациента выявлены комплементсвязывающие АТ к *R. sibirica* в титре 1/20. У 17 из обследованных уровень АТ к SARS-CoV-2 превышал 500 BAU/мл, в том числе у 9 – 5000 и более BAU/мл. IgM к возбудителю COVID-19 выявили у двух пациентов с уровнем IgG 5133 и 3537 BAU/мл.

Рубцовский район (38-е место по ОРИ, 48-е – по ВБП, 6-е место – по СКТ). Средний возраст обследованных – 55 лет. Обследованы 20 человек. IgG к *C. burnetii* обнаружены у 12 обследованных: в титре 1/400 у 6 человек (у двух – вместе

* Минимальное количество специфических IgG среди положительных результатов в настоящем исследовании. Уровень специфических IgG ≤ 10 BAU/мл расценивали как отрицательный результат количественного анализа.

с IgM), с титром 1/800 – у двух пациентов, с титром 1/1600 – у трех (у одного вместе с IgM), в титре 1/3200 – у одного пациента. У одной пациентки (81 год) в сыворотке крови, наряду с IgG и IgM к *C. burnetii*, присутствовали АТ к *R. sibirica* в титре 1/20. IgG к SARS-CoV-2 в количестве более 500 BAU/мл обнаружены у 16 обследованных, в том числе у трех – больше 5000 BAU/мл.

Солонешенский район (56-е место по ОРИ, 12-е – по ВБП, 46-е – по СКТ). Средний возраст обследованных – 47,4 года. Обследованы 20 человек. Антикоксиеллезные IgG выявлены у 3 обследованных – у двоих в титре 1/400 и у одного в титре 1/3200. В РСК АТ к *R. sibirica* выявлены у 10 человек, в том числе в титре 1/20 – у шести, 1/40 – у одного, 1/80 – у трех человек. IgG к возбудителю COVID-19 в количестве более 500 BAU/мл были обнаружены у 12 человек, в том числе более 5000 BAU/мл – у 4 пациентов, из них у одного – вместе с IgM.

Усть-Калманский район (43-е место по ОРИ, 53-е – по ВБП, 14-е – по СКТ). Средний возраст – 52,6 года. Обследованы 20 человек. IgG к *C. burnetii* обнаружены у 13 обследованных – в титре 1/400 – у 7 человек (у одного вместе с IgM), в титре 1/800 – у трех пациентов, 1/1600 – у одного, 1/3200 – у двух пациентов. В РСК АТ к *R. sibirica* выявлены у трех обследованных, в том числе в титре 1/20 – у двух, 1/40 – у одного пациента. IgG к SARS-CoV-2 в количестве более 500 BAU/мл обнаружены у 16 обследованных, в том числе более 5000 BAU/мл – у 6 человек, из них у одного вместе IgM к SARS-CoV-2.

Чарышский район (20-е место по ОРИ, 66-е – по ВБП, 52-е – по СКТ). Средний возраст – 50 лет. Обследованы 20 человек. Серопозитивных к *C. burnetii* было 11 обследованных, из них специфические IgG в титре 1/400 обнаружены у 6 человек (у трех вместе с IgM), в титре 1/800 – у двоих, 1/3200 – у трех пациентов (у одного вместе с IgM). Антитела к *R. sibirica* в исследованных сыворотках крови отсутствовали. Уровень IgG к возбудителю COVID-19 у 18 пациентов превышал 500 BAU/мл, а у шести – 5000 BAU/мл.

С 2010 г. в выбранных районах не было зарегистрировано ни одного случая лихорадки Ку. Однако, учитывая результаты обнаружения IgM к *C. burnetii*, а также специфических IgG в титре 1/3200, можно утверждать, что из 203 обследованных не менее 23 человек (11,3%) переболели лихорадкой Ку в 2022 г. Остальных 55 человек (27,1%), у которых обнаружены IgG к *C. burnetii* в титрах менее, чем 1/3200, следует считать перенесшими коксиеллез в той или иной клинической форме в предыдущие несколько лет. В подавляющем большинстве случаев для этого заболевания характерен гриппоподобный симптомокомплекс, но возможно стертое течение, хронизация инфекционного процесса, развитие осложнений в виде атипичной пневмонии (от 4,5 до 15,2%), нарушений функций печени и др. [21–24].

Обнаружение в РСК АТ к *R. sibirica* в титре 1/20 у 19 пациентов, что составило 9,4% (95% ДИ 6,8÷12,0) от числа обследованных, свидетельствует о перенесенной ими риккетсиальной инфекции в предшествующие два года. Наличие комплементсвязывающих антител к *R. sibirica* в титрах 1/40 или 1/80 у 11 из 203 обследованных позволяет полагать, что в этих районах суммарно в течение весенне-летнего сезона 2022 г. переболели клещевым риккетсиозом около 5,42% (95% ДИ 2,26÷8,58) пациентов с признаками острой респираторной инфекции. В течение 2011–2019 гг. в 10 районах, где проведены серологические исследования, суммарно регистрировали в среднем 29 917 (минимум – 24 909, максимум – 32 412) случаев ОРИ в год. Если в пересчет взять даже минимальное из зарегистрированных случаев ОРИ и нижнюю границу 95% ДИ, то получится, что в общей сложности в указанных десяти районах в течение одного эпидемического сезона, как минимум, около 560 лихорадящих пациентов с диагнозом ОРИ могут переносить риккетсиальную инфекцию в той или иной клинической форме. Однако фактически за десять анализируемых лет на этих территориях регистрировали в среднем по 99 (минимум – 69, максимум – 136) случаев сибирского клещевого тифа. Важно отметить, что клещевой риккетсиоз, регистрируемый по форме № 2 по форме № 2 государственной статистической отчетности под названием СКТ, объединяет заболевания, вызванные риккетсиями разных видов из группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ), а на территории Алтайского края доказана циркуляция не только *R. sibirica*, но и *R. heilongjiangensis*, и *R. raoultii*, которые могут давать перекрестные серологические реакции [25]. Не исключено, что атипичные (без патогномоничных признаков: первичного аффекта, сыпи и лимфаденита) и стертые формы СКТ, описываемые в литературе [10], вызваны риккетсиями группы КПЛ, не относящимися к *R. sibirica*.

Несовпадение результатов серологических исследований с данными официальной регистрации коксиеллеза и СКТ объясняется, прежде всего, отсутствием или высокой стоимостью сертифицированных тест-наборов, что делает недоступной лабораторную верификацию этих заболеваний в рутинной практике. Кроме того, клиническая картина коксиеллеза неспецифична, а патогномоничные признаки отсутствуют, как и в ряде случаев при клещевых риккетсиозах. Заражение человека возбудителем лихорадки Ку может происходить при участии аэрогенного, контактного, фекально-орального, трансмиссивного механизмов. Высокая устойчивость *C. burnetii* во внешней среде способствует длительному сохранению и распространению возбудителя в составе пылевого аэрозоля с воздушными потоками на значительные (порой многокилометровые) расстояния [18,26]. Поэтому по совокупности клинических и эпидемиологических данных не всегда удастся даже заподозрить

коксиеллез у пациента [27], что может быть спорно и для клещевых риккетсиозов, тем более, что не всегда удается установить факт присасывания клеща. Проблема гиподиагностики лихорадки Ку и КР, неоднократно привлекавшая внимание исследователей [10,23,26–30], к сожалению, до настоящего времени далека от своего решения.

Закключение

Подводя итоги вышесказанному, можно заключить, что в Алтайском крае более высокая (по сравнению с данными по РФ и СФО) заболеваемость ОРИ во всех группах населения (взрослых и детей, городского и сельского) обусловлена, прежде всего, высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха. Установлено наличие значимой прямой корреляционной связи между заболеваемостью ОРИ и количеством выбросов в атмосферу SO_2 ($r = 0,61$, $p < 0,001$), а также между заболеваемостью ОРИ и плотностью населения ($r = 0,53$, $p < 0,001$). Наибольший вклад (69%) в общее число случаев ОРИ в Алтайском крае в 2011–2021 гг. вносили города Барнаул, Бийск, Рубцовск, Заринск и Новоалтайск, характеризующиеся максимальными выбросами SO_2 и плотностью населения. Дополнительный вклад (суммарно 8%) в заболеваемость ОРИ в Алтайском крае вносили 7 сельских районов с высочайшим уровнем выбросов диоксида серы. Суммарная доля остальных

55 муниципальных образований в регистрируемой заболеваемости ОРИ в Алтайском крае не превышал 23%.

Результаты изучения серопревалентности к *S. burnetii* и *R. sibirica* среди пациентов с признаками ОРИ из десяти сельских районов Алтайского края выявили определенную роль гиподиагностики коксиеллеза и клещевых риккетсиозов в формировании высокого уровня регистрируемой заболеваемости ОРИ в регионе. Начиная с 2020 г., некоторый вклад в регистрируемую заболеваемость ОРИ вносит новая коронавирусная инфекция.

Проблема выявления и регистрации заболеваемости коксиеллезом и клещевыми риккетсиозами обусловлена, в первую очередь, недоступностью сертифицированных тест-наборов для их лабораторной верификации, а также отсутствием настороженности медицинских работников в отношении этих инфекций.

Эффективный эпидемиологический надзор за лихорадкой Ку и КР возможен при условии тесного взаимодействия эпидемиологов и клиницистов для выявления и регистрации случаев заболеваний на основании клинико-эпидемиологических данных. Для повышения настороженности врачей в отношении коксиеллеза необходимо их своевременное информирование об эпизоотической ситуации в регионе с привлечением специалистов ветеринарной службы.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2022.
2. Салтыкова Т. С., Жигарловский Б. А., Иваненко А. В. и др. Эпидемиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций и гриппа на территории Российской Федерации и г. Москвы // Журнал инфектологии. 2019. Т. 11, №2. С. 124–132. doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-124-132.
3. Семененко Т. А., Акимкин В. Г., Бурцева Е. И., и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022. Т.21, №4. С.4–15. https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15.
4. Блох А. И., Пеньевская Н. А., Рудаков Н. В. и др. Анализ причин и условий формирования высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) населения Алтайского края. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2023. Т.22, №6. С.33–43. https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-33-43
5. Хлебович И. А., Винокуров Ю. И., Ротанова И. Н., Ревякин В. С. Медико-экологический атлас Алтайского края. Научно-методические основы разработки и составления. Новосибирск: Наука; 2000.
6. Баландович В. А. Гигиенический мониторинг условий труда в агропромышленном регионе. Автореф. дисс ...докт мед наук. Москва, 2008. Доступно по https://new-dissert.ru/_avtoreferats/01004294130.pdf. Ссылка активна на 21 ноября 2023 г.
7. О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2018 году, Государственный доклад. М.: Минприроды России; НП «Кадастр». 2019. Доступно по: https://www.mnr.gov.ru/docs/gosudarstvennyye_doklady/PAGEN_2=2. Ссылка активна на 19 июня 2023 г.
8. О состоянии и об охране окружающей среды Российской Федерации в 2021 году. Государственный доклад. – М.: Минприроды России; МГУ имени М.В. Ломоносова, 2022. – 684 с.
9. Рудаков Н. В. Очаги лихорадки Ку в условиях антропогенного воздействия. В кн.: Природно-очаговые болезни человека. Омск; 1990. С.84–92.
10. Рудаков Н. В., Шлынов С. Н., Самойленко И. Е. и др. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки в Сибири. Омск; 2012.
11. Баталов Р. О., Ротанова И. Н. Ландшафтный анализ в выявлении природных предпосылок очаговости инфекционных заболеваний в Алтайском крае (на примере иксодового клещевого боррелиоза и туляремии). География и природопользование Сибири. 2017. №23. С.16–38.
12. Курепина Н. Ю., Винокуров Ю. И., Оберт А. С. и др. Комплексный картографический анализ клещевых зоонозов в медико-географическом атласе Алтайского края // Известия Алтайского отделения Русского географического общества. 2019. №2. С.14–26.
13. Архипова И. В., Ловицкая О. В., Ротанова И. Н. Медико-географическая оценка климатической комфортности территории Алтайского края. Вычислительные технологии. 2005. Т.10, №52. С.79–86.
14. Архипова И. В. Оценка влияния погодно-климатических факторов на заболеваемость населения (на примере Алтайского края). Сибирский центр экологических исследований и обучения (электронный ресурс). Доступно по <http://www.scert.ru/f/219/MainPart/Arkipova.pdf>. Ссылка активна на 19 июня 2023 г.
15. Блох А. И., Пеньевская Н. А., Рудаков Н. В. ДОЗОР-Ф2: Анализ данных эпидемиологического надзора за инфекционной заболеваемостью. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2023664569, 05.07.2023. Заявка № 2023662818 от 21.06.2023.
16. Cleveland R.B., Cleveland W.S., McRae J.E., et al. STL: A Seasonal-Trend Decomposition Procedure Based on Loess // Journal of Official Statistics. 1990. Vol.6, N1. P.3–33. Доступно по: <https://wessa.net/download/stl.pdf>. Ссылка активна на 19 июня 2023 г.
17. Указ Губернатора Алтайского края от 29.04.2022 № 62 «Об утверждении схемы и программы «Развитие электроэнергетики Алтайского края» на 2023–2027 годы» // Доступно по <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/2200202205040001?index=1>. Ссылка активна на 19 июня 2023 г.
18. Anderson A., Bijlmer H., Fournier P-E., et al. Diagnosis and Management of Q Fever — United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. March 29, 2013. V. 62, N 3. P. 1–23. Доступно по <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6203a1.htm>. Ссылка активна на 10 января 2024 г.
19. Рудаков Н. В., Ястребов В. К., Шлынов С. Н. и др. Профилактика клещевых риккетсиозов: методические рекомендации. Омск; 2014.
20. Sapozhnikova Zh.Yu., Milovanova G.A., Smerdova M.A., Patsap O.I. Multifactor Estimation of Seroprevalence to SARS-CoV-2 Among Residents of the Moscow Region in Podolsk District During the COVID-19 Epidemic Period. Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy. 2022. V.2. N.4. P.20–32. (In Russ). DOI: 10.14489/lcm.2022.04.pp.020-032

21. Рычнев В.Е., Терентьев В.Ф., Ишина Е.Н., Ряскин Н.А., Сырых А.А., Пьянкин Л.Г. Клинико-эпидемиологические параллели при лихорадке Ку // *Болезни с природной очаговостью: Сборник научных трудов*. Л.: НИИЭМ им. Пастера; 1983. С.76–81.
22. Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М., Аракельян Р.С. Лихорадка Ку в Астраханской области: современные реалии эпидемиологии и клиники // *Пест-Менеджмент*. 2017. №3. С.5–10.
23. Лукин Е.П., Мищенко О.А., Борисевич С.В. Лихорадка Ку в XXI в.: материал для подготовки лекции // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2019. Т.8, №4. С.62–77. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-14009
24. Янковская Я.Д., Чеканова Т.А., Кутателадзе М.В. и др. Проблемы диагностики коксиеллезной инфекции в аспекте персонализированного лечения // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2022. №4. С.86–93. DOI: 10.14427/jipai.2022.4.86
25. Granitov V, Shpynov S, Beshlebova O, et al. New evidence on tick-borne rickettsioses in the Altai region of Russia using primary lesions, serum and blood clots of molecular and serological study // *Microbes and Infection*. 2015. V.17, Issues 11–12. P. 862–865. Доступно на: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2015.08.011> Ссылка активна на 10 января 2024 г.
26. Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Зеликман С.Ю. Анализ заболеваемости лихорадкой Ку в Российской Федерации в период с 1957 по 2019 год. Проблемы особо опасных инфекций. 2021. №3. С.141–146.
27. Янковская Я.Д., Чеканова Т.А., Кутателадзе М.В. и др. Сложности верификации диагноза лихорадки Ку при отрицательных результатах ПЦР-тестирования. Архивъ внутренней медицины. 2023. №2. С.136–143. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-2-136-143
28. Яковлев Э.А., Борисевич С.В., Попова А.Ю. и др. Заболеваемость лихорадкой Ку в Российской Федерации и странах Европы: реалии и проблемы. Проблемы особо опасных инфекций. 2015. №4. С.49–54. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2015-4-49-54>
29. Чеканова Т.А., Петремгвдлшвили К. Лихорадка Ку в Российской Федерации: взгляд на заболеваемость через призму уровня развития лабораторной диагностики // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022. Т.21, №6. С.5–12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-6-5-12>
30. Пеневская Н.А., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н. и др. Обзор эпидемиологической ситуации по клещевым риккетсиозам в 2022 г. в Российской Федерации в сравнении с 2013–2021 гг., прогноз на 2023 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2023. №2. С.35–48. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-2-35-48>.

References

1. O sostoyanii sanitarno-e`pidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2021 godu: Gosudarstvenny`j doklad. M.: Federal`naya sluzhba po nadzoru v sfere zashhity` prav potrebitel'j blagopoluchiya cheloveka; 2022. (In Russ.).
2. Saltykova T.S., Zhigalovsky B.A., Ivanenko A.V., et al. Epidemiological characteristics of acute respiratory viral infection and influenza in Russian Federation and Moscow. *Journal Infectology*. 2019;11(2):124–132 (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-124-132>
3. Semenenko TA., Akimkin VG, Burtseva EI, et al. Characteristics of the Epidemic Situation Associated with Acute Respiratory Viral Infections in the Russian Federation during the Pandemic Spread of COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(4):4–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>.
4. Blokh A.I., Pen`evskaya N.A., Rudakov N.V., et al. Analysis of the Causes and Conditions for the Formation of a High Incidence of Acute Respiratory Infections (ARI) in the Population of the Altai Krai (Part 1. Features of Long-Term and Intra-Annual Dynamics of ARI Incidence in 2011–2021). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(6):33–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-6-33-43>
5. Xlebovich I.A., Vinokurov Yu.I., Rotanova I.N., Revyakin V.S. Mediko-e`kologicheskij atlas Altajskogo kraja. Nauchno-metodicheskie osnovy` razrabotki i sostavleniya. Novosibirsk: Nauka; 2000 (In Russ.).
6. Balandovich V.A. Gigienicheskij monitoring uslovij truda v agropromy` shlennom regione. Avtoref. diss. ...dokt med nauk. Moskva, 2008. Available at: https://new-disser.ru/_avtoreferats/01004294130.pdf. Accessed: 21 Nov 2023 г. (In Russ.).
7. O sostoyanii i ob ohrane okruzhayushhej sredy` Rossijskoj Federacii v 2018 godu Gosudarstvenny`j doklad. M.: Minprirody` Rossii; NPP «Kadastr». 2019. Available at: https://www.mnr.gov.ru/docs/gosudarstvennye_doklady/?PAGEN_2=2. Accessed: 19 June 2023 г. (In Russ.).
8. O sostoyanii i ob ohrane okruzhayushhej sredy` Rossijskoj Federacii v 2021 godu. Gosudarstvenny`j doklad. – M.: Minprirody` Rossii; MGU imeni M.V. Lomonosova, 2022 (In Russ.).
9. Rudakov N.V. Ochagi lixoradki Ku v usloviyax antropicheskogo vozdejstviya. V kn.: Prirodnoochagovy`e bolezni cheloveka. Omsk; 1990. P.84–92 (In Russ.).
10. Rudakov N.V., Shpynov S.N., Samoilenko I.E., et al. Rickettsiae find rickettsial diseases of spotted fever group in Siberia. Omsk; 2012 (In Russ.).
11. Batalov R.O., Rotanova I.N. Landscape analysis to identify prerequisites of natural foci of infectious diseases in Altai krai (on the example of Ixodes tick-borne borreliosis and tularemia). *Geografiya i prirodopol`zovanie Sibiri*. 2017. P. 16–38 (In Russ.).
12. Kurepina N.Yu., Vinokurov Yu.I., Obert A.S., et al. Complex cartographic analysis of tick-borne zoonoses in medical-geographical atlas of the Altai krai. *Bulletin of the Altai Branch of the Russian Geographical Society*. 2019. No.2. pp.14–26 (In Russ.).
13. Arkipova I.V., Lovczkaya O.V., Rotanova I.N. Mediko-geograficheskaya ocenka klimaticheskoj komfortnosti territorii Altajskogo kraja. Vy`chislitel`ny`e tehnologii. 2005. T.10, №52. P.79–86 (In Russ.).
14. Arkipova I.V. Ocenka vliyaniya pogodno-klimaticheskix faktorov na zabolevaemost` naseleniya (na primere Altajskogo kraja). Sibirskij centr e`kologicheskix issledovaniy i obucheniya (e`lektronny`j resurs). Available at: <http://www.scert.ru/f/219/MainPart/Arkipova.pdf>. Accessed: 19 June 2023 г. (In Russ.).
15. Blox A.I., Pen`evskaya N.A., Rudakov N.V. DOZOR-F2: Analiz danny`x e`pidemiologicheskogo nadzora za infekcionnoj zabolevaemost`yu. Svidetel`stvo o registracii programmy` dlya E`VM RU 2023664569, 05.07.2023. Zayavka № 2023662818 ot 21.06.2023. (In Russ.).
16. Cleveland R.B., Cleveland W.S., McRae J.E., et al. STL: A Seasonal-Trend Decomposition Procedure Based on Loess. *Journal of Official Statistics*. 1990. Vol.6, N1. P.3–33. Available at: <https://wessa.net/download/stl.pdf>. Accessed: 19 June 2023 г. (In Russ.).
17. Ukaz Gubernatora Altajskogo kraja ot 29.04.2022 № 62 «Ob utverzhdenii sxemy` i programmy` «Razvitie e`lektroe`nergetiki Altajskogo kraja» na 2023–2027 gody`» Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/220202205040001?index=1>. Accessed: 19 June 2023 г. (In Russ.).
18. Anderson A., Bijlmer H., Fournier P-E, et al. Diagnosis and Management of Q Fever — United States, 2013: Recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *March 29, 2013*. V.62, N.3. P.1–23. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6203a1.htm> Accessed: 10 January 2024.
19. Rudakov N.V., Yastrebov V.K., Shpy`nov S.N., i dr. Profilaktika kleshhevy`x rikketsiozov: metodicheskie rekomendacii. Omsk; 2014 (In Russ.).
20. Sapozhkhova Zh.Yu., Milovanova G.A., Smerdova M.A., Patsap O.I. Multifactor Estimation of Seroprevalence to SARS-CoV-2 Among Residents of the Moscow Region in Podolsk District During the COVID-19 Epidemic Period. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2022. V.2. N.4. P.20–32 (In Russ.). DOI: 10.14489/lcmp.2022.04.pp.020-032
21. Ry`chnev V.E., Terent`ev V.F., Ishina E.N., Ryaskin N.A., Sy`ry`x A.A., P`yankin L.G. Kliniko-e`pidemiologicheskije paralleli pri lixoradke Ku. Bolezni s prirodnoj ochagovost`yu: Sbornik nauchny`x trudov. L.: NIIE`M im. Pastera; 1983. P.76–81 (In Russ.).
22. Karpenko S.F., Galimzyanov H.M., Arakelyan R.S. The Q fever in the Astrakhan region: current realities of epidemiology and clinic. *PEST-MANAGEMENT*. 2017. №3. P.5–10 (In Russ.).
23. Lukin E.P., Mishchenko O.A., Borisevich S.V. Q fever in the XXI century (lecture material). *Infectious diseases: news, views, education*. 2019. V.8, №4. P. 62–77. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-14009 (In Russ.).
24. Yankovskaya Ya.D., Chekanova T.A., Kutateladze M.V., et al. Challenges in the diagnosis of coxiellosis and the perspectives of personalized treatment. *Immunopathology, allergology, infectology* 2022; 4:86–93. DOI: 10.14427/jipai.2022.4.86 (In Russ.).
25. Granitov V, Shpynov S, Beshlebova O, et al. New evidence on tick-borne rickettsioses in the Altai region of Russia using primary lesions, serum and blood clots of molecular and serological study. *Microbes and Infection*. 2015. V.17, Issues 11–12. P. 862–865. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2015.08.011> . Accessed: 10 January 2024.
26. Shpynov S.N., Rudakov N.V., Zelikman S.Yu. Analysis of Q Fever Incidence in the Russian Federation Between 1957 and 2019. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2021;(3):141–146. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2021-3-141-146> (In Russ.).
27. Yankovskaya Ya.D., Chekanova T.A., Kutateladze M.V., Petremgvdilshvili K., Chernobrovkina T.Ya. Difficulties of Q Fever Diagnostic Verification at Negative PCR Testing Results. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(2):136–143. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2023-13-2-136-143> (In Russ.).
28. Yakovlev E.A., Borisevich S.V., Popova A.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V. Morbidity Rates of Q Fever in the Russian Federation and European Countries: Realities and Problems. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2015;(4):49–54. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2015-4-49-54> (In Russ.).
29. Chekanova T.A., Petremgvdilshvili K. Q Fever in the Russian Federation: a View on Incidence through the Level of Development of Laboratory Diagnosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(6):5–12. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-6-5-12> (In Russ.).
30. Pen'evskaya N.A., Rudakov N.V., Shpynov S.N., Blokh A.I., Trankvilevsky D.V., Savelev D.A., Shtrek S.V., Sannikov A.V. Review of Epidemiological Situation on Rickettsioses in the Russian Federation in 2022 as Compared with 2013–2021, Forecast for 2023. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2023;(2):35–48. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-2-35-48> (In Russ.).

Об авторах

- **Алексей Игоревич Блох** – к. м. н., руководитель Сибирского федерального окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. +7 (3812) 60-54-43, blokh_ai@oniipi.org. ORCID: 0000-0002-0756-2271.
- **Наталья Александровна Пеневская** – д. м. н., зам. директора по научной работе, ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. +7 (3812) 60-62-81, nap20052005@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7220-4366.
- **Николай Викторович Рудаков** – д. м. н., профессор, директор, ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. +7 (3812) 65-16-33, mail@oniipi.org. ORCID: 0000-0001-9566-9214.
- **Сергей Владимирович Штрек** – к. м. н., заведующий лабораторией зоонозных инфекций, ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. +7 (3812) 65-14-77, shtrek_sv@oniipi.org. ORCID: 0000-0002-4509-1212.
- **Станислав Николаевич Шпынов** – д. м. н., главный научный сотрудник лаборатории зоонозных инфекций, ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. +7 (3812) 65-14-77, shpynov_sn@oniipi.org. ORCID: 0000-0002-4550-3459.
- **Ольга Федоровна Егорова** – начальник отдела эпидемиологического надзора и санитарной охраны территорий Управления Роспотребнадзора по Алтайскому краю, г. Барнаул. +7 (385) 266-54-35, Egorova_OF@22.rosptrebnadzor.ru. ORCID: 0009-0000-0343-1488.
- **Христина Александровна Манохина** – главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора и санитарной охраны территорий Управления Роспотребнадзора по Алтайскому краю, г. Барнаул. +7 (385) 224-99-66, Manokhina_HA@22.rosptrebnadzor.ru. ORCID: 0009-0006-1135-720X.
- **Дмитрий Александрович Савельев** – врач-методист научно-организационного отдела ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. +7 (3812) 65-15-22, mail@oniipi.org. ORCID: 0000-0002-0920-0100.
- **Светлана Юрьевна Красоткина** – младший научный сотрудник лаборатории зоонозных инфекций, ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора. +7 (3812) 65-14-77. ORCID: 0000-0002-8284-1684.

Поступила: 22.01.2024. Принята к печати: 11.03.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Aleksey I. Blokh** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Siberian Federal District Center for Prevention and Control of AIDS, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rosptrebnadzor. +7 (3812) 60-54-43, blokh_ai@oniipi.org. ORCID: 0000-0002-0756-2271.
- **Natalya A. Penevskaya** – Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Research, Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rosptrebnadzor. +7 (3812) 60-62-81, nap20052005@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7220-4366.
- **Nikolay V. Rudakov** – Dr. Sci. (Med.), professor, director of the Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rosptrebnadzor. +7 (3812) 65-16-33, mail@oniipi.org. ORCID: 0000-0001-9566-9214.
- **Sergey V. Strek** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Zoonotic Infections of the Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rosptrebnadzor. +7 (3812) 65-14-77, shtrek_sv@oniipi.org. ORCID: 0000-0002-4509-1212.
- **Stanislav N. Shpynov** – Dr. Sci. (Med.), Chief Scientific Officer of the Laboratory of Zoonotic Infections of the Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rosptrebnadzor. +7 (3812) 65-14-77, shpynov_sn@oniipi.org. ORCID: 0000-0002-4550-3459.
- **Olga F. Egorova** – Head of the department of epidemiological surveillance and sanitary protection of territories of the Office of Rosptrebnadzor for the Altai Krai, Barnaul. +7 (385) 266-54-35, Egorova_OF@22.rosptrebnadzor.ru. ORCID: 0009-0000-0343-1488.
- **Khristina A. Manokhina** – chief specialist-expert of the department of epidemiological surveillance and sanitary protection of territories of the Office of Rosptrebnadzor for the Altai Krai, Barnaul. +7 (385) 224-99-66, Manokhina_HA@22.rosptrebnadzor.ru. ORCID: 0009-0006-1135-720X.
- **Dmitry A. Savelyev** – methodologist of the scientific and organizational department Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rosptrebnadzor. +7 (3812) 65-15-22, mail@oniipi.org. ORCID: 0000-0002-0920-0100.
- **Svetlana Yu. Krasotkina** – Junior Researcher of the Laboratory of Zoonotic Infections of the Omsk Research Institute of Natural Focal Infections of Rosptrebnadzor. +7 (3812) 65-14-77. ORCID: 0000-0002-8284-1684.

Received: 22.01.2024. Accepted: 11.03.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-19-26>

Фотодинамическая инаktivация как перспективный метод борьбы с резистентными штаммами стафилококков

Д. В. Квашнина^{*1}, И. Ю. Широкова¹, Н. А. Белянина¹, О. В. Иванова¹,
Н. В. Стифеева¹, О. В. Ковалишена¹, С. А. Сырбу², Н. Ш. Лебедева²

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России, г. Нижний Новгород

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии
растворов им. Г. А. Крестова Российской академии наук, г. Иваново

Резюме

Актуальность. Разработка противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний человека, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами, является одной из приоритетных задач обеспечения биологической безопасности страны. **Цель.** Оценить бактерицидную активность тетрапиррольных макрогетероциклов (порфиринов) при разной длительности облучения светом по отношению к стафилококкам, *in vitro*. **Материалы и методы.** Исследуемые штаммы микроорганизмов: музейные штаммы микроорганизмов *S. aureus* ATCC 29213, *S. epidermidis* ATCC 14990 и антибиотикорезистентные штаммы бактерий рода *Staphylococcus* ($n = 18$), выделенные из клинического биоматериала и с объектов окружающей среды в медицинской организации. Исследуемые фотосенсибилизаторы: соединения водорастворимых несимметрично замещенных порфиринов, содержащих на периферии порфиринового цикла гетероциклические фрагменты (остатки бензоксазола, *N*-метилбензимидазола и бензотиазола). **Результаты и обсуждение.** Активность всех трех соединений порфиринов по отношению к музейным штаммам стафилококков и 77,8% клинических антибиотикорезистентных штаммов ($n=14$, 95% ДИ [20,1–97,5] оказалась максимальной (полный лизис) уже после 10 минут облучения. **Выводы.** Протестированные тетрапиррольные макрогетероциклы (порфирины) проявляют бактерицидную активность в отношении музейных и клинических штаммов стафилококков с разным уровнем резистентности к антибиотикам, что определяет их перспективы применения как противомикробных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: фотодинамическая инаktivация, фотосенсибилизатор, водорастворимый порфирин, стафилококки, антибиотикорезистентность, фотохимия
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Квашнина Д. В., Широкова И. Ю., Белянина Н. А. и др. Фотодинамическая инаktivация как перспективный метод борьбы с резистентными штаммами стафилококков. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):19-26. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-19-26>

Photodynamic Inactivation as a Promising Method of Combating Resistant Strains of Staphylococci

DV Kвашnina^{**1}, IYu Shirokova¹, NA Belyanina¹, OV Ivanova¹, NV Stifeeva¹, OV Kovalishena¹, SA Syrbu², NSh Lebedeva²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod, Russia

²G.A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russia

Abstract

Relevance. The development of antimicrobial drugs and alternative methods, technologies and means of prevention, diagnosis and treatment of human infectious diseases caused by antibiotic-resistant microorganisms is one of the priorities of ensuring the biological safety of the country. **Aims.** To evaluate the bactericidal activity of tetrapyrrole macroheterocycles (porphyrins) at different light irradiation durations in relation to staphylococci, *in vitro*. **Materials and methods.** Studied strains of microorganisms: museum strains of microorganisms – *S. aureus* ATCC 29213, *S. epidermidis* ATCC 14990 and antibiotic-resistant strains of bacteria of the genus *Staphylococcus* ($n=18$) isolated from clinical biomaterial and from environmental objects in a medical organization. The studied chemical compounds are three different compounds of water-soluble asymmetrically substituted porphyrins containing

* Для переписки: Квашнина Дарья Валерьевна, к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 603950, БОКС-470, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1. +7 (831) 422-12-50, факс: +7 (831) 439-01-84, [HYPERLINK "mailto:kanc@pimunn.net" kanc@pimunn.net](mailto:kanc@pimunn.net). ©Квашнина Д. В. и др.

** For correspondence: Kвашnina Darya V., Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based, Medicine Privolzhsky Research Medical University, 10/1, Minin and Pozharsky square, BOX-470, Nizhny Novgorod, 603950, Russia. ©Kвашnina DV, et al.

heterocyclic fragments on the periphery of the porphyrin cycle (residues of benzoxazole, N-methylbenzimidazole and benzothiazole).

Results. The activity of all three porphyrin compounds in relation to museum strains of staphylococcus and 77.8% of clinical antibiotic-resistant strains (n=14; 95% CI 20.1-97.5) turned out to be maximal (complete lysis) after 10 minutes of irradiation. **Conclusions.** The tested tetrapyrrole macroheterocycles (porphyrins) exhibit bactericidal activity against museum and clinical strains of staphylococcus, with different levels of antibiotic resistance, which determines

Keywords: antibiotic resistance, water-soluble porphyrin, photodynamic inactivation, photosensitizer, photochemistry, staphylococci
No conflict of interest to declare.

For citation: Kvashnina DV, Shirokova IYu, Belyanina NA, et al. Photodynamic inactivation as a promising method of combating resistant strains of staphylococci. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3):19-26 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-19-26>

Введение

Одной из остро стоящих на глобальном уровне проблем здравоохранения в настоящее время является формирование и распространение резистентности к антимикробным препаратам, биологическим, химическим и физическим противомикробным средствам [1–3]. Для решения этой проблемы Правительством РФ в 2017 г. принята «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.» [4]. В целях предупреждения и ограничения распространения резистентности к антимикробным препаратам и средствам в стране поставлен ряд задач, требующих решения, в том числе разработка противомикробных препаратов и альтернативных методов, технологий и средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний человека, животных и растений [4].

Большой научный интерес вызывает разработка альтернативных методов и биоцидов, способных преодолевать полирезистентность ведущих возбудителей инфекций. Одним из перспективных направлений является антимикробная фотодинамическая инактивация (ФДИ), впервые описанная более века назад, интерес к которой в настоящее время снова возрос в связи с дефицитом возможностей борьбы против полирезистентных к антимикробным препаратам микроорганизмов [5–7].

В основе фотодинамической инактивации микробных клеток находится фотохимическая реакция с выделением активных форм кислорода, вырабатываемых молекулами нетоксичного красителя или фотосенсибилизатора в присутствии низкоинтенсивного видимого света [8]. При добавлении фотосенсибилизатора к суспензии микроорганизмов или при введении его в очаг раневой инфекции химическое вещество поглощается клеткой-мишенью и в неактивном состоянии является инертным [8,9].

Поглощение и накопление фотосенсибилизатора, как и любых других веществ, происходит преимущественно в энергодефицитных клетках [9–11], к которым относятся микробные, опухолевые и стареющие клетки.

Фотохимический процесс включает возбуждение молекулы фотосенсибилизатора светом с

определенной длиной волны, соответствующей полосе поглощения. Молекула вещества переходит в первое возбужденное синглетное состояние, которое затем может подвергаться межсистемному переходу в несколько более низкое энергетически, но более долговечное триплетное состояние [8,12]. В таком состоянии молекула проходит фотохимические пути типа I или/и типа II с образованием супероксида, гидроксильных радикалов и синглетного кислорода, что приводит к окислению биомолекул микроорганизмов-мишеней и цитотоксичности [8,9,12].

ФДИ лежит в основе метода антимикробной фотодинамической терапии (ФДТ), нашедшего свое место в различных направлениях клинической медицины: хирургии, гинекологии, отоларингологии, стоматологии, дерматовенерологии и др. [5,8,11]. Активное клиническое применение данного метода в лечебной практике было ограничено отсутствием нетоксичных препаратов с высокой эффективностью.

Изучение антимикробной активности экспериментальных фотосенсибилизаторов в поиске новых эффективных и нетоксичных соединений является актуальной задачей [13].

Перспективными фотосенсибилизаторами являются порфирины, так как они генерируют синглетный кислород и имеют практически неограниченные возможности химической модификации периферийных заместителей для селективного связывания с биомишенями [14–16].

Ранее авторскими коллективами Института химии растворов имени Г. А. Крестова Российской академии наук, Ивановского государственного химико-технологического университета, НИИ профилактической медицины Университетской клиники Приволжского исследовательского медицинского университета (ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России) [17] было проведено прямое и обратное спектрофотометрическое титрование взаимодействия (связывания) альбумина с моногетерилзамещенными порфиринами. Альбумин был выбран в качестве мишени главным образом по причине того, что имеет молекулярную массу (65 кДа), близкую к массе поверхностного белка А (40–60 кДа) *S. aureus* и к массе белка G (58–65 кДа) стафило-

кокков. Результаты исследования свидетельствовали об образовании полуинтеркаляционных комплексов порфиринов с двухцепочечной ДНК. Эти данные позволили предположить, что порфирины при взаимодействии нацелены на поверхностные белки и генетический материал микроорганизмов рода *Staphylococcus*. Результаты исследования стали базой для проведения дальнейших исследований особенностей антимикробного эффекта моногетерилзамещенных порфиринов.

Цель исследования – оценить бактерицидную активность тетрапиррольных макрогетероциклов (порфиринов) при разной длительности облучения светом по отношению к стафилококкам, *in vitro*.

Материалы и методы

На базе бактериологической лаборатории Университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России были проведены экспериментальные исследования *in vitro* по изучению бактерицидной активности тетрапиррольных макрогетероциклов (порфиринов) для определения перспектив их применения как противомикробных лекарственных препаратов, антисептических и дезинфицирующих средств. Исследование запланировано как поисковое, комплексное. Этапы:

- 1) Выбор нескольких типов химического соединений тетрапиррольных макрогетероциклов (порфиринов) в качестве фотосенсибилизаторов.
- 2) Выбор культур микроорганизмов для эксперимента, характеристика их свойств (антибиотикорезистентность).
- 3) Оценка бактерицидного эффекта порфиринов в отношении музейных штаммов и клинических штаммов при определенных параметрах фотооблучения.

Изучаемые несимметричные водорастворимые порфирины, содержащие на периферии порфиринового цикла гетероциклические фрагменты (остатки бензоксазола, N-метил бензимидазола и бензотиазола), были синтезированы группой исследователей Института химии растворов имени Г. А. Крестова Российской академии наук (г. Иваново) с использованием метода C–N-активации [17].

Исследовались три разных соединения моногетерилзамещенных порфиринов:

- 1) триодид 5-[4'-(1'',3''-бензотиазол-2''-ил) фенил]-10,15,20-трис(N-метилпирдин-3'-ил) порфирина (S-por);
- 2) триодид 5-[4'-(1'',3''-бензоксазол-2''-ил) фенил]-10,15,20-трис(N-метилпирдин-3'-ил) порфирина (O-por);
- 3) триодид 5-[4-(N-метил-1'',3''-бензимидазол-2''-ил)фенил]-10,15,20-трис(N-метил-пирдин-3'-ил)-порфирина (N-por).

Источник света: светодиодная лампа мощностью 20 Вт.

Исследуемые штаммы микроорганизмов:

- 1) музейные штаммы микроорганизмов – *S. aureus* ATCC 29213 и *S. epidermidis* ATCC 14990;

- 2) антибиотикорезистентные штаммы бактерий рода *Staphylococcus* (n = 18), выделенные из клинического биоматериала (раневое отделяемое) от пациентов с гнойно-септическими инфекциями кожи и мягких тканей (n = 10) и с объектов окружающей среды в медицинской организации (n = 8).

В лабораторных условиях было выполнено 650 исследований, включающих в себя выделение и идентификацию микроорганизмов из биоматериала от пациентов, в смывах с объектов внешней среды, определение антибиотикорезистентности, установление и оценку бактерицидной активности тетрапиррольных макрогетероциклов (порфирины) в условиях фотооблучения.

Видовая идентификация микроорганизмов выполнялась на масс-спектрометре MALDI-TOF MS (Германия). Изучение чувствительности к антибактериальным препаратам проводилось на бактериологическом анализаторе Vitek 2 (Франция). Распространенность генов резистентности определяли с применением наборов реагентов «АмплиСенс MDR MBL-FL; MDR Acinetobacter OXAFL» и «Литех» (Россия) для выделения генов резистентности методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени. У стафилококков детектировали ген *mecA*.

Чувствительность бактерий к антибиотикам определяли согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, версия-2021-01» [18]. Сводку и группировку данных по видовому составу выделенной микрофлоры и ее свойствам проводили с помощью компьютерной программы «WHONET» версия 2023.

Ход эксперимента *in vitro*. Из суточной культуры микроорганизмов готовили суспензию 0,5 мутности по стандарту МакФарланда, стерильным тампоном наносили суспензию микроорганизмов в трех направлениях на подсушенную чашку Петри с плотной питательной средой (Агар Колумбийский с бараньей кровью), далее 0,1 мл раствора изучаемого химического вещества ($1 \cdot 10^{-5}$ моль $\cdot$ л $^{-1}$) в буфере PBS (pH 7.4) капали на поверхность питательной среды, не растирая, давали высохнуть. Полученные образцы подвергали облучению светом на расстоянии 22 см от чашки Петри в течение 10 и 15 минут. После времени экспозиции светом чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °C на 24 часа.

Для определения наличия и оценки бактерицидной активности тетрапиррольных макрогетероциклов (порфиринов), которые в перспективе могут применяться как противомикробные лекарственные препараты, антисептические и дезинфицирующие средства, была выбрана методика исследования чувствительности к бактериофагам – оценка литической активности бактериофага методом «стерильного пятна» ([19]).

Таблица 1. Профили резистентности протестированных микроорганизмов рода *Staphylococcus*
Table 1. Resistance profiles of the tested microorganisms of the genus *Staphylococcus*

Микроорганизм и идентификационный номер по лабораторному журналу/особые отметки о резистентности The microorganism and the identification number according to the laboratory journal/special marks on resistance	Профиль резистентности Resistance profile
<i>S. aureus</i> 229 / бета-лактамазы +	B -- PL – H
<i>S. aureus</i> 259	-- PL –
<i>S. aureus</i> 409 / бета-лактамазы +	B -- PL –
<i>S. aureus</i> 491 / бета-лактамазы +, XR / mecA+	B --XGPL – H
<i>S. aureus</i> 134	-- -- -- --
<i>S. aureus</i> 56 / XR / mecA+	--XGPL –
<i>S. aureus</i> 99 / XR / mecA+	---XGPL –
<i>S. epidermidis</i> 459	-- PLN-E
<i>S. epidermidis</i> 2003	--C-- --
<i>S. epidermidis</i> 7 / XR / mecA+	--XGPLN- Z H -
<i>S. haemolyticus</i> 525 / XR / mecA+	---X-----
<i>S. haemolyticus</i> 530 / XR / mecA+	---X-----
<i>S. haemolyticus</i> 143 / XR / mecA+	-CFX – -E- ---
<i>S. haemolyticus</i> 471	---- -L – --
<i>S. haemolyticus</i> 487	-----
<i>S. hominis</i> 524	-----
<i>S. hominis</i> 527	-----
<i>S. warneri</i> 2000	-- – G- NM – ---

Примечание: Использованы экспертные правила интерпретации профиля резистентности: «буква» – резистентность или умеренная чувствительность к определенному антибиотику; «пробел» – чувствительность; «-» – не проверена чувствительность. Расшифровка буквенных кодов в профилях резистентности: B – бензилпенициллин; R – рифампицин; C – цефтриаксон; F – цефотаксим; X – цефокситин; G – гентамицин; P – ципрофлоксацин; L – левофлоксацин; N – клиндамицин; M – линкомицин; E – эритромицин; Z – линезолид; V – ванкомицин; H – хлорамфеникол; T – тетрациклин; Y – тигециклин. XR – резистентность к цефокситину. «mecA+» – у штамма обнаружен соответствующий ген.

Note: Expert rules for interpreting the resistance profile were used: «letter» – resistance or moderate sensitivity to a particular antibiotic; «space» – sensitivity; «-» – sensitivity has not been tested. Decoding of letter codes in resistance profiles: B – benzylpenicillin; R – rifampicin; C – ceftriaxone; F – cefotaxime; X – cefoxitin; G – gentamicin; P – ciprofloxacin; L – levofloxacin; N – clindamycin; M – lincomycin; E – erythromycin; Z – linezolid; V – vancomycin; H – chloramphenicol; T – tetracycline; Y – tigecycline.

XR is resistance to cefoxitin. «mecA+» – the corresponding gene has been detected in the strain.

Критерии оценки: на плотной питательной среде – оценка литической активности по методу «стерильного пятна» по пятибалльной шкале (по количеству «крестов», где «-» – нет литической активности, «+» низкая активность, и т.д. до «++++» прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста).

Оценка бактерицидной активности проводилась с учетом экспозиции (времени фотооблучения) и фотоагента.

Параллельно контролировалась стерильность растворов порфиринов (контроль №1, 2, 3) и отсутствие бактерицидного эффекта порфиринов в условиях отсутствия фотооблучения для каждого тестируемого штамма.

Обработку данных осуществляли в среде R (Rstudio 1.1.463). Принадлежность выборок к нормальному распределению проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка, построения графика квартилей (QQ). При нормальном распределении количественных данных использованы параметри-

ческие критерии анализа, такие как однофакторный дисперсионный анализ с проверкой равенства дисперсий выборок (критерий Левена) и последующим проведением апостериорного теста (поправка Бонферрони), непарный t-критерий Стьюдента. Качественные данные сравнивали с помощью критерия χ^2 . Расчет доверительных интервалов для частот (качественные данные) осуществлялся с помощью критериев Уилсона-Вальда с коррекцией по Агрести-Коулу и углового преобразования Фишера. Уровень статистической значимости различий при проверке гипотез – $p \leq 0,05$.

Результаты

На первом этапе исследования нами были выбраны наиболее перспективные по результатам спектрофотометрического титрования [17] соединения несимметричных водорастворимых порфиринов, содержащих на периферии порфиринового цикла гетероциклические фрагменты (остатки бензоксазола, N-метил бензимидазола и бензотиазола).

На втором этапе был проведен отбор штаммов стафилококков, интересных для изучения: музейные тест-штаммы с известными свойствами (*S. aureus* ATCC 29213, *S. epidermidis* ATCC 14990) и клинические штаммы от человека и из окружающей среды медицинской организации.

Видовая структура тестируемой клинической выборки: *Staphylococcus aureus* (n = 7; 38,9%), *Staphylococcus epidermidis* (n = 3; 16,7%), *Staphylococcus haemolyticus* (n = 5; 27,8%), *Staphylococcus hominis* (n = 2; 11,1%), *Staphylococcus warneri* (n = 1; 5,6%). Большинство идентифицированных клинических штаммов проявляли антибиотикорезистентность (табл. 1). Анализ профилей резистентности клинических штаммов позволяет сказать, что 77,8% штаммов проявляли резистентность к 1–7 антибиотикам (см. табл. 1). Внутри разных групп, сформированных по виду стафилококков, определялись чувствительные и резистентные микроорганизмы. Такой подбор штаммов был связан с необходимостью показать бактерицидную активность порфиринов в отношении культур с разными профилями резистентности.

Наиболее высокий уровень резистентности к протестированным антибиотикам наблюдался к ципрофлоксацину (62,5%, 95% ДИ [25,9–89,8]), бензилпенициллину (60,0%, 95% ДИ [17,0–92,7]), цефтриаксону (50,0%, 95% ДИ [9,2–90,8]) (рис. 1).

Обращает на себя внимание факт, что уровень резистентности к цефокситину составляет 41,2% (95% ДИ [20,4–73,9]) (рис. 1). Изоляты, резистентные к цефокситину, являются резистентными

ко всем пенициллинам [18]. Распространенность носительства гена *mecA* составила 38,9% (95% ДИ [12,3–94,5]) (см. табл. 1), что является тревожным клиническим и эпидемиологическим признаком. Доля золотистого стафилококка с геном *mecA* составила 42,9% (3/7), среди коагулазонегативных стафилококков – 36,4% (4/11).

Таким образом, нами была сделана выборка стафилококков, состоящая из штаммов с разным уровнем антибиотикочувствительности даже внутри одного вида, выделенных из клинического материала (для определения возможных перспектив применения порфиринов как антимикробных и антисептических средств) и из окружающей среды (для применения в качестве дезинфектантов).

На третьем этапе исследования проведена непосредственная оценки бактерицидной активности тетрапиррольных макрогетероциклов (порфиринов) в отношении стафилококков при разной длительности облучения.

Без фотовоздействия (табл. 2) наблюдался активный рост всех исследуемых видов микроорганизмов вне зависимости от вида тетрапиррольного макрогетероцикла (порфирина), что подтверждает отсутствие бактерицидного эффекта без источника света.

Тестируемые соединения порфиринов проявили антимикробную активность в отношении и музейных культур, и клинических штаммов стафилококка, выделенных от пациентов с раневыми инфекциями и из внешней среды медицинской организации (см. табл. 2) при 10 и 15 минутах облучения.

Рисунок 1. Антибиотикорезистентность выделенных стафилококков
Figure 1. Antibiotic resistance of isolated microorganisms of the genus *Staphylococcus*

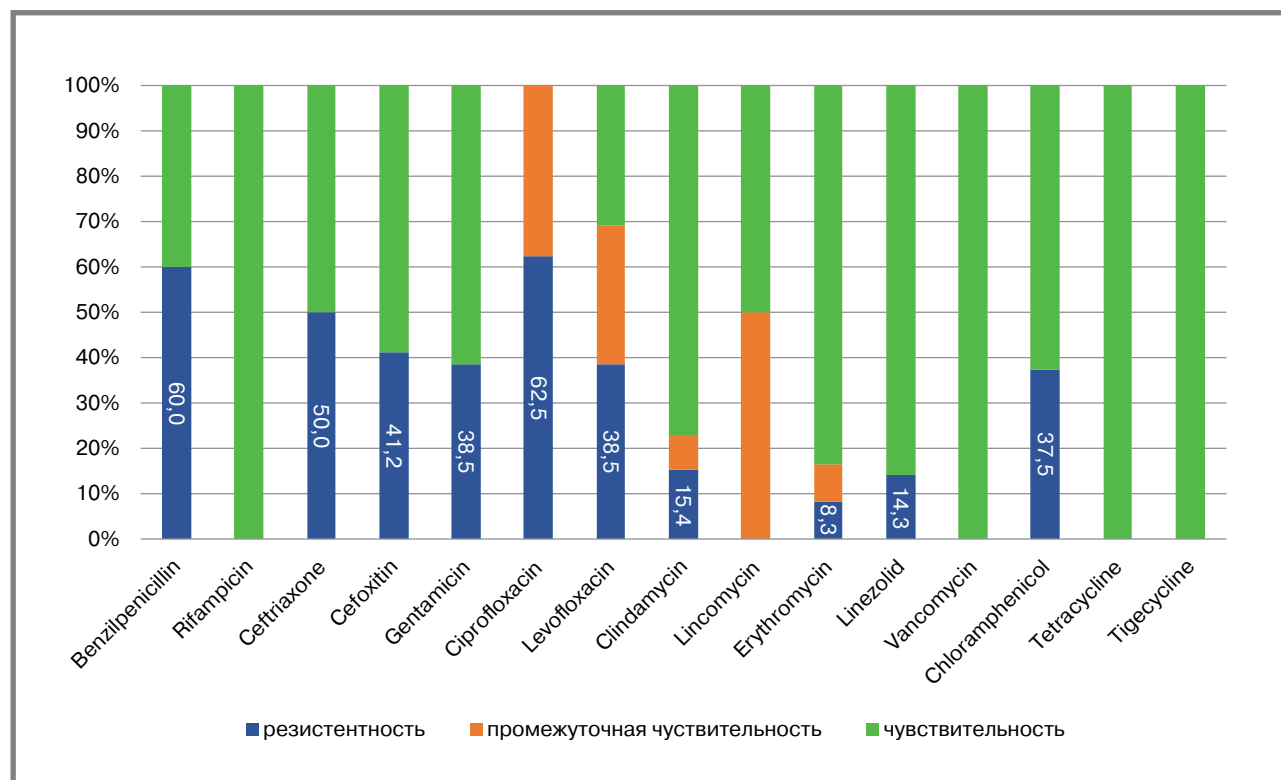


Таблица 2. Оценка бактерицидной активности 3 типов порфиринов по пятибалльной шкале при экспозиции 10 и 15 минут.
Table 2. Evaluation of the bactericidal activity of 3 types of porphyrins on a five-point scale at exposure of 10 and 15 minutes.

Тип порфирина Type of porphyrin	Время экспозиции exposure time Микроорганизмы microorganisms	Происхождение штамма the origin of the strain	S-por			O-por			N-por		
			свет 10, light 10,	свет 15, light 15,	без света no light	свет 10, light 10,	свет 15, light 15,	без света no light	свет 10, light 10,	свет 15, light 15,	без света no light
1. <i>S. aureus</i> ATCC 29213		M ¹	++++	++++	CP ³	++++	++++	CP	++++	++++	CP
2. <i>S. epidermidis</i> ATCC 14990		M	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
3. 7 <i>S. epidermidis</i>		K ²	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
4. <i>S. epidermidis</i> 459		K	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
5. <i>S. aureus</i> 259		K	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
6. <i>S. aureus</i> 229		K	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
7. <i>S. aureus</i> 409		K	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
8. <i>S. aureus</i> 491		K	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
9. <i>S. aureus</i> 56		K	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
10. <i>S. aureus</i> 99		K	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
11. <i>S. hominis</i> 524		C ⁴	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
12. <i>S. hominis</i> 527		C	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
13. <i>S. haemolyticus</i> 471		C	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
14. <i>S. haemolyticus</i> 487		C	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
15. <i>S. haemolyticus</i> 525		C	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
16. <i>S. haemolyticus</i> 530		C	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
17. <i>S. haemolyticus</i> 143		K	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++++	++++	CP
18. <i>S. aureus</i> 134		K	+	++	CP	+	+++	CP	-	-	CP
19. <i>S. epidermidis</i> 2003		C	++++	++++	CP	++++	++++	CP	++	++	CP
20. <i>S. warneri</i> 2000		C	++++	++++	CP	++++	++++	CP	-	-	CP

Примечание: 1. Музейный штамм; 2. К – клинический штамм, выделенные из биоматериала пациента; 3. CP – сплошной рост; 4. C – штамм, выделенный из смыва с объекта внешней среды. Оценка бактерицидной активности по пятибалльной шкале (по количеству «крестов»): «-» отсутствие литической активности; «++» низкая активность; «+++» образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерий; «++++» зона лизиса с единичными колониями вторичного роста; «+++++» прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста.
 Note: 1. Museum strain; 2. K – clinical strain isolated from the patient's biomaterial; 3. CP – continuous growth; 4. C – strain isolated from flushing from an environmental object. Evaluation of bactericidal activity on a five-point scale (according to the number of «crosses»): «-» lack of lytic activity; «++» low activity; «+++» formation of a lysis zone with a large number of colonies of secondary bacterial growth; «++++» lysis zone with single colonies of secondary growth; «+++++» a transparent lysis zone without secondary growth colonies.

Степень литической активности варьировалась от «+» (низкая активность) до «++++» (прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста) (см. табл. 2).

Активность порфиринов по отношению к музейным штаммам стафилококков оказалась максимальной (на «++++») уже после 10 минут облучения. Первоначально положительный результат был закреплён при экспозиции светом 15 минут, что послужило толчком для дальнейшего эксперимента с клиническими штаммами и выбором времени воздействия светом.

Для 77,8% немусейных штаммов ($n = 14$; 95% ДИ [20,1–97,5]) все три тестируемых фотосенсибилизатора обеспечили полный лизис культур после 10 минут облучения и далее (см. табл. 2). Отмечено, что 90,0% клинических штаммов от пациентов (9/10) и 75,0% (6/8) штаммов из внешней среды были эффективно лизированы тестируемыми порфиринами. Среди полностью антибиотикочувствительных штаммов ($n = 4$) только один (*S. aureus* 134) не был лизирован всеми тремя соединениями на «++++». Среди штаммов, проявляющих антибиотикорезистентность ($n = 14$), только 2 штамма не были лизированы полностью N-por порфирином (см. табл. 2).

Низкая бактерицидная активность («+») была отмечена для клинического штамма *S. aureus* 134, выделенного от пациента со свищевым ходом в области послеоперационного шва, при экспозиции светом 10 минут при двух соединений порфиринов. Надо отметить, что увеличение времени экспозиции до 15 минут ведет к нарастанию литического эффекта в отношении *S. aureus* 134 до «++» при порфирине S-por и до «+++» – O-por.

Неоптимистичный результат был определен для порфирина, содержащего остатки N-метилбензимидазола (N-por), в отношении *S. epidermidis* 2003, *S. warneri* 2000, *S. aureus* 134. Активность к штамму из внешней среды (*S. epidermidis* 2003) была определена на «++» (образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерий) в экспозиции 10 и 15 минут, а в отно-

шении двух других штаммов обнаружено отсутствие литической активности.

Таким образом, чаще отсутствие литического эффекта регистрировалось при воздействии моногетерилзамещенного порфирина, содержащего остатки N-метил-бензимидазола (N-por).

Ни в одном эксперименте не было отмечено полного отсутствия лизиса ни у одного штамма при использовании всех трех соединений порфиринов одновременно.

Растворы химических соединений были стерильны (контроль № 1, 2, 3). В исследовании по контролю стерильности был получен результат «роста нет».

Заключение

Обобщая результат исследования, необходимо отметить, что протестированные тетрапиррольные макрогетероциклы (порфирины) проявили высокую бактерицидную активность в отношении стафилококков. К музейным штаммам она была 100% при использовании всех трех соединений. Для 77,8% клинических штаммов ($n = 14$; 95% ДИ [20,1–97,5]) с разным профилем резистентности все три тестируемых фотосенсибилизатора обеспечили полный лизис культур после 10 минут облучения и длительнее. Среди изучаемых соединений меньшую литическую активность проявил моногетерилзамещенный порфирин, содержащий остатки N-метил-бензимидазола (N-por).

В эксперименте не зафиксировано факта полной нечувствительности какого-либо стафилококка одновременно ко всем трем соединениям порфиринов.

Таким образом, в эксперименте *in vitro* была изучена и оценена бактерицидная активность тетрапиррольных макрогетероциклов (порфиринов) в отношении музейных и клинических штаммов стафилококков, с разным уровнем резистентности к антибиотикам, и определены их перспективы применения как антимикробных препаратов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-75-01087, <https://rscf.ru/project/23-75-01087/>.

Литература

- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) -Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-antimicrobial-consumption.pdf>.
- Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2016-2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Карпов О. Э., Гусаров В. Г., Камышова Д. А. и др. Оценка эффективности применения стратегии сдерживания антибиотикорезистентности: результаты десятилетнего исследования в многопрофильном стационаре. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023 Т. 25, №3. С. 283–295.
- Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 года N 2045-р «Об утверждении «Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года».
- Meerovich G., Akhlyustina E., Romanishkin I., et al. Photodynamic inactivation of bacteria: Why it is not enough to excite a photosensitizer. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2023 Vol. 44. 103853.
- Rapacka-Zdończyk A., Woźniak A., Michalska K., et al. Factors Determining the Susceptibility of Bacteria to Antibacterial Photodynamic Inactivation. Front Med (Lausanne). 2021 Vol. 12, N8. 642609.
- Wozniak A., Grinholc M. Combined Antimicrobial Activity of Photodynamic Inactivation and Antimicrobials-State of the Art. Front Microbiol. 2018 Vol.8. N9. P. 930.
- Kharkwal G., Sharma S., Huang Y., et al. Photodynamic therapy for infections: clinical applications. Lasers Surg Med. 2011 Vol. 43, N7. P.755–767.
- Кувшинов А.В., Хаумович С.А. Основные механизмы фотодинамической терапии. Современная стоматология. 2012 Т. 54, №1. С. 18–21.
- Pérez C, Zúñiga T, Palavecino C. Photodynamic therapy for treatment of Staphylococcus aureus infections. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2021 Vol. 34. P.102285.
- Rkein A., Ozog D. Photodynamic therapy. Dermatol Clin. 2014 Vol. 32, N3. P. 415–425.
- Sulek A., Pucelik B., Kobielusz M., et al. Photodynamic inactivation of bacteria with porphyrin derivatives: effect of charge, lipophilicity, ROS generation, and cellular uptake on their biological activity in vitro. Int J Mol Sci. 2020 Vol.21. P.8716.

13. Раджабов А.А., Дербенев В.А., Исмаилов Г.И., и др. Антибактериальная фотодинамическая терапия гнойных ран мягких тканей. *Лазерная медицина*. 2017 Т. 21, №2. С. 46–49.
14. Dabrowski J. Reactive oxygen species in photodynamic therapy: mechanisms of their generation and potentiation. *Adv. Inorg. Chem.* 2017 Vol. 70. P. 343–394.
15. Kustov A., Morshnev Ph., Kukushkina N., et al. The effect of molecular structure of chlorin photosensitizers on photo-bleaching of 1,3-diphenylisobenzofuran—the possible evidence of iodine reactive species formation. *Comptes Rendus Chimie*. 2022 Vol.25. P.97.
16. Lebedeva NS, Gubarev YA, Koifman MO, et al. The Application of Porphyrins and Their Analogues for Inactivation of Viruses. *Molecules*. 2020 Vol. 25, N19. P. 4368.
17. Киселев А. Н., Лебедева М. А., Сырбу С. А. и др. Синтез и исследование водорастворимых несимметричных катионных порфиринов как потенциальных фотоинактиваторов патогенов. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2022 Т. 71, № 12. С. 2691–2700.
18. Рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2021–01. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. М.: 2021. <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>. Ссылка активна на 01.04.2024.
19. Асланов Б. И., Зуева Л. П., Пунченко О. Е. и др. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике. *Методические рекомендации*. Москва, 2022. 32 с.

References

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) -Annual Epidemiological Report 2022. Stockholm: ECDC; 2023.
2. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2016–2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Karpov OE, Gusarov VG, Kamyshova DA, et al. Evaluation of the effectiveness of antimicrobial stewardship program: results from a ten-year study in a multidisciplinary hospital *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*. 2023;25(3):283–295 (In Russ). DOI 10.36488/cmacc.2023.3.283–295.
4. Rasporazheniye Pravitel'stva Rossiyskoy Federatsii ot 25 sentyabrya 2017 goda N 2045-r «Ob utverzhdenii «Strategii preduprezhdeniya rasprostraneniya antimirnoy rezistentnosti v Rossiyskoy Federatsii na period do 2030 goda» (In Russ).
5. Meerovich G, Akhlyustina E, Romanishkin I, et al. Photodynamic inactivation of bacteria: Why it is not enough to excite a photosensitizer. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023;44:103853. doi: 10.1016/j.pdpdt.2023.103853.
6. Rapacka-Zdończyk A, Woźniak A, Michalska K, et al. Factors Determining the Susceptibility of Bacteria to Antibacterial Photodynamic Inactivation. *Front Med (Lausanne)*. 2021;12(8):642609. doi: 10.3389/fmed.2021.642609.
7. Woźniak A, Grinholc M. Combined Antimicrobial Activity of Photodynamic Inactivation and Antimicrobials-State of the Art. *Front Microbiol.* 2018; 9(8):930. doi: 10.3389/fmicb.2018.00930.
8. Kharkwal G, Sharma S, Huang Y, et al. Photodynamic therapy for infections: clinical applications. *Lasers Surg Med.* 2011;43(7):755–67. doi: 10.1002/lsm.21080.
9. Kuvinov AV, Naumovich SA. Osnovnyye mekhanizmy fotodinamicheskoy terapii. *Sovremennaya stomatologiya*. 2012;54(1):18–21. (In Russ).
10. Pérez C, Zúñiga T, Palavecino C. Photodynamic therapy for treatment of *Staphylococcus aureus* infections. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2021;34:102285. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102285.
11. Rkein AM, Ozog DM. Photodynamic therapy. *Dermatol Clin.* 2014 Jul;32(3):415–25. x. doi: 10.1016/j.det.2014.03.009. PMID: 24891062.
12. Sulek A, Pucelik B, Kobielusz M, et al. Photodynamic inactivation of bacteria with porphyrin derivatives: effect of charge, lipophilicity, ROS generation, and cellular uptake on their biological activity in vitro. *Int J Mol Sci.* 2020;21:8716. DOI: 10.3390/ijms21228716.
13. Radjabov AA, Derbenev VA, Ismailov GI, et al. Antibacterial photodynamic therapy of purulent wounds in soft tissues. *Laser Medicine*. 2017;21(2):46–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.37895/2071-8004-2017-21-2-46-49>.
14. Dabrowski J. Reactive oxygen species in photodynamic therapy: mechanisms of their generation and potentiation. *Adv. Inorg. Chem.* 2017; 70:343–394. doi: 10.1016/bs.adioch.2017.03.002
15. Kustov A., Morshnev Ph., Kukushkina N., et al. The effect of molecular structure of chlorin photosensitizers on photo-bleaching of 1,3-diphenylisobenzofuran—the possible evidence of iodine reactive species formation. *Comptes Rendus Chimie*. 2022;25:97–102; DOI: 10.5802/crchim.158.
16. Lebedeva NS, Gubarev YA, Koifman MO, et al. The Application of Porphyrins and Their Analogues for Inactivation of Viruses. *Molecules*. 2020;25(19):4368. DOI: 10.3390/molecules25194368.
17. Kiselev AN, Lebedev MA, Syrba SA, et al. Sintez i issledovaniye vodorastvorimykh nesimmetrichnykh kationnykh porfirinov kak potentsial'nykh fotoinaktivatorov patogenov. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya*. 2022;71(12):2691–2700. (In Russ).
18. Rekomendatsii. Opredeleniye chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimirnoy preparatam. Versiya 2021-01. Mezhhregional'naya assotsiatsiya po klinicheskoy mikrobiologii i antimirnoy himioterapii. M.: 2021. Accessed April 1, 2024. (In Russ.). <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf>
19. Aslanov BI, Zuyeva LP, Punchenko OYe, et al. Ratsional'noye primeneniye bakteriofagov v lechebnoy i protivoepidemicheskoy praktike. *Metodicheskiye rekomendatsii*. Moskva, 2022.32 p. (In Russ).

Об авторах

- **Дарья Валерьевна Квашнина** – к. м. н., доцент кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород. +7 (906) 366-81-49, daria_tsarova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9317-4816>.
- **Ирина Юрьевна Широкова** – к. м. н., врач-бактериолог, заведующая бактериологической лабораторией Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород. +7 (929) 042-65-15, shirokova_i@pimunn.net.
- **Наталья Александровна Белянина** – биолог бактериологической лаборатории Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород. +7 (920) 024-31-71, belyanina_n@pimunn.net.
- **Ольга Владимировна Иванова** – лаборант научно-исследовательского отдела ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород. +7 (953) 550-05-29, xelga.vladimirovna@mail.ru.
- **Наталья Васильевна Стифеева** – лаборант научно-исследовательского отдела ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород. +7 (960) 194-28-20, stifeeva.n@yandex.ru.
- **Ольга Васильевна Ковалишена** – д. м. н., заведующий кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г. Нижний Новгород. +7 (903) 608-39-08, kovalishena_o@pimunn.net. <https://orcid.org/0000-0002-9595-547X>.
- **Сырбу Сергей Александрович** – д. х. н., заведующий лабораторией «Новые материалы на основе макроциклических соединений» ИХР РАН, г. Иваново. ssa@isc-ras.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1482-2809>.
- **Лебедева Наталья Шамильевна** – д. х. н., заведующая лабораторией «Физическая химия супрамолекулярных систем на основе макроциклических соединений и полимеров» ИХР РАН, г. Иваново. <https://orcid.org/0000-0001-7260-3239>.

Поступила: 22.01.2024. Принята к печати: 11.03.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Darya V. Kvashnina** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based, Medicine Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. +7 (906) 366-81-49, daria_tsarova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9317-4816>.
- **Irina Yu. Shirokova** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Bacteriological laboratory, bacteriologist, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. +7 (929) 042-65-15, shirokova_i@pimunn.net.
- **Natalya A. Belyanina** – biologist of the bacteriological laboratory of the University Clinic, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. +7 (920) 024-31-71, belyanina_n@pimunn.net.
- **Olga V. Ivanova** – laboratory assistant of the research department Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. +7 (953) 550-05-29, xelga.vladimirovna@mail.ru.
- **Natalia V. Stifeeva** – laboratory assistant of the research department Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. +7 (960) 194-28-20, stifeeva.n@yandex.ru.
- **Olga V. Kovalishena** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia. +7 (903) 608-39-08, kovalishena_o@pimunn.net. ORCID 0000-0002-9595-547X.
- **Sergey A. Syrba** – Dr. Sci. (Chemical), Head of the laboratory «New Materials based on macrocyclic compounds» of the ISC RAS, Ivanovo, Russia. ssa@isc-ras.ru. <https://orcid.org/0000-0003-1482-2809>.
- **Natalia Sh. Lebedeva** – Dr. Sci. (Chemical), Head of the Laboratory «Physical Chemistry of supramolecular systems based on macrocyclic compounds and polymers» ISC RAS, Ivanovo, Russia. +7 (4932) 33-62-72, ns@isc-ras.ru. <https://orcid.org/0000-0001-7260-3239>.

Received: 22.01.2024. Accepted: 11.03.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-27-37>

Антибиотикочувствительность выделенных на территории России штаммов *Bordetella pertussis* к эритромицину и азитромицину

А. С. Пименова¹, Н. Т. Гадуа¹, И. Ю. Андриевская¹, О. Ю. Борисова^{*1, 2},
М. С. Петрова¹, А. Б. Борисова¹, С. С. Афанасьев¹, И. В. Подопригра²,
М. С. Афанасьев³, Т. И. Москвина⁴, Г. В. Воробьева⁵, И. М. Дегтярева⁶,
О. В. Тимиркина⁷, С. А. Лукьянцева⁸, Т. Н. Тригорлова⁹

¹ ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва

² ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва

³ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

⁴ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Челябинской области», г. Челябинск

⁵ ГАУЗ СО «ДГБ г. Каменск-Уральский», г. Каменск-Уральский

⁶ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Воронежской области», г. Воронеж

⁷ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ульяновской области», г. Ульяновск

⁸ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», г. Пермь

⁹ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае», г. Хабаровск

Резюме

Актуальность. Антибактериальные препараты широко применяются для лечения и профилактики инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Однако масштабное, длительное, а также необоснованное применение антимикробных препаратов для лечения этих инфекций привело к возникновению резистентности у большинства патогенных микроорганизмов. **Цель.** Изучить антибиотикочувствительность циркулирующих на территории России штаммов возбудителя коклюша к эритромицину и азитромицину. **Материалы и методы.** В исследование включено 165 клинических изолятов *B. pertussis*, выделенных с 2014 г. по 2020 г. Антибиотикочувствительность к эритромицину и азитромицину определяли двумя методами: диско-диффузионным и с помощью МИК теста. Мутацию A2047G в гене 23S rRNA у штаммов *B. pertussis* выявляли в ПЦР с последующим секвенированием продуктов амплификации. **Результаты и обсуждение.** При использовании диско-диффузионного метода было выявлено, что диаметр зоны задержки роста к эритромицину у исследуемых изолятов варьировал в пределах 25–62 мм (медиана 44 мм), а диаметр зоны задержки роста к азитромицину колебался в пределах 22–80 мм (медиана 50 мм). При этом наличие зоны задержки роста диаметром ≥ 42 мм после 7 дней инкубации свидетельствовало о чувствительности штамма к этим антибиотикам. Учитывая этот критерий, было определено, что среди изученных штаммов 57 (34,5%) оказались резистентными к эритромицину и 23 (13,9%) – к азитромицину. Далее проведено исследование по установлению МПК эритромицина и азитромицина для 57 и 23 штаммов соответственно. В группу сравнения вошло 79 изолятов, относящихся по результатам предыдущего исследования к категории чувствительных. Значение МПК, равное 0,12 мкг/мл, рассматривалось в качестве cut-off для антибиотикочувствительности штаммов. Установлено, что МПК эритромицина и МПК азитромицина для изолятов *B. pertussis* находились в пределах 0,01–0,001 мкг/мл (медиана 0,001 мкг/мл) и 0,01–0,0001 мкг/мл (медиана 0,0001 мкг/мл) соответственно, и, следовательно, все изученные штаммы оказались чувствительными к этим антибиотикам. Проведенные молекулярно-генетические исследования показали, что у изолятов *B. pertussis*, которые имели зону задержки роста диаметром < 42 мм, также отсутствовала и мутация A2047G в гене 23S rRNA. **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что необходимо определить критерии оценки антибиотикочувствительности штаммов *B. pertussis* к эритромицину и азитромицину с помощью диско-диффузионного метода и использовать его только в качестве скринингового метода при мониторинге возбудителей коклюша с обязательной последующей оценкой МПК антибиотиков. По итогам проведенного исследования штаммы *B. pertussis*, выделенные в России в 2014–2020 гг., сохраняют свою чувствительность *in vitro* к эритромицину и азитромицину и проявляют гомозиготный фенотип.

Ключевые слова: коклюш, *Bordetella pertussis*, антибиотикочувствительность, эритромицин, азитромицин, диско-диффузионный метод, градиентный метод, минимальная подавляющая концентрация, гомозиготный фенотип

Конфликт интересов не заявлен.

* Для переписки: Борисова Ольга Юрьевна, д. м. н., профессор, руководитель лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций, ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10. +7 (499) 747-64-84, +7 (916) 147-19-60, факс +7 (495) 452-18-30, olgaborisova@mail.ru. ©Пименова А. С. и др.

Для цитирования: Пименова А. С., Гадуа Н. Т., Андриевская И. Ю. и др. Антибиотикочувствительность выделенных на территории России штаммов *Bordetella pertussis* к эритромицину и азитромицину. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):27-37. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-27-37>

Antimicrobial Susceptibility Testing to Erythromycin and Azithromycin of Clinical Isolates of *Bordetella pertussis* Circulating in Russia

AS Pimenova¹, NT Gadua¹, IYu Andrievskaya¹, OYu Borisova^{**1}, MS Petrova¹, AB Borisova¹, SS Afanas'ev¹, IV Podoprigora², MS Afanas'ev³, TI Moskvina⁴, GV Vorob'eva⁵, IM Degtyareva⁶, OV Timirkina⁷, SA Luk'yanceva⁸, TN Trigorlova⁹

¹G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russia

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Russia

³Sechenov University, Russia

⁴Center of Hygiene and Epidemiology in Chelyabinsk region, Russia

⁵Children's city hospital Kamensk-Uralsky, Russia

⁶Center of Hygiene and Epidemiology in Voronezh region, Russia

⁷Center of Hygiene and Epidemiology in Ulyanovsk region, Russia

⁸Center of Hygiene and Epidemiology in Perm region, Russia

⁹Center of Hygiene and Epidemiology in Khabarovsk region, Russia

Abstract

Relevance. Antibacterial drugs are widely used to treat and prevent infections of the upper and lower respiratory tract. The large-scale and unjustified use of antimicrobials to treat these infections has led to the emergence of resistance in most pathogens.

The aim. To study antimicrobial susceptibility testing to erythromycin and azithromycin of strains of *B. pertussis* isolated in Russia.

Materials & Methods. The research included 165 strains of *B. pertussis* isolated in January 2014 to June 2020. Antimicrobial susceptibility to erythromycin and azithromycin was determined by disk diffusion method and MIC test (HiMedia Laboratories Pvt. Limited, India). The A2047G mutation in the 23S rRNA gene was detected by PCR and subsequent sequencing. **Results.** Disk diffusion zone diameters for erythromycin in the studied strains ranged from 25 to 62 mm (median 44 mm) and disk diffusion zone diameters for azithromycin ranged from 22 to 80 mm (median 50 mm). Isolates with growth inhibition of more than 42 mm in diameter after 7 days of incubation were considered as susceptible. Among the studied strains, 57 (34.5%) were resistant to erythromycin and 23 (13.9%) to azithromycin. Then, MIC of erythromycin and MIC of azithromycin, respectively, were determined for these 57 and 23 strains using the MIC test. The comparison group included 79 isolates that were classified as sensitive to erythromycin (n = 31) and azithromycin (n=48) according to the results of the previous study. A MIC value of 0.12 µg/ml was considered as the cut-off for susceptible strains. All isolates were fully susceptible to erythromycin (MIC ≤ 0.01 µg/ml, median MIC 0.001 µg/ml) and azithromycin (MIC ≤ 0.01 µg/ml, median MIC 0.0001 µg/ml). An A-to-G mutation was not found at position 2047 in the 23S rRNA gene in 80 isolates that had a diameter of growth inhibition zone less than 42 mm. **Conclusion.** This study demonstrates no significant decrease in the susceptibility to erythromycin and azithromycin among *B. pertussis* strains isolated in Russia in 2014–2020. The studied *B. pertussis* strains exhibit a homozygous phenotype for macrolide resistance.

Keywords: whooping cough, *Bordetella pertussis*, antimicrobial susceptibility, erythromycin, azithromycin, disk diffusion method, gradient method, minimum inhibitory concentration, homozygous phenotype

No conflict of interest to declare.

For citation: Pimenova AS, Gadua NT, Andrievskaya IYu, et al. Antimicrobial susceptibility testing to erythromycin and azithromycin of clinical isolates of *Bordetella pertussis* circulating in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3):27-37 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-27-37>

Введение

Антибактериальные препараты широко применяются для лечения и профилактики инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Однако масштабное, длительное, а также необоснованное применение антимикробных препаратов для лечения этих инфекций привело к возникновению резистентности у большинства патогенных микроорганизмов. В связи с этим борьба с антибиотикорезистентностью стала с 2015 г. одной из основных глобальных стратегий Всемирной организации здравоохранения, так как устойчивость

к противомикробным препаратам ставит под угрозу эффективную профилактику и лечение растущего числа инфекций и представляет серьезную угрозу для мирового здравоохранения. Кроме того, распространение устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам снижает эффективность лечения инфекционных болезней, удлиняет сроки выздоровления, приводит к инвалидности и смертельным исходам, а также способствует удорожанию медицинских услуг. В Российской Федерации разработана и принята «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности

* For correspondence: Borisova OI'ga Yu., Dr. Sci. (Med.), professor, head of laboratory of diagnostic of diphtheria and pertussis infections, G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 10, Admiral Makarov str., Moscow, 125212, Russia. +7 (499) 747-64-84, +7 (916) 147-19-60, fax: +7 (495) 452-18-30, olgborisova@mail.ru. ©Pimenova AS, et al.

на период до 2030 г.», одним из направлений которой является мониторинг антибиотикочувствительности циркулирующих штаммов возбудителей инфекционных заболеваний и установление молекулярных механизмов резистентности.

Формирование устойчивости к антибактериальным препаратам происходит в результате естественного отбора посредством приобретения новой генетической информации или изменения уровня экспрессии собственных генов. Учитывая, что микроорганизмы способны переносить генетическую информацию путем горизонтального переноса генов, распространение резистентных штаммов становится одной из основных проблем современной медицинской микробиологии. Кроме того, нормальная микрофлора становится резервуаром генов, в том числе генов резистентности, которые могут передаваться патогенным микроорганизмам.

Существуют два известных механизма устойчивости к эритромицину: приобретение генов резистентности метилазы (*erm*), приводящих к высокому уровню устойчивости [1], и мутация в положении A2047G последовательности 23S rRNA, приводящая к структурным изменениям, препятствующим связыванию эритромицина (критический сайт связывания эритромицина) [2]. Более того, эти устойчивые к эритромицину изоляты также устойчивы и к другим макролидам [1,3]. Смещение в сторону A2058G-эквивалентной мутации объясняется более высокими показателями минимальной подавляющей концентрации (МПК), большей стабильностью мутации и лучшей способностью к деформации (более высокая скорость роста), по сравнению с другими 23S мутациями, которые придают устойчивость к макролидам [2].

В Российской Федерации, согласно клиническим рекомендациям (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным коклюшем, макролиды являются антибиотиками первого выбора для лечения. Исследования чувствительности штаммов *B. pertussis* к антибиотикам в Советском Союзе впервые осуществлены в 1983 г. [4], когда приоритетными препаратами были тетрациклин в суточной дозе 25 мг/кг, доксициклин – 4 мг/кг и ампициллин – 100 мг/кг. Однако было отмечено, что в 30% случаев антибактериальные препараты не оказывали должного эффекта, а их применение производило токсический эффект на организм, особенно детей грудного возраста. В связи с этим с 1980-х гг. стало проводиться изучение чувствительности возбудителя коклюша к антибактериальным препаратам. Было установлено [4], что среди штаммов *B. pertussis*, выделенных в 1985–1989 гг., 12% штаммов оказались устойчивыми к тетрациклину в концентрации 2 мкг/мл, а 8% штаммов – к тетрациклину в концентрации 5 мкг/мл. В отношении стрептомицина 35% исследуемых штаммов оказались устойчивыми к концентрации 2 мкг/мл и 10% штаммов – к концентрации 5 мкг/мл.

На основании этого авторы сделали вывод, что за несколько десятилетий активного использования антибиотиков (тетрациклина и стрептомицина) возбудитель коклюша претерпел ряд изменений, способствующих появлению устойчивости штаммов к этим препаратам. В результате, руководствуясь «Инструкцией Минздрава СССР по применению препаратов тетрациклинового ряда от 27.10.1978 г.», было предложено несколько новых антибиотиков, прошедших клинические испытания, среди которых числился эритромицин. Исследования показали 100% антибиотикочувствительность штаммов *B. pertussis* к нему, и его признали самым эффективным препаратом для лечения коклюша, в том числе и у детей до 1 года. В течение последующих лет эритромицин считался приоритетным антибактериальным препаратом и широко использовался в медицинской практике, а начиная с 2000-х гг., в лечебных целях стали активно применять и азитромицин.

Поэтому, учитывая общемировую тенденцию распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей, а также расширение туристических связей со странами, на территории которых циркулируют штаммы *B. pertussis* с высокой резистентностью к макролидам, представляется необходимым провести мониторинг антибиотикочувствительности изолятов *B. pertussis* в Российской Федерации.

Цель исследования – изучить антибиотикочувствительность циркулирующих на территории России штаммов возбудителя коклюша к эритромицину и азитромицину.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 165 штаммов *B. pertussis*, выделенных в микробиологических лабораториях лечебно-профилактических организаций и Федеральных бюджетных учреждений здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии» в субъектах Российской Федерации, которые были присланы в функционирующий на базе ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора Референс-центр по мониторингу за возбудителями кори, краснухи, эпидемического паротита, коклюша и дифтерии с января 2014 г. по июнь 2020 г. Клинические изоляты *B. pertussis* высеяны от пациентов с диагнозом «Коклюш», обследование которых проводилось с диагностической целью бактериологическим методом.

Культивирование штаммов *B. pertussis* осуществляли согласно методическим рекомендациям МР 3.1.2.0072-13 «Диагностика коклюша и паракоклюша». Исследуемый материал засеивали на чашки Петри с плотной питательной средой «Бордетеллагар» (Россия). Посевы инкубировали при температуре 37 °C в течение 72 ч. Идентификацию микроорганизмов проводили по культурально-морфологическим, тинкториальным и биохимическим свойствам.

Антибиотикочувствительность клинических изолятов *B. pertussis* определяли двумя методами: диско-диффузионным и градиентным с помощью МИК-теста. В эксперименте использовали коммерческие стандартизованные бумажные диски с азитромицином (15 мкг/диск) и с эритромицином (15 мкг/диск) «HiMedia Laboratories Pvt. Limited» (Индия). Для определения МПК применяли коммерческие стандартизованные полоски HiComb™ MIC test с градиентом концентраций антибиотика той же фирмы: азитромицин – полоска «А» с высокими концентрациями препарата (диапазон в мкг: 128–0.01; уровни в мкг: 128, 64, 32, 16, 8, 4, 0.1, 0.01) и полоска «В» с низкими концентрациями препарата (диапазон в мкг: 2 – 0.0001; уровни в мкг: 2, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.0001), эритромицин – полоска «А» с высокими концентрациями препарата (диапазон в мкг: 240 – 0.01; уровни в мкг: 240, 120, 60, 30, 10, 5, 0.1, 0.01) и полоска «В» с низкими концентрациями препарата (диапазон в мкг: 4 – 0.001; уровни в мкг: 4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.1, 0.01, 0.001). В пробирку с 0,9% физиологическим раствором вносили исследуемую культуру *B. pertussis* и готовили инокулюм, соответствующий по плотности 0,5 по стандарту МакФарланда. Полученную суспензию наносили зондом из полистирола с вязкозным тампоном «COPAN» (Италия) на поверхность плотной питательной среды «Бордетелагар» (Россия) с добавлением 10% крови крупного рогатого скота, тщательно втирая штриховыми движениями. Аппликацию дисков проводили с помощью стерильного пинцета. Чашки Петри термостатировали при температуре 37 °С в течение 7 суток [12]. Диаметр зон задержки роста измеряли через 3, 5 и 7 дней инкубации штангенциркулем с точностью до 1 мм. При постановке МИК теста приготовление чашек Петри с плотной питательной средой и инокуляцию бактериальной суспензии осуществляли описанным выше способом. После полного впитывания инокулюма в агар на его поверхность помещали два вида полосок: тип «А» и тип «В». Затем термостатировали при температуре 37 °С в течение 72 ч. Результаты, полученные в ходе постановки МИК теста, анализировали с расчетом показателя МПК₅₀. В исследованиях по оценке антибиотикочувствительности в качестве контрольных использовали следующие типовые штаммы: *Bordetella pertussis* ATCC 9797, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 и *Haemophilus influenzae* ATCC 49247.

Выделение хромосомной ДНК из бактериальных клеток проводили кипячением, используя 72-часовую культуру *B. pertussis*. В 150 мкл деионизированной воды суспензировали полную микробиологическую петлю культуры. Полученную суспензию инкубировали 20 мин при 95 °С, после чего осаждали центрифугированием при 9600 g в течение 5 мин. Выделенную ДНК хранили в замороженном виде при минус 20 °С.

Амплификацию фрагментов гена 23S rRNA проводили согласно опубликованному протоколу [2] с использованием праймеров 1907U (5'-TTCTTGTGCGGTAAGTTCC-3') и 2408L (5'-GCGGTATCAGCCTGTTATCC-3'). Детекцию продуктов амплификации осуществляли методом горизонтального электрофореза в агарозном геле в 50x TAE-буфере в камере «SUB-CELL® GT» (США) с применением источника питания «Power Supply Model 2002/2.0» (США). Продукты ПЦР смешивали с 6x «DNA Loading Dye» (США) и 10000x «SYBR Green I» (Германия), после чего образцы помещали в лунки 1,5% агарозного геля. Электрофорез проводили при напряжении 160 V в течение 60 мин. Продукты амплификации визуализировали с помощью геледокументирующей системы «Quantum-ST4-1100/26M» (Франция). Секвенирование продуктов ПЦР размером 521 п.н., фланкированных праймерами 1907U и 2408L, проводили на базе компании «Евроген» (Россия).

Постановку ПЦР с последующим анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ) осуществляли, следуя опубликованному протоколу [2], в соответствии с которым продукты амплификации длиной 521 п.н., полученные в ПЦР при использовании праймеров 1907U и 2408L, расщепляли при помощи эндонуклеазы рестрикции BbsI фирмы «Thermo Fisher Scientific» (США), после чего с целью детекции результатов проводили электрофорез в 2% агарозном геле при условиях, указанных ранее.

Мультиплексную аллель-специфическую ПЦР (МАС-ПЦР) выполняли согласно опубликованному протоколу [5] с использованием праймеров FP (5'-GTGATGGGTGCAAGCTCT-3'), RP (5'-TCTGGCGACTCGGTTCTGC-3'), MP (5'-ATCTACCCGCGGCTAGACAG-3'), WP (5'-ATCTACCCGCGGCTAGACAGA-3'). Детекцию продуктов амплификации осуществляли методом, описанным выше.

Результаты и обсуждение

Макролиды во всем мире используются для лечения и профилактики коклюша более 50 лет. Препаратами выбора являются эритромицин и азитромицин [6]. Первый случай выявления резистентного к эритромицину штамма *B. pertussis* зарегистрирован в Юме (штат Аризона) в 1994 г. [7]. В последующем резистентные штаммы возбудителя коклюша выделены в других регионах США, Франции, Таиланде, Иране и Вьетнаме [2,5,8, 9–12]. По данным исследователей из Китая [13–17], клинические изоляты *B. pertussis*, циркулировавшие в 1970-х и в 2000–2008 гг., были чувствительны к макролидам, в то время как 91,9% штаммов, выделенных в 2013–2014 гг., оказались устойчивыми к этим антибиотикам (МПК > 256 мкг/мл). Такой высокий уровень резистентности клинических изолятов в Китае объясняется широким использованием азитромицина для лечения инфекций верхних и нижних дыхательных путей, которое привело к «эндемичному» распространению мутации в последовательности 23S rRNA

[17]. При этом во многих странах мира штаммы *B. pertussis* по-прежнему чувствительны к эритромицину, например, в Великобритании, Австралии, Японии, Румынии, Канаде, Чехии, на Тайване, а также в некоторых регионах США [18–26].

Нами проведен скрининг антибиотикочувствительности клинических изолятов *B. pertussis*, циркулирующих на территории России в 2014–2020 гг. Чувствительность к эритромицину и азитромицину изучена у 165 штаммов, выделенных от больных коклюшем в различных регионах Российской Федерации: Москве, Челябинской, Новосибирской, Свердловской, Воронежской, Ульяновской областях, Пермском и Хабаровском краях, Ханты-Мансийском округе – Югре. Возрастная структура лиц, от которых были высеяны штаммы *B. pertussis*, представлена следующим образом: дети в возрасте до 1 года – 15 чел. (9,1%), дети в возрасте от 1 до 3 лет – 34 чел. (20,6%), дети 4–6 лет – 18 чел. (10,9%), дети 7–17 лет – 89 чел. (53,9%), взрослые – 9 чел. (5,5%).

В ходе эксперимента по определению чувствительности штаммов *B. pertussis* к антибактериальным препаратам группы макролидов диско-диффузионным методом было установлено, что диаметр зоны задержки роста к эритромицину у исследуемых изолятов варьировал в пределах 25–62 мм (нижний квартиль 38 мм, медиана 44 мм, верхний квартиль 48 мм). При этом диаметр зоны задержки роста к азитромицину у изучаемых штаммов колебался в пределах 22–80 мм (нижний квартиль 44 мм, медиана 50 мм, верхний квартиль 56 мм) (табл. 1).

До настоящего времени критерии оценки антибиотикочувствительности непосредственно штаммов

B. pertussis к макролидам не разработаны ни Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), ни European Committee on Antimicrobial Susceptibility Test (EUCAST) [27,28]. Поэтому на этапе интерпретации результатов мы ориентировались на работы зарубежных авторов, которые проводят скрининговые исследования антибиотикочувствительности циркулирующих штаммов *B. pertussis* [2,7–9,12,29,30]. Согласно опубликованным протоколам [2,7,8,29], наличие зоны задержки роста диаметром ≥ 42 мм после 7 дней инкубации свидетельствует о чувствительности изучаемого штамма к эритромицину и азитромицину. На основании вышеуказанного критерия было установлено, что среди исследованных клинических изолятов 57 (34,5%) штаммов *B. pertussis* оказались резистентными к эритромицину и 23 (13,9%) штамма – к азитромицину. Также определено, что все штаммы *B. pertussis*, вошедшие в эксперимент, проявляли гомозиготный фенотип.

Нами проанализирована антибиотикочувствительность изолятов *B. pertussis* к эритромицину и азитромицину в течение исследуемого периода (табл. 1). Установлено, что диаметр зоны задержки роста у штаммов *B. pertussis* с 2014 г. по 2020 г. колебался в одних и тех же пределах с незначительными отклонениями.

Далее нами проведено исследование по установлению МПК эритромицина и азитромицина для клинических изолятов *B. pertussis* с помощью МИК-теста. В эксперимент включены штаммы, у которых при определении чувствительности к выше указанным антибактериальным препаратам диско-диффузионным методом была зафиксирована зона задержки роста диаметром < 42 мм. В группу

Таблица 1. Результаты определения чувствительности штаммов *B. pertussis*, выделенных на территории России, к эритромицину и азитромицину диско-диффузионным методом
Table 1. The results of determination the sensitivity of *B. pertussis* strains isolated in Russia to erythromycin and azithromycin by disk diffusion method

Год Year	Число штаммов Number of strains	Диаметр зоны задержки роста к эритромицину у штаммов <i>B. pertussis</i> , мм Disk diffusion zone diameters for erythromycin in the studied <i>B. pertussis</i> strains, mm				Диаметр зоны задержки роста к азитромицину у штаммов <i>B. pertussis</i> , мм Disk diffusion zone diameters for azithromycin in the studied <i>B. pertussis</i> strains, mm			
		Интервал значений Range of values	Q ₁	Me	Q ₃	Интервал значений Range of values	Q ₁	Me	Q ₃
2014	9	43–54	48	49	52	44–60	50	51	55
2015	8	38–48	39	42,5	44	42 – 60	43,5	44,5	51,2
2016	26	25 - 54	34	40,5	46	22 – 62	42	45,5	51
2017	28	26–50	35	39	44	34–60	40,5	43,5	48,2
2018	41	29–58	39	45	47	33–71	44	50	55
2019	14	41–62	42	45	51	42–80	48	53	60
2020	39	29–58	42	45	50	40–70	49,5	56	61,5
2014 – 2020	165	25–62	38	44	48	22–80	44	50	56

сравнения вошли изоляты *B. pertussis*, относящиеся по результатам предыдущего исследования к категории чувствительных. Значение МПК равное 0,12 мкг/мл, рассматривалось в качестве порогового значения (cut-off) для антибиотикочувствительности штаммов [2,7,8,12,29,30] (рис. 1).

МПК эритромицина и МПК азитромицина для изученных клинических изолятов *B. pertussis* находились в пределах 0,01–0,001 мкг/мл и 0,01–0,0001 мкг/мл соответственно, и, согласно опубликованным протоколам [2,7,8,12,29,30], все исследованные штаммы оказались чувствительными к этим антибиотикам (табл. 2).

Для 32 (56,1%) штаммов *B. pertussis*, которые имели зону задержки роста диаметром < 42 мм, МПК эритромицина составила 0,01 мкг/мл, а для 25 (43,9%) штаммов – 0,001 мкг/мл. Для вошедших в группу сравнения 31 штаммов *B. pertussis*, которые имели зону задержки роста диаметром ≥ 42 мм, были получены противоположные результаты. Для большинства (23, 71,3%) таких штаммов МПК эритромицина была 0,001 мкг/мл и для 8 (28,1%) штаммов – 0,01 мкг/мл. В отношении азитромицина для изолятов *B. pertussis*, которые имели зону задержки роста диаметром < 42 мм, значения МПК распределились следующим образом: для 1 (4,3%) штамма МПК составила 0,01 мкг/мл, для 9 (39,1%) – 0,005 мкг/мл и для 13 (56,5%) – 0,0001 мкг/мл. Также в качестве сравнения были изучены МПК азитромицина для 48 штаммов *B. pertussis*, которые имели зону задержки роста диаметром ≥ 42 мм, и получены противоположные результаты. Так, для большинства (34,

71,3%) таких штаммов МПК азитромицина составила 0,0001 мкг/мл, для 10 (23,8%) штаммов – 0,005 мкг/мл и для 4 (4,9%) – 0,01 мкг/мл. При расчете МПК₅₀ эритромицина и МПК₅₀ азитромицина для изученных штаммов *B. pertussis* были установлены значения равные 0,006 мкг/мл и 0,0059 мкг/мл соответственно.

Также проведен анализ динамики значений МПК макролидов в течение исследуемого периода для клинических изолятов *B. pertussis*. Выявлено, что значения МПК эритромицина сохранялись практически на одинаковом уровне (табл. 3). При этом отмечается незначительная тенденция роста МПК азитромицина с 0,001 мкг/мл в 2014 г. до 0,004 мкг/мл в 2020 г. (см. табл. 3).

Аналогичные исследования, проведенные в других странах (США, Великобритании, Австралии, Китае) [8,16,19,24,29], продемонстрировали более выраженную динамику снижения чувствительности циркулирующих штаммов *B. pertussis* к эритромицину и азитромицину (табл. 4).

Высокий уровень резистентности к эритромицину у клинических изолятов *B. pertussis* объясняется наличием мутации в позиции A2047G последовательности 23S *rRNA* [2,10,15–17]. При этом у резистентного штамма *B. pertussis*, выделенного в Иране [9], не были обнаружены мутации в гене 23S *rRNA*, что, по мнению авторов, свидетельствует о возможном наличии других молекулярных механизмов резистентности.

С целью выявления мутации A2047G в гене 23S *rRNA* у изолятов *B. pertussis*, которые имели зону задержки роста диаметром < 42 мм, нами

Рисунок 1. Определение значений МПК эритромицина (А) и азитромицина (Б), задерживающей видимый рост бактериальных культур *B. pertussis*, градиентным методом с помощью МИК теста

Figure 1. Determination of MIC values of erythromycin (A) and MIC values of azithromycin (B) for the studied *B. pertussis* strains using the MIC test

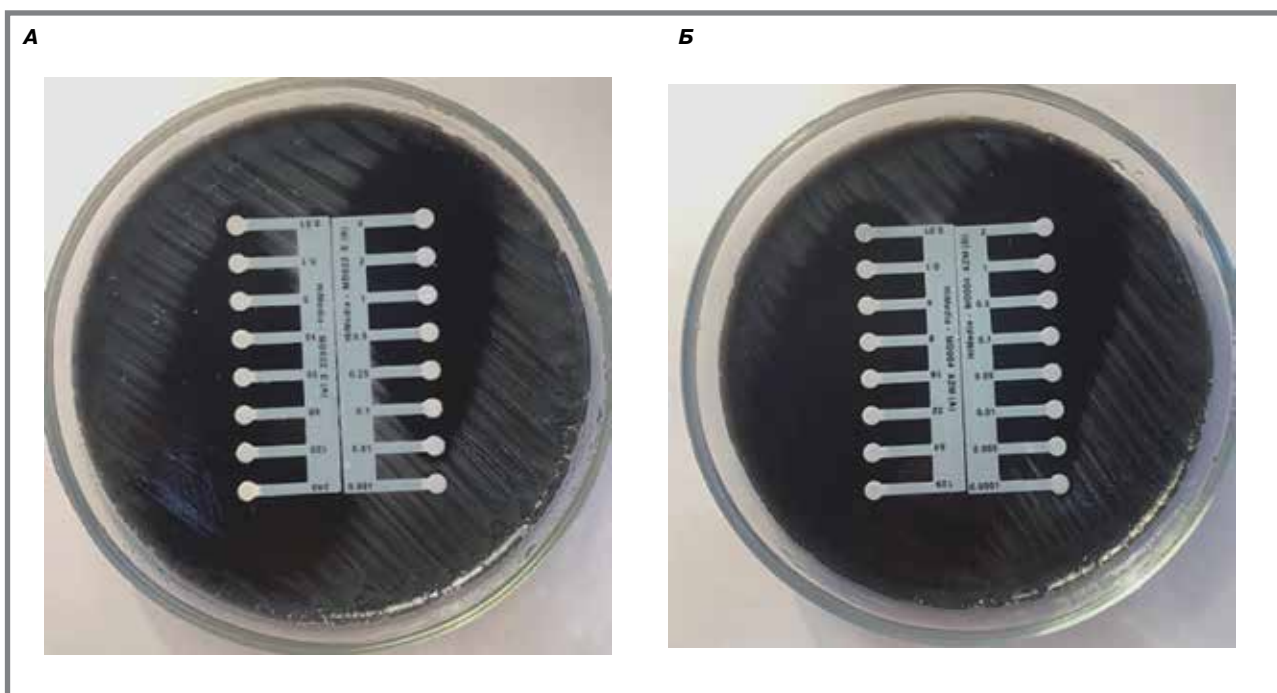


Таблица 2. Результаты определения значений МПК эритромицина и МПК азитромицина для штаммов *B. pertussis* градиентным методом с помощью МИК теста

Table 2. The results of determination of MIC values of erythromycin and MIC values of azithromycin for *B. pertussis* strains isolated in Russia using the MIC test

Категория резистентных к эритромицину штаммов <i>B. pertussis</i> * Erythromycin-resistant strains of <i>B. pertussis</i> *			Категория чувствительных к эритромицину штаммов <i>B. pertussis</i> * Erythromycin-sensitive strains of <i>B. pertussis</i> *		
Всего изучено штаммов Total strains studied	Установленные значения МПК эритромицина для изученных штаммов MIC values of erythromycin for the studied strains		Всего изучено штаммов Total strains studied	Установленные значения МПК эритромицина для изученных штаммов MIC values of erythromycin for the studied strains	
	0,01 мкг/мл mcg/ml	0,001 мкг/мл mcg/ml		0,01 мкг/мл mcg/ml	0,001 мкг/мл mcg/ml
57	32	25	31	8	23

Категория резистентных к азитромицину штаммов <i>B. pertussis</i> * Azithromycin-resistant strains of <i>B. pertussis</i> *				Категория чувствительных к азитромицину штаммов <i>B. pertussis</i> * Azithromycin-sensitive strains of <i>B. pertussis</i> *			
Всего изучено штаммов Total strains studied	Установленные значения МПК азитромицина для изученных штаммов MIC values of azithromycin for the studied strains			Всего изучено штаммов Total strains studied	Установленные значения МПК азитромицина для изученных штаммов MIC values of azithromycin for the studied strains		
	0,01 мкг/мл mcg/ml	0,005 мкг/мл mcg/ml	0,0001 мкг/мл mcg/ml		0,01 мкг/мл mcg/ml	0,005 мкг/мл mcg/ml	0,0001 мкг/мл mcg/ml
23	1	9	13	48	4	10	34

Примечание: *результаты получены в ходе исследования по определению чувствительности штаммов *B. pertussis* к антибактериальным препаратам группы макролидов диско-диффузионным методом
Note: *the results were obtained in the course of a study to determine the sensitivity of *B. pertussis* strains to antibacterial drugs of the macrolide group by the disk diffusion method

Таблица 3. Значения МПК эритромицина и МПК азитромицина для штаммов *B. pertussis*, выделенных на территории России

Table 3. MIC values of erythromycin and MIC values of azithromycin for *B. pertussis* strains isolated in Russia

Год Year	МПК эритромицина для штаммов <i>B. pertussis</i> , мкг/мл MIC value of erythromycin for <i>B. pertussis</i> strains, mcg/ml		МПК азитромицина для штаммов <i>B. pertussis</i> , мкг/мл MIC value of azithromycin for <i>B. pertussis</i> strains, mcg/ml	
	Число изученных штаммов Number of strains studied	Среднее арифметическое Arithmetic mean	Число изученных штаммов Number of strains studied	Среднее арифметическое Arithmetic mean
2014	—*	—*	—*	—*
2015	5	0,005	5	0,001
2016	17	0,004	12	0,002
2017	22	0,007	19	0,002
2018	23	0,005	18	0,004
2019	13	0,003	13	0,0005
2020	8	0,006	4	0,004
2014 – 2020	88	0,005	71	0,002

Примечание: *выделенные в 2014 г. штаммы *B. pertussis* исключены из эксперимента, так как у всех 9 изолятов на этапе определения чувствительности к эритромицину и азитромицину диско-диффузионным методом была зафиксирована зона задержки роста диаметром ≥ 42 мм (см. табл. 1)

Note: *strains of *B. pertussis* isolated in 2014 were excluded from the experiment, since in all 9 isolates were considered as susceptible to erythromycin and azithromycin by the disk diffusion method (table 1)

Original Articles

Таблица 4. Динамика изменения значений МПК макролидов для штаммов *B. pertussis* в некоторых странах мира
Table 4. Dynamics of changes in MIC values of macrolides for *B. pertussis* strains in some countries of the world

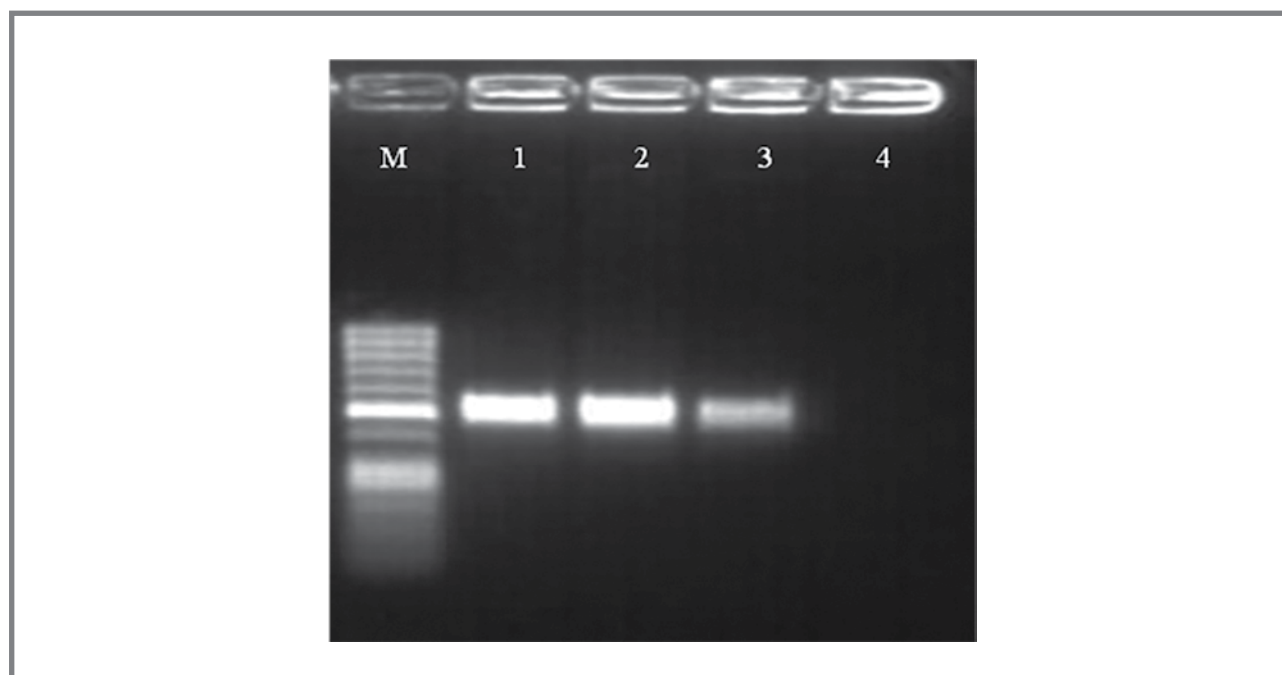
Страны мира Countries of the world	МПК макролидов, мкг/мл MIC values of macrolides, mcg/ml		
	1960–1989 гг.	1990–2000 гг.	2005 - 2019 гг.
Великобритания [19] United Kingdom	–	≤ 0,064	≤ 0,125
Китай [16] China	0,064–0,25	0,047–0,125	0,064 – ≥ 256
США [8,20,29] USA	≤ 0,06	≤ 0,016–0,094	≤ 0,016–0,19
Тайвань [26] Taiwan	–	–	≤ 0,016
Австралия [24] Australia	≤ 0,032	≤ 0,032	≤ 0,047
Япония [21] Japan	–	–	≤ 0,023
Чехия [22] Czech Republic	0,03–0,125	0,06–0,125	0,06–0,125

проведена амплификация и секвенирование фрагмента этого гена длиной 521 п.н. Полученные последовательности были сопоставлены с опубликованной в GenBank последовательностью резистентного штамма *B. pertussis* (X68323). У всех изученных клинических изолятов мутации в позиции A2047G последовательности 23S rRNA не обнаружено.

В качестве дополнительного метода был использован ПЦР-ПДРФ, основанный на том, что

замена в A2047G у устойчивых к эритромицину изолятов *B. pertussis* приводит к добавлению сайта рестрикции BbsI. В результате исследования у контрольного эритромицин-устойчивого штамма *B. pertussis* получили ожидаемые продукты в 128 п.н. и 393 п.н., что свидетельствует о наличии мутации в позиции A2047G. У всех изученных клинических изолятов *B. pertussis* после ПЦР-ПДРФ был выявлен фрагмент в 521 п.н. Это свидетельствует о том, что расщепление нуклеиновой

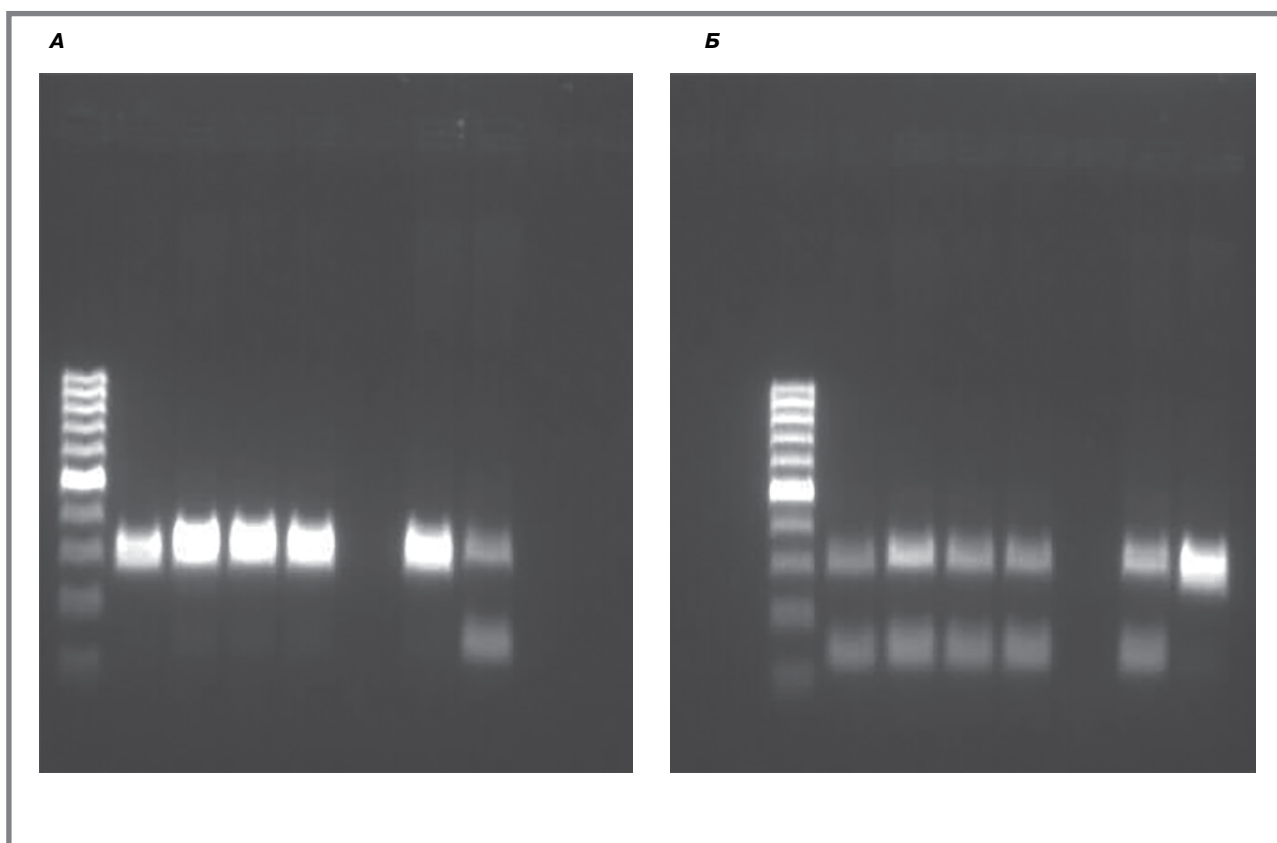
Рисунок 2. Фореграмма результатов МАС-ПЦР
Figure 2. Electropherogram of PCR-RFLP results



Примечание: М – маркер молекулярных весов ДНК GeneRuler 50 bp DNA Ladder; 1–3 – штаммы *B. pertussis*, выделенные от пациентов при обследовании с диагностической целью; 4 – отрицательный контроль амплификации (ПЦР-смесь)

Note: M – GeneRuler 50 bp DNA Ladder; 1–3 – *B. pertussis* strains isolated from patients; 4 – negative amplification control

Рисунок 3. Фореграмма результатов МАС-ПЦР с праймерами FP-RP и MP-RP (А) и FP-RP и WP-RP (Б)
Figure 3. Electropherogram of MAS-PCR results with primers FP-RP and MP-RP (A) and FP-RP and WP-RP (B)



Примечание: М – маркер молекулярных весов ДНК GeneRuler 100 bp DNA Ladder; 1 – 4 – штаммы *B. pertussis*, выделенные от пациентов при обследовании с диагностической целью; 5 – отрицательный контроль амплификации (ПЦР-смесь); 6 – положительный контроль амплификации (ДНК типового штамма *B. pertussis* № 143, чувствительного к антимикробным препаратам группы макролидов); 7 – положительный контроль амплификации (ДНК типового штамма *B. pertussis* ATCC 9797, резистентного к антимикробным препаратам группы макролидов)
 Note: M – GeneRuler 100 bp DNA Ladder; 1 – 4 – *B. pertussis* strains isolated from patients; 5 – negative amplification control; 6 – positive amplification control (DNA of macrolide-sensitive strain of *B. pertussis* № 143); 7 – positive amplification control (DNA of macrolide-resistant strain of *B. pertussis* ATCC 9797)

кислоты рестриктазой BbsI не произошло и, следовательно, отсутствует данная мутация (рис. 2).

В качестве альтернативного метода для выявления мутации A2047G в гене 23S *rRNA* нами проведена МАС-ПЦР с двумя парами праймеров: FP-RP и MP-RP; FP-RP и WP-RP. Праймер MP комплементарен 2047G последовательности 23S *rRNA*, что характерно для нуклеотидной последовательности резистентного к эритромицину штамма *B. pertussis*, в то время как праймер WP комплементарен A2047 последовательности 23S *rRNA*, что присуще нуклеотидной последовательности чувствительного к эритромицину штамма *B. pertussis*. При постановке МАС-ПЦР с парами праймеров FP-RP и MP-RP (рис. 3) у чувствительных штаммов *B. pertussis* выявляется только один фрагмент длиной 286 п.н., при этом у резистентных штаммов с мутацией в позиции A2047G дополнительно идентифицируется фрагмент размером 121 п.н. При проведении МАС-ПЦР с парами праймеров FP-RP и WP-RP (рис. 3) у чувствительных штаммов идентифицируются два фрагмента длиной 286 п.н. и 121 п.н., а у резистентных штаммов – один фрагмент размером

286 п.н. Выполненное исследование показало, что у всех изученных штаммов *B. pertussis* отсутствует мутация в данной позиции.

Выводы

Проведенное исследование показало, что в настоящее время штаммы *B. pertussis*, выделенные в России, сохраняют свою чувствительность *in vitro* к эритромицину и азитромицину. Все изученные клинические изоляты проявляли гомозиготный фенотип с отсутствием мутации в позиции A2047G последовательности 23S *rRNA*. Однако можно говорить о том, что намечается тенденция к снижению чувствительности *in vitro* циркулирующих штаммов *B. pertussis* к азитромицину.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что необходимо определить критерии оценки антибиотикочувствительности штаммов *B. pertussis* с помощью диско-диффузионного метода и использовать его только в качестве скринингового метода при мониторинге за возбудителем коклюша с обязательной последующей оценкой МПК антибиотиков.

Литература

1. Pechere J.C. Macrolide resistance mechanisms in Gram-positive cocci // *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001. Vol. 18. Suppl. 1. P. 25–28.
2. Bartkus J.M., Juni B.A., Ehresmann K., et al. Identification of a mutation associated with erythromycin resistance in *Bordetella pertussis*: implications for surveillance of antimicrobial resistance // *Journal of Clinical Microbiology*. 2003. Vol. 41, № 3. P. 1167–1172.
3. Menninger J.R. Functional consequences of binding macrolides to ribosomes // *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1985. Vol. 16. Suppl. A. P. 23–34.
4. Бакулина Н. А., Ефимова О. Г., Высотский В. В. и др. Ультраструктура свежeweделенных штаммов *B. pertussis*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1984. Т. 61, № 11. С. 24–26.
5. Wang Z., Han R., Liu Y., et al. Direct detection of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in clinical specimens by PCR. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015. Vol. 53, № 11. P. 3418–3422.
6. Waters V., Halperin S.A. *Bordetella pertussis*. In: Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J., editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Science; 2014. P. 2619–2628.
7. Lewis K., Saubolle M.A., Tenover F.C., et al. Pertussis caused by an erythromycin-resistant strain of *Bordetella pertussis*. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1995. Vol. 14, № 5. P. 388–391.
8. Korgenski K., Daly J.A. Surveillance and detection of erythromycin resistance in *Bordetella pertussis* isolates recovered from a pediatric population in the Intermountain West Region of the United States. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997. Vol. 35, № 11. P. 2989–2991.
9. Mirzaei B., Bameri Z., Babaei R., et al. Isolation of high level macrolide resistant *Bordetella pertussis* without transition mutation at domain V in Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2015. Vol. 8, № 7. P. e18190.
10. Guillot S., Descours G., Gillet Y., et al. Macrolide resistant *Bordetella pertussis* infection in newborn girl, France. *Emerging Infectious Diseases*. 2012. Vol. 18, № 6. P. 966–968.
11. Kamachi K., Duong H.T., Dang A.D., et al. Macrolide-resistant *Bordetella pertussis*, Vietnam, 2016–2017. *Emerging Infectious Diseases*. 2020. Vol. 26, № 10. P. 2511–2513.
12. Wilson K.E., Cassidy P.K., Popovic T., et al. *Bordetella pertussis* isolates with a heterogeneous phenotype for erythromycin resistance. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002. Vol. 40, № 8. P. 2942–2944.
13. Xu Z., Wang Z., Luan Y., et al. Genomic epidemiology of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in China. *Emerging Microbes & Infections*. 2019. Vol. 8, № 1. P. 461–470.
14. Li L., Deng J., Ma X., et al. High prevalence of macrolide-resistant *Bordetella pertussis* and *ptxP1* genotype, mainland China, 2014–2016. *Emerging Infectious Diseases*. 2019. Vol. 25, № 12. P. 2205–2214.
15. Wang Z., Cui Z., Li Y., et al. High prevalence of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in Xi'an, China. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014. Vol. 20, № 11. P. O825–O830.
16. Yang Y., Yao K., Ma X., et al. Variation in *Bordetella pertussis* susceptibility to erythromycin and virulence-related genotype changes in China (1970–2014). *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 9. P. e0138941.
17. Feng Y., Chiu C.H., Heininger U., et al. Emerging macrolide resistance in *Bordetella pertussis* in mainland China: findings and warning from the global pertussis initiative. *The Lancet regional health. Western Pacific*. 2021. Vol. 8. P. 100098.
18. Dinu S., Guillot S., Dragomirescu C.C., et al. Whooping cough in South-East Romania: a 1-year study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014. Vol. 78, № 3. P. 302–306.
19. Fry N.K., Duncan J., Vaghji L., et al. Antimicrobial susceptibility testing of historical and recent clinical isolates of *Bordetella pertussis* in the United Kingdom using the Etest method. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2010. Vol. 29, № 9. P. 1183–1185.
20. Galanakis E., Englund J.A., Abe P., et al. Antimicrobial susceptibility of *Bordetella pertussis* isolates in the state of Washington. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007. Vol. 29, № 5. P. 609–611.
21. Horiba K., Nishimura N., Gotoh K., et al. Clinical manifestations of children with microbiologically confirmed pertussis infection and antimicrobial susceptibility of isolated strains in a regional hospital in Japan, 2008–2012. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2014. Vol. 67, № 5. P. 345–348.
22. Jakubu V., Zavadilova J., Fabianova K., et al. Trends in the minimum inhibitory concentrations of erythromycin, clarithromycin, azithromycin, ciprofloxacin, and trimethoprim / sulfamethoxazole for strains of *Bordetella pertussis* isolated in the Czech Republic in 1967–2015. *Central European Journal of Public Health*. 2017. Vol. 25, № 4. P. 282–286.
23. Marchand-Austin A., Memari N., Patel S.N., et al. Surveillance of antimicrobial resistance in contemporary clinical isolates of *Bordetella pertussis* in Ontario, Canada. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014. Vol. 44, № 1. P. 82–84.
24. Sintchenko V., Brown M., Gilbert G.L. Is *Bordetella pertussis* susceptibility to erythromycin changing? MIC trends among Australian isolates 1971–2006. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007. Vol. 60, № 5. P. 1178–1179.
25. Souder E., Vodzak J., Evangelista A.T., et al. Antimicrobial susceptibility and molecular detection of pertactin-producing and pertactin-deficient *Bordetella pertussis*. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017. Vol. 36, № 1. P. 119–121.
26. Yao S.M., Liaw G.J., Chen Y.Y., et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Bordetella pertussis* in Taiwan prompted by a case of pertussis in a paediatric patient. *Journal of Medical Microbiology*. 2008. Vol. 57, Pt. 12. P. 1577–1580.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 31st edition. USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021.
28. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST, Version 11.0. Basel: EUCAST; 2021.
29. Hill B.C., Baker C.N., Tenover F.C. A simplified method for testing *Bordetella pertussis* for resistance to erythromycin and other antimicrobial agents. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000. Vol. 38, № 3. P. 1151–1155.
30. Gordon K.A., Fusco J., Biedenbach D.J., et al. Antimicrobial susceptibility testing of clinical isolates of *Bordetella pertussis* from northern California: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001. Vol. 45, № 12. P. 3599–3600.

References

1. Pechere J.C. Macrolide resistance mechanisms in Gram-positive cocci. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001;18(Suppl 1):25–8. doi: 10.1016/s0924-8579(01)00407-1.
2. Bartkus JM, Juni BA, Ehresmann K, et al. Identification of a mutation associated with erythromycin resistance in *Bordetella pertussis*: implications for surveillance of antimicrobial resistance. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41(3):1167–72. doi: 10.1128/JCM.41.3.1167-1172.2003.
3. Menninger JR. Functional consequences of binding macrolides to ribosomes. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1985;16(Suppl A):23–34. doi: 10.1093/jac/16.suppl_a.23.
4. Bakulina NA, Efimova OG, Vysotskiy VV, et al. Ultrastructure of clinical isolates of *B. pertussis*. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1984;61(11):24–6 (In Russ.).
5. Wang Z, Han R, Liu Y, et al. Direct Detection of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in clinical specimens by PCR. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(11):3418–22. doi: 10.1128/JCM.01499-15.
6. Waters V, Halperin SA. *Bordetella pertussis*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier Science; 2014. P. 2619–28.
7. Lewis K, Saubolle MA, Tenover FC, et al. Pertussis caused by an erythromycin-resistant strain of *Bordetella pertussis*. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1995;14(5):388–91. doi: 10.1097/00006454-199505000-00010.
8. Korgenski K, Daly JA. Surveillance and detection of erythromycin resistance in *Bordetella pertussis* isolates recovered from a pediatric population in the Intermountain West Region of the United States. *Journal of Clinical Microbiology*. 1997;35(11):2989–91. doi: 10.1128/jcm.35.11.2989-2991.1997.
9. Mirzaei B, Bameri Z, Babaei R, et al. Isolation of high level macrolide resistant *Bordetella pertussis* without transition mutation at domain V in Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*. 2015;8(7):e18190. doi: 10.5812/jjm.8(5)2015.18190.
10. Guillot S, Descours G, Gillet Y, et al. Macrolide resistant *Bordetella pertussis* infection in newborn girl, France. *Emerging Infectious Diseases*. 2012;18(6):966–8. doi: 10.3201/eid1806.120091.
11. Kamachi K, Duong HT, Dang AD, et al. Macrolide-resistant *Bordetella pertussis*, Vietnam, 2016–2017. *Emerging Infectious Diseases*. 2020;26(10):2511–13. doi: 10.3201/eid2610.201035.
12. Wilson KE, Cassidy PK, Popovic T, et al. *Bordetella pertussis* isolates with a heterogeneous phenotype for erythromycin resistance. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;40(8):2942–4. doi: 10.1128/JCM.40.8.2942-2944.2002.
13. Xu Z, Wang Z, Luan Y, et al. Genomic epidemiology of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in China. *Emerging Microbes & Infections*. 2019;8(1):461–70. doi: 10.1080/22221751.2019.1587315.
14. Li L, Deng J, Ma X, et al. High prevalence of macrolide-resistant *Bordetella pertussis* and *ptxP1* genotype, mainland China, 2014–2016. *Emerging Infectious Diseases*. 2019;25(12):2205–14. doi: 10.3201/eid2512.181836.
15. Wang Z, Cui Z, Li Y, et al. High prevalence of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in Xi'an, China. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014;20(11):O825–30. doi: 10.1111/1469-0691.12671.
16. Yang Y, Yao K, Ma X, et al. Variation in *Bordetella pertussis* susceptibility to erythromycin and virulence-related genotype changes in China (1970–2014). *PLoS One*. 2015;10(9):e0138941. doi: 10.1371/journal.pone.0138941.
17. Feng Y, Chiu CH, Heininger U, et al. Emerging macrolide resistance in *Bordetella pertussis* in mainland China: findings and warning from the global pertussis initiative. *The Lancet regional health. Western Pacific*. 2021;8:100098. doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100098.
18. Dinu S, Guillot S, Dragomirescu CC, et al. Whooping cough in South-East Romania: a 1-year study. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2014;78(3):302–6. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.09.017.
19. Fry NK, Duncan J, Vaghji L, et al. Antimicrobial susceptibility testing of historical and recent clinical isolates of *Bordetella pertussis* in the United Kingdom using the Etest method. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2010;29(9):1183–5. doi: 10.1007/s10096-010-0976-1.
20. Galanakis E, Englund JA, Abe P, et al. Antimicrobial susceptibility of *Bordetella pertussis* isolates in the state of Washington. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007;29(5):609–11. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2006.11.024.
21. Horiba K, Nishimura N, Gotoh K, et al. Clinical manifestations of children with microbiologically confirmed pertussis infection and antimicrobial susceptibility of isolated strains in a regional hospital in Japan, 2008–2012. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2014;67(5):345–8.
22. Jakubu V, Zavadilova J, Fabianova K, et al. Trends in the minimum inhibitory concentrations of erythromycin, clarithromycin, azithromycin, ciprofloxacin, and trimethoprim / sulfamethoxazole for strains of *Bordetella pertussis* isolated in the Czech Republic in 1967–2015. *Central European Journal of Public Health*. 2017;25(4):282–6. doi: 10.21101/cejph.a4948.

23. Marchand-Austin A, Memari N, Patel SN, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in contemporary clinical isolates of *Bordetella pertussis* in Ontario, Canada. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014;44(1):82–4. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.04.001.
24. Sintchenko V, Brown M, Gilbert GL. Is *Bordetella pertussis* susceptibility to erythromycin changing? MIC trends among Australian isolates 1971–2006. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60(5):1178–9. doi: 10.1093/jac/dkm343.
25. Souder E, Vodzak J, Evangelista AT, et al. Antimicrobial susceptibility and molecular detection of pertactin-producing and pertactin-deficient *Bordetella pertussis*. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(1):19–21. doi: 10.1097/INF.0000000000001366.
26. Yao SM, Liaw GJ, Chen YY, et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Bordetella pertussis* in Taiwan prompted by a case of pertussis in a paediatric patient. *Journal of Medical Microbiology*. 2008;57(Pt 12):1577–80. doi: 10.1099/jmm.0.2008/002857-0.
27. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 31st edition. USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2021.
28. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Routine and extended internal quality control for MIC determination and disk diffusion as recommended by EUCAST; Version 11.0. Basel: EUCAST; 2021.
29. Hill BC, Baker CN, Tenover FC. A simplified method for testing *Bordetella pertussis* for resistance to erythromycin and other antimicrobial agents. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000;38(3):1151–5. doi: 10.1128/JCM.38.3.1151-1155.2000.
30. Gordon KA, Fusco J, Biedenbach DJ, et al. Antimicrobial susceptibility testing of clinical isolates of *Bordetella pertussis* from northern California: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;45(12):3599–600. doi: 10.1128/AAC.45.12.3599-3600.2001.

Об авторах

- **Алена Сергеевна Пименова** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций, ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. +7 (499) 747-64-84, alenaa_85@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6914-3531>.
- **Натия Торникеевна Гадуа** – к. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций, ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. +7 (499) 747-64-84, 8nati8@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-6176>.
- **Ирина Юрьевна Андриевская** – научный сотрудник лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций, ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. +7 (499) 747-64-84, andrievskaya.iri@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2997-942X>.
- **Ольга Юрьевна Борисова** – д. м. н., профессор, руководитель лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. +7 (499) 747-64-84, olgaborisova@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6316-5046>.
- **Марина Семеновна Петрова** – к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. +7 (495) 459-18-16, gabrich@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6065-2623>.
- **Анастасия Борисовна Борисова** – к. м. н., младший научный сотрудник клинического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. +7 (917) 592-13-13, anastasiaboris93@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4425-8428>.
- **Станислав Степанович Афанасьев** – д. м. н., главный научный сотрудник ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. +7 (903) 667-20-68, afanasievss409.4@bk.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>.
- **Ирина Викторовна Подопригора** – к. м. н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии им. В. С. Киктенко ФГАОУ ВО РУДН им. Патриса Лумумбы. +7 (916) 638-06-35, podoprighora-iv@rudn.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4099-2967>.
- **Максим Станиславович Афанасьев** – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). +7 (916) 685-52-38, mafa78@inbox.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5860-4152>.
- **Татьяна Ивановна Москвина** – заведующая микробиологической лабораторией ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Челябинской области», +7 (351) 264-67-80, microb@chel.surnet.ru.
- **Галина Васильевна Воробьева** – заведующая бактериологической лабораторией, ФБУЗ СО «ДГБ г. Каменск-Уральский». +7 (3439) 340-325, kudb-public@mis66.ru.
- **Ирина Марковна Дегтярева** – заведующая микробиологической лабораторией ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Воронежской области». +7 (473) 263-85-24, dim257@mail.ru.
- **Ольга Владимировна Тимиркина** – заведующая микробиологической лабораторией, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ульяновской области». +7 (8422) 40-51-14, info@73fguz.ru.
- **Светлана Альбертовна Лукьянцева** – заведующая бактериологической лабораторией ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае». +7 (342) 239-35-49, cgero@mail.ru.
- **Татьяна Николаевна Тригорлова** – заведующая диагностическим отделением, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Хабаровском крае». +7 (4212) 32-77-57, fbuz@27.khv.ru.

Поступила: 20.02.2024. Принята к печати: 17.03.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alena S. Pimenova** – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of laboratory of diagnostic of diphtheria and pertussis infections, G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (499) 747-64-84, alenaa_85@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6914-3531>.
- **Natiya T. Gadua** – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of laboratory of diagnostic of diphtheria and pertussis infections, G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (499) 747-64-84, 8nati8@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-6176>.
- **Irina Yu. Andrievskaya** – researcher of laboratory of diagnostic of diphtheria and pertussis infections, G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (499) 747-64-84, andrievskaya.iri@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2997-942X>.
- **Ol'ga Yu. Borisova** – Dr. Sci. (Med.), professor, head of laboratory of diagnostic of diphtheria and pertussis infections G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (499) 747-64-84, olgaborisova@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6316-5046>.
- **Marina S. Petrova** – Cand. Sci. (Med.), leading researcher of the clinical department G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (495) 459-18-16, gabrich@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6065-2623>.
- **Anastasiya B. Borisova** – Cand. Sci. (Med.), junior researcher of the clinical department G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (917) 592-13-13, anastasiaboris93@mail.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4425-8428>.
- **Stanislav S. Afanasiev** – Dr. Sci. (Med.), chief researcher, G.N. Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology. +7 (903) 667-20-68, afanasievss409.4@bk.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>.
- **Irina V. Podoprighora** – Cand. Sci. (Med.), docent, head of the Department of Microbiology named after V.S. Kiktenko Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University). +7 (916) 638-06-35, podoprighora-iv@rudn.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4099-2967>.
- **Maksim S. Afanas'ev** – Dr. Sci. (Med.), professor of the department of clinical allergology and immunology Sechenov University. +7 (916) 685-52-38, mafa78@inbox.ru. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5860-4152>.
- **Tat'yana I. Moskvina** – head of microbiological laboratory, Center of Hygiene and Epidemiology in Chelyabinsk region. +7 (351) 264-67-80, microb@chel.surnet.ru.
- **Galina V. Vorob'eva** – head of bacteriological laboratory, Children's city hospital Kamensk-Uralsky. +7 (3439) 340-325, kudb-public@mis66.ru.
- **Irina M. Degtyareva** – head of microbiological laboratory, Center of Hygiene and Epidemiology in Voronezh region. +7 (473) 263-85-24, dim257@mail.ru.
- **Ol'ga V. Timirkina** – head of microbiological laboratory, Center of Hygiene and Epidemiology in Ulyanovsk region. +7 (8422) 40-51-14, info@73fguz.ru.
- **Svetlana A. Luk'yanceva** – head of bacteriological laboratory, Center of Hygiene and Epidemiology in Perm region. +7 (342) 239-35-49, cgero@mail.ru.
- **Tat'yana N. Trigorlova** – head of the diagnostic department, Center of Hygiene and Epidemiology in Khabarovsk region. +7 (4212) 32-77-57, fbuz@27.khv.ru.

Received: 20.02.2024. Accepted: 17.03.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-38-46>

Состояние иммунитета населения Российской Федерации к краснухе в период элиминации инфекции

Л. А. Баркинхоева*¹, Н. В. Тураева¹, О. В. Цвиркун^{1,2}, А. Г. Герасимова¹

¹ ФБУН «Московский научноисследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

Резюме

Актуальность. Серологический мониторинг состояния иммунитета населения к вирусу краснухи является одним из ключевых элементов эпидемиологического надзора за инфекцией, который позволяет оценить эффективность вакцинопрофилактики, и в том числе уровень защищенности населения от этой инфекции. Комплексный анализ результатов мониторинга беспорочно является весьма актуальным. **Цель.** Провести комплексный анализ данных серологического мониторинга иммунитета к вирусу краснухи среди индикаторных групп населения Российской Федерации за восьмилетний период (2015–2022 гг.) с учетом заболеваемости и особенностей тактики иммунизации. **Материалы и методы.** Серологический мониторинг проводился с использованием стандартизованных тест-систем и методик, что обеспечивало сравнимость данных на протяжении всего периода исследования (2015–2022 гг.). Контингент для обследования подбирался с документальным подтверждением факта вакцинации в возрастных группах 3–4 года, 9–10, 15–17, 25–29, 30–35 лет. Только лица в возрасте 40 лет и старше обследовались без учета прививочного анамнеза. **Результаты и обсуждение.** Результаты исследования показали высокий уровень иммунитета к вирусу краснухи в исследуемых возрастных группах, что свидетельствует об эффективности вакцинопрофилактики и сохранении (стабилизации) процесса элиминации инфекции. Выявленное некоторое увеличение усредненной доли серонегативных среди взрослых 30–35 и 40 лет и старше, по сравнению с другими возрастными группами, требует дальнейшего наблюдения и выяснения причин. **Заключение.** Исследование подтвердило высокий уровень иммунитета к вирусу краснухи среди привитого против этой инфекции населения Российской Федерации, что свидетельствует об эффективности действующей программы вакцинопрофилактики против краснушной инфекции и программы элиминации инфекции. Однако выявлены группы населения, среди которых наблюдается небольшое снижение уровня иммунитета, что требует дополнительного внимания со стороны органов здравоохранения, для поддержания устойчивого статуса элиминации краснухи в стране. Результаты исследования будут использованы при корректировке программ национальных и региональных стратегий, направленных на поддержание статуса элиминации краснухи.

Ключевые слова: краснуха, элиминация, серологический мониторинг, эпидемиологический надзор, вакцинация, иммунитет. Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Баркинхоева Л. А., Тураева Н. В., Цвиркун О. В. и др. Состояние иммунитета населения Российской Федерации к краснухе в период элиминации инфекции. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):38-46. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-38-46>

The State of Immunity of the Population of the Russian Federation to Rubella during the Elimination of Infection

LA Barkinkhoeva*¹, NV Turaeva¹, OV Tsvirkun^{1,2}, AG Gerasimova¹

¹ G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Serological monitoring of the state of the population's immunity to the rubella virus is one of the key elements of epidemiological surveillance of the infection, which makes it possible to assess the effectiveness of vaccine prevention, including the level of protection of the population from this infection. This article presents a comprehensive analysis of the results of this event in Russia for the period from 2015 to 2022 in individuals vaccinated against this infection, based on data from reports from regional centers and existing statistical models. **The aim.** To carry out a comprehensive analysis of data on serological monitoring of immunity among indicator groups of the population to rubella virus in the Russian Federation for the period from 2015 to 2022, taking into account the incidence and peculiarities of immunization tactics. **Materials and Methods.** Serological monitoring was

* Для переписки: Баркинхоева Лаура Алихановна, научный сотрудник лаборатории профилактики вирусных инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, 125212, Москва, ул. адмирала Макарова, д. 10. 7 (495) 452-18-09, +7 (985) 626-25-19, lbarkinkhoevaa@mail.ru. ©Баркинхоева Л. А. и др.

** For correspondence: Barkinkhoeva Laura A., Researcher at the Laboratory for the Prevention of Viral Infections, G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology, 10, Admiral Makarov Street, Moscow, 125212, Russia. +7 (495) 452-18-09, +7 (985) 626-25-19, lbarkinkhoevaa@mail.ru. ©Barkinkhoeva LA, et al.

carried out using standardized test systems and techniques, which ensured comparability of data throughout the entire study period (2015–2022). The contingent for the examination was selected with documentary confirmation of the fact of vaccination in the age groups 3–4 years, 9–10, 15–17, 25–29, 30–35 years. Only persons aged 40 years and older were examined without taking into account the vaccination history **Results and Discussion.** The conducted study confirmed a sufficient, stable level of immunity to the rubella virus in most age groups and regions of the country, which indicates the effectiveness of vaccination and the preservation (stabilization) of the infection elimination process. The slight increase in the average proportion of seronegatives among adults 30–35 and 40 years and older, revealed in the analysis, compared with other groups, requires further observation and clarification of the causes. **Conclusions.** The study confirmed the high level of immunity to rubella virus among the population of the Russian Federation, which indicates the effectiveness of the current program of vaccination against rubella infection and the infection elimination program. However, groups of the population have been identified, among which there is a slight decrease in the level of immunity, which requires additional attention from health authorities to maintain a stable rubella elimination status in the country. The results of the study will be used as additions to national and regional strategies aimed at maintaining the rubella elimination status.

Keywords: rubella, elimination, serological monitoring, epidemiological surveillance, vaccination, immunity

No conflict of interest to declare.

For citation: Barkinkhoeva LA, Turaeva NV, Tsvirkun OV, et al. The state of immunity of the population of the Russian Federation to rubella during the elimination of infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3):38–46 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-3-38-46>

Введение

В настоящее время в отношении краснушной инфекции, которая всего несколько десятилетий назад была серьезной проблемой здравоохранения в большинстве стран мира, в том числе и в России, наблюдается эпидемиологическое благополучие. Но при этом сохраняются риски завоза краснухи с территорий европейских и азиатских стран, где эта инфекция по-прежнему сохраняет эпидемиологическую значимость (Польша, Турция, Украина, Киргизия, Казахстан, Таджикистан и др.) [1,2].

Социальная значимость вируса краснухи обусловлена опасностью развития синдрома врожденной краснухи, который проявляется в тяжелых пороках развития плода, приводящих к инвалидизации ребенка, и даже к его гибели.

Особенностью борьбы с краснухой является двухдозовая тактика иммунизации детей (прививка в 12 месяцев и ревакцинация в 6 лет), направленной на создание популяционного иммунитета, и молодых женщин 18–25 лет для индивидуальной защиты [3]. Пожалуй, это единственная инфекция, в отношении которой применяется гендерное различие в Национальном календаре профилактических прививок.

Впервые в Национальный календарь профилактических прививок краснуха была введена в 1997 г., однако фактически массово прививать детей второго года жизни стали только с 2001 г. ввиду отсутствия отечественной вакцины и нерегулярных поставок зарубежных препаратов [3]. В 2001 г. в целях рационального использования вакцины прививали преимущественно детей второго года жизни и девочек 13 лет. В 6-летнем возрасте проводилась только ревакцинация. Охват вакцинацией в тот год не превышал 69,7%, ревакцинацией – 7,6%.

Тактика иммунизации против краснухи претерпела несколько изменений. Если вначале прививались только ограниченные контингенты населения, то в рамках национального проекта «Здоровье» массовой вакцинации подверглись в 2006 г. – дети от 1 года до 8 лет, в 2007 г. – дети и подростки от 9 до 17 лет, а также молодые женщины 18–25 лет из числа не болевших, не привитых ранее. Всего за период 2006–2007 гг. было привито 11,7 млн детей, подростков и женщин до 25 лет. В последующие годы тактика вакцинации детского и взрослого населения не менялась. Впервые в 2006 г. был достигнут охват вакцинацией 95,4%, при этом уровень охвата ревакцинацией не превышал 85,4%. Рекомендуемого уровня охвата прививками удалось добиться только в 2008 г., когда уровень привитости в 12 месяцев и 6 лет достиг 96,6% [4].

Для профилактики краснухи в России зарегистрированы вакцины: Рудивакс (Авентис Пастер, Франция), Приорикс (ГлаксоСмит Кляйн Байолоджикалс с.а., Бельгия), MMR-II (Кайрон Беринг ГмбХ и Ко, Германия), индийская (производства Serum Institute of India Ltd), а с 2020 г. – отечественная трехвалентная вакцина «Вактивир» [5]. Антигенная нагрузка в этих вакцинах аналогична – вирус краснухи, полученный из живого аттенуированного штамма Wistar RA 27/3, не менее 1000 ТЦД₅₀ или 3,0 Ig, что позволяет оценивать поствакцинальный иммунитет без учета используемой вакцины [6].

Вакцинопрофилактика и эффективный эпидемиологический надзор за краснухой позволили значительно снизить заболеваемость и свести к минимуму риск внутриутробного инфицирования плода.

Начиная с 2008 г. в нашей стране велась активная работа по интеграции эпидемиологического

надзора за краснухой в уже существовавшую на тот момент систему надзора за корью. В декабре 2015 г. Роспотребнадзором и Минздравом РФ были утверждены Федеральная программа «Элиминации кори и краснухи в Российской Федерации» (2016–2020 г.) и национальный план мероприятий по реализации программы «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации». Элиминация краснухи представляет собой одну из ключевых задач современного здравоохранения не только в Российской Федерации, но и в мире в целом [7]. Это становится особенно актуальным в условиях глобализации и повышения мобильности населения, когда вирус может быстро распространяться между различными регионами и странами.

В контексте глобальных инициатив ВОЗ по элиминации этого заболевания Россия достигла важного этапа: факт элиминации краснухи на территории страны был официально признан. В 2019 г. ВОЗ (Европейская региональная комиссия по верификации элиминации кори и краснухи) документально подтвердила, что Российская Федерация достигла статуса страны, элиминировавшей краснуху, что подтверждается ежегодно [8].

С 2015 г. по 2022 г. в многолетней динамике заболеваемости краснухой сохраняется тенденция к снижению, интенсивный показатель колебался от 0,02 (2015 г.) до 0,0007 на 100 тыс. населения (2021 г.) – в среднем за период 0,014. В 2020 г. было зарегистрировано 3 случая краснухи среди взрослых, а в 2021 г. был отмечен исторический минимум – всего один случай краснухи на территории страны. В последующие годы случаи краснухи в России не регистрировались.

Достижение и сохранение такой тенденции в многолетней динамике стало возможным благодаря высокому уровню охвата (более 95%) профилактическими прививками декретированных групп населения страны, что препятствовало распространению вируса краснухи. Также следует заметить, что на фоне элиминации произошло существенное смещение заболеваемости краснушной инфекцией с женского населения на мужское. Эпидемический процесс в последние годы поддерживался в основном за счет взрослого мужского населения, непривитого или не имеющего данных о вакцинации [9].

Успех в борьбе с краснушной инфекцией – это значительный шаг вперед, однако для устойчивого контроля над ситуацией необходимо проведение постоянного мониторинга и анализа иммунного статуса населения страны.

Несмотря на эпидемиологическое благополучие в отношении краснушной инфекции в стране, нельзя исключать возможность завоза краснухи из стран, где все еще регистрируется заболеваемость. Тем более, что наличие высокого уровня коллективного иммунитета не всегда коррелирует с отсутствием очагов заболеваемости в отдельных социальных или возрастных группах. Это подчеркивает необходимость не только широкомасштабного

применения вакцин, но и детального изучения динамики изменений уровня иммунитета в различных группах населения.

Серологический мониторинг краснухи является важным элементом эпидемиологического надзора за инфекцией. Он позволяет оценить уровень иммунитета у привитого населения, эффективность тактики вакцинопрофилактики и фактическую защищенность детского и взрослого населения.

Цель исследования – проведение комплексный анализ данных серологического мониторинга иммунитета к вирусу краснухи среди индикаторных групп населения Российской Федерации за восьмилетний период (2015–2022 гг.) с учетом заболеваемости и особенностей тактики иммунизации. В задачу исследования входило изучение состояния иммунитета населения к вирусу краснухи в условиях элиминации и идентифицировать возможные проблемы и перспективы для дальнейшего совершенствования стратегии вакцинопрофилактики и мониторинга этой инфекцией.

Материалы и методы

Анализировались результаты серомониторинга состояния специфического иммунитета к вирусу краснухи в индикаторных группах населения, проведенного на базе (лицензированных) вирусологических лабораторий ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора в субъектах Российской Федерации с 2015 г. по 2022 г.

Лабораторные исследования проводились в лицензированных лабораториях ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в субъектах РФ, куда доставлялись образцы сывороток крови. Выборочный контроль серонегативных сывороток осуществлялся в аккредитованных ВОЗ лабораториях региональных центров (РЦ) и Национальном научно-методическом центре по надзору за корью и краснухой.

Результаты исследования, полученные в регионах, анализировались в десяти РЦ страны: Московском, Санкт-Петербургском, Нижегородском, Пермском, Башкортостанском, Ростовском, Новосибирском, Красноярском, Приморском, Амурском. Всего за анализируемый период обследовано более 350 500 человек.

Основой для оценки заболеваемости и охвата вакцинацией послужили данные форм федерального государственного статистического наблюдения (форма № 2, форма № 6), ежегодные отчеты о результатах серомониторинга индикаторных групп населения Российской Федерации за восьмилетний период (2015–2022 гг.), которые поступают в Национальный научно-методический центр по надзору за корью и краснухой.

В России оценка состояния иммунитета населения к вирусу краснухи осуществляется ежегодно в соответствии с МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям,

управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)». Исследования предусматривают оценку качества иммунопрофилактики, с соблюдением необходимых условий, в том числе при отборе контингента: обследованию подлежат лица возрастных групп 3–4 лет, 9–10, 15–17, 25–29 и 30–35 лет, с обязательным документальным подтверждением прививочного анамнеза, исключение – лица в возрасте 40 лет и старше [3]. Согласно МУ 3.1.2943-11 критериями эпидемического благополучия при краснухе принято считать выявление не более 7% серонегативных лиц в каждой возрастной группе. Указанный критерий может быть использован для прогнозирования эпидемиологической ситуации. Условия проведения серомониторинга позволяют экстраполировать его результаты на население в целом.

Статистическая обработка проводилась с использованием стандартных методов – определение стандартной ошибки средней (m), коэффициента корреляции рангов (r_{xy}). Оценка достоверности различий проводилась по t -критерию Стьюдента. Достоверным считался результат при величине $t > 2$. Разность результатов считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты

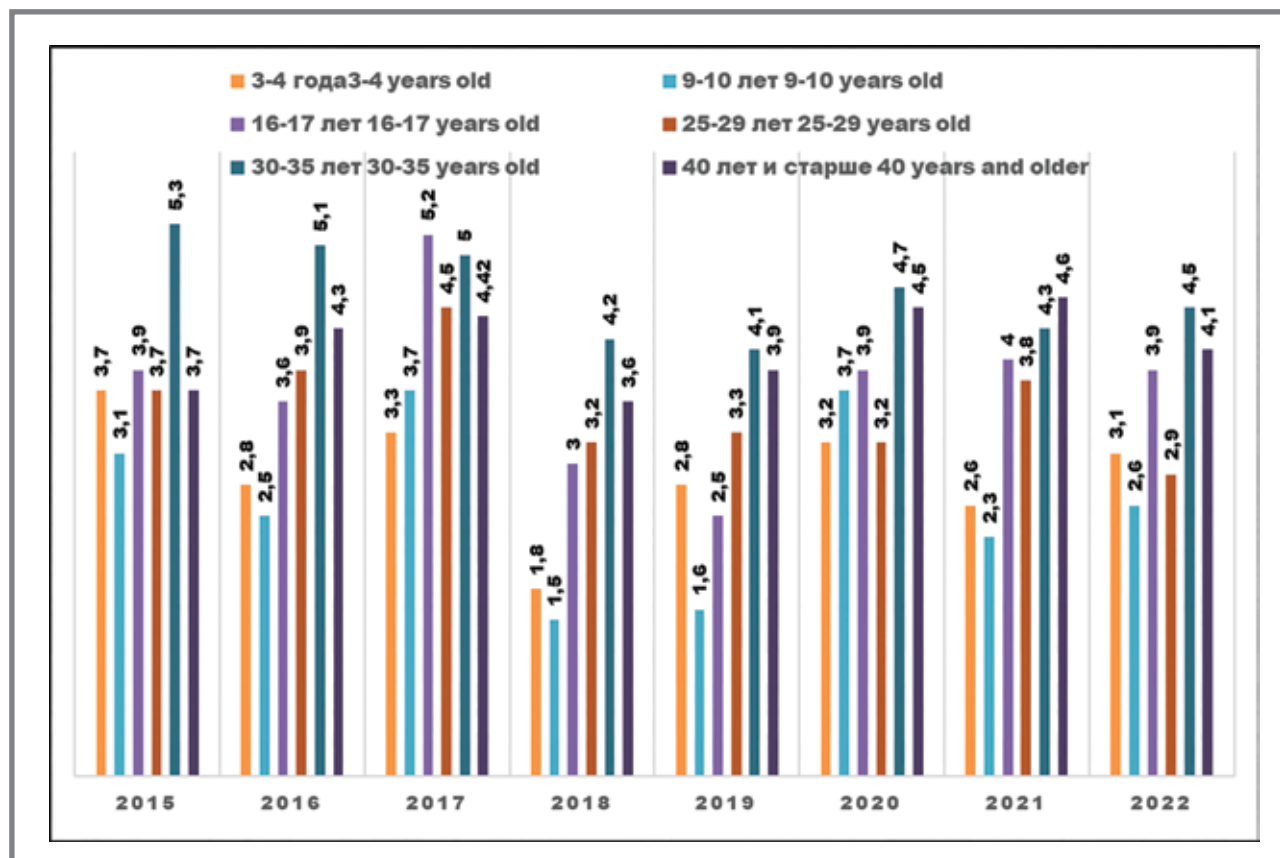
Анализ результатов серомониторинга для характеристики состояния иммунитета населения к вирусу краснухи заключался в оценке доли лиц, серонегативных к вирусу краснухи в разных возрастных индикаторных группах за последние 8 лет (рис. 1).

В 2015–2022 гг. в группе детей 3–4 лет, обследованных через 2–3 года после вакцинации, доля серонегативных колебалась незначительно и находилась в диапазоне от $1,8 \pm 0,1\%$ (2018 г.) до $3,7 \pm 0,2\%$ (2015 г.). Среди школьников 9–10 лет, привитых и ревакцинированных против краснухи, доля серонегативных лиц существенно не изменялась – $1,5 \pm 0,1\%$ (2018 г.) до $3,7 \pm 0,2\%$ (2020 г.), что свидетельствует о сохранении иммунитета в течение 3–4 лет после проведенной ревакцинации.

В группе подростков 16–17 лет доля серонегативных к краснухе оказалась несколько выше, чем в возрастных группах 3–4 и 9–10 лет – $2,5 \pm 0,1\%$ (2019 г.) – $5,2 \pm 0,3\%$ (2017 г.). В целом колебания доли серонегативных лиц среди подростков по прошествии 10 лет после ревакцинации можно считать незначительными. Это дает основание предположить, что по окончании школы и формировании новых коллективов в высших и средних учебных заведениях заболеваемость краснухой останется на прежнем низком уровне.

Рисунок 1. Доля серонегативных лиц к краснухе в индикаторных группах населения в Российской Федерации в 2015–2022 гг.

Figure 1. The proportion of seronegative persons to rubella in the indicator groups of the population in the Russian Federation in 2015–2022



Значительный интерес представляют данные серомониторинга в возрастной группе молодых взрослых 25–29 лет. Защищенность девушек этого возраста от краснухи обеспечивает защиту новорожденных от этой инфекции. Оценивая долю серонегативных в указанной индикаторной группе, следует отметить несущественные колебания доли серонегативных по годам. Так, максимальная доля серонегативных в этой группе зарегистрирован в 2017 г. $4,5 \pm 0,3\%$. Последующие годы наблюдается снижение доли серонегативных до уровня $2,9 \pm 0,2\%$, который был зарегистрирован в 2022 г.

Дальнейший анализ показал, что доля серонегативных лиц в индикаторных группах взрослого населения в возрасте 30–35 и старше 40 лет в каждом году была несколько выше, чем в других группах. Причем этот показатель по годам практически не менялся. В группе 30–35-летних удельный вес серонегативных колебался в диапазоне $4,1 \pm 0,3\%$ (2019 г.) – $5,3 \pm 0,3\%$ (2015 г.), а в группе взрослых старше 40 лет – в пределах $3,6 \pm 0,3\%$ (2018 г.) – $4,6 \pm 0,3\%$ (2021 г.).

Таким образом, изучение иммунитета к вирусу краснухи в индикаторных группах населения Российской Федерации свидетельствует об отсутствии значительных колебаний в количестве лиц незащищенных от вируса. Возрастные группы 3–4, 9–10 и 16–17 лет демонстрируют отрицательную корреляцию между возрастом и долей серонегативных лиц, что может указывать на высокую

эффективность вакцинации и проведение качественного эпидемиологического надзора.

Отслеживаются общая тенденция к снижению доли серонегативных лиц в младших возрастных группах и относительная стабильность в старших возрастных группах. Это особенно заметно в группах 3–4 лет и 9–10 лет, где доля серонегативных лиц уменьшилась соответственно с $3,7 \pm 0,3\%$ и $3,1 \pm 0,2\%$ (2015 г.) до $3,1 \pm 0,2\%$ и $2,6 \pm 0,2\%$ (2022 г.), что подтверждает формирование высокоспецифичного протективного иммунитета благодаря проводимой в нашей стране плановой вакцинации и ревакцинации детей в возрасте 12 месяцев и 6 лет.

Оценивая результаты серологического исследования напряженности иммунитета к вирусу краснухи в возрастных группах в целом за рассматриваемый период (рис. 2), можно отметить, что усредненная доля восприимчивых лиц к краснухе в группах детей 3–4, 9–10 лет и подростков 16–17 лет была практически одинаково низкой на протяжении всех лет – $2,9 \pm 0,2\%$, $2,6 \pm 0,2\%$ и $3,8 \pm 0,3\%$ соответственно. Небольшие различия были недостоверны ($t < 2$), что дает основание говорить о стабилизации доли восприимчивых к краснухе в детских возрастных группах (рис. 3).

Несмотря на то, что увеличение доли невосприимчивых к вирусу краснухи среди взрослых людей 30–35 и старше 40 лет было недостоверным ($t < 2$), принимая во внимание социально-эпидемическую

Рисунок 2. Доля серонегативных лиц к краснухе в индикаторных группах населения в Российской Федерации в 2015–2022 гг.

Figure 2. The proportion of seronegative persons to rubella in the indicator groups of the population in the Russian Federation in 2015–2022

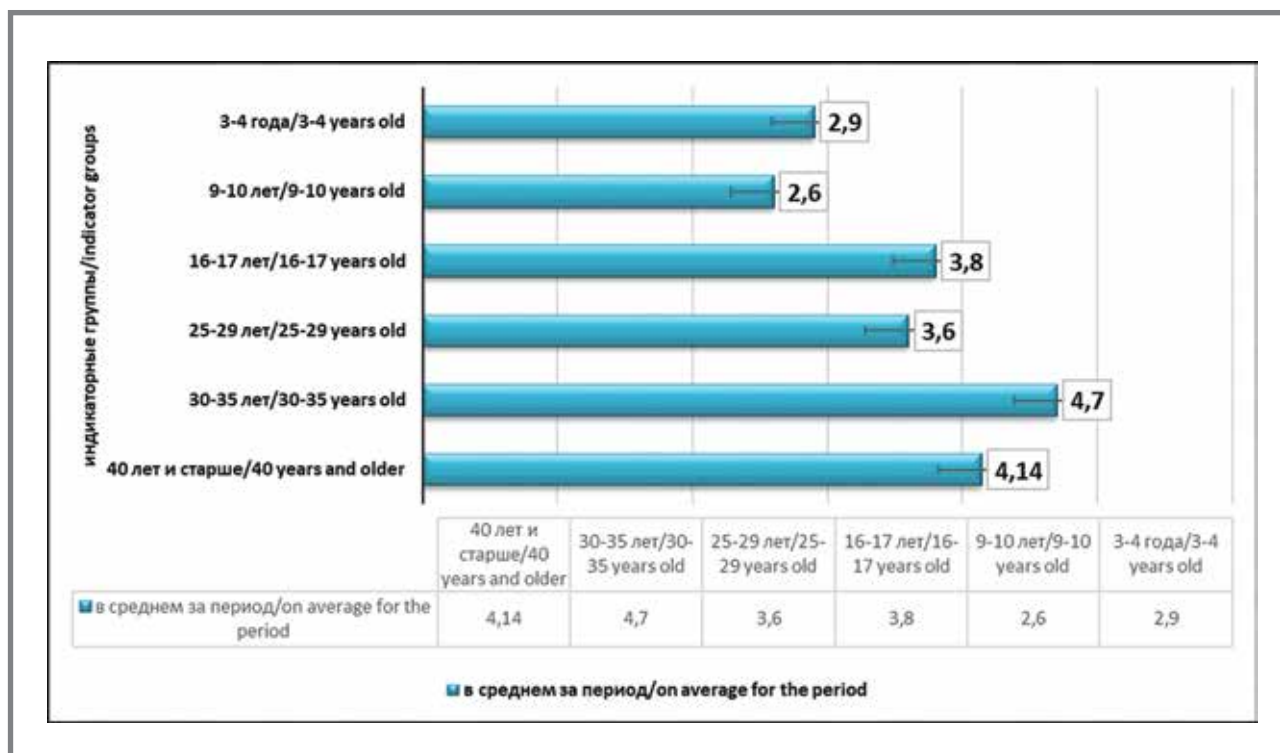


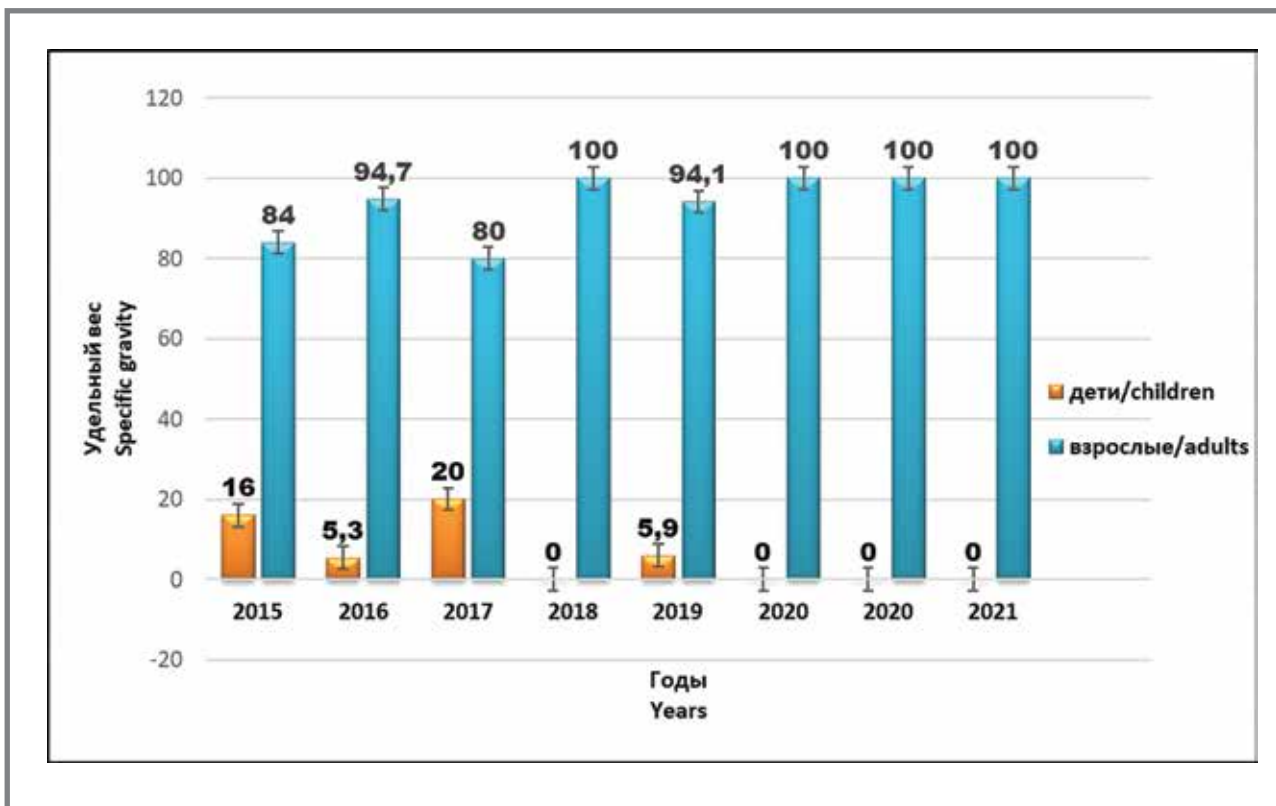
Таблица 1. Результаты серомониторинга к краснухе в индикаторных группах населения Российской Федерации, (2015–2022 гг.)

Table 1. Results of rubella seromonitoring in indicator groups of the Russian Federation population (2015–2022)

Индикаторные группы Indicator groups	Количество обследованных лиц за период The number of examined persons during the period	Доля серонегативных лиц за период The proportion of seronegative individuals during the period	ДИ 95% CI95%
3–4 года 3–4 years old	53 261	2,9%	от 2,898% до 2,902%
9–10 лет 9–10 years old	57 712	2,6%	от 2,598% до 2,602%
16–17 лет 16–17 years old	62 879	3,8%	от 3,798% до 3,802%
25–29 лет 25–29 years old	52 944	3,6%	от 3,598% до 3,602%
30–35 лет 30–35 years old	50 464	4,7%	от 4,697% до 4,703%
40 лет и старше 40 years and older	46 188	4,14%	от 4,138% до 4,142%

Рисунок 3. Удельный вес детей и взрослых в структуре заболеваемости краснухой по Российской Федерации в 2015–2021 гг.

Figure 3. The proportion of children and adults in the structure of rubella incidence in the Russian Federation in 2015–2021



значимость женщин детородного возраста 30–35 лет, а также имея в виду возрастающую тенденцию в мире к рождению детей в более старшем возрасте, целесообразно усилить внимание за обследованием взрослых групп населения, в том

числе проводить обязательное обследование женщин, планирующих беременность, на наличие иммунитета к вирусу краснухи.

По результатам корреляционного анализа не выявлено значимой связи между возрастом

и долей серонегативных лиц в большинстве индикаторных групп. Коэффициент корреляции Пирсона колеблется в диапазоне от -0,1 до +0,1 для всех групп, исключением стала группа 9–10 лет, где наблюдается отрицательная корреляция ($r = -0,7$), что указывает на снижение доли серонегативных лиц с течением времени. Слабая положительная корреляция, наблюдаемая в возрастных группах 30–35 и старше 40 лет ($r \approx 0,724$), вероятно, указывает на необходимость усиленного внимания к этим возрастным группам и дальнейшего изучения.

Обсуждение

Серологический мониторинг популяционного иммунитета среди привитых в установленных индикаторных возрастных группах для Российской Федерации является обязательным компонентом риск-ориентированного эпидемиологического надзора за управляемыми инфекциями. Для оценки эффективности (качества) тактики и стратегии иммунопрофилактики подбор контингентов для проведения серомониторинга осуществляется с документально подтвержденным профилактическими прививками, кроме взрослых старше 40 лет, которых обследуют без учета прививочного анамнеза. Поскольку схема вакцинации против кори, краснухи, эпидемического паротита единая – в 12 месяцев и 6 лет, то в соответствии с п.5.6 МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В) индикаторные возрастные группы населения одинаковы: 3–4 года, 9–10 лет, 16–17 лет, 25–29 лет, 30–35 лет и старше 40 лет. Как правило, собранные сыворотки крови данных возрастных групп исследовались на три инфекции параллельно [3]. Однако интерпретация результатов серологических исследований состояния иммунитета к вирусу краснухи имеет свои особенности, поскольку массово прививать против краснухи начали только с 2006 г. при реализации национального проекта «Здоровье», тогда как против кори – с 1968 г., против эпидемического паротита – с 1981 г. Учитывая, что в 2006 г. прививку против краснухи получили дети 1998–2005 гг. рождения, а в 2007 г. – 1990–1999 гг. рождения, то оценить качество поствакцинального иммунитета за анализируемый период представляется только в группе детей 3–4 лет и 9–10 лет. В этих возрастных группах наблюдался самый низкий уровень серонегативных лиц: в группе однократно привитых детей 3–4 лет – 1,8–3,7%, в группе двукратно привитых 9–10 лет – 1,5–3,7%. В группе подростков 16–17 лет в 2015 г. иммунитет был как поствакцинальным, так и постинфекционным. Отслеживать поствакцинальный иммунитет стало возможным с 2016 г., доля серонегативных

колебалась от 2,5% (2019 г.) до 5,2% (2017 г.), в среднем составляя 3,7%.

Учитывая, что в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок с 2008 г. против краснухи начали прививаться молодые женщины 18–25 лет (1983–1990 гг. рождения) из числа непривитых ранее и не болевших, а при отборе контингентов для серологического обследования гендерные различия не принимались во внимание, то результаты исследования взрослых 25–29, 30–35 и старше 40 лет свидетельствуют о фактической защищенности населения преимущественно за счет постинфекционного иммунитета.

В группе молодых взрослых мужчин и женщин, в возрасте 25–29 лет (1986–1990 гг. рождения), привитые в общей выборке появляются впервые с 2015 г., а среди взрослых 30–35 лет только с 2020 г. за счет лиц 1990 г. рождения. Таким образом, до 2020 года взрослые 25–29 лет, а после 2020 г. возрастная группа 30–35 лет представлены лица как постинфекционным, так и поствакцинальным иммунитетом.

Для возрастной группы 40 лет и старше характерен исключительно постинфекционный иммунитет, доля серонегативных колебалась незначительно – от 3,6% (2018 г.) до 4,6% (2021 г.) и не имела выраженной тенденции к росту или снижению. Возможно, выявленные особенности в формировании иммунной прослойки населения отражаются и на заболеваемости краснушной инфекцией, а также в преобладании мужского населения в структуре заболевших. Данное предположение требует дальнейшего изучения.

Проведенный анализ результатов серомониторинга показывает, что ни в одной из возрастных групп не был превышен порог эпидемиологического благополучия, что свидетельствует о низких рисках возникновения и распространения вспышек краснухи в России, а следовательно, о поддержании элиминации этой инфекции. Динамика заболеваемости краснухой за анализируемый период подтверждает результаты серологических исследований состояния специфического иммунитета населения.

На фоне элиминации краснухи инфекция впервые перестает быть детской, о чем свидетельствуют данные структуры заболеваемости. Динамика и характеристика основных проявлений эпидемического процесса краснухи соответствует показателям ВОЗ, достижение и поддержание которых необходимо в период успешной элиминации инфекции (рис. 3) [7]. Изучение состояния коллективного иммунитета показывает, что наибольшая доля восприимчивых к краснухе выявляется среди взрослого населения – до 4,2–4,7% в группах 30–35 и старше 40 лет – до 4,2–4,7%, преобладание в структуре заболеваемости взрослых косвенно подтверждает поддержание высокого охвата прививками детского населения.

Вместе с тем, несмотря на достигнутое благополучие, необходимо и дальше поддерживать

настороженность в отношении данной инфекции и обратить внимание на тот факт, что в последние годы эпидемический процесс краснухи поддерживался в основном за счет взрослого мужского населения, непривитого или не имеющего сведений о вакцинации. А особенность формирования иммунной прослойки взрослого населения дает возможность предположить, что и в дальнейшем эпидемический процесс будет поддерживаться именно за счет взрослого мужского населения из-за гендерных различий в тактике иммунизации.

Полагаем, что, поддерживая элиминацию краснухи в стране, целесообразно прививать против этой инфекции взрослое население без гендерного различия, и внести данное дополнение в Национальный календарь профилактических прививок, что позволит увеличить общее число невосприимчивых к краснухе лиц, предупредить распространение краснухи и формирование семейных очагов, где чаще всего происходят контакт и дальнейшее заражение женщин детородного возраста вирусом краснухи.

Заключение

Таким образом, результаты изучения состояния специфического иммунитета к краснухе в индикаторных группах населения за восьмилетний период (2015–2022 гг.), показали, что во всех возрастных

группах доля серонегативных лиц не превышала 7% общепринятого показателя эпидемиологического благополучия ($p > 0,05$). Небольшая доля серонегативных к вирусу краснухи среди населения на фоне высокого охвата профилактическими прививками декретированных групп (95%) коррелирует с устойчивой спорадической заболеваемостью этой инфекцией в стране на протяжении последних 10 лет.

Полученные данные свидетельствуют также о высокой эффективности плановой иммунизации детей в возрасте 12 месяцев и 6 лет, обеспечивающей и подтверждающей факт элиминации краснухи в стране, а наличие небольшой доли серонегативных лиц (не более 7%) может ограничивать циркуляцию вируса, что подтверждается спорадическим уровнем заболеваемости краснухой в нашей стране.

Несмотря на успех в борьбе с краснушной инфекцией и достигнутое эпидемиологическое благополучие, краснуха не теряет своей социальной значимости и актуальности для дальнейшего изучения, поэтому необходимо сохранять неослабевающее внимание со стороны медицинского сообщества и органов здравоохранения к этой инфекции и повышать информированность людей об особенностях краснухи и значимости вакцинации.

Литература

1. Ежемесячный обновленный отчет о кори и краснухе – Европейский регион ВОЗ – 2024 г. Доступно на: www.who.int.
2. Eliminating measles and rubella in the WHO European Region; Integrated guidance for surveillance, outbreak response and verification of elimination. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024. Доступно на: www.who.int.
3. Цвиркун О. В., Самойлович Е. О., Тихонова Н. Т. и др. Сопоставление результатов исследования состояния популяционного иммунитета к вирусу краснухи у населения Республики Беларусь и Российской Федерации. *Инфекция и иммунитет*. 2022. Т. 12, №5. С. 909–918.
4. Тураева Н. В., Герасимова А. Г., Цвиркун О. В. и др. Элиминация краснушной инфекции в России. Научное обеспечение противоэпидемической защиты населения: актуальные проблемы и решения. 2019. С. 115–117.
5. Фельдблюм И. В., Романенко В. В., Субботина К. А. и др. Безопасность и иммунологическая эффективность отечественной комбинированной тривакцины для профилактики кори, краснухи и эпидемического паротита Вактивир® при иммунизации детей 12 месяцев и 6 лет (результаты простого слепого мультицентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021. Т. 20, №1. С. 32–43.
6. Таточенко В. К., Озеретковский Н. А. Иммунопрофилактика 2020. (Справочник). ПедиатрЪ. Москва. 2020.
7. Measles and rubella strategic framework 2021–2030. Доступно на: www.who.int.
8. Чехляева Т. С., Цвиркун О. В., Тураева Н. В. и др. Оценка статуса элиминации краснухи в Российской Федерации в 2019 г. *Инфекция и иммунитет*. 2022. Т. 12, №1. С. 85–94.
9. Баркинхова Л. А., Тураева Н. В., Цвиркун О. В., Герасимова А. Г. Актуальные вопросы эпидемиологии краснухи в период ее элиминации. В книге: Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы. Сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 2021. С. 14.

References

1. Monthly updated report on measles and rubella – WHO European Region – 2024. Available at: www.who.int.
2. Eliminating measles and rubella in the WHO European Region; Integrated guidance for surveillance, outbreak response and verification of elimination. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2024. Available at: www.who.int.
3. Tsvirkun O.V., Samoilovich E.O., Tikhonova N.T., et al. State of anti-rubella virus population immunity in the Republic of Belarus and Russian Federation // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(5):909–918 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-COT-1832
4. Turayeva N.V., Gerasimova A.G., Tsvirkun O.V., et al. Elimination of rubella infection in Russia. // *Scientific provision of anti-epidemic protection of the population: current problems and solutions*. 2019;115–117 (In Russ.). EDN: JOBDHI.
5. Feldblum I.B., Romanenko V.V., Subbotina K.A., et al. Safety and immunological efficacy of the domestic combined trivaccine for the prevention of measles, rubella and mumps Vacciriv® during immunization of children 12 months and 6 years old (results of a simple blind multicenter comparative randomized clinical trial). *Epidemiology and Vaccine prevention*. 2021;20(1):32–43 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-1-32-43
6. Tatochenko V. K., Ozeretskovsky N. A. Immunoprophylaxis 2020. (Reference book). *Pediatricb. Moscow* (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-ATR-1663.
7. Measles and rubella strategic framework 2021–2030. URL: www.who.int
8. Chelyayeva T.S., Tsvirkun O.V., Turayeva N.V., et al. Assessment of the rubella elimination status in the Russian Federation in 2019. *Infection and immunity*. 2022;12(1):85–94 (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-ATR-1663.
9. Barkinkhova L.A., Turayeva N.V., Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G. Topical issues of rubella epidemiology during its elimination. In the book: *Modern immunoprophylaxis: challenges, opportunities, prospects*. Collection of abstracts of the All-Russian scientific and practical conference with international participation. 2021;14 (In Russ.). EDN: WOEHJJ.

Об авторах

- **Лаура Алихановна Баркинхоева** – научный сотрудник лаборатории профилактики вирусных инфекций Московского научно – исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. +7 (495) 452-18-09, lbarkinkhoevaa@mail.ru. ORCID 0000-0001-8022-3164.
- **Наталья Викторовна Тураева** – к. м. н., руководитель лаборатории профилактики вирусных инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. +7 (495) 452-18-09, natalya-turaeva@yandex.ru. ORCID 0000-0001-7657-4631.
- **Ольга Валентиновна Цвиркун** – д. м. н., руководитель эпидемиологического отдела Московского научно – исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского; доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы». +7 (495) 452-18-09, o.tsvirkun@gabrich.ru. ORCID 0000-0002-3810-4804.
- **Александра Георгиевна Герасимова** – к. м. н., ведущий научный сотрудник Московского научно – исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского. +7 (495) 452-18-09, 4521809@mail.ru. ORCID 0000-0002-7504-2622.

Поступила: 09.03.2024. Принята к печати: 06.05.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Laura A. Barkinkhoeva** – Researcher at the Laboratory for the Prevention of Viral Infections, G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology. +7 (495) 452-18-09, lbarkinkhoevaa@mail.ru. ORCID 0000-0001-8022-3164.
- **Natalia V. Turaeva** – Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory for the Prevention of Viral Infections, G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology. +7 (495) 452-18-09, natalya-turaeva@yandex.ru. ORCID 0000-0001-7657-4631.
- **Olga V. Tsvirkun** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Epidemiological Department, G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology; Associate Professor of the Department of Infectious Diseases of Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. +7 (495) 452-18-09, o.tsvirkun@gabrich.ru. ORCID 0000-0002-3810-4804.
- **Alexandra G. Gerasimova** – Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, G. N. Gabrichevsky research institute for epidemiology and microbiology. +7 (495) 452-18-09, 4521809@mail.ru. ORCID 0000-0002-7504-2622.

Received: 09.03.2024. Accepted: 06.05.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-47-56>

Факторы, определяющие приверженность антисептике рук, у персонала медицинских организаций в период пандемического распространения инфекций (на примере COVID-19)

С. С. Смирнова^{*1,2}, Ю. С. Стагильская¹, И. А. Егоров¹, Н. Н. Жуйков¹

¹ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Резюме

Актуальность. Приверженность персонала медицинских организаций антисептике рук является актуальной проблемой в период любого эпидемического неблагополучия. В условиях высоких биологических рисков снижается возможность выполнения процедуры антисептики, создаются условия для внутрибольничной передачи возбудителей и роста числа инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). **Цель.** Изучить факторы, определяющие приверженность персонала медицинской организации антисептике рук в период пандемического распространения инфекций (на примере COVID-19). **Материалы и методы.** Исследование проводилось на протяжении всего периода пандемии COVID-19. Для оценки приверженности гигиене рук персонала медицинских организаций проведено анонимное анкетирование работников инфекционных стационаров (2021–2022 гг.), исследование уровня вирусно-бактериальной контаминации рук и объектов больничной среды (2021–2023 гг.). В исследовании применяли эпидемиологический (описательно-оценочный), бактериологический (классический посев, определение АМР с помощью анализатора VITEC-2), молекулярно-биологический (ОТ-ПЦР, секвенирование по Сэнгеру), статистический (анкетирование, построение моделей машинного обучения) методы исследований. **Результаты.** По результатам анкетирования установлены основные факторы, влияющие на формирование отношения к антисептике рук у персонала медицинских организаций с медицинским и немедицинским образованием. Установлено, что пандемическое распространение инфекций негативно сказывается на уровне контаминации рук персонала инфекционных госпиталей, который составил у врачей 35,3%, медицинских сестер – 28,8%, уборщиков помещений госпиталя – 25%. Спектр выделенных возбудителей включал вирус SARS-CoV-2 и условно-патогенные микроорганизмы (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pantoea agglomerans*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*), в том числе с широким профилем антимикробной резистентности. **Заключение.** Уровень приверженности антисептике рук в инфекционном госпитале в период пандемии COVID-19 составил 82,3% у персонала с медицинским образованием и 71,2% – без медицинского образования. Результаты подтверждают значительную роль рук персонала во внутрибольничной передаче опасных патогенов и указывают на необходимость системного контроля выполнения правил антисептики всех сотрудников медицинской организации вне зависимости от их образования и специализации.

Ключевые слова: антисептика рук, персонал медицинской организации, приверженность, ИСМП, пандемия

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Смирнова С. С., Стагильская Ю. С., Егоров И. А. и др. Факторы, определяющие приверженность антисептике рук, у персонала медицинских организаций в период пандемического распространения инфекций (на примере COVID-19). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):47-56. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-47-56>

Благодарность

Авторы статьи выражают искреннюю признательность за участие в проведении исследования сотрудникам ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» О. Ю. Аверьянову, В. А. Смирновой, А. Н. Большаковой и ГАУЗ СО «Городская инфекционная больница г. Нижний Тагил» М. В. Холманских, Л. С. Захаровой, А. П. Лобановой, Л. А. Пуховой.

* Для переписки: Смирнова Светлана Сергеевна, к. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора; доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620030, Россия, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23. +7 (343) 261-99-47 (секретарь института), +7 (908) 917-59-86, smirnova_ss69@mail.ru. ©Смирнова С. С. и др.

Factors Determining Adherence to Hand Antisepsis by Healthcare Workers during Pandemic Infection Spread (as exemplified by COVID-19)SS Smirnova^{*1,2}, YuS Stagil'skaya¹, IA Egorov¹, NN Zhuikov¹¹FSRIVI "Virome" Rospotrebnadzor, Yekaterinburg, Russia²Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia**Abstract**

Relevance. The healthcare personnel's adherence to hand antisepsis is a pressing problem during any epidemic outbreak. In the context of high biological hazards, the possibility of performing proper antiseptic procedures is reduced while nosocomial pathogen transmission and healthcare-associated infection (HAI) rate growth are promoted. **Aims.** Studying the factors determining the healthcare workers' adherence to hand antisepsis during a pandemic infection spread (as exemplified by COVID-19).

Materials and methods. The study was conducted during the entire COVID-19 pandemic. To estimate the rate of adherence rate by the healthcare personnel to hand hygiene, we conducted an anonymous questionnaire survey of the staff in infectious disease hospitals (2021–2022) as well as assessed the viral and bacterial contamination rates of the personnel's hands and the hospital environment items (2021–2023). Epidemiological (descriptive-evaluation), bacteriological (conventional culture, AMR determination using a VITEK2 analyzer), molecular biological (RT-PCR, Sanger sequencing) and statistical (a questionnaire survey, building machine learning models) methods were used in the study. **Results.** Based on the results of the survey, the main factors influencing the formation of attitudes towards antiseptics among the staff of medical organizations with medical and non-medical education were identified. It was found that the pandemic spread of infections negatively affects the level of contamination of the hands of infectious diseases hospital staff, which amounted to 35.3% of doctors, 28.8% of nurses, and 25% of hospital cleaners. The spectrum of isolated pathogens included viruses (SARS-CoV-2) and opportunistic microorganisms (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pantoea agglomerans*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*), including those with a wide profile of antimicrobial resistance. **Conclusion.** During the COVID-19 epidemic, the rate of adherence to hand antisepsis in the infectious disease hospital was 82.3% in the staff with a medical background and 71.2% in the staff without one. The results confirm the significant role of staff hands in the in-hospital transmission of dangerous pathogens and indicate the need for systematic monitoring of the level of knowledge on antiseptics among all employees of a medical organization, regardless of specialization and level of education.

Key words: hand antisepsis, healthcare institution workers, adherence, HAI, pandemic

No conflict of interest to declare.

For citation: Smirnova SS, Stagil'skaya YuS, Egorov IA, et al. Factors determining adherence to hand antisepsis by healthcare workers during pandemic infection spread (as exemplified by COVID-19). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3):47-56 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-47-56>

Acknowledgment

The authors of the article express their sincere gratitude for their participation in the study to the staff of the State Autonomous Institution of Public Institution «Regional Children's Clinical Hospital» O. Yu. Averyanov, V. A. Smirnova, A. N. Bolshakova and the City Infectious Diseases Hospital of Nizhny Tagil M. V. Kholmanskikh, L. S. Zakharova, A. P. Lobanova, L. A. Pukhova.

Введение

Руки персонала медицинских организаций (МО) являются ведущим фактором передачи инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Несмотря на широкий перечень нормативно-методических документов различного уровня, регламентирующих требования к организации и проведению антисептической обработки рук [1,2], приверженность персонала МО этой важной процедуре не находится на должном уровне. Основные причины такого положения кроются в недостаточной осведомленности персонала МО о важности систематической обработки рук, проблемах в обучении технике антисептики и снижении контроля со стороны руководства МО [3].

В период пандемического распространения высококонтагиозных патогенов приверженность персонала МО к антисептике рук является одним из ключевых мероприятий, направленных на обеспечение эпидемиологической безопасности пациентов и медицинского персонала [4,5]. Адекватность антисептики рук персонала МО в условиях высоких биологических рисков в первую очередь определяется организационными мероприятиями, связанными с материальными ресурсами, – оснащением, доступностью и удобством дозаторов с антисептическими средствами [6,7]. Существенным препятствием для надлежащего проведения антисептических процедур в условиях пандемии является применение усиленного

* For correspondence: Smirnova Svetlana S., Cand. Sci. (Med.), leading researcher, head of the Ural-Siberian scientific-methodological center for the prevention of health-care-related infections, FSRIVI «Virome» Rospotrebnadzor, Russia; Associate Professor of the Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of the State Sanitary and Epidemiological Service, Ural State Medical University, Russia. 23 Letskaya str., Yekaterinburg, 620030, Russia. +7 (343) 261-99-47, +7 (908) 917-59-86, smirnova_ss69@mail.ru. ©Smirnova SS, et al.

комплекта средств индивидуальной защиты (СИЗ) персонала. Использование комплектов СИЗ с двойными перчатками, закрепленными на рукавах комбинезонов в сочетании с недостаточной обеспеченностью СИЗ, особенно на начальном этапе пандемии, существенно усложняют реализацию техники гигиенической антисептики рук [8,9].

Однако, если перчатки не меняются или не дезинфицируются после каждого контакта с пациентом или с загрязненной поверхностью или предметами, они могут стать источником передачи возбудителей инфекции [10].

Кроме того, изменения порядка и темпа работы медицинских работников, связанные с увеличением потока пациентов в сочетании с ограниченными временными ресурсами [11], способствуют значительному физическому и психоэмоциональному перенапряжению, снижению концентрации внимания к деталям и препятствуют правильному выполнению процедур антисептики рук [12,13].

Изучение приверженности персонала МО к антисептике рук в условиях пандемического распространения инфекций является актуальным направлением исследований, необходимым для разработки программ профилактических и противоэпидемических мероприятий, корректировки программ обучения персонала.

Цель исследования – изучить факторы, определяющие приверженность персонала медицинской организации антисептике рук в период пандемического распространения инфекций (на примере COVID-19).

Материалы и методы

Исследование проведено специалистами Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром» Роспотребнадзора. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 3 от 24.06.2022).

Для оценки приверженности гигиене рук и уровня знаний проведен опрос персонала инфекционных госпиталей с применением разработанной авторами анонимной анкеты. Вопросы анкеты были сгруппированы в 5 блоков – общие сведения о респонденте и для оценки: уровня знаний по антисептике рук; состояния кожи рук и факторов на нее влияющих; обработки личных электронных устройств; личного отношения к антисептике. Сотрудники инфекционных госпиталей участвовали в исследовании на условии личного документированного добровольного согласия.

Опрос проводили методом сплошной выборки в разные периоды пандемии COVID-19: в 2021 г. – 100 чел., в 2022 г. – 134 чел. По результатам опроса были сформированы две электронные базы данных в формате Microsoft Excel.

Анализ базы данных 1-го этапа включал оценку вероятности формирования положительного/

негативного отношения к антисептике рук в зависимости от различных факторов риска с построением четырехпольной таблицы сопряженности, расчета отношения шансов (odds ratio, OR) и его 95% доверительного интервала (95%ДИ).

Данные 2-го этапа (2023 г.) подвергали интеллектуальному анализу с использованием алгоритма экстремального градиентного бустинга (XGBoost). В качестве зависимой (целевой) переменной выступал профиль образования сотрудников (значение «Н1» соответствовало наличию медицинского образования, значение «Н0» – немедицинского).

Воспроизведение алгоритма осуществляли в среде разработки Jupyter Notebook (v.6.0.0) на языке программирования Python (v.3.7.16). Обработку и анализ данных проводили с применением библиотеки pandas, реализацию математических и числовых операций – numpy. Функционал алгоритма градиентного бустинга реализовывали с помощью фреймворка XGBoost. Силу влияния факторов на приверженность гигиене рук осуществляли по среднему предельному вкладу каждого фактора с учетом всех его возможных комбинаций с расчетом SHAP-значения. Интерпретацию статистических показателей работы моделей машинного обучения проводили с построением ROC-кривых, расчетом ROC-AUC (area under the curve, площади под кривой) и ее 95% доверительного интервала (95% ДИ). На основании матрицы несоответствий рассчитывали долю истинноположительных, истинноотрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных предсказаний. Учитывали только модели, обладающие статистической значимостью ($p < 0,05$), а также достаточной чувствительностью и специфичностью (более 60,0%).

Для изучения уровня вирусно-бактериальной контаминации верхней пары перчаток и объектов больничной среды (2021–2023 гг.) проводили отбор проб смывов в соответствии с разработанной авторами методикой (патент на промышленный образец №132971) [12]. Смывы отбирали одновременно двумя стерильными тампонами в течение трех суток через каждые 4 часа в 20 унифицированных точках отбора, сгруппированных в три блока: СИЗ персонала, зона нахождения пациента, общепольничные точки. Всего было отобрано 1063 пробы смывов, по 53–54 пробы с каждой точки отбора. Одновременно с отбором проб смывов проводилось микробиологическое исследование проб биоматериала на наличие РНК SARS-CoV-2 от пациентов, находящихся на госпитализации (37 проб).

Выявление РНК SARS-CoV-2 в образцах реализовывали методом ПЦР в реальном времени с применением тест-системы «АмплиСенс® Cov-Bat-FL», для выделения нуклеиновых кислот из исследуемых проб использовали набор «РИБО-преп», для проведения обратной транскрипции применяли набор «Реверта-Л» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва). Для секвенирования

SARS-CoV-2 проводили амплификацию локусов гена, кодирующего S-белок, с помощью олигонуклеотидных праймеров из Протокола Университета Женевы и определяли нуклеотидную последовательность по Сэнгеру. Реакцию амплификации осуществляли с применением набора ScreenMix-HS (ЗАО «Евроген», Россия) на амплификаторе MyiQTM («Bio-Rad», США). Секвенирование полученных фрагментов ДНК выполняли на генетическом анализаторе Honor 1616 HID (Nanjing Superyears Gene Technology Co., Ltd., Китай). Фенотипические свойства циркулирующей микрофлоры устанавливали бактериологическим методом с подтверждением чистоты культуры, постановкой биохимических рядов. Оценку антибиотикорезистентности выделенных штаммов выполняли с помощью автоматического бактериологического анализатора VITEK® 2 Compact (bioMérieux SA, Франция) и классическим полуколичественным диско-диффузионным методом.

Этапы биоинформационного анализа проведены в программных средствах Geneious Prime, MEGA 11. Множественное выравнивание полученных сиквентов проводили на референсную последовательность базы данных NCBI (Reference Sequence: NC_045512.2, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/1798174254/>) с применением алгоритма Muscle (alignment type: Global alignment with free end gaps, cost matrix: 65% similarity (5.0/-4.0)). Филогенетический анализ осуществляли с применением модели Тамуры, метода построения дерева – ближайших соседей (Bootstrap, Number of Replicates: 300). Дополнительно определение

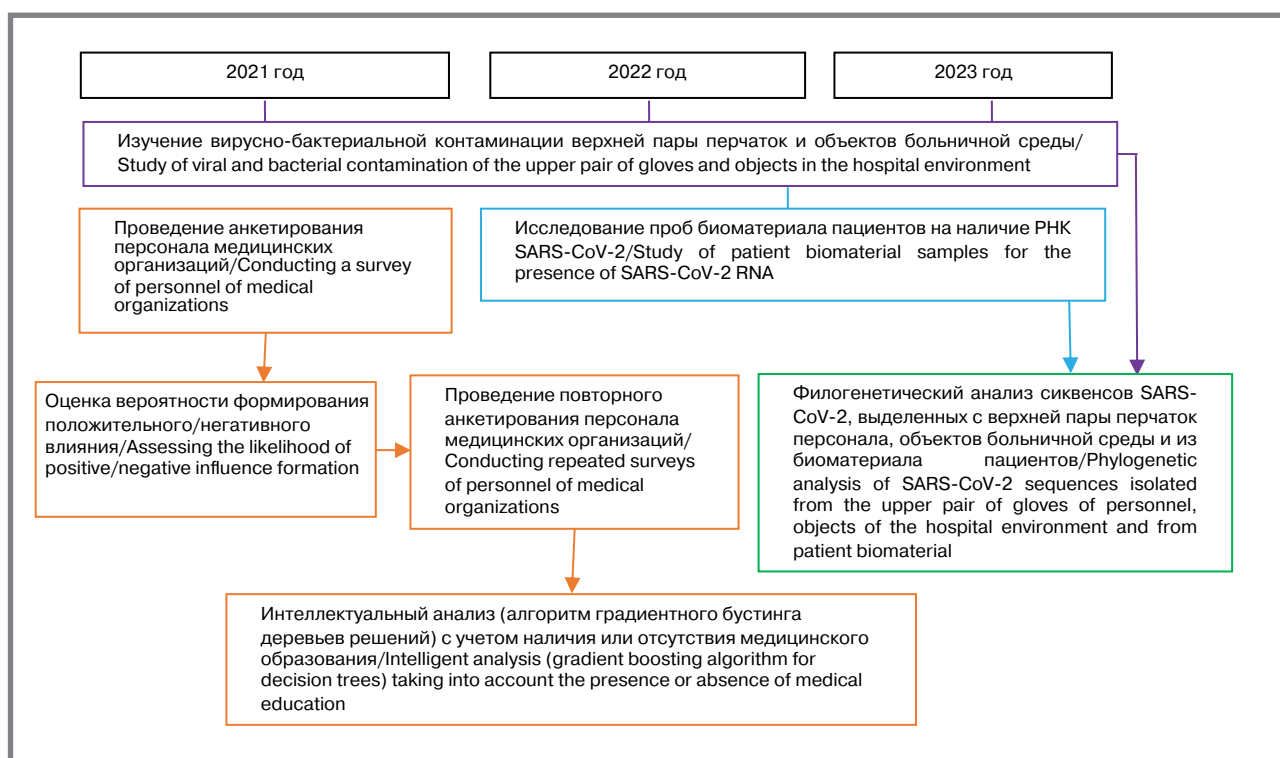
геновариантов SARS-CoV-2 осуществляли с помощью скриптов валидации и анализа Российской платформы агрегации информации о геномах вирусов (VGARus). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

В исследовании применяли эпидемиологические (описательно-оценочный и аналитический), микробиологический (бактериологический, молекулярно-генетический), биоинформационный, статистический (анкетирование, построение моделей машинного обучения) методы исследований. Данные представлены в виде абсолютных и относительных величин (%). Статистическую значимость различий оценивали по точечному критерию Фишера (φ), различия считали достоверными при $p \leq 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2010, онлайн-ресурса <https://medstatistic.ru/>, ПК Statistica 10.

Результаты

В первый год исследования (2021 г.) было установлено, что наибольшее влияние на негативное отношение к антисептике рук оказывали: наличие высшего медицинского образования (OR = 3,273 [95% ДИ 1,347–7,952]), стаж работы менее 10 лет (OR = 3,273 [95% ДИ 1,347–7,952]), отсутствие личной практики обработки телефона (OR = 3,683 [95% ДИ 1,473–9,212]). Спорное влияние оказывали факторы: мужской пол (OR = 1,833 [95% ДИ 0,709–4,740]), отсутствие личной практики ухода за кожей рук (OR = 1,641 [95% ДИ 0,428–6,297]), самостоятельное изучение нормативных

Рисунок 1. Дизайн исследования
Figure. 1. Research design



документов ($OR = 2,316$ [95% ДИ 0,899–5,963]), обучение на рабочих местах ($OR=1,798$ [95%ДИ 0,727–4,404]) в сочетании с мнением коллег ($OR = 1,714$ [95% ДИ 0,644–4,565]), самостоятельное изучение специальной литературы ($OR = 1,556$ [95% ДИ 0,623–3,886]), получение знаний из сети интернет ($OR = 1,283$ [95% ДИ 0,450–3,660]). Не имели значимого влияния на отношение к антисептике рук следующие факторы ($OR = 0,613$ [95% ДИ 0,207–1,969]): состояние кожи рук; количество эпизодов обработки антисептиком в течение смены; уровень теоретических и практических знаний по антисептике, а также качество используемого антисептика и удобство расположения дозаторов в медицинской организации (рис. 2).

Высокая ассоциация между негативным отношением к антисептике рук персонала и наличием высшего медицинского образования послужила основанием для проведения дополнительного опроса и сравнительного анализа результатов между персоналом, имеющим и не имеющим медицинского образования.

По результатам анкетирования, проведенного во второй год исследования (2023 г.), установлено, что 134 работника инфекционного стационара

65,7% (88 чел.) имели различные уровни медицинского образования (высшее, среднее), остальные 34,3% (46 чел.) – другие специальности и уровень образования.

Стаж до 10 лет имели 50,0% работников с медицинским образованием и 71,7% без медицинского образования ($\varphi_{\text{эмп}} = 2,47$; $p < 0,01$). Более 10 лет и менее 20 лет стажа имели 20,5% персонала с медицинским образованием и 26,1% без медицинского образования ($\varphi_{\text{эмп}} = 0,73$; $p > 0,05$); более 20 лет – 29,5% с медицинским образованием и 2,2% без медицинского образования ($\varphi_{\text{эмп}} = 4,69$; $p < 0,01$).

Гигиеническую обработку рук (вопрос а анкете о видах обработки рук персонала в отделении) выбрали 96,6% работников с медицинским образованием и 95,7% – без медицинского образования ($\varphi_{\text{эмп}} = 0,27$; $p > 0,05$), бытовую обработку рук соответственно 34,1% и 26,1% ($\varphi_{\text{эмп}} = 0,96$; $p > 0,05$) и хирургическую – 26,1% и 23,9% ($\varphi_{\text{эмп}} = 0,28$; $p > 0,05$).

Обработка рук антисептиком является одним из важных этапов гигиены рук, особенно в условиях повышенной заразности и распространения инфекций. В течение рабочей смены только

Рисунок 2. Оценка факторов, влияющих на формирование неоднозначного отношения к антисептике (1-й этап исследования, 2021 г.)

Figure 2. Assessment of factors influencing the formation of ambiguous attitudes towards antiseptics (stage 1 of the study, 2021)



1 работник, имеющий медицинское образование, не обрабатывал руки антисептиком (1,1%).

Нормативные документы, как основной из источников получения информации, выбирали 92,0% персонала с медицинским образованием и 80,4% – без медицинского образования ($H_1 - p < 0,05$ и H_0 на $p > 0,01$). 64,8% работников с медицинским образованием и 39,1% без медицинского образования выбирали процесс обучения на рабочем месте, как основной среди источников получения информации ($\varphi_{\text{эмп}} = 2,85$, $p < 0,01$).

При оценке ситуаций, требующих проведения обработки рук персонала, все правильные ответы выбрали 43,2% работников с медицинским образованием и 47,8% без медицинского образования ($\varphi_{\text{эмп}} = 0,51$, $p > 0,05$) (см. рис. 3).

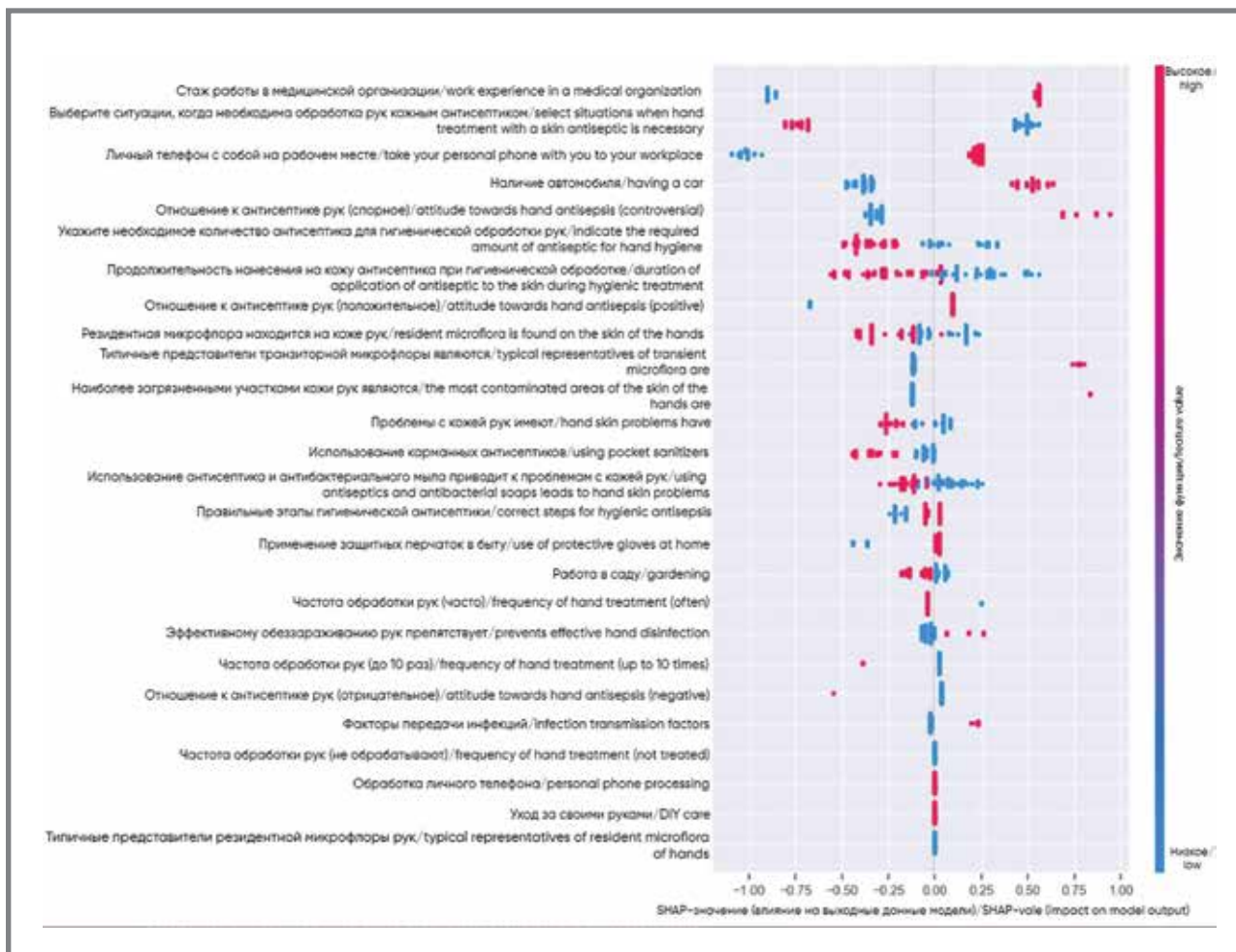
ВОЗ рекомендует для качественной обработки рук 5 мл антисептика [2]. Такой вариант ответа выбрали большинство анкетированных (с медицинским образованием – 68,2%, без медицинского образования – 73,9%; $\varphi_{\text{эмп}} = 0,70$, $p > 0,05$). В вопросе о продолжительности нанесения на кожу антисептика при гигиенической обработке правильный ответ (30 сек.) выбрали 47,7%

респондентов с медицинским образованием и 58,7% без медицинского образования ($\varphi_{\text{эмп}} = 1,21$, $p > 0,05$). Правильный ответ на вопрос об этапах гигиенической антисептики дали 61,4% работников с медицинским образованием и 52,2% – без медицинского образования ($\varphi_{\text{эмп}} = 1,02$, $p > 0,05$).

В завершение анкеты персоналу инфекционного госпиталя было предложено выбрать фразу об антисептике, наиболее соответствующую их личному отношению к ней. Согласно результатам, большинство анкетированных выбрали фразу «Это безусловно необходимо» (с медицинским образованием – 77,3%, без медицинского образования – 78,3%, $\varphi_{\text{эмп}} = 0,13$, $p > 0,05$). Спорный вариант «Антисептики портят кожу рук, но профессия обязывает» выбрали 22,7% работников, имеющих медицинское образование и 19,6% – не имеющих. Только один респондент, не имеющий медицинского образования, выразил отрицательное отношение к антисептике «От антисептиков рук больше вреда, чем пользы» (2,2%).

На основании данных 2-го этапа исследования было построено 7200 моделей классификации. Изученная модель обладала приемлемыми

Рисунок 3. Оценка факторов, влияющих на формирование отношения к антисептике у персонала медицинских организаций с медицинским и немедицинским образованием, 2-й этап исследования (2022)
Figure 3. Assessment of factors influencing the formation of attitudes towards antiseptics among personnel of medical organizations with medical and non-medical education, stage 2 of the study (2022)



чувствительностью – 85,7%, специфичностью – 63,2% и AUC ROC = 0,742 (95% ДИ 0,595–0,873). Результаты работы модели помогли сформировать три группы факторов влияния. Положительное отношение к антисептике рук оказывали факторы: наличие медицинского образования (высшее и среднее), стаж работы более 5 лет, достаточный уровень знаний по технологии обработки рук, сформированное бережное отношение к коже рук в быту и на работе. Спорное влияние оказывали факторы: отсутствие личной практики применения защитных перчаток в быту, обработки личного мобильного телефона и ухода за руками. Не имели значимого влияния на отношение к антисептике рук следующие факторы: знание представителей микрофлоры кожи рук, наличие проблем с кожей рук, использование карманных антисептиков (рис. 3).

В период пандемического распространения SARS-CoV-2 (2021–2023 гг.) было проведено микробиологическое исследование смывов с наружной поверхности верхней пары перчаток врачей, медицинских сестер и уборщиков помещений в инфекционных госпиталях для лечения больных COVID-19. Результаты продемонстрировали значительный уровень вирусно-бактериальной контаминации. Частота нестандартных проб с наружной поверхности перчаток у врачей составила 35,3%, у медицинских сестер – 28,8%, уборщиков помещений – 25,0%.

Спектр выделенных возбудителей с наружной поверхности перчаток был разнообразен и представлен:

- у врачей – *Enterococcus faecalis* (n=3; 16,7%), *Enterococcus faecium* (n = 1; 5,6%), *Pantoea agglomerans* (n = 1; 5,6%), *Acinetobacter baumannii* (n = 3; 16,7%), *Klebsiella pneumoniae* (n = 2; 11,1%), *Staphylococcus aureus* (n = 1; 5,6%), *Escherichia coli* (n = 1; 5,6%), SARS-CoV-2, (n = 6; 33,3%);
- у медицинских сестер – *Enterococcus faecium* (n=1; 5,9%), *Acinetobacter baumannii* (n=2; 11,8%), *Klebsiella pneumoniae* (n = 2; 11,8%), *Staphylococcus aureus* (n = 4; 23,5%), SARS-CoV-2 (n = 8; 47,1%);
- у уборщиков помещений – *Acinetobacter baumannii* (n = 4; 36,4%), *Klebsiella pneumoniae* (n = 3; 27,3%), SARS-CoV-2 (n = 4; 36,4%).

Резистентность к антимикробным препаратам была выявлена у 15 штаммов УПМ (9,8%). Штаммы *K. pneumoniae* (100%) были резистентны к пенициллинам, цефалоспорином, сульфаниламидам, являлись продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра действия; *E.faecalis* – к макролидам, тетрациклинам и фторхинолонам, и *P.agglomerans* – к пенициллинам.

По результатам секвенирования РНК SARS-CoV-2 было выявлено 2 геноварианта вируса: Delta – 20,0% и Omicron – 80,0% (линии BA.4/BA.5 – 77,8% и BA.2.75 – 22,2%), что соответствовало специфике эпидемиологической ситуации на момент проведения этапов исследования.

В ходе реконструкции филогенетического дерева было установлено, что геновариант Омикрон сформировал два крупных кластера двух линий (BA.4 и BA.5) и BA.2.75 («Кентавр»). Выделенный от пациентов реанимационного отделения SARS-CoV-2 линии BA.4 и BA.5 присутствовал на винтах кислородной разводки, подвариант BA.2.75 («Кентавр») – на выключателях электроосвещения (рис. 4), что подтверждает роль рук персонала медицинских организаций как основного фактора внутрибольничной передачи возбудителей инфекционных заболеваний.

Обсуждение

В настоящем исследовании проведен анализ широкого спектра факторов, влияющих на приверженность персонала антисептике рук (образование, стаж работы, обучение, доступность СИЗ и антисептиков) в условиях пандемического распространения инфекций (на примере COVID-19).

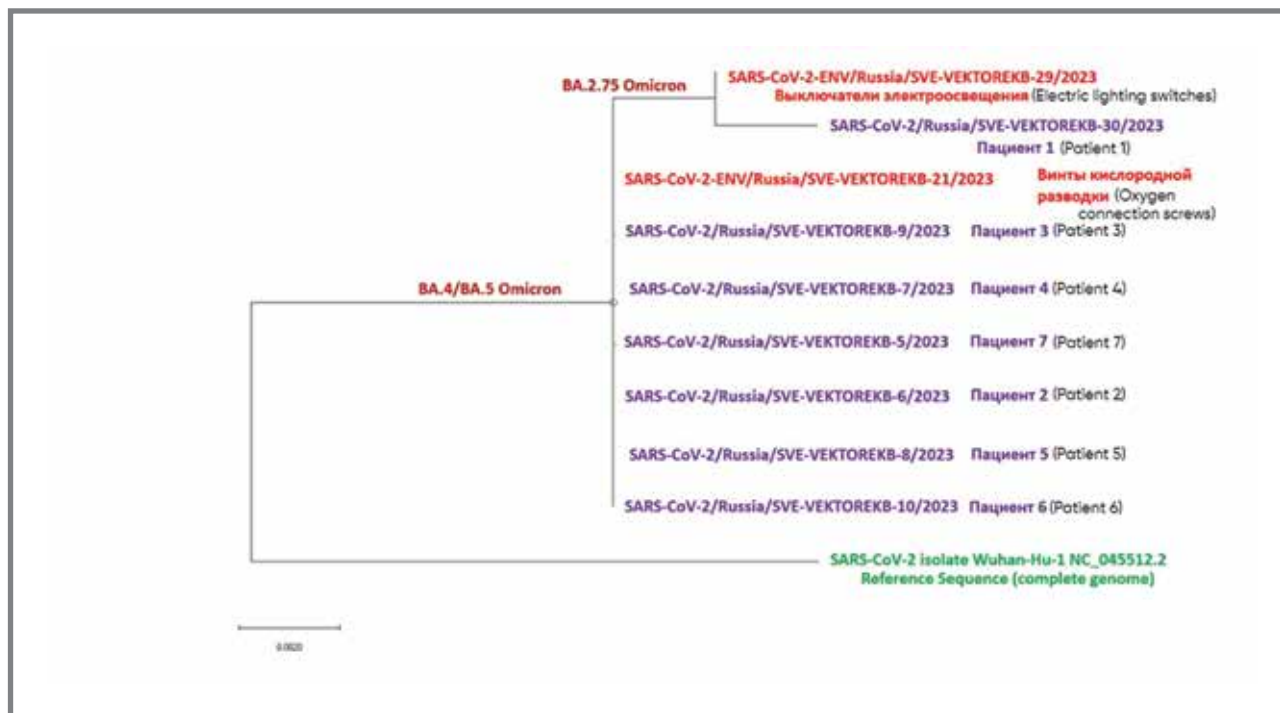
Результаты первого этапа исследования продемонстрировали связь между негативным отношением к антисептике рук персонала и наличием высшего медицинского образования, стажем работы менее 10 лет, отсутствием личной практики обработки телефона. Неоднозначное влияние установлено для факторов, связанных с получением актуальной информации о антисептике рук, и у персонала мужского пола. Полученные данные указывают о необходимости регулярного обучения персонала обработке рук, в том числе с применением интерактивных технологий, с контролем полученных знаний.

Анализ данных второго этапа исследования указывал на наличие положительного влияния различных уровней медицинского образования на формирование приверженности антисептике рук, что необходимо поддерживать в процессе профессионального обучения и последующих повышений квалификации персонала медицинских организаций, уделяя, с учетом результатов 1-го этапа, особое внимание врачам и лицам мужского пола.

Полученные нами данные перекликаются с результатами исследований как российских, так и зарубежных исследователей. Так, по материалам социологического опроса исследовательского центра портала Superjob.ru, проведенного в пандемический период, установлен рост продолжительности рабочей смены и количества переработок у представителей медицинского сообщества [11]. Усиление нагрузки отрицательно сказывается на антисептике рук и в условиях длительного контакта с инфицированными пациентами повышает риск заражения COVID-19 [12].

Houghton C, Meskell P. и др. в своем исследовании отмечают, что отрицательное мнение в отношении использования СИЗ медицинскими работниками связано с неудобством использования и определенной неэффективностью сложных комплектов [14–16].

Рисунок 4. Филогенетический анализ изолятов SARS-CoV-2, выделенных от пациентов и с объектов внешней среды инфекционных госпиталей для лечения больных COVID-19
Figure 4. Phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 isolates isolated from patients and from environmental objects of infectious diseases hospitals for the treatment of patients with COVID-19



Примечание: Цветовая маркировка: бордовые – кластеры, сформированные геновариантом SARS-CoV-2 Omicron (линии BA.4/BA.5, BA.2.75), фиолетовые – сиквенсы SARS-CoV-2, выделенного из биоматериала пациентов, красные – с объектов окружающей среды реанимационного отделения, зеленый – референсная последовательность. Геновариант Delta B.1.617.1 был выделен с наружной поверхности электроотсоса и наружной поверхности комбинезона медицинской сестры.
 Note: Color marking: burgundy – clusters formed by the genovariant SARS-CoV-2 Omicron (BA.4/BA.5, BA.2.75), purple – sequences of SARS-CoV-2 isolated from patient biomaterial, red – from objects environment of the intensive care unit, green – reference sequence. The Delta B.1.617.1 genovariant was isolated from the outer surface of an electric suction device and the outer surface of a nurse's overalls.

Результаты микробиологического исследования смывов с наружной поверхности перчаток у врачей, медсестер и уборщиков помещений во время пандемии COVID-19 показали высокий уровень вирусно-бактериальной контаминации, варьирующий от 25,0% положительных проб у уборщиков помещений, до 35,3% – у врачей. В ходе исследования показано наличие на наружной поверхности перчаток персонала широкого спектра условно-патогенных микроорганизмов с выраженным профилем резистентности, а филогенетический анализ изолятов SARS-CoV-2, выделенных с объектов больничной среды инфекционных госпиталей для лечения больных с COVID-19 позволил установить внутрибольничную цепочку распространения вирусных патогенов.

Результаты филогенетического анализа РНК SARS-CoV-2 свидетельствуют о том, что вирус может быть внутрибольнично распространен через контакт с загрязненными поверхностями. Это подтверждает необходимость регулярной дезинфекции и соблюдения антисептики рук для предотвращения передачи инфекции.

Исследования ряда авторов показывают, что существуют пробелы в инфекционном контроле в специализированных больницах, не связанных

с COVID-19. Вполне возможно, что в больницах, где нет COVID-19, соблюдение рекомендаций может быть еще ниже [17–19].

В контексте оценки готовности инфекционных госпиталей к пандемическому распространению инфекций, данное исследование имеет большое значение, так как его результаты помогут повысить безопасность пациентов и персонала медицинских организаций.

Закключение

Таким образом, несмотря на преимущественно положительное отношение к антисептике рук, в период пандемического распространения SARS-CoV-2 среди персонала медицинских организаций отмечен рост доли неоднозначных оценок данной системы профилактических мероприятий. Уровень приверженности антисептике рук в инфекционном госпитале в период пандемии COVID-19 составил 82,3% среди персонала с медицинским образованием и 71,2% – без медицинского образования.

Результаты проведенных лабораторных исследований смывов с рук и наружных поверхностей перчаток медицинского персонала продемонстрировали высокий уровень вирусно-бактериальной

контаминации наружной поверхности перчаток, что способствует внутрибольничному распространению вирусных и бактериальных патогенов с вовлечением в эпидемический процесс как пациентов, так и персонала.

Данное исследование подтверждает значительную роль рук персонала медицинской организации во внутрибольничной передаче опасных патогенов и указывает на необходимость постоянного контроля за соблюдением требований к антисептике рук. В медицинских организациях следует внедрять

систему постоянного повышения уровня знаний, умений и приверженности всего персонала гигиенической антисептике рук независимо от статуса и уровня образования персонала МО.

Источник финансирования

НИР «Изучение эпидемического процесса и профилактики вирусных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (на примере ветряной оспы, норо- и ротавирусной инфекции и др.)», рег. № НИОКТР 121040500099-5.

Литература

1. Соблюдение надлежащей гигиены рук медико-санитарными работниками позволяет предотвратить больных от инфекций, устойчивых к лекарственным средствам. Всемирная организация здравоохранения. Доступно на: <https://www.who.int/ru/news/item/02-05-2014-good-hand-hygiene-by-health-workers-protects-patients-from-drug-resistant-infections> (дата обращения: 25.10.2023).
2. Руководство ВОЗ по гигиене рук в здравоохранении: Резюме. Всемирная организация здравоохранения. Доступно на: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/112367/WHO_IER_PSP_2009.07_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y (дата обращения: 02.11.2023).
3. Смирнова С. С., Егоров И. А., Жуйков Н. Н. и др. Сравнительная оценка рисков инфицирования SARS-CoV-2 у работников медицинских организаций крупного промышленного города в период пандемии. Анализ риска здоровью. – 2022. – № 2. – С. 139–150. DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.13.
4. Состояние гигиены рук в мире: Глобальный призыв к действию для придания гигиене рук приоритетного значения в политике и на практике. ЮНИСЕФ. Доступно на: <https://www.unicef.org/media/124526/file/State%20of%20the%20World's%20Hand%20Hygiene.pdf> (дата обращения: 24.10.2023).
5. Гигиена рук медицинского персонала. Федеральные клинические рекомендации. – М., 2014. – 31 с.
6. Roshan R, Feroz AS, Rafique Z, et al. Rigorous Hand Hygiene Practices Among Health Care Workers Reduce Hospital-Associated Infections During the COVID-19 Pandemic. *J Prim Care Community Health*. 2020 Jan-Dec;11:2150132720943331. doi: 10.1177/2150132720943331. PMID: 32686571; PMCID: PMC7372602.
7. Sandbøl SG, Glassou EN, Ellermann-Eriksen S, et al. Hand hygiene compliance among healthcare workers before and during the COVID-19 pandemic. *Am J Infect Control*. 2022 Jul;50(7):719-723. doi: 10.1016/j.ajic.2022.03.014. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35367321; PMCID: PMC8966111.
8. Егоров И. А., Смирнова С. С., Мищенко В. А. и др. Особенности вирусно-бактериальной контаминации объектов больничной среды инфекционного госпиталя для лечения больных COVID-19 в период пандемии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2022;21(6):13–23. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-6-13-23>.
9. Заболотских И. Б., Киров М. Ю., Лебединский К. М. и др. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2021. – № 51. – С. 1–143. – DOI 10.21320/1818-474X-2021-51-9-143. – EDN LAWCSYA.
10. Смирнова С. С., Жуйков Н. Н., Егоров И. А. и др. Сравнительный анализ методов отбора проб смывов с объектов внешней среды для оценки вирусно-бактериальной контаминации. Здоровье населения и среда обитания – 3НУСО. 2023;31(4):77-84. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-4-77-84>.
11. Чаще всего жалуются на большие переработки маркетологи, учителя и врачи // Исследовательский центр портала Superjob.ru. Доступно на: <https://www.superjob.ru/research/articles/114147/chasche-vsego-zhaluyutsya-na-bolshie-pererabotki-marketologi/> (дата обращения: 18.10.2023).
12. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников: методические рекомендации. И. В. Бухтиярова, Ю. Ю. Горбянского, ред. М.: АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ», 2021. – 132 с.
13. Платонова Т. А., Голубкова А. А., Смирнова С. С. и др. К проблеме выявления групп риска по формированию синдрома эмоционального выгорания сотрудников медицинских организаций в период пандемии COVID-19. Анализ риска здоровью. – 2021. – № 4. – С. 162–172. DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.18.
14. Houghton C, Meskell P, Delaney H, et al. Barriers and facilitators to healthcare workers' adherence with infection prevention and control (IPC) guidelines for respiratory infectious diseases: a rapid qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 21; 4(4):CD013582. doi: 10.1002/14651858.CD013582. PMID: 32315451; PMCID: PMC7173761.
15. Israel S, Harpaz K, Radvogin E, et al. Dramatically improved hand hygiene performance rates at time of coronavirus pandemic. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Nov;26(11):1566–1568. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.002. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526277; PMCID: PMC7831641.
16. Factors that influence whether healthcare workers follow infection prevention and control guidelines for respiratory infectious diseases. *Cochrane* Доступно на: https://www.cochrane.org/CD013582/EPOC_factors-influence-whether-healthcare-workers-follow-infection-prevention-and-control-guidelines (дата обращения: 18.10.2023).
17. Maltezou HC, Dedoukou X, Tsonou P, et al. Hospital factors associated with SARS-CoV-2 infection among healthcare personnel in Greece. *J Hosp Infect*. 2021 Mar;109:40–43. doi: 10.1016/j.jhin.2020.10.010. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33169676; PMCID: PMC7581318.
18. Gagneux-Brunon A, Pelissier C, Gagnaire J, et al. SARS-CoV-2 infection: advocacy for training and social distancing in healthcare settings. *J Hosp Infect*. 2020 Nov;106(3):610–612. doi: 10.1016/j.jhin.2020.08.001. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32781200; PMCID: PMC7414384.
19. Wilson NM, Norton A, Young FP, et al. Airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 to healthcare workers: a narrative review. *Anaesthesia*. 2020 Aug;75(8):1086–1095. doi: 10.1111/anae.15093. Epub 2020 May 8. PMID: 32311771; PMCID: PMC7264768.
20. Смирнова С. С., Жуйков Н. Н., Егоров И. А. и др. Схема отбора проб смывов с объектов внешней среды для одновременной оценки вирусно-бактериальной контаминации. Патент на промышленный образец №132971. // Бюллетень «Промышленные образцы». – 2022. – № 9.
21. Garrido-Molina JM, Márquez-Hernández VV, Alcayde-García A, et al. Disinfection of gloved hands during the COVID-19 pandemic. *J Hosp Infect*. 2021 Jan; 107:5–11. doi: 10.1016/j.jhin.2020.09.015. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32949629; PMCID: PMC7494495.
22. Kowitz B, Jefferson J, Mermel LA. Factors associated with hand hygiene compliance at a tertiary care teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Nov; 34(11):1146–52. doi: 10.1086/673465. Epub 2013 Sep 23. PMID: 24113597.
23. Zhang X, Ma Y, Kong L, et al. The impact of COVID-19 pandemic on hand hygiene compliance of healthcare workers in a tertiary hospital in East China. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 22; 10:1160828. doi: 10.3389/fmed.2023.1160828. PMID: 37425301; PMCID: PMC10324029.
24. Wong SC, AuYeung CH, Lam GK, et al. Is it possible to achieve 100 percent hand hygiene compliance during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic? *J Hosp Infect*. 2020 Aug; 105(4):779–781. doi: 10.1016/j.jhin.2020.05.016. Epub 2020 May 15. PMID: 32422309; PMCID: PMC7255117.
25. Moore LD, Robbins J, Quinn J, et al. The impact of COVID-19 pandemic on hand hygiene performance in hospitals. *Am J Infect Control*. 2021 Jan; 49(1):30–33. doi: 10.1016/j.ajic.2020.08.021. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32818577; PMCID: PMC7434409.
26. Araghi F, Tabary M, Gheisari M, et al. Hand Hygiene Among Health Care Workers During COVID-19 Pandemic: Challenges and Recommendations. *Dermatitis*. 2020 Jul/Aug; 31(4):233–237. doi: 10.1097/DER.0000000000000639. PMID: 32568806.
27. Fuller C, Savage J, Besser S, et al. «The dirty hand in the latex glove»: a study of hand hygiene compliance when gloves are worn. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Dec;32(12):1194–9. doi: 10.1086/662619. Epub 2011 Oct 17. PMID: 22080658.
28. Кошечко И. И., Салтыкова Т. С. Влияние пандемии COVID-19 на формирование отношения населения Российской Федерации к профилактике инфекционных заболеваний. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022;30(6):1184–1194. DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-6-1184-1194>.

References

1. Good hand hygiene by health workers protects patients from drug resistant infections // World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/news/item/02-05-2014-good-hand-hygiene-by-health-workers-protects-patients-from-drug-resistant-infections> (Accessed: 25.10.2023).
2. WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care: a Summary. World Health Organization Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/112367/WHO_IER_PSP_2009.07_rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Accessed: 02.11.2023).

3. Smirnova S.S., Egorov I.A., Zhuikov N.N., et al. Risks of becoming infected with SARS-CoV-2 for medical personnel in a large industrial city during the pandemic: comparative assessment. *Health Risk Analysis*, 2022, no. 2, p. 139–150 (In Russ.). DOI: 10.21668/health.risk/2022.2.13.eng.
4. United Nations Children's Fund and World Health Organization, State of the World's Hand Hygiene: A global call to action to make hand hygiene a priority in policy and practice // UNICEF. Available at: <https://www.unicef.org/media/124526/file/State%20of%20the%20World's%20Hand%20Hygiene.pdf> (Accessed: 24.10.2023).
5. Hand hygiene of medical personnel. Federal clinical recommendations. – M., 2014. – p. 31 (In Russ.).
6. Roshan R, Feroz AS, Rafique Z, et al. Rigorous Hand Hygiene Practices Among Health Care Workers Reduce Hospital-Associated Infections During the COVID-19 Pandemic. *J Prim Care Community Health*. 2020 Jan-Dec;11:2150132720943331. doi: 10.1177/2150132720943331. PMID: 32686571; PMCID: PMC7372602.
7. Sandbøl SG, Glassou EN, Ellermann-Eriksen S, et al. Hand hygiene compliance among healthcare workers before and during the COVID-19 pandemic. *Am J Infect Control*. 2022 Jul;50(7):719–723. doi: 10.1016/j.ajic.2022.03.014. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35367321; PMCID: PMC8966111.
8. Egorov I.A., Smirnova S.S., Mishchenko V.A., et al. Characteristic of Viral and Bacterial Contamination in Objects of the Infection Hospital Environment of the Hospital for the Treatment of Patients with COVID-19 During the Pandemic Period. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(6):13–23 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-6-13-23>.
9. Zabolotskikh I.B., Kirov M.Yu., Lebedinskii K.M., et al. Anesthesia and intensive care for patients with COVID-19. Russian Federation of anesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of Critical Care*. 2021;51:9–143 (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-51-9-143>.
10. Smirnova S.S., Zhuikov N.N., Egorov I.A., et al. Comparative Analysis of Methods of Environmental Surface Sampling for Assessment of Viral and Bacterial Contamination. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2023;31(4):77–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-31-4-77-84>.
11. Most often, marketers, teachers and doctors complain about large overtime. Portal Research Center Superjob.ru. (In Russ.). Available at: <https://www.superjob.ru/research/articles/114147/chasche-vsego-zhaluyutsya-na-bolshie-pererabotki-marketologi/> (Accessed: 18.10.2023).
12. New coronavirus infection COVID-19: professional aspects of maintaining the health and safety of medical workers: methodological recommendations. Ed.: I.V. Bukhtiyarova, Yu.Yu. Gorblyanskogo. – M.: AMT, FGBN U «NII MT», 2021; p.132 (In Russ.).
13. Platonova T.A., Golubkova A.A., Smirnova S.S., et al. On revealing risk groups regarding emotional burn-out syndrome among medical workers during the COVID-19 pandemic. *Health Risk Analysis*, 2021, no. 4, pp. 162–172 (In Russ.). DOI: 10.21668/health.risk/2021.4.18.eng.
14. Houghton C, Meskel P, Delaney H, et al. Barriers and facilitators to healthcare workers' adherence with infection prevention and control (IPC) guidelines for respiratory infectious diseases: a rapid qualitative evidence synthesis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Apr 21; 4(4):CD013582. doi: 10.1002/14651858.CD013582. PMID: 32315451; PMCID: PMC7173761.
15. Israel S, Harpaz K, Radvagin E, et al. Dramatically improved hand hygiene performance rates at time of coronavirus pandemic. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Nov;26(11):1566–1568. doi: 10.1016/j.cmi.2020.06.002. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526277; PMCID: PMC7831641.
16. Factors that influence whether healthcare workers follow infection prevention and control guidelines for respiratory infectious diseases. *Cochrane*. Available at: https://www.cochrane.org/CD013582/EPOC_factors-influence-whether-healthcare-workers-follow-infection-prevention-and-control-guidelines (Accessed: 18.10.2023).
17. Maltezou HC, Dedoukou X, Tsonou P, et al. Hospital factors associated with SARS-CoV-2 infection among healthcare personnel in Greece. *J Hosp Infect*. 2021 Mar;109:40–43. doi: 10.1016/j.jhin.2020.10.010. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33169676; PMCID: PMC7581318.
18. Gagneux-Brunon A, Pellissier C, Gagnaire J, et al. SARS-CoV-2 infection: advocacy for training and social distancing in healthcare settings. *J Hosp Infect*. 2020 Nov;106(3):610–612. doi: 10.1016/j.jhin.2020.08.001. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32781200; PMCID: PMC7414384.
19. Wilson NM, Norton A, Young FP, et al. Airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 to healthcare workers: a narrative review. *Anaesthesia*. 2020 Aug;75(8):1086–1095. doi: 10.1111/anae.15093. Epub 2020 May 8. PMID: 32311771; PMCID: PMC7264768.
20. Smirnova S.S., Zhuikov N.N., Egorov I.A., et al. Scheme for sampling swabs from environmental objects for simultaneous assessment of viral and bacterial contamination. Patent for industrial design No. 132971. *Bulletin «Industrial Designs»*. – 2022. – No. 9.
21. Garrido-Molina JM, Márquez-Hernández VV, Alcayde-García A, et al. Disinfection of gloved hands during the COVID-19 pandemic. *J Hosp Infect*. 2021 Jan; 107:5–11. doi: 10.1016/j.jhin.2020.09.015. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32949629; PMCID: PMC7494495.
22. Kowitz B, Jefferson J, Mermel LA. Factors associated with hand hygiene compliance at a tertiary care teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Nov; 34(11):1146–52. doi: 10.1086/673465. Epub 2013 Sep 23. PMID: 24113597.
23. Zhang X, Ma Y, Kong L, et al. The impact of COVID-19 pandemic on hand hygiene compliance of healthcare workers in a tertiary hospital in East China. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 22; 10:1160828. doi: 10.3389/fmed.2023.1160828. PMID: 37425301; PMCID: PMC10324029.
24. Wong SC, AuYeung CH, Lam GK, et al. Is it possible to achieve 100 percent hand hygiene compliance during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic? *J Hosp Infect*. 2020 Aug; 105(4):779–781. doi: 10.1016/j.jhin.2020.05.016. Epub 2020 May 15. PMID: 32422309; PMCID: PMC7255117.
25. Moore LD, Robbins G, Quinn J, et al. The impact of COVID-19 pandemic on hand hygiene performance in hospitals. *Am J Infect Control*. 2021 Jan; 49(1):30–33. doi: 10.1016/j.ajic.2020.08.021. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32818577; PMCID: PMC7434409.
26. Araghi F, Tabary M, Gheisari M, et al. Hand Hygiene Among Health Care Workers During COVID-19 Pandemic: Challenges and Recommendations. *Dermatitis*. 2020 Jul/Aug; 31(4):233–237. doi: 10.1097/DER.0000000000000639. PMID: 32568806.
27. Fuller C, Savage J, Besser S, et al. «The dirty hand in the latex glove»: a study of hand hygiene compliance when gloves are worn. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Dec;32(12):1194–9. doi: 10.1086/662619. Epub 2011 Oct 17. PMID: 22080658.
28. Koshechko I.I., Saltykova T.S. The impact of the COVID-19 pandemic on the formation of the population of the Russian Federation to the prevention of infectious diseases. *Problemy socialnoi gigieny, zdoravookhraneniya i istorii meditsiny*. 2022;30(6):1184–1194 (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-6-1184-1194>.

Об авторах

- **Светлана Сергеевна Смирнова** – к. м. н., ведущий научный сотрудник, руководитель Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора; доцент кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. +7 (908) 917-59-86, smirnova_ss69@mail.ru. ORCID 0000-0002-9749-4611.
- **Юлия Сергеевна Стагильская** – врач-эпидемиолог Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора. +7 (922) 147-37-51, stagilskaya_ys@niivirom.ru. ORCID 0009-0000-9261-5624.
- **Иван Андреевич Егоров** – младший научный сотрудник Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора. +7 (922) 127-66-88, egorov_ia@niivirom.ru. ORCID 0000-0002-7153-2827.
- **Николай Николаевич Жуиков** – научный сотрудник Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора. +7 (912) 263-22-52, zhuikov_nn@niivirom.ru. ORCID 0000-0002-7018-758

Поступила: 19.02.2024. Принята к печати: 04.04.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Svetlana S. Smirnova** – Cand. Sci. (Med.), leading researcher, head of the Ural-Siberian scientific-methodological center for the prevention of health-care-related infections, FSRIVI «Virome» Rospotrebnadzor; Associate Professor of the Department of Epidemiology, Social Hygiene and Organization of the State Sanitary and Epidemiological Service, Ural State Medical University, Russia. +7 (908) 917-59-86, smirnova_ss69@mail.ru. ORCID 0000-0002-9749-4611.
- **Yulia S. Stagilskaya** – Epidemiologist of the Ural-Siberian scientific-methodological center for the prevention of health-care-related infections FSRIVI «Virome» Rospotrebnadzor. +7 (922) 147-37-51, stagilskaya_ys@niivirom.ru. ORCID 0009-0000-9261-5624.
- **Ivan A. Egorov** – junior researcher of the Ural-Siberian scientific-methodological center for the prevention of health-care-related infections FSRIVI «Virome» Rospotrebnadzor. +7 (922) 127-66-88, egorov_ia@niivirom.ru. ORCID 0000-0002-7153-2827.
- **Nikolay N. Zhuikov** – researcher Ural-Siberian scientific-methodological center for the prevention of health-care-related infections FSRIVI «Virome» Rospotrebnadzor. +7 (912) 263-22-52, zhuikov_nn@niivirom.ru. ORCID 0000-0002-7018-758

Received: 19.02.2024. Accepted: 04.04.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-57-66>

Бактериальные инфекции, передающиеся клещами, в Барнауле: эпидемиолого-эпизоотологическая ситуация и проблемы диагностики

Т. А. Чеканова*¹, А. В. Раков¹, К. Петремгвдлишвили¹, А. В. Тимонин²,
Н. В. Лукьяненко², Т. В. Сафьянова², С. В. Широкоступ², Н. Я. Лукьяненко²,
У. В. Калинина³, И. Г. Пашенко³

¹ ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

² ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Барнаул

³ Управление Роспотребнадзора по Алтайскому краю, г. Барнаул

Резюме

Актуальность. Алтайский край с его административным центром – г. Барнаулом – регион, эндемичный по клещевым риккетсиозам. Вклад других инфекций, передающихся клещами (ИПК), в структуру общей заболеваемости в субъекте существенно ниже. Для оценки рисков осложнения эпидемиологической ситуации ИПК бактериальной этиологии (в частности, клещевых риккетсиозов, боррелиозов, гранулицитарного анаплазмоза (ГАЧ) и моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ), коксиеллеза), понимания уровня их диагностики в регионе важным представляется оценить встречаемость в клещах-переносчиках их возбудителей, сопоставив с официально регистрируемой заболеваемостью. **Цель.** Изучение эпидемиолого-эпизоотологической ситуации в г. Барнауле по клещевым инфекциям бактериальной этиологии, а также анализ факторов, оказывающих влияние на регистрацию заболеваемости этими инфекциями. **Материалы и методы.** Материалами послужили данные официальной статистической отчетности, информационные, аналитические материалы, учетно-отчетная документация Управления Роспотребнадзора и Минздрава Алтайского края. Молекулярно-биологическими методами изучали зараженность клещей, собранных в биотопах г. Барнаула с разным ландшафтом, возбудителями клещевого энцефалита, ГАЧ, МЭЧ, боррелиозов, клещевых риккетсиозов, коксиеллеза. Видовую принадлежность риккетсий группы КПЛ подтверждали секвенированием по Сэнгеру с последующим филогенетическим анализом. **Результаты.** Отмечена высокая встречаемость в клещах рода *Dermacentor* *Rickettsia conorii* subsp. *raoultii* (61,9%), в клещах рода *Ixodes* выявлена ДНК *R. helvetica* (5,1%). *R. sibirica* не обнаружена. Зараженность клещей *Borrelia burgdorferi* s.l. составила 27,8%; 5,1% имаго содержали ДНК *B. miyamotoi*. Возбудители ГАЧ, МЭЧ обнаружены в 6,2% и 1,0% особях клещей рода *Ixodes* соответственно. В двух экземплярах из 300 выявлен возбудитель лихорадки Ку. Динамика количества лиц, пострадавших от присасывания клещей в 2014–2023 гг., не имела тенденции к снижению. На этом фоне отмечается сохраняющийся высокий уровень заболеваемости сибирским клещевым тифом в отличие от инцидентности боррелиоза. Прочие бактериальные ИПК официально в г. Барнауле не были зарегистрированы. **Заключение.** В г. Барнауле выявлены высокие риски осложнения эпидемиологической ситуации по иксодовому клещевому боррелиозу (включая безэритемные формы), вероятно гиподиагностика заболевания. Остается неизученным вопрос этиологической структуры клещевых риккетсиозов, что особенно актуально в группе инфицированных лиц с нетипичной для этой инфекции клинической картиной – отсутствие сыпи. Сложность диагностирования клещевых риккетсиозов без сыпи дополнительно осложняется дефицитом наборов реагентов, прежде всего, для выявления специфических антител. Ландшафтную приуроченность клещей родов *Dermacentor* и *Ixodes* необходимо учитывать при организации многолетних стационарных пунктов наблюдения для мониторинга и прогнозирования эпидемиолого-эпизоотологической ситуации по трансмиссивным инфекциям. Отмечены также риски инфицирования населения г. Барнаул возбудителями ГАЧ, МЭЧ, лихорадки Ку. Следует уделить особое внимание внедрению в клиническую практику наборов реагентов для комплексной лабораторной верификации клещевых инфекций. **Ключевые слова:** г. Барнаул, клещевые риккетсиозы, боррелиозы, *Rickettsia conorii* subsp. *raoultii*, *R. helvetica*, клещевые трансмиссивные инфекции. Конфликт интересов не заявлен.

* Для переписки: Чеканова Татьяна Александровна, к. б. н., заведующая лабораторией эпидемиологии природно-очаговых инфекций, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а. +7 (903) 195-26-42, tchekanova74@mail.ru. ©Чеканова Т. А. и др.

** For correspondence: Chekanova Tatiana A., Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory for Natural Focal Infection Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 3A, Novogireyevskaya Street, Moscow, 111123, Russia. +7 (903) 195-26-42, tchekanova74@mail.ru. ©Chekanova TA, et al.

Для цитирования: Чеканова Т. А., Раков А. В., Петремгвдlishvili К. и др. Бактериальные инфекции, передающиеся клещами, в Барнауле: эпидемиолого-эпизоотологическая ситуация и проблемы диагностики. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):57-66. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-57-66>

Bacterial Infections Transmitted by Ticks in Barnaul: Epidemiological and Epizootological Situation, Diagnostic Problems

TA Chekanova^{*1}, AV Rakov¹, K Petremgvdlishvili², AV Timonin², NV Lukyanenko², TV Safyanova², SV Shirokostup², NYa Lukyanenko², UV Kalinina³, IG Pashchenko³

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

² Altai State Medical University, Barnaul, Russia

³ Department of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being in the Altai Region, Barnaul, Russia

Abstract

Relevance. The Altai Kray with its administrative center, Barnaul, is an endemic region for tick-borne rickettsioses. The contribution of other tick-borne infections (TBI) to the structure of overall morbidity in the subject is significantly lower. To assess the risks of complication of the epidemiological situation for bacterial TBI (tick-borne rickettsioses, borrelioses, human granulocytic anaplasmoses, human monocytic ehrlichiosis, coxiellosis) and understand the level of their diagnosis in the region, it is important to study the occurrence of their pathogens in ticks, comparing them with the officially registered incidence. **The aim** is the study of the epidemiological and epizootological situation in Barnaul for bacterial tick-borne infections as well as an analysis of the factors influencing the registration of the incidence of these infections. **Materials and methods.** The materials were official statistical reporting data, information, analytical materials, accounting and reporting documentation of the Department of Rospotrebnadzor and the Ministry of Health of the Altai Region. The infection of ticks collected in the biotopes of Barnaul with different landscapes by pathogens of tick-borne encephalitis, human granulocytic anaplasmosis (HGA), human monocytic ehrlichiosis (HME), borrelioses, rickettsioses, and Q fever were studied using molecular biological methods. The species of *Rickettsia* were determined by Sanger sequencing followed by phylogenetic analysis. **Results.** *Rickettsia conorii* subsp. *raoultii* detected in the *Dermacentor* ticks with a high occurrence (61.9%), DNA of *R. helvetica* detected in the *Ixodes* ticks (5.1%). *R. sibirica* was not been detected. The infection rate of ticks by *Borrelia burgdoferi* s.l. was 27.8%; 5.1% of imagoes contained *B. miyamotoi* DNA. Pathogens of HGA, HME were founded in 6.2%, 1.0% of individuals of *Ixodes* ticks, respectively. In two copies out of 300, the causative agent of Q fever identified. The dynamics of the number of people affected by tick bite over the period 2014-2023 did not tend to decrease, and against this background, there is a continuing high incidence of Siberian tick typhus, in contrast to the incidence of borreliosis. Other bacterial TBI have not been noted in Barnaul officially. **Conclusions.** In Barnaul, high risks of complications of the epidemiological situation of ixodic tick-borne borreliosis (including non-erythemic forms) have identified, and underdiagnosis of the disease is likely. The question of the etiological structure of tick-borne rickettsiosis, the occurrence of infected individuals with an atypical picture remains unknown. The difficulty of diagnostic of tick-borne rickettsiosis without rash is aggravated by the shortage of reagent kits, primarily for the detection of specific antibodies. The landscape confinement of *Dermacentor* and *Ixodes* ticks should take into account when organizing long-term stationary observation sites for monitoring and forecasting the epidemiological and epizootological situation. The risks of Barnaul population infection by HGA, MECH and Q fever pathogens were also noted. Special attention should be paid to the introduction into clinical practice of reagent kits for complex laboratory verification of tick-borne infections.

Keywords: Barnaul, tick-borne rickettsioses, borrelioses, *Rickettsia conorii* subsp. *raoultii*, *R. helvetica*, tick-borne vector-borne infections

No conflict of interest to declare.

For citation: Chekanova TA, Rakov AV, Petremgvdlishvili K, et al. Bacterial infections transmitted by ticks in Barnaul: epidemiological and epizootological situation, diagnostic problems. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3):57-66 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-57-66>

Введение

В Алтайском крае эпидемиологическая ситуация по инфекциям, передающимся клещами (ИПК), признается напряженной, при этом заболеваемость клещевыми риккетсиозами (КР), вызываемыми патогенными для человека видами риккетсий группы клещевой пятнистой лихорадки (КПЛ), в субъекте является одной из наиболее высоких в стране [1,2]. В крае ежегодно регистрируются случаи заболевания сыпным клещевым

тифом Северной Азии (синоним – сибирский клещевой тиф, далее – СКТ), этиологическим источником которого является *Rickettsia sibirica*, однако встречаемость других риккетсий группы КПЛ, которые также могут вызвать КР с отличными от СКТ клиническими проявлениями, практически не изучена.

В соответствии с последними изменениями в систематике прокариот, внесенными ICSP (Международный комитет по систематике прокариот),

* For correspondence: Chekanova Tatiana A., Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory for Natural Focal Infection Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, 3A, Novogireyevskaya Street, Moscow, 111123, Russia. +7 (903) 195-26-42, tchekanova74@mail.ru. ©Chekanova TA, et al.

на сегодняшний день к риккетсиям группы КПЛ относят по меньшей мере 24 валидных вида и 7 подвидов, включая *R. conorii* subsp. *raoultii* и *R. conorii* subsp. *heilongjiangensis*, до 2020 г. считавшимися самостоятельными видами (*R. raoultii* и *R. heilongjiangensis* соответственно). Изменение статуса этих таксонов вызывает немало споров в научной среде, и в последнее время в публикациях встречаются разные варианты данных синонимичных названий [3,4]. *R. conorii* subsp. *raoultii* (далее по тексту – *R. raoultii*) – распространенный таксон в мире, особенно в Западной Европе, где впервые был выявлен и описан. Позднее он был обнаружен во многих странах, включая Россию, при проведении углубленных исследований видового разнообразия риккетсий в переносчиках. КР, обусловленный инфицированием *R. raoultii*, может протекать как бессимптомно, так и вызывать тяжелое течение заболевания. Сыпь, в отличие от регистрируемых в России СКТ, дальневосточного риккетсиоза, а также средиземноморской и астраханской пятнистых лихорадок, отмечается крайне редко [5,6]. Другой часто встречаемый в последнее время вид риккетсий группы КПЛ – *R. helvetica* – впервые был обнаружен в клещах *Ixodes ricinus* в Швейцарии. Он выявлен во многих странах, и Россия – не исключение. Поначалу *R. helvetica* считали непатогенным видом. В настоящее время известно, что для КР, вызванного *R. helvetica*, характерны лихорадка и, как правило, отсутствие сыпи; описаны случаи перимиеокардита, менингита и саркоидоза [7–11]. Не вызывает сомнения, что изучение геновидового разнообразия риккетсий группы КПЛ в эндемичном регионе является обоснованным, поскольку КР без сыпи могут ускользать из внимания врачей-инфекционистов.

Вместе с тем вклад других ИПК бактериальной этиологии в структуру общей заболеваемости в субъекте, согласно официальным данным Роспотребнадзора, существенно ниже по сравнению с КР. Вероятно, что эпидемиологическая ситуация по таким клещевым бактериальным инфекциям как иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), включая его безэритемные формы, гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ), моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) и другие, остается недооцененной. Для понимания и прогнозирования рисков осложнения эпидемиологической ситуации по ИПК важно, прежде всего, оценить встречаемость в переносчиках спектра возбудителей, патогенных для человека. Нельзя не отметить, что эпидемиологическая ситуация по ИПК в регионе может быть недооцененной также по причине сложности их диагностики, обусловленной как недостаточным оснащением медицинских учреждений необходимым набором тест-систем соответствующего назначения для верификации предварительного клинического диагноза, так и по причине отсутствия патогномичных признаков при ряде инфекций, в т.ч. указанных выше, что значительно осложняет работу лечащего врача.

В г. Барнауле – административном центре Алтайского края – население насчитывает около 700 тысяч человек (почти треть населения края). Он расположен в подзоне южной лесостепи. Преимущественно в медицинские учреждения г. Барнаула обращаются лица, пострадавшие от присасывания клещей, что может объясняться наличием в городе наиболее развитой клинической и лабораторной структуры. Природные ландшафтные особенности, в т.ч. преобразованные в результате деятельности человека в границах городской черты и его окрестностях, обусловили состав иксодофауны – переносчиков различных ИПК. Эпидемиологическое значение в регионе имеют клещи с подстерегающим типом нападения на прокормителя, прежде всего, родов *Dermacentor* и *Ixodes*. Известно, что для *Dermacentor* наиболее благоприятны безлесные ландшафтные участки, а для клещей рода *Ixodes* – лесные зоны [12,13], которые встречаются в городской черте Барнаула.

Цель исследования – изучение эпидемиолого-эпизоотологической ситуации в Барнауле по клещевым инфекциям бактериальной этиологии, а также анализ факторов, оказывающих влияние на регистрацию заболеваемости этими инфекциями.

Материалы и методы

Материалами для изучения эпидемиологической ситуации по ИПК в г. Барнауле и РФ послужили данные официальной статистической отчетности формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», сведения из карт эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания (форма № 357/у), данные о случаях заболеваний клещевыми трансмиссивными инфекциями населения (форма № 058/у), сведения из карт больных (форма № 357/у), государственные и территориальные доклады о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в РФ и Алтайского края.

С целью углубленного исследования спектра возбудителей ИПК в переносчиках в апреле – июне 2022 г. с растительности на белый флаг были собраны 300 экземпляров клещей трех родов *Dermacentor* – 67,3% (202), *Ixodes* – 32,3% (97), *Haemaphysalis* (1) – 0,3%. Клещи были помещены в индивидуальные пробирки и заморожены.

Для исследования было определено 7 зон сбора клещей (рис. 1), обусловленных ландшафтными, социальными характеристиками, вблизи основных мест гнездования птиц (установленных по результатам многолетних наблюдений орнитологов) и благоприятных для обитания прочих прокормителей (прежде всего, грызунов): городская пойма Научного городка, территория между Научным городком и Березовкой, район Речного вокзала, набережная и пойма реки Оби (около магазина «Леруа Мерлен»), рядом с Гоньбинским трактом (недалеко от городской свалки). Выбранные территории характеризовались не только условиями,

благоприятными для существования и развития иксодовых клещей, но, практически все регулярно посещались населением.

Собранные клещи хранились не более 3 месяцев при температуре -70°C до отправки в лабораторию ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, транспортировка материала в термоконтейнере осуществлялась самолетом и последующим наземным транспортом с соблюдением холодовой цепи.

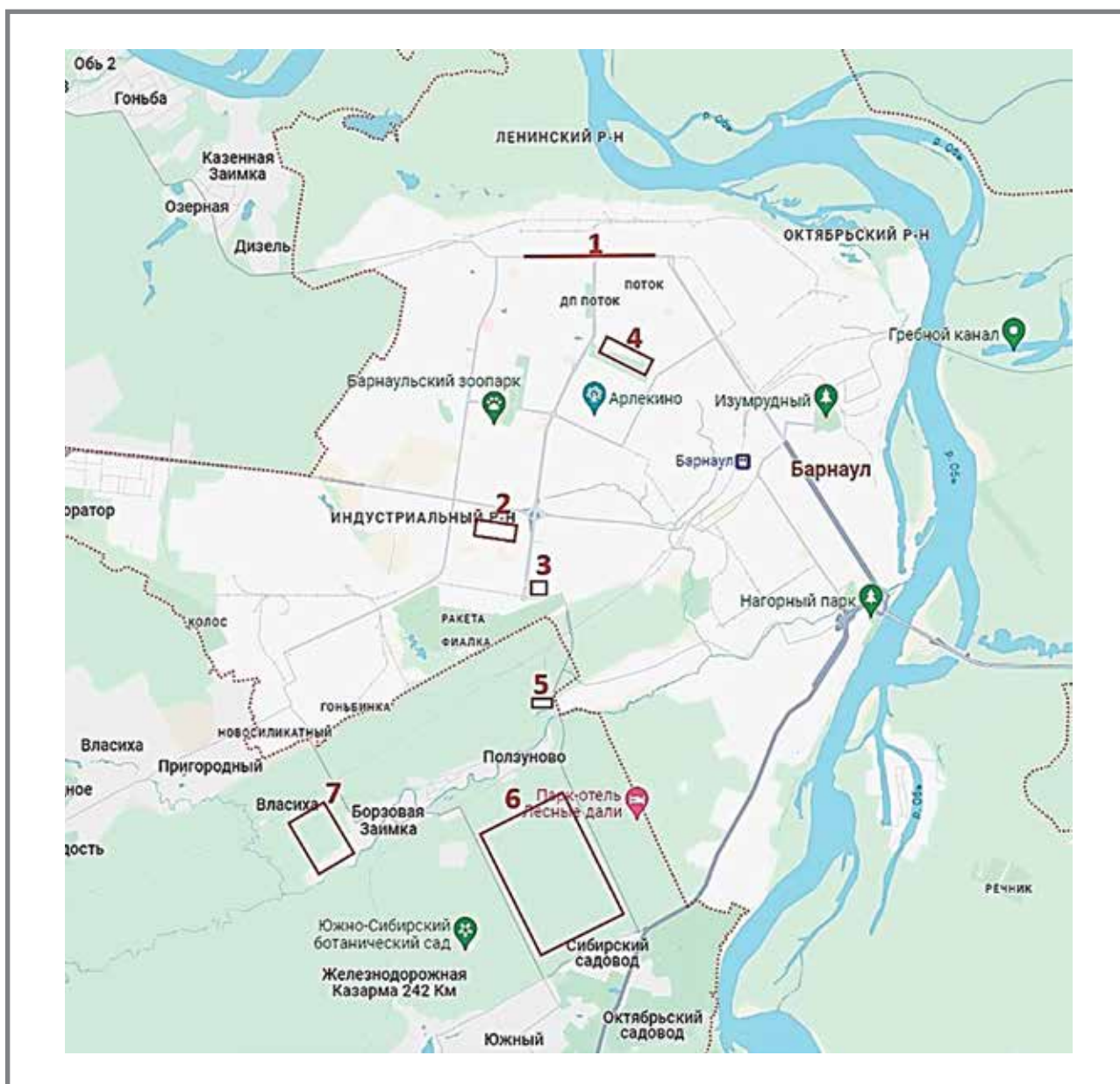
После морфологической идентификации каждый клещ был индивидуально очищен 96% этанолом и 0,15M раствором хлорида натрия. Клещей измельчали в микроцентрифужной пробирке объемом 2,0 мл с добавлением 300 мкл 0,15M раствора хлорида натрия металлическими шариками в гомогенизаторе TissueLyser LT (Qiagen,

Hilden, Германия) с частотой 50 Гц/с в течение 10 мин.

Нуклеиновые кислоты из полученных гомогенатов клещей выделяли набором «АмплиСенс® РИБО-преп» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, далее – ЦНИИЭ, Россия). Для получения кДНК применяли набор реагентов «РЕВЕРТА-L» (ЦНИИЭ).

Методом полимеразно-цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) проводили исследования нуклеиновых кислот с использованием наборов реагентов производства ЦНИИЭ «АмплиСенс® TBEV, *B. burgdorferi* s.l, *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis*/E. muris-FL», «АмплиСенс® *Coxiella burnetii*-FL», «АмплиСенс® *Rickettsia* spp. SFG-FL», «АмплиСенс® *Borrelia miyamotoi*-FL» с целью определения содержания в каждом экземпляре клещей РНК вируса

Рисунок 1. Зоны сбора клещей в г. Барнауле
Figure 1. Collection areas in Barnaul of ticks



клешевого энцефалита, возбудителей ГАЧ, МЭЧ, коксииеллеза, риккетсий группы КПЛ, а также ИКБ. Для проведения ПЦР-PB использовали амплификатор Rotor-Gene Q (Qiagen, Hilden, Германия).

Дополнительно в пробах, в которых по результатам скрининга была выявлена ДНК риккетсий группы КПЛ, проводили определение видовой принадлежности риккетсии секвенированием по Сэнгеру фрагментов генов цитратсинтазы *gltA*, белка А наружной мембраны *ompA*, белка В наружной мембраны *ompB*, 17 kDa белка *htrA* и 16S рРНК по двум цепям ДНК с соответствующими праймерами [14] после подтверждения продукта амплификации с помощью гель-электрофореза. Полученные после секвенирования хроматограммы собирали по двум комплементарным цепям ДНК в программе SeqMan из пакета Lasergene 7.1 (DNASTar, США). Далее проводили филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей

с применением программы MEGA версии 6.06 по методу максимального правдоподобия.

95% доверительные интервалы (ДИ) уровня инфицированности клещей были рассчитаны с помощью модифицированного метода Вальда в QuickCalcs (GraphPad, США).

Результаты и обсуждение

Энтомологический анализ

Морфологический анализ членистоногих, без молекулярного уточнения видовой принадлежности по фрагменту гена цитохромоксидазы COI, локализованного в митохондриальном гене клеща, показал, что учтенные экземпляры имаго и нимф рода *Dermacentor* (77 особей мужского пола, 125 – женского) были собраны в безлесных участках г. Барнаула (зоны 1–3). Их существенное преобладание было отмечено также в зоне 5, на границе водной и лесной экосистем. Напротив, в лесных

Таблица 1. Зоны сбора клещей в г. Барнауле
Table 1. Tick collection areas in Barnaul

Зоны сбора Collection areas	Географические координаты Geographical coordinates	Описание мест сбора Description of the collection places	Характеристика ландшафта Characteristics of the landscape	Количество клещей в исследовании The number of ticks in the study	
				Dermacentor	Ixodes
1	53°23'12.0" N 83°42'57.7" E	Зеленая безлесная полоса вдоль проспекта Космонавтов Green treeless strip along the Cosmonauts avenu.	Городская экосистема с травянистыми насаждениями Urban ecosystem with herbaceous planting	71	–
2	53°20'27.3" N 83°41'07.4" E	Пустырь за ТЦ «Европа» Wasteland behind the Europa shopping center		60	-
3	53°19'40.1" N 83°41'39.0" E	Зеленая безлесная полоса возле кольцевой Дороги, около ТЦ «Волна» Green treeless strip near the ring road, near the Volna shopping center	Городская экосистема, застройки рядом с хвойным лесом Urban ecosystem, buildings next to coniferous forest	11	-
4	53°22'10.0" N 83°43'15.8" E	Парк «Юбилейный» Yubileyny Park	Городская лесопарковая зона Urban forest park area	1	11
5	53°18'26.7" N 83°41'59.1" E	Ленточный бор вблизи пересечения р. Барнаулка и оз. Дружных Ribbon forest near the intersection of the Barnaul river and Lake Druzhnyh	Граница водной и лесной экосистем Boundary of aquatic and forest ecosystems	57	5
6	53°16'32.1" N 83°42'15.4" E	Ленточный бор напротив п. Южный Ribbon forest opposite the Yuzhny village	По границам городской и лесной экосистем Along the boundaries of urban and forest ecosystems	2	39
7	53°17'16.4" N 83°37'34.9" E	Ленточный бор между ул. Весенняя, мкр-ом Новосиликатная и станцией Власиха Ribbon forest between Vesennaya St., Novosilikatnaya microdistrict and Vlasikha station	Лесная экосистема Forest ecosystem	-	42
Итого Total				202	97

массивах (зоны 4, 6, 7) преобладали клещи рода *Ixodes* (морфологически – *I. persulcatus*, 38 особей мужского пола, 59 – женского). Один экземпляр *Haemaphysalis* в этом исследовании был собран в 7 зоне. В таблице 1 представлены зоны сбора клещей с описанием для более наглядного представления приуроченности собранных иксодид к ландшафтным условиям.

Молекулярно-генетический анализ возбудителей ИПК

Несмотря на то, что в регионе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Алтайском крае» Роспотребнадзора ежегодно отмечает вирусофорность клещей (инфицированность вирусом клещевого энцефалита в последние годы варьировала в широком диапазоне и достигала 6%) [15], в настоящем исследовании РНК вируса клещевого энцефалита методом ПЦР с обратной транскрипцией не была обнаружена ни в одном из изученных экземпляров клещей.

Результаты молекулярно-биологического исследования клещей, собранных в природных биотопах г. Барнаула, на наличие возбудителей природно-очаговых инфекций бактериальной этиологии представлены в таблице 2. Прежде всего следует отметить высокую встречаемость риккетсий группы КПЛ в клещах всех родов – 43,3% (95% ДИ [37,8–49,0]). Дальнейшее генотипирование показало, что *R. raoultii* была обнаружена только в клещах рода *Dermacentor* (61,9%; 95% ДИ [55,0–68,3]). Вместе с тем, исключительно в клещах рода *Ixodes* была выявлена ДНК *R. helvetica* (5,1%; 95% ДИ [1,9–11,8]). Примечательно, что возбудитель СКТ – *R. sibirica* – не был обнаружен.

Зараженность клещей рода *Ixodes* боррелиями, патогенными для человека, в частности *Borrelia burgdorferi* s.l. (боррелии группы Лайма), составила 27,8% (95% ДИ [19,9–37,5]); 5,2% (95% ДИ [1,9–11,8]) имаго содержали ДНК *B. miyamotoi* – вида

боррелии, отнесенного к группе клещевых возвратных лихорадок. По одному экземпляру клещей *Dermacentor* и *I. persulcatus* содержали ДНК возбудителя лихорадки Ку *Coxiella burnetii*.

Возбудители ГАЧ и МЭЧ были найдены в 6,2% (95% ДИ [2,6–13,1]) и 1,0% (95% ДИ [0,01–6,2]) особях клещей рода *Ixodes* соответственно. Наблюдались случаи коинфицированности двумя возбудителями: один клещ *I. persulcatus* содержал ДНК *B. miyamotoi* и риккетсии группы КПЛ, три клеща были инфицированы *B. burgdorferi* s.l. и *Anaplasma phagocytophilum*, а в двух экземплярах выявлены ДНК как *B. burgdorferi* s.l., так и *B. miyamotoi*. Возбудители ИПК в гомогенате *Haemaphysalis* не были обнаружены.

Эпидемиологическая ситуация по ИПК в г. Барнауле

Анализ официальных данных Роспотребнадзора за 10-летний период (2014–2023 гг.) показал, что динамика количества пострадавших от присасывания клещей в г. Барнауле не имела тенденции к снижению и носила интермиттирующий характер (с максимумом в 2022 г. – 525,2 на 100 тыс. населения и минимумом в 2014 г. – 375,9 на 100 тыс. населения). Среднегодовое количество (СМП) «доковидного периода» (2014–2019 гг.) – 456,5 на 100 тыс. населения г. Барнаула превысил среднероссийский – 351,3 на 100 тыс. населения.

Подъем количества пострадавших от присасывания клеща в г. Барнауле приходился на май – июнь и совпадал с пиком активности клещей. В городе население чаще отмечало присасывания клещей: район Научного городка, аллея на ул. Космонавтов, Речной вокзал, Набережная и пойма реки Обь, прогулочные зоны ленточного бора (зоны сбора клещей располагались на данных территориях или находились в непосредственной близости от них). На рисунке 2 приведены динамические показатели учета количества лиц, пострадавших

Таблица 2. Результаты молекулярно-биологического исследования клещей, собранных в городской черте г. Барнаула, на наличие возбудителей природно-очаговых инфекций бактериальной этиологии

Table 2. The results of a molecular biological study of ticks collected in Barnaul for the presence of natural focal infections pathogens of bacterial etiology

Возбудитель	Количество проб клещей, содержащих ДНК исследуемых возбудителей (%; 95% ДИ) Number of tick samples containing DNA of the studied pathogens (%; 95% CI)	
	<i>Dermacentor</i> (n = 202)	<i>Ixodes</i> (n = 97)
<i>R. raoultii</i>	125 (61,9; 55,0–68,3)	0
<i>R. helvetica</i>	0	5 (5,1; 1,9–11,8)
<i>B. burgdorferi</i> s.l.	1 (0,5; 0,01–3)	27 (27,8; 19,9–37,5)
<i>B. miyamotoi</i>	0	5 (5,2; 1,9–11,8)
<i>C. burnetii</i>	1 (0,5; 0,01–3)	1 (1,0; 0,01–6,2)
<i>A. phagocytophilum</i>	0	6 (6,2; 2,6–13,1)
<i>E. chaffeensis</i> / <i>E. muris</i>	0	1 (1,0; 0,01–6,2)

от присасывания клещей в г. Барнауле, и заболеваемости ИКБ и КР (учтенными как СКТ) за 10-летний период.

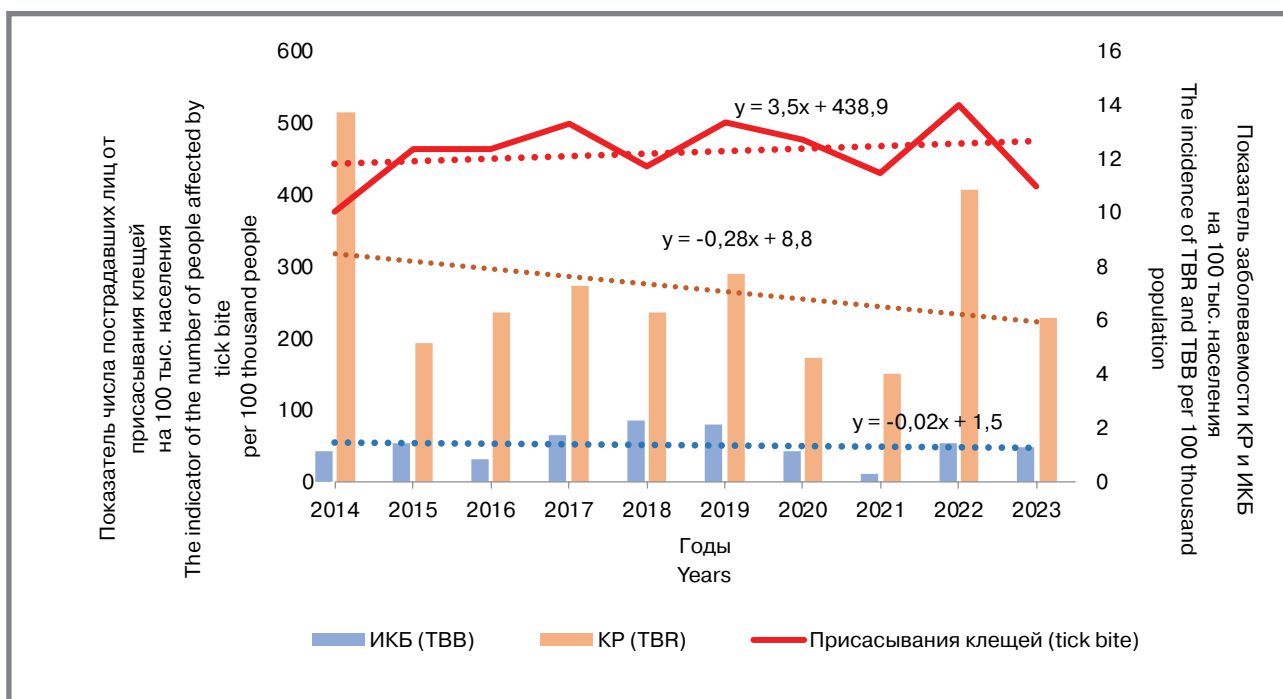
В г. Барнауле официально регистрируются случаи заболевания клещевым энцефалитом, а среди ИПК бактериальной этиологии – ИКБ и чаще всего КР (точнее, СКТ). Максимальный показатель инцидентности ИКБ в административном центре Алтайского края был отмечен в 2018 г. и составил 2,3 на 100 тыс. населения; СМП 2014–2019 гг. – 1,6 на 100 тыс., что ниже общероссийского показателя (4,7 на 100 тыс. населения) за аналогичный период времени почти в 3 раза. Между тем общая зараженность клещей рода *Ixodes*, собранных в 2022 г. и изученных нами, была довольно высокая – в 30 особях из 97 (30,9%) была выявлена ДНК *B. burgdoferi* s.l. и/или *B. miyamotoi*. Наши данные согласуются со сведениями ФБУЗ ЦГиЭ по Алтайскому краю: в 2022 г. в лабораториях ФБУЗ ЦГиЭ по Алтайскому краю и медицинских организаций методом ПЦР исследовано на боррелии 5795 экз. клещей, собранных как в г. Барнауле, так и в других районах края, из них 1160 (20%) с положительным результатом. Сопоставляя сведения заболеваемости ИКБ в том же 2022 г. в Алтайском крае – 1,67 на 100 тыс. населения, нельзя не отметить, что она была существенно ниже инцидентности в соседних регионах – Республике Алтай, Новосибирской и Кемеровской областях (9,04; 7,62 и 7,33 на 100 тыс. населения соответственно). Установленный в данном исследовании высокий уровень зараженности *I. persulcatus* боррелиями в 2022 г. – в год, когда официально

было зарегистрировано максимальное за последний 10-летний период наблюдения количество лиц, пострадавших от присасывания клещей как в г. Барнауле, так и в Алтайском крае в целом, вероятно, свидетельствует о гиподиагностике ИКБ в регионе.

Учитывая, что 5,1% особей клещей содержали ДНК *B. miyamotoi*, важно обратить внимание на высокие риски инфицирования людей данным патогеном, который, в отличие от большинства видов боррелий из группы Лайма, вызывает безэритемное заболевание, по клинической картине, характерное для клещевых возвратных лихорадок с повторяющимися подъемами температуры, совпадающими с пиками бактериемии в крови больного. Некоторые патогенные для человека боррелии и виды с неутонченной патогенностью, отнесенные к группе клещевых возвратных лихорадок, адаптированы к паразитизму в иксодовых клещах [16,17]. Отсутствие эритемы у пациента, пострадавшего от присасывания клеща, не является поводом для отрицания ИКБ. Верификация ИКБ, включая безэритемные формы, должна базироваться на комплексном молекулярно-серологическом исследовании клинического материала в зависимости от сроков, клинической картины и тяжести заболевания.

Среди ИПК наиболее часто в г. Барнауле, как и во всем Алтайском крае, ставился диагноз «Клещевой риккетсиоз (сибирский клещевой тиф)». По абсолютным значениям больных регион является лидером в РФ, по показателям заболеваемости на 100 тыс. населения уступает соседнему

Рисунок 2. Динамика показателей числа пострадавших от присасывания клещей, заболеваемости клещевыми боррелиозами (ИКБ) и клещевыми риккетсиозами (КР) в Барнауле (на 100 тыс. населения) в 2014–2023 гг.
Figure 2. Dynamics of indicators of the number of people affected by tick bite, the incidence of tick-borne borrelioses (TBB) and tick-borne rickettsioses (TBR) in Barnaul (per 100 thousand population) in 2014–2023



субъекту – Республике Алтай. Вместе с тем, учитывая сложность лабораторной диагностики КР по причине сложившегося дефицита наборов реагентов соответствующего назначения, основаниями для постановки диагноза, по-видимому, послужили клинико-эпидемиологические данные: присасывание клеща, эндемичный по КР регион, сыпь, лихорадка.

В настоящее время для определения антител к риккетсиям группы КПЛ в РФ зарегистрирован только один набор реагентов в формате иммуноферментного анализа (ИФА) «*Rickettsia conorii* ELISA IgG/IgM» (Vircell S.L, Испания). Следует отметить, что данный набор реагентов позволяет выявлять антитела не только к *R. conorii*, но и группоспецифические антитела, общие для риккетсий группы КПЛ, в т.ч. для *R. sibirica*, что позволяет использовать его для подтверждения КР, однако без установления этиологического источника [18]. Вместе с тем этот набор в силу своей дороговизны и сложностей с логистикой крайне редко используется в клинической практике в РФ. Отечественные наборы реагентов в других форматах (для постановки реакции связывания комплемента, реакции иммунофлуоресценции и пр.), предназначенные для серологической диагностики КР, ранее выпускаемые, по большей части, НПО «Биомед» НПХ «Микроген», не производятся уже длительное время. Коммерческие наборы реагентов для ПЦР в России выпускают ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора и АО «Вектор-Бест». При этом обнаружение в крови ДНК риккетсий с их помощью возможно в очень ранние сроки инфицирования, до антибиотикотерапии, однако зачастую этот период упускается. Молекулярно-биологический анализ кожных биоптатов (первичных аффектов – место присасывания клеща) или смывов с них увеличивает шанс обнаружения возбудителя, но этот вид клинического материала ограниченно используется в практике. Таким образом, в настоящее время лабораторная верификация КР в РФ, даже на эндемичных территориях, затруднительна, что отражается не только на показателях заболеваемости в субъектах, но и на достоверности подтверждения первичного клинического диагноза. Тот факт, что в последнее время редко в клещах на территории Сибири обнаруживается *R. sibirica*, заболеваемость в субъектах, считающихся традиционно эндемичными по СКТ, сохраняется на высоком уровне и требует серьезного изучения [19]. Не исключается и возможность коинфицированности несколькими видами риккетсий группы КПЛ, клиническая картина при этом остается неизученной. Требуется изучение зараженности клещей, обитающих за пределами г. Барнаула, с выделением ДНК риккетсий и установлением их видовой принадлежности, поскольку не исключено, что часть больных СКТ, учтенных в административном центре, были инфицированы после присасывания членистоногих в других районах края. Видовую принадлежность

риккетсий желательно подтверждать секвенированием для исключения ошибок ПЦР.

Не вызывает сомнения, что КР, вызываемые другими видами риккетсий группы КПЛ, протекающие без сыпи, ускользают из внимания инфекционистов либо попадают в категорию инфекций с неуточненной этиологией. Среди таких пациентов, вероятно, могут встречаться не только легкие формы заболевания, напоминающие клинику ОРВИ, но и с тяжелым течением. В последнее время отмечено нарастание количества менингитов неустановленной этиологии. К примеру, в эпидемический сезон 2023 г. диагноз «Клещевой энцефалит» в г. Барнауле лабораторно был подтвержден у 46 больных, а у шести пациентов – нет, при этом у них отмечали лимфаденит и эритематозную реакцию на укус клеща. Крайне важным, на наш взгляд, является своевременная комплексная лабораторная диагностика в разгар заболевания и до активного лечения антибиотиками. Правильно организованный забор клинического материала (в т.ч. смывов с первичного аффекта при их наличии) позволит молекулярно-биологическими методами не только подтвердить риккетсиальную этиологию, но и определить вид возбудителя.

Для лабораторного подтверждения ГАЧ и МЭЧ выпускаются наборы реагентов в формате ПЦР и ИФА, в т.ч. российского производства, но по причине отсутствия патогномичных признаков данных инфекций и настороженности к ним со стороны врачей-инфекционистов эти заболевания редко регистрируются в РФ, несмотря на обнаружение их возбудителей в переносчиках. В Алтайском крае за анализируемый период официально не регистрировались случаи ГАЧ и МЭЧ, при этом ДНК возбудителей этих инфекций в настоящем исследовании были выявлены. Ввиду обнаружения в клещах *S. burnetii* в г. Барнауле следует также обратить внимание на лихорадку Ку, поскольку инфицирование возбудителем этого зооноза может быть реализовано и трансмиссивным путем.

Заключение

Эпизоотологическая ситуация по ИПК в г. Барнауле свидетельствует о высоких рисках заболевания населения боррелиозами (включая безэритемные формы), а также клещевыми риккетсиозами, при этом остается неизученным вопрос этиологической структуры данной группы инфекций в регионе, в т.ч. частоты встречаемости случаев заболевания с нетипичной (отличной от СКТ и дальневосточного риккетсиоза) картиной и с возможным микст-инфицированием. Сложность диагностирования клещевых риккетсиозов без сыпи дополнительно отягощается дефицитом наборов реагентов, прежде всего, для выявления специфических антител.

Ландшафтную приуроченность клещей родов *Dermacentor* и *Ixodes* необходимо учитывать при организации многолетних стационарных пунктов

наблюдения для мониторинга и прогнозирования эпидемиолого-эпизоотологической ситуации по ИПК. Не вызывает сомнения, что особое внимание следует уделить внедрению в клиническую практику наборов реагентов для ИФА и ПЦР для комплексной лабораторной верификации ИПК. По-прежнему актуальной является разработка наборов в формате ПЦР-РВ для дифференциальной диагностики основных возбудителей КР, а также экономически доступных тест-систем для выявления антител к ним.

Финансирование. Исследование было выполнено при финансовой поддержке темы НИР Государственного задания Роспотребнадзора «Совершенствование системы эпидемиологического мониторинга в Российской Федерации за природно-очаговыми трансмиссивными инфекциями бактериальной природы (клещевые возвратные лихорадки, риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки, коксиеллез, бартонеллез)», рег. № АААА-А21-121011890133-8

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023 368 С.
2. Рудаков Н.В., Пеневская Н.А., Кумпан Л.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по риккетсиозам группы клещевой пятнистой лихорадки в РФ в 2012–2021 гг. и прогноз на 2022–2026 гг. Проблемы особо опасных инфекций. 2022 Т.1. С. 54–63.
3. Mediannikov O, Matsumoto K, Samoylenko I, et al. Rickettsia raoultii sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with Dermacentor ticks in Europe and Russia./ International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2008 Vol. 58, N7. P. 1635–1639.
4. Hordt A, Lopez MG, Meier-Kolthoff JP, et al. Analysis of 1,000+ Type-Strain Genomes Substantially Improves Taxonomic Classification of Alphaproteobacteria./ Frontiers in Microbiology. 2020 Vol. 11. P. 468.
5. Igolkina Y, Krasnova E, Rar V, et al. Detection of causative agents of tick-borne rickettsioses in Western Siberia, Russia: identification of Rickettsia raoultii and Rickettsia sibirica DNA in clinical samples./ Clinical Microbiology and Infection. 2018 Vol. 24, N2. P. 199.e9–199.e12.
6. Parola P, Rovero C, Rolain JM, et al. Rickettsia slovaca and R. raoultii in tick-borne rickettsioses./ Emerging Infectious Diseases. 2009 Vol. 15. P. 1105–1108
7. Rar B.A., Igolkina Ya.P., Yakimenko B.B. и др. Генетическая гетерогенность популяции Rickettsia helvetica. Acta Biomedica Scientifica. 2023 Т. 8, №6. С. 91–104.
8. Beati L, Peter O, Burgdorfer W, et al. Confirmation that Rickettsia helvetica sp. nov. is a distinct species of the spotted fever group of rickettsiae./ International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 1993 Vol. 43. P. 521–526.
9. Nilsson K. Septicaemia with Rickettsia helvetica in a patient with acute febrile illness, rash and myasthenia./ Journal of Infection. 2009 Vol. 58, N1. P. 79–82.
10. Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C. Association of Rickettsia helvetica with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death./ Lancet. 1999 Vol. 354, N9185. P. 1169–1173.
11. Nilsson K, Elfving K, Pahlson C. Rickettsia helvetica in patient with meningitis, Sweden, 2006./ Emerging Infectious Diseases. 2010 Vol. 16, N3. P. 490–492.
12. Балашов Ю.С. Иксодовые клещи – паразиты и переносчики инфекций. СПб.: Наука; 1998.
13. Романенко В.Н. Экологические основы этологии пастбищных иксодовых клещей (Parasitiformes, Ixodidae) при поиске и нападении на прокормителей. Вестник Томского государственного университета. 2007 № 298. С. 224–228.
14. Rakov AV, Chekanova TA, Petremgvdilshvili K, et al. High Prevalence of Rickettsia raoultii Found in Dermacentor Ticks Collected in Barnaul, Altai Krai, Western Siberia./ Pathogens. 2023. Vol. 12, N7. P. 914.
15. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Алтайском крае в 2022 году: Доклад. Барнаул: Управление федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Алтайскому краю. 2023 220 С.
16. Платонов А.Е. «Новая» инфекция, вызываемая Borrelia miyamotoi: микробиология, эпидемиология, диагностика, клиника и патогенез. М.: ДеЛиБри; 2017.
17. Чеканова Т.А., Манзенюк И.Н. Клещевые возвратные лихорадки и геновидовое разнообразие боррелий: текущее состояние вопроса. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021 Т. 20, №6. С. 108–116.
18. Рудаков Н.В., Штрек С.В., Блох А.И. и др. Возможности серологической верификации сибирского клещевого тифа с использованием тест-системы для выявления антител к Rickettsia conorii. Клиническая лабораторная диагностика. 2019 Т. 64, № 9. С. 553–559.
19. Штрек С.В., Рудаков Н.В., Шпынов С.Н. и др. Генотипирование риккетсий, циркулирующих на территориях Республики Алтай и Хабаровского края. Инфекция и иммунитет. 2023 Т. 13, №1. С. 100–106.

References

1. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2022 godu: Gosudarstvennyy doklad. Moskva: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka, 2023: 368 (In Russ.).
2. Rudakov NV, Pen'evskaya NA, Kumpun LV, et al. Epidemiological Situation on Tick-Borne Spotted Fever Group Rickettsioses in the Russian Federation in 2012–2021, Prognosis for 2022–2026. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2022;(1):54–63. (In Russ.). doi: 10.21055/0370-1069-2022-1-54-63
3. Mediannikov O, Matsumoto K, Samoylenko I, et al. Rickettsia raoultii sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with Dermacentor ticks in Europe and Russia. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2008;58(7):1635–9. doi: 10.1099/ijs.0.64952-0
4. Hordt A, Lopez MG, Meier-Kolthoff JP, et al. Analysis of 1,000+ Type-Strain Genomes Substantially Improves Taxonomic Classification of Alphaproteobacteria. Frontiers in Microbiology. 2020;11:468.
5. Igolkina Y, Krasnova E, Rar V, et al. Detection of causative agents of tick-borne rickettsioses in Western Siberia, Russia: identification of Rickettsia raoultii and Rickettsia sibirica DNA in clinical samples. Clinical Microbiology and Infection. 2018;24(2):199.e9–199.e12. doi: 10.1016/j.cmi.2017.06.003
6. Parola P, Rovero C, Rolain JM, et al. Rickettsia slovaca and R. raoultii in tick-borne rickettsioses. Emerging Infectious Diseases. 2009;15:1105–8
7. Rar VA, Igolkina YaP, Yakimenko VV, et al. Genetic heterogeneity of Rickettsia helvetica population. Acta Biomedica Scientifica. 2023;8(6):91–104. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2023-8.6.8
8. Beati L, Peter O, Burgdorfer W, et al. Confirmation that Rickettsia helvetica sp. nov. is a distinct species of the spotted fever group of rickettsiae. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 1993;43:521–6.
9. Nilsson K. Septicaemia with Rickettsia helvetica in a patient with acute febrile illness, rash and myasthenia. Journal of Infection. 2009;58(1):79–82. doi: 10.1016/j.jinf.2008.06.005
10. Nilsson K, Lindquist O, Pahlson C. Association of Rickettsia helvetica with chronic perimyocarditis in sudden cardiac death. Lancet. 1999;354(9185):1169–73. doi: 10.1016/S0140-6736(99)04093-3
11. Nilsson K, Elfving K, Pahlson C. Rickettsia helvetica in patient with meningitis, Sweden, 2006. Emerging Infectious Diseases. 2010;16(3):490–2. doi:10.3201/eid1603.090184
12. Balashov YuS. Iksodovyye kleshchi – parazyty i perenoschiki infektsiy. Saint-Petersburg: Nauka; 1998. (In Russ.).
13. Romanenko VN. Ecological foundations of the ethology of pasture ixodid ticks (Parasitiformes, Ixodidae) when searching for and attacking hosts. Bulletin of Tomsk State University. 2007;298:224–8. (In Russ.).
14. Rakov AV, Chekanova TA, Petremgvdilshvili K, et al. High Prevalence of Rickettsia raoultii Found in Dermacentor Ticks Collected in Barnaul, Altai Krai, Western Siberia. Pathogens. 2023;12(7):914. doi:10.3390/pathogens12070914
15. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Altayskom kraye v 2022 godu: Doklad. Barnaul: Upravleniye federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka po Altayskomu krayu, 2023: 220 (In Russ.).
16. Platonov AYe. «Novaya» infektsiya, vyzyvayemaya Borrelia miyamotoi: mikrobiologiya, epidemiologiya, diagnostika, klinika i patogenez. Moscow: De'Libri; 2017. (In Russ.).
17. Chekanova TA, Manzenyuk IN. Tick-Born Relapsing Fever and Genespecies Diversity of Borrelia: Current Status. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(6):108–16. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-6-108-116
18. Rudakov NV, Shtrik SV, Blokh AI, et al. Possibilities of serological verification of siberian tick borne type with use of test system for identification of antibodies to Rickettsia conorii. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2019;64(9):553–9. (In Russ.). doi: 10.18821/0869-2084-2019-64-9-553-559
19. Shtrik SV, Rudakov NV, Shpynov SN, et al. Genotyping of rickettsias circulating in the territories of the Altai Republic and Khabarovsk krai. Russian Journal of Infection and Immunity. 2023;13(1):100–6. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-GOR-2024

Об авторах

- **Татьяна Александровна Чеканова** – к. б. н., заведующая лабораторией эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. tchekanova74@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2532-0054>.
- **Алексей Владимирович Раков** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций, ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 672-11-73, rakov@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-8330-336X>.
- **Кетеван Петремигвлишвили** – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора. +7 (495) 672-11-73, ketevan@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-8330-336X>.
- **Андрей Викторович Тимонин** – старший преподаватель кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. +7 (3852) 566869, sektor@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1048-6791>.
- **Наталья Валентиновна Лукьяненко** – д. м. н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. +7 (3852) 566-924, natvalluk@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0003-5145>.
- **Татьяна Викторовна Сафьянова** – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. +7 (3852) 566-924, tvsaifyanova@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3293-4265>.
- **Сергей Васильевич Широкошуп** – д. м. н., доцент, директор института общественного здоровья и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. +7 (3852) 566-869, shirokostup@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4492-2050>.
- **Николай Яковлевич Лукьяненко** – д. м. н., профессор, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. +7 (903) 911-13-04, nik.lukyanenko.50@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8703-1277>.
- **Ульяна Васильевна Калинина** – заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Алтайскому краю. +7 (3852) 24-99-36, Kalinina_UV@22.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0009-0000-4213-7433>.
- **Ирина Геннадьевна Пашченко** – руководитель Управления Роспотребнадзора по Алтайскому краю. +7 (3852) 24-29-96, mail@22.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0009-0000-4213-7433>.

Поступила: 04.03.2024. Принята к печати: 03.05.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Tatiana A. Chekanova** – Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory for Natural Focal Infection Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. tchekanova74@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2532-0054>.
- **Alexey V. Rakov** – Cand. Sci. (Med), Senior Researcher, Laboratory for Natural Focal Infection Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. +7 (495) 672-11-73, rakov@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0003-1917-9189>.
- **Ketevan Petremgvdlishvili** – Junior Researcher, Laboratory for Natural Focal Infection Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being. +7 (495) 672-11-73, ketevan@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0003-1917-9189>.
- **Andrey V. Timonin** – Senior Lecturer at the Department for Epidemiology, Microbiology and Virology, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (3852) 566-869, sektor@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1048-6791>.
- **Natalia V. Lukyanenko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department for Microbiology and Virology, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (3852) 566-924, natvalluk@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0003-5145>.
- **Tatiana V. Safyanova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Microbiology and Virology, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (3852) 566-924, tvsaifyanova@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-3293-4265>.
- **Sergey V. Shirokostup** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Institute of Public Health and Preventive Medicine, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (3852) 566-869, shirokostup@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4492-2050>.
- **Nikolay Ya. Lukyanenko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Altai State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (903) 911-13-04, nik.lukyanenko.50@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8703-1277>.
- **Ulyana V. Kalinina** – Deputy Head of the Department of Rosпотребнадзор in the Altai Region. +7 (3852) 24-29-96, mail@22.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0009-0000-4213-7433>.
- **Irina G. Pashchenko** – Head of the Department of Rosпотребнадзор in the Altai Region. +7 (3852) 24-29-96, mail@22.rosпотребнадзор.ru. <https://orcid.org/0009-0000-4213-7433>.

Received: 04.03.2024. Accepted: 03.05.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-67-75>

Новая отечественная трехвалентная вакцина против гепатита В «Бубо-Унигеп»: реактогенность, безопасность и иммунологическая эффективность

В. Н. Борисова¹, Р. Й. Максвитис², Р. В. Иванов², Т. А. Семененко^{*3}

¹ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ», Москва

²ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», Москва

³ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава, Москва

Резюме

Актуальность. В России завершена III фаза клинических исследований отечественной трехвалентной вакцины Бубо®-Унигеп, содержащей протективные антигены, которые обеспечивают защиту от «диких» форм вируса гепатита В субтипов ay и ad, а также детерминанту серотипа ay с мутацией G145R. **Цель.** Оценка влияния новой рекомбинантной поливакцины против гепатита В «Бубо-Унигеп» на жизненно важные функции и лабораторные показатели у ранее не привитых лиц взрослой здоровой популяции. **Материалы и методы.** Проведено рандомизированное многоцентровое клиническое исследование по оценке реактогенности, безопасности и иммуногенности препарата Бубо®-Унигеп (ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ») у ранее не привитых здоровых взрослых лиц (n = 166) по протоколу, разработанному контрактной исследовательской организацией «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА» на базе восьми клинических центров Российской Федерации. **Результаты и обсуждение.** Анализ изученных параметров на всем протяжении исследования (частота и тяжесть развития нежелательных явлений, данные физикального обследования добровольцев с оценкой жизненно важных показателей, результаты лабораторных анализов и др.) позволил установить высокий профиль безопасности препарата Бубо®-Унигеп, который оказался практически ареактогенным, не вызывая развития целевых (таргетированных) местных и системных поствакцинальных нежелательных явлений. **Заключение.** Широкий спектр специфичности иммунного ответа наряду с высокой безопасностью и ареактогенностью вакцины Бубо®-Унигеп, производство которой возможно осуществлять по полному технологическому циклу без использования субстанций импортного производства, позволят повысить эффективность вакцинопрофилактики гепатита В.

Ключевые слова: гепатит В, вакцинопрофилактика, серотипы ay, ad, эскейп-мутанты, G145R, поствакцинальный иммунитет
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Борисова В. Н., Максвитис Р. Й., Иванов Р. В. и др. Новая отечественная трехвалентная вакцина против гепатита В «Бубо-Унигеп»: реактогенность, безопасность и иммунологическая эффективность. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):67-75. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-67-75>

New Russian Trivalent Hepatitis B Vaccine (Bubo®-Unigep): Reactogenicity, Safety and Immunological Efficacy

VN Borisova¹, RY Maksvitis², RV Ivanov², TA Semenenko^{**3}

¹Closed Joint-Stock Company Research and Production Company «Combiotech», Moscow

²«R&D Pharma», Moscow

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

Abstract

Relevance. In Russia, phase III of clinical trials of the domestic trivalent vaccine Bubo®-Unigep, containing protective antigens that provide protection against “wild” forms of the hepatitis B virus subtypes ay and ad, as well as the determinant of serotype ay with the G145R mutation, has been completed. **Aim.** Evaluation of the effect of the new recombinant polyvaccine against hepatitis B «Bubo-Unigep» on vital functions and laboratory parameters in previously unvaccinated individuals in an adult healthy population. **Materials and methods.** A randomized multicenter clinical study was conducted to assess the reactogenicity, safety

* Для переписки: Семененко Татьяна Анатольевна, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела эпидемиологии, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18. +7 (903) 184-53-82, semenenko@gamaleya.org. ©Борисова В. Н. и др.

** For correspondence: Semenenko Tatiana A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Epidemiology Department, N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, 18, st. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia. +7 (903) 184-53-82, semenenko@gamaleya.org. ©Borisova VN, et al.

and immunogenicity of Bubo®-Unigep (CJSC NPC «COMBIOTECH») in previously unvaccinated healthy adults (n = 166). The study performed according to the protocol developed by the contract research organization «R&D Pharma» at eight clinical centers located in Russian Federation. **Results and discussion.** Analysis of the studied parameters throughout the study (frequency and severity of adverse events, physical examination data of volunteers with assessment of vital signs, laboratory test results, etc.) made it possible to establish a high safety profile of Bubo®-Unigep vaccine, which turned out to be virtually areactogenic without causing development of targeted local and systemic post-vaccination adverse events. **Conclusion.** The wide range of specificity of the immune response, along with the high safety and reactogenicity of the Bubo®-Unigep vaccine, the production of which can be carried out through a full technological cycle without the use of imported substances, will increase the effectiveness of hepatitis B prevention.

Keywords: hepatitis B, vaccine prevention, serotypes ay, ad, escape mutants, G145R, post-vaccination immunity
No conflict of interest to declare.

For citation: Borisova VN, Maksvitis RY, Ivanov RV et al. New Russian Trivalent Hepatitis B vaccine (Bubo®-Unigep): reactogenicity, safety and immunological efficacy. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3):67-75 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-67-75>

Введение

Проблема гепатита В (ГВ) не теряет актуальности в связи с его широкой распространенностью, возможностью формирования хронической формы заболевания с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, высокими показателями летальности. По данным ВОЗ, в 2022 г. в мире насчитывалось 254 млн человек, живущих с хроническим ГВ (ХГВ), при этом ежегодно происходит около 1,2 млн новых случаев инфицирования [1]. В ответ на серьезную угрозу, которую представляет ГВ для общественного здравоохранения в 2016 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла Глобальную стратегию ВОЗ на 2016–2021 гг., в которой определены ключевые мероприятия по его ликвидации [2]. В мае 2022 г. ВОЗ представила ряд новых комплексных стратегий в отношении вирусных гепатитов (В и С) на длительный период (2022–2030 гг.) и рекомендовала всем странам мира расширить масштабы и качество профилактики и диагностики гепатитов В и С к 2030 г. [3].

Несмотря на отсутствие этиотропных препаратов для лечения ГВ, достижение основной амбициозной цели – снижения глобального бремени инфекции к 2030 г. потенциально возможно благодаря наличию эффективной вакцинопрофилактики. В России вакцинация против ГВ была включена в Национальный календарь профилактических прививок в 1996 г. В результате реализации программы массовой иммунизации населения РФ были достигнуты значительные успехи в борьбе с острым ГВ (ОГВ), заболеваемость которым за последнее десятилетие снизилась в 4,6 раза, достигнув рекордно низкого уровня за все годы наблюдения. В то же время заболеваемость ХГВ в 2022 г. в РФ увеличилась на 42,5% в сравнении с 2021 г., что свидетельствует о высокой активности эпидемического процесса и отсутствии тенденции к снижению заболеваемости [4]. Таким образом, несмотря на проводимую широкомасштабную вакцинацию против ГВ, а также осуществление других

противоэпидемических мероприятий, продолжается распространение вируса ГВ (ВГВ). Такая ситуация во многом обусловлена разнообразными механизмами, сформировавшимися в ходе эволюции вируса и способствующими его выживанию в условиях иммунологического прессинга [5].

Одной из возможных причин субоптимальной эффективности вакцинации является несоответствие между серотипом поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), входящего в состав вакцинных препаратов, и генетическим разнообразием штаммов ВГВ, циркулирующих на конкретной территории. В настоящее время наиболее широко используемыми являются содержащие рекомбинантный HBsAg вакцины второго поколения, которые в основном являются одновалентными (включая один из субтипов HBsAg – ауw, адw и адr). В нескольких независимых исследованиях генетической гетерогенности ВГВ на территории РФ была выявлена циркуляция трех его генотипов (А, С и D) с доминированием во всех регионах генотипа D серотипа ау [6–9]. Использование вакцин, содержащих только антигенную детерминанту ад, не гарантирует максимальную защиту при инфицировании гетерологичным серотипом ВГВ и может стать причиной возникновения случаев ГВ среди привитых [6].

Однако с учетом миграционной ситуации в стране, приведшей к нарастанию циркуляции ВГВ серотипа ад, было принято решение о защите населения двухвалентной вакциной, разработанной ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ» и содержащей обе антигенные детерминанты, что является более предпочтительным и соответствует приказу Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [10,11].

Другой важной причиной распространения ВГВ в условиях широкомасштабной вакцинации является возникновение мутаций «ускользания» (эскейп-мутаций) в S-гене, в области, соответствующей а-детерминанте HBsAg. Многочисленные

мутации, которым подвержен ВГВ на фоне высокой репродуктивной активности, привели к значимой адаптационной изменчивости популяции вируса, что обусловлено реализацией возбудителем стратегии выживания в условиях давления нарастающего иммунитета популяции хозяина в ходе эпидемического процесса [12]. Наиболее распространенной и хорошо изученной мутацией является вариант ВГВ с заменой аминокислотного остатка глицина на аргинин в положении 145 (G145R), возникающей в результате точечной мутации (G на A) в нуклеотидной позиции 587 [13–15]. Замены в последовательности нуклеотидов в S-регионе генома ВГВ приводят к конформационным изменениям вирусных белков оболочки и ряд эпитопов а-детерминанты HBsAg изменяется настолько существенно, что специфические антитела анти-HBs практически полностью теряют способность взаимодействовать с мутантным вариантом HBsAg.

Массовая вакцинация против ГВ, реализуемая во многих странах мира в ранге национального календаря прививок, а также использование противовирусных препаратов для лечения ХГВ, способствуют преимущественной селекции и распространению мутантных форм ВГВ, которые не выявляются тестами, основанными на иммунодетекции HBsAg и «ускользают» от протективного действия поствакцинального иммунитета [16–18]. Результаты отечественных и зарубежных исследований ставят на повестку дня вопрос о необходимости создания вакцин нового поколения, обеспечивающих индукцию протективного иммунитета как против «дикого» типа, так и против HBsAg-мутантных вариантов ВГВ [19–21].

В настоящее время в мире не существует зарегистрированной вакцины, активной в отношении эскейп-мутанта G145R [22]. Однако актуальность проблемы требует активизации усилий по внедрению вакцины, которая бы стимулировала развитие гуморального ответа, направленного как против отдельных субтипов ВГВ (ay и ad), так и против эпитопов наиболее распространенного мутанта G145R. Предполагается, что за счет расширения специфичности иммунного ответа такая поливакцина нового поколения существенно увеличит эффективность вакцинации против гепатита В.

С учетом поставленных задач компанией ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ» была сконструирована новая трехвалентная вакцина Бубо®-Унигеп, которая содержит протективные антигены, обеспечивающие защиту от «диких» форм ВГВ субтипов ay и ad, а также детерминанту серотипа ay с мутацией G145R [23]. Таким образом, разработка вакцины против ГВ двигалась в направлении увеличения ее поливалентности для повышения уровня серопroteкции. На сегодняшний день завершена III фаза клинических исследований данной вакцины, расширяющей спектр специфичности иммунного ответа [11].

Цель исследования – оценка влияния новой рекомбинантной трехвалентной вакцины Бубо®-Унигеп против гепатита В на жизненно важные функции и лабораторные показатели у ранее не привитых лиц взрослой здоровой популяции.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное многоцентровое клиническое исследование по оценке реактогенности, безопасности и иммуногенности препарата Бубо®-Унигеп (трехвалентная вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая, ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ») у ранее не привитых здоровых взрослых лиц. Данное исследование проведено по протоколу RDPh_17_12 на основании разрешения, выданного Министерством здравоохранения Российской Федерации № 580 от 04.10.2019 г. на базе восьми клинических центров.

Препарат Бубо®-Унигеп представляет собой трехвалентную вакцину, которая содержит сорбированные на алюминии гидроксиде белки с антигенными детерминантами HBsAg серотипов ay и ad, а также детерминанту серотипа ay с мутацией G145R. Белки синтезированы рекомбинантными штаммами метилотрофных дрожжей *Hansenula polymorpha*. Это является главным отличием данного препарата от вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой (регистрационный номер Р №000738/01 от 19.11.2007 г.). Доза вакцины – 30 мкг белка в 1 мл суспензии. Препарат не содержит консервантов.

В исследовании приняли участие 166 здоровых добровольцев, рандомизированных в соотношении 1:1 в каждую из двух параллельных групп, получавших препараты «Бубо®-Унигеп» и «Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая», по 83 участника в каждую группу. Иммунизацию новой вакциной Бубо®-Унигеп в полном объеме получил 81 человек. Отбор добровольцев осуществлялся в соответствии с критериями включения/исключения. Критериями включения являлись взрослые мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет с отсутствием тяжелой соматической патологии, серонегативные к HBsAg, анти-HBs и анти-HBs антителам. Информированное согласие пациентов было получено и оформлено в соответствии с локальными регламентами и правилами надлежащей клинической практики с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации. До получения информированного согласия всем потенциальным участникам предоставлялась информация о проводимом исследовании, как в устном, так и в письменном виде, на русском языке и на доступном для понимания уровне без использования специальной терминологии. У каждого участника была возможность обсудить процесс исследования и его альтернативы с исследователем.

Основными критериями исключения служило применение любых незарегистрированных медикаментозных

средств или вакцин, а также применение иммуносупрессоров или других иммуномодулирующих препаратов в течение 6 месяцев до начала исследования; острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострение хронической патологии; для женщин – беременность и кормление грудью. Кроме того, отводом для включения в исследование являлись такие анамнестические данные, как: наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита В или С; алкогольной или наркотической зависимости; психических расстройств; вакцинации против ГВ в анамнезе; участие в другом клиническом испытании в течение 3 месяцев до включения в настоящее исследование.

У всех добровольцев проводили физикальный осмотр с определением значений таких жизненно важных показателей, как температура, систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и дыхательных движений (ЧДД).

Исследуемый препарат Бубо®-Унигеп, суспензия для внутримышечного введения, ампулы по 1 мл, содержащие 30 мкг HBsAg (серотипы ay, ad, ay G145R), вводили в дельтовидную мышцу плеча в течение 6 месяцев по схеме 0–1–6 месяцев. Все участники в ходе исследования прошли стандартное лабораторное обследование: образцы крови были взяты во время скринингового визита (за несколько дней до вакцинации), а также в динамике наблюдения после введения 1-й, 2-й, и 3-й вакцинации. Клинический анализ крови включал определение гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ; биохимические исследования – определение общего билирубина, аминотрансфераз, глюкозы, щелочной фосфатазы и других показателей. Образцы мочи исследовали во время скрининга, перед второй вакцинацией и через месяц после нее для определения содержания белка, глюкозы, клеточных элементов, солей, удельного веса. В качестве характеризующего показателя безопасности использовали частоту случаев выхода значений клинических и лабораторных показателей за пределы допустимых границ.

Оценку напряженности поствакцинального иммунитета к ГВ проводили с помощью набора реагентов ARCHITECT Anti-HBs Reagent Kit (Abbott Laboratories, США), использующей технологию двуступенчатого хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах, по количественному определению анти-HBs в сыворотке крови.

Переносимость и реактогенность вакцины Бубо®-Унигеп оценивали по результатам наблюдения за добровольцами в течение всего периода изучения согласно протоколу исследования. В процессе наблюдения учитывали выраженность местных реакций (боль, пальпаторная реакция, эритема, инфильтрат) и системных реакций (тошнота/рвота, головная боль, усталость, мышечные/суставные боли, зуд/сыпь). Кодирование нежелательных явлений в исследовании проводилось

с использованием медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA. Информация по нежелательным явлениям, возникшим после назначения препарата, была обобщена в виде числа добровольцев и общего количества нежелательных явлений.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием рангового дисперсионного анализа Фридмана (χ^2), коэффициент согласия Кендалла (r) со степенью свободы (сс) Уровень значимости результатов принят при $p < 0,05$. Расчеты осуществлены с применением программного пакета SPSS 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) и среды программирования R Statistical Software (v4.0.3; R Core Team 2020).

Результаты и обсуждение

В группу лиц, получавших новую вакцину Бубо®-Унигеп, было включено 83 здоровых добровольца мужского (51,8%, 43/83) и женского (48,2%, 40/83) пола в возрасте от 18 до 45 лет (Me: 32,0; Min: 18,0; Max: 45,0 M(SD): 32,5 (6,1); 95% ДИ [31,2–33,9]). Иммунизацию в полном объеме получил 81 человек, два участника были исключены из исследования (один – из-за незапланированной беременности и один – в связи с несоблюдением протокола).

Оценку безопасности и реактогенности вакцины Бубо®-Унигеп проводили на основании мониторинга физикальных данных, результатов лабораторного обследования и других параметров в сроки, предусмотренные протоколом исследования.

Определение показателей жизненно важных функций у добровольцев показало, что они оставались практически неизменными на протяжении всего периода исследования. Анализ динамики функциональных параметров (температура, САД, ДАД, ЧСС и ЧДД), проведенный с использованием рангового критерия Фридмана и конкордации Кендалла, не выявил статистически значимых различий. Наблюдаемые изменения основных функциональных показателей носили естественный характер и не были связаны с применением вакцинного препарата.

При исследовании динамики показателей общего анализа крови у лиц, получавших вакцину Бубо®-Унигеп, была установлена их стабильность на протяжении всего периода исследования, статистически значимые различия были выявлены только в отношении содержания лейкоцитов. Так, во время скрининга их содержание в образцах крови группы добровольцев составляло $[6,3 \pm 0,2] \times 10^9/\text{л}$, в то время как после 1-й, 2-й и 3-й вакцинации этот показатель имел тенденцию к постепенному нарастанию и был равен соответственно $[6,6 \pm 0,2] \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,052$), $[6,7 \pm 0,2] \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,016$), $[6,7 \pm 0,2] \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,02$) (табл. 1, рис. 1).

Умеренное, но устойчивое повышение уровня лейкоцитов крови, по-видимому, объясняется

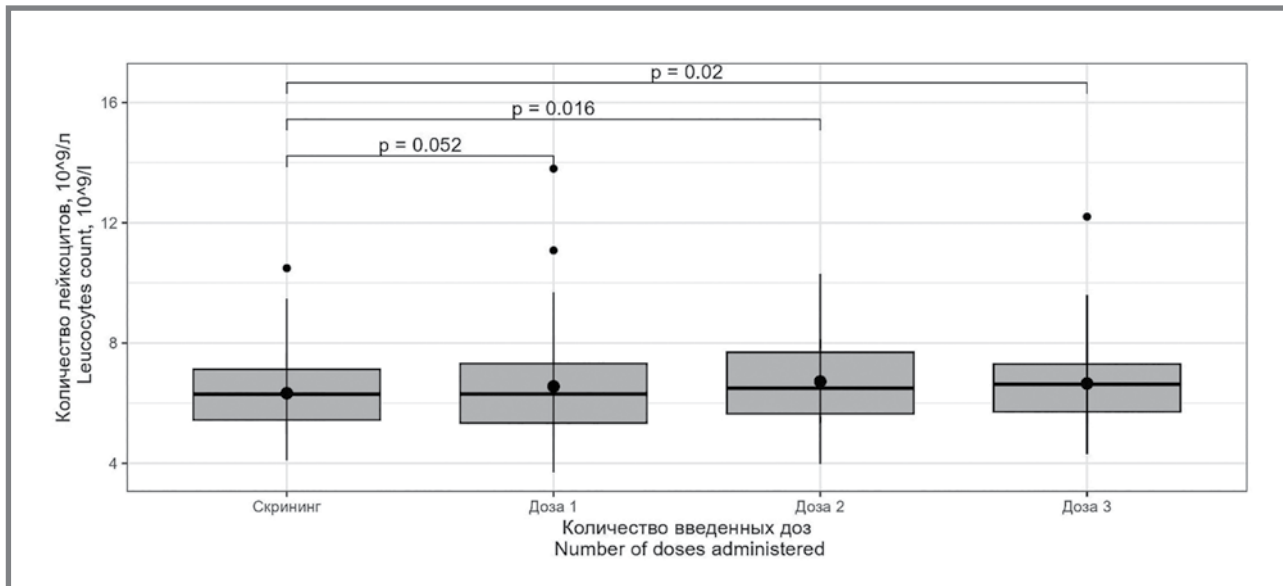
Таблица 1. Уровень лейкоцитов крови у лиц, вакцинированных препаратом Бубо®-Унигеп, в динамике наблюдения

Table 1. The level of blood leukocytes in persons vaccinated with Bubo® -Unigep in the dynamics of observation

Визиты Visits	N	Среднее Mean	Стандарт. отклонение Standard deviation	Медиана Median	Минимум Minimum	Максимум Maximum
Скрининг Screening	83	6,33	1,35	6,30	4,10	10,49
После 1-й вакцинации After 1st vaccination	83	6,56	1,66	6,31	3,70	13,80
После 2-й вакцинации After 2nd vaccination	83	6,72	1,41	6,50	3,98	10,30
После 3-й вакцинации After 3rd vaccination	81	6,65	1,33	6,63	4,30	12,20

Рисунок 1. Количество лейкоцитов у лиц, получавших вакцину Бубо®-Унигеп по стандартной схеме, в динамике наблюдения

Figure 1. The values of leucocytes count in persons immunized with the Bubo®-Unigep vaccine according to the standard scheme in three doses, in the dynamics of observation



системной реакцией на очередную вакцинацию. Обнаруженное повышение концентрации лейкоцитов крови не несет клинической значимости, поскольку является незначительным в абсолютном выражении. Следует также отметить, что у подавляющего большинства добровольцев (96,4–98,8%) концентрация лейкоцитов крови оставалась в пределах нормы в течение всего периода исследований.

Анализ динамики биохимических маркеров не выявил статистически значимых различий в период скрининга и после очередной вакцинации. Исключением является приближающееся к уровню статистической значимости, но незначительное в абсолютном выражении, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) после 2-й вакцинации (с $19,1 \pm 0,8$ Ед/л – во время скрининга до $21,3 \pm 1,2$ Ед/л – после 2-й вакцинации; $p = 0,073$; табл. 2), а также тенденция к снижению уровня общего холестерина, отмеченная после 3-й вакцинации (с $4,9 \pm 0,67$ ммоль/л – во время скрининга до $4,78 \pm 0,769$ ммоль/л – после 3-й вакцинации;

$p = 0,052$; табл. 3, рис. 3). Обнаруженные изменения биохимических показателей носят естественный характер и не несут клинической значимости.

При исследовании динамики количественных показателей анализа мочи у лиц, получавших вакцину Бубо®-Унигеп, было выявлено умеренное, но приближающееся к уровню статистической значимости повышение плотности мочи: χ^2 ($n = 81$, $ss = 3$) = 6,526; $p = 0,0887$, а также снижение pH мочи после 3-й вакцинации. Так, значение pH во время скрининга составило $5,9 \pm 0,1$ vs $5,7 \pm 0,1$ после 3-й вакцинации ($p = 0,043$). Выявленные изменения количественных показателей мочи не имели клинической значимости, так как являются незначительными в абсолютном выражении. Контрольное исследование мочи, проведенное в конце периода наблюдения, свидетельствовало о нормализации показателей общего анализа мочи у всех добровольцев.

Согласно критериям оценки, препарат Бубо®-Унигеп был эффективен в достижении показателей,

Таблица 2. Динамика уровня АЛТ у лиц, вакцинированных препаратом Бубо®-Унигеп
Table 2. Dynamics of ALT levels in individuals vaccinated with Bubo®-Unigep

Визиты Visits	N	Среднее Mean	Стандарт. отклонение Standard deviation	Медиана Median	Минимум Minimum	Максимум Maximum
Скрининг Screening	83	19,1	6,9	17,9	9,3	37,2
После 1-й вакцинации After 1st vaccination	83	20,4	7,1	18,7	8,1	43,4
После 2-й вакцинации After 2nd vaccination	83	21,3	10,8	18,9	7,9	94,0
После 3-й вакцинации After 3rd vaccination	81	20,5	8,5	19,0	4,0	44,0

Рисунок 2. Оценка уровня АЛТ у лиц, получавших вакцину Бубо®-Унигеп по стандартной схеме, в динамике наблюдения

Figure 2. The values of ALT activity in persons immunized with the Bubo® -Unigep vaccine according to the standard scheme in three doses, in the dynamics of observation

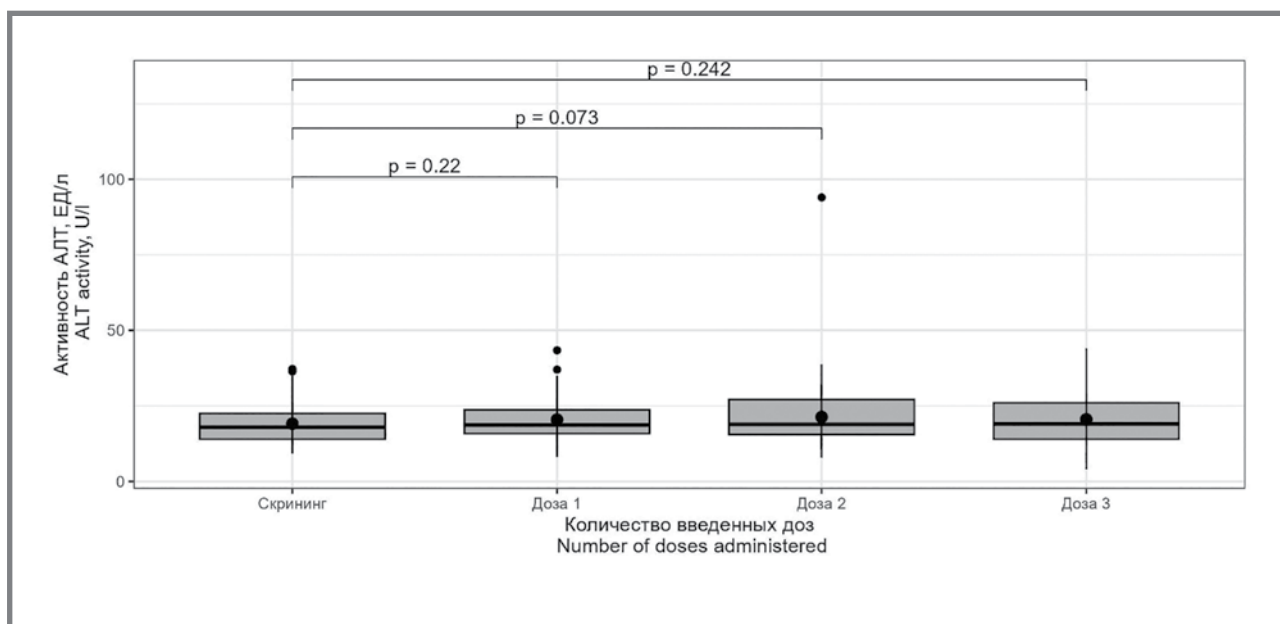


Таблица 3. Динамика уровня общего холестерина у лиц, вакцинированных препаратом Бубо®-Унигеп
Table 3. Dynamics of total cholesterol levels in individuals vaccinated with Bubo®-Unigep

Визиты Visits	N	Среднее Mean	Стандарт. отклонение Standard deviation	Медиана Median	Минимум Minimum	Максимум Maximum
Скрининг Screening	83	4,9	0,674	4,9	3,3	7,2
После 1-й вакцинации After 1st vaccination	83	4,89	0,71	4,94	3,1	7
После 2-й вакцинации After 2nd vaccination	83	4,82	0,628	4,9	3,32	6,7
После 3-й вакцинации After 3rd vaccination	81	4,78	0,769	4,8	3	7,2

представленных концентрацией анти-НВs (наблюдаемая переменная) и показателем серопротекции (производная переменная), определенными через 7 месяцев (на 210-й день) после первой вакцинации, о чем свидетельствует статистически значимое повышение уровня антител (рис. 4).

Полученные результаты показывают, что комбинированный препарат Бубо®-Унигеп эффективно индуцирует протективный гуморальный иммунный ответ, направленный против главного кластера В-клеточных эпитопов ВГВ. Показатель серопротекции в группе добровольцев в точке «Месяц 7» составил 96,3%.

Рисунок 3. Значения уровня общего холестерина у лиц, получавших вакцину Бубо®-Унигеп по стандартной схеме, в динамике наблюдения

Figure 3. The values of the total cholesterol level in persons immunized with the Bubo®-Unigep vaccine according to the standard scheme in three doses, in the dynamics of observation

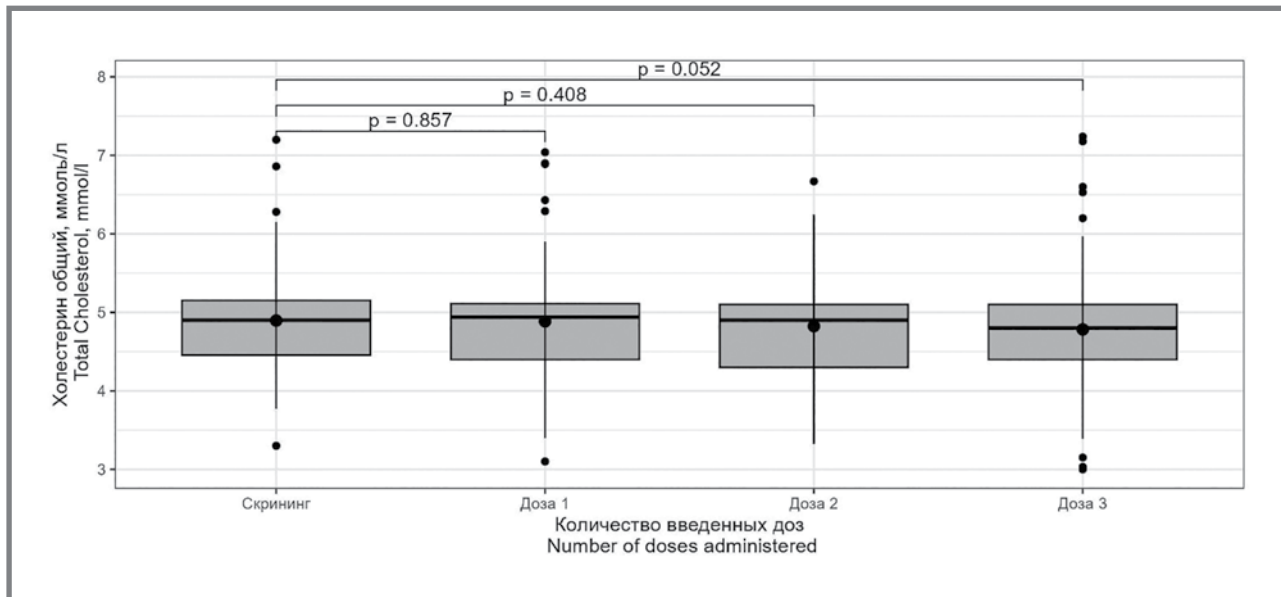
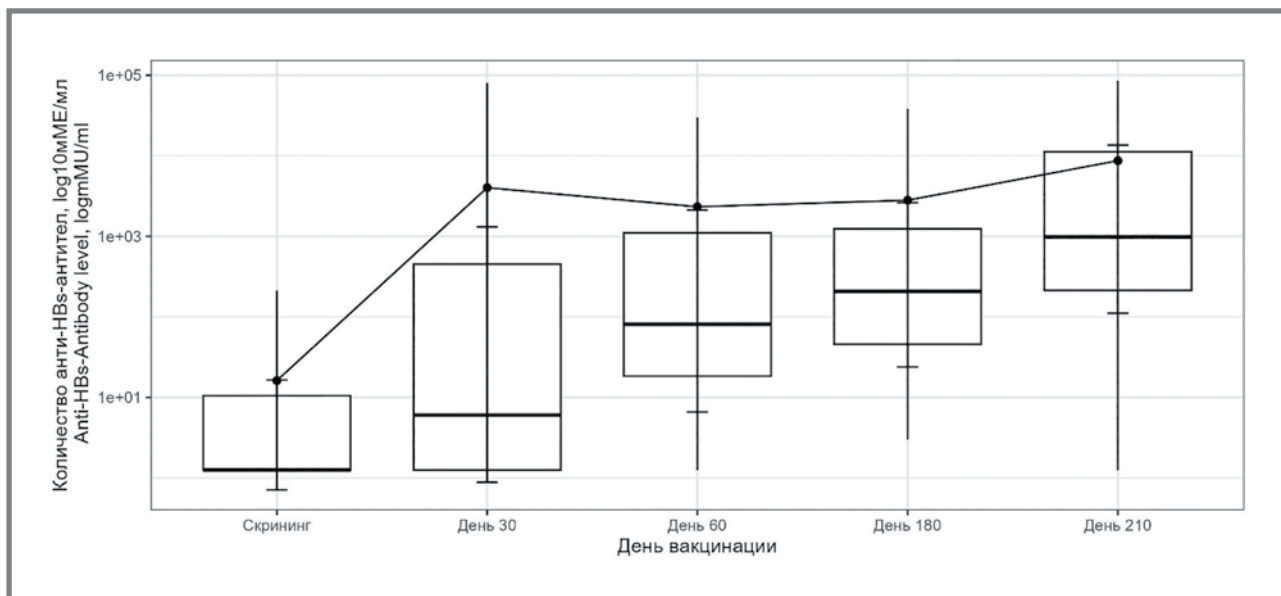


Рисунок 4. Концентрации анти-HBs антител у лиц, получавших вакцину Бубо®-Унигеп по стандартной схеме, в динамике наблюдения

Figure 4. Dynamics of the concentration of anti-HBs antibodies in individuals who received the Bubo®-Unigep vaccine according to the standard three-dose scheme



Примечание: χ^2 ($n = 81$, $ss = 4$) = 174,783; $p < 0,00001$; $r = 0,539$; Средн. ранг $r = 0,534$.
Note: χ^2 ($n = 81$, $df = 4$) = 174,783; $p < 0,00001$; $r = 0,539$; average rank $r = 0,534$.

Оценка дополнительных параметров эффективности показала, что исследуемая вакцина Бубо®-Унигеп не уступает вакцине гепатита В рекомбинантной дрожжевой в достижении вторичных конечных точек.

Регулярный мониторинг безопасности после введения вакцины подтвердил, что риск развития побочных реакций является минимальным, а польза от их применения многократно превышает возможные нежелательные явления (НЯ), которые существуют у любого медицинского

препарата, включая вакцинные. Оценка реактогенности вакцины Бубо®-Унигеп проводилась на всем протяжении исследования. При иммунизации добровольцев показатели средних концентраций суммарного иммуноглобулина Е (IgE), как фактора риска развития системных реакций, оставались в пределах нормы, что свидетельствует об отсутствии аллергенных свойств у вакцины Бубо®-Унигеп, не содержащей консервант. В ходе исследования у 38 человек зарегистрированы НЯ легкой степени тяжести, большинство из которых

были связаны с локальной реакцией в месте инъекции. На втором и третьем месте по частоте встречаемости отмечены «ощущение чувства усталости» и «головная боль», симптомы которых в 6 из 15 и 2 из 14 эпизодов соответственно, не имели отношения к введению препарата. За период наблюдения было зарегистрировано 2 случая COVID-19 и 3 эпизода ОРВИ, которые были классифицированы как НЯ средней тяжести. Частота интеркуррентных заболеваний не зависела от срока введения вакцины. Ни один из добровольцев не был исключен исследователями по причинам, связанным с опасностью иммунизации для здоровья, или какими-либо другими обстоятельствами. Случаев серьезных НЯ и смертельных исходов не зафиксировано. Ни один эпизод развития НЯ не привел к отмене вакцинации и/или исключению участника из исследования.

Заключение

Анализ изученных параметров на всем протяжении исследования (частота и тяжесть развития нежелательных явлений, данные физикального обследования добровольцев с оценкой жизненно важных показателей, результаты лабораторных анализов и др.) позволил установить высокий

профиль безопасности новой отечественной трехвалентной вакцины против гепатита В. Препарат Бубо®-Унигеп оказался практически ареактогенным, так как не вызывал развития целевых (таргетированных) местных и системных поствакцинальных нежелательных явлений.

Включение в состав вакцинного препарата двух актуальных серотипов ВГВ, которые являются эндемичными и преобладают на территории Российской Федерации, а также серотипа ау с мутацией G145R, позволяют расширить спектр специфичности иммунного ответа, повысить порог инфицирования и уменьшить число случаев заболевания ГВ.

Задача по повышению эффективности иммунизации населения может быть успешно решена с использованием отечественной вакцины Бубо®-Унигеп, производство которой возможно осуществлять по полному технологическому циклу без использования субстанций импортного производства. В рамках реализации программы импортозамещения регистрация комбинированной вакцины против гепатита В в установленном порядке и внедрение ее в практику здравоохранения следует рассматривать как важную составляющую национальной безопасности Российской Федерации вне зависимости от внешней экономической конъюнктуры.

Литература

1. World Health Organization. Hepatitis B. Key facts. 9 April 2024. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (дата обращения 30 апреля 2024).
2. World Health Organization. WHO; Geneva: 2016. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021. 2016.
3. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779>. (дата обращения 30 апреля 2024)
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.
5. Han Q., Zhang C., Zhang J., Tian Z. The role of innate immunity in HBV infection. *Semin. Immunopathol.* 2013; 35(1): 23–38. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0331-y>
6. Чуланов В. П., Семенов Т. А., Карандашова И. В. и др. Современный взгляд на проблему выбора вакцины против гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2017;16(4):65–72. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-65-72>
7. Семенов Т. А., Ярош Л. В., Баженов А. И. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2012;6(67):9–14.
8. Коноплева М. В., Борисова В. Н., Семенов Т. А., Крымский М. А. Проблемы современной стратегии вакцинации против гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2017;16(4):58–63. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-58-63>
9. Крымский М. А., Крымский Р. М., Буданов М. В. и др. Соответствие вакцин против гепатита В типу вируса, преобладающего на территории Российской Федерации. *Биофармацевтический журнал.* 2010; 2 (5): 8–15.
10. Акимкин В. Г., Семенов Т. А. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2017;4(95):52–57. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-52-57>
11. Борисова В. Н., Максвитус Р. И., Иванов Р. В., Семенов Т. А. Результаты клинического исследования новой отечественной трехвалентной вакцины против гепатита В «Бубо®-Унигеп». *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2023;22(3):70–77. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-70-77>
12. Акимкин В. Г., Семенов Т. А., Дубоделов Д. В. и др. Теория саморегуляции паразитарных систем и COVID-19. *Вестник РАМН.* 2024;79(1):33–41. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11607>
13. Wu C, Deng W, Deng L, et al. Amino acid substitutions at positions 122 and 145 of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) determine the antigenicity and immunogenicity of HBsAg and influence in vivo HBsAg clearance. *J Virol.* 2012;86:4658–69. doi: 10.1128/JVI.06353-11.
14. Liu H, Chen S, Liu X, Lou J. Effect of S-region mutations on HBsAg in HBsAg-negative HBV-infected patients. *Virol J.* 2024 Apr 23;21(1):92. doi: 10.1186/s12985-024-02366-2.
15. Коноплева М. В., Борисова В. Н., Соколова М. В. и др. Сравнительная характеристика антигенных свойств рекомбинантных и нативных HBs-антигенов с мутацией G145R и оценка их иммуногенности. *Вопросы вирусологии.* 2017;62(4): 179–186. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-179-186>
16. Howell J, Pedrana A, Schroeder SE, et al. A global investment framework for the elimination of hepatitis B. *J Hepatol.* 2021;74(3):535–549. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.013
17. Семенов Т. А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2011;1(56):51–58.
18. Баженов А. И., Эльгорт Д. А., Фельдшерова А. А. и др. Выявление антител к мутантным формам HBsAg у лиц, иммунизированных против гепатита В вакцинами разных субтипов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2011; 5 (60): 49–53.
19. Elbahrawy A, Atalla H, Alboraei M, et al. Recent Advances in Protective Vaccines against Hepatitis Viruses: A Narrative Review. *Viruses.* 2023;15(1):214. doi: 10.3390/v15010214
20. Washizaki A, Murayama A, Murata M. et al. Neutralization of hepatitis B virus with vaccine-escape mutations by hepatitis B vaccine with large-HBs antigen. *Nat Commun.* 2022;13(1):5207. doi: 10.1038/s41467-022-32910-z
21. Кочетова Е. О., Шамшева О. Б., Полеско И. В. и др. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей и лиц молодого возраста. *Лечащий врач.* 2023;7–14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001
22. Konopleva, M.V., Borisova, V.N., Sokolova, M.V., Semenenko T.A. Recombinant HBsAg of the Wild-Type and the G145R Escape Mutant, included in the New Multivalent Vaccine against Hepatitis B Virus, Dramatically Differ in their Effects on Leukocytes from Healthy Donors In Vitro. *Vaccines.* 2022;10:235. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020235>
23. Максвитус Р. И., Иванов Р. В., Амелин А. В. и др. Новая отечественная трехвалентная вакцина против гепатита В «Бубо®-Унигеп»: результаты первой фазы клинических исследований и перспективы дальнейшего изучения с целью регистрации в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2019;18(6):45–52. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-45-52>

References

1. World Health Organization. Hepatitis B. Key facts. 9 April 2024. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed April 30, 2024).
2. World Health Organization. WHO; Geneva: 2016. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021. 2016.
3. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779>. Accessed: 30 Apr 2024
4. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State report. Moscow: Rospotrebnadzor; 2023: 368 p. (In Russ.).
5. Han Q, Zhang C, Zhang J, Tian Z. The role of innate immunity in HBV infection. *Semin. Immunopathol.* 2013; 35(1): 23–38. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0331-y>
6. Chulanov V.P., Semenenko T.A., Karandashova I.V., et al. Modern View on the Problem of Choosing a Vaccine against Hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017;16(4):65–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-65-72>
7. Semenenko T.A., Yarosh L.V., Bazhenov A.I., et al. Epidemiological assessment of the prevalence of «occult» forms and HBsAg mutants of hepatitis B virus in hematological patients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2012;6 (67):9–14 (In Russ.).
8. Konopleva M.V., Borisova V.N., Semenenko T.A., Krymskij M.A. Problems of the Current Vaccination Strategy against Hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017;16(4):58–63 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-58-63> <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-58-63>
9. Krymsky M. A., Krymsky R. M., Budanov M. V., et al. Compliance of hepatitis B vaccines with the type of virus prevailing on the territory of the Russian Federation. *Biopharmaceutical Journal.* 2010;2(5):8–15. (In Russ.)
10. Akimkin V.G., Semenenko T.A. Epidemiological and immunological efficacy of health workers vaccination against hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017; 4 (95):52–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-52-57>
11. Borisova V.N., Maksvitits R.Y., Ivanov R.V., Semenenko T.A. New Russian Trivalent Hepatitis B Vaccine (Bubo®-Unigep): Clinical Study Results. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023;22(3):70–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-70-77>
12. Akimkin V.G., Semenenko T.A., Dubodelov D.V., et al. The Theory of Self-Regulation of Parasitary Systems and COVID-19. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(1):33–41. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11607>
13. Wu C, Deng W, Deng L, Cao L, et al. Amino acid substitutions at positions 122 and 145 of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) determine the antigenicity and immunogenicity of HBsAg and influence in vivo HBsAg clearance. *J Virol.* 2012;86:4658–69. doi: [10.1128/JVI.06353-11](https://doi.org/10.1128/JVI.06353-11).
14. Liu H, Chen S, Liu X, Lou J. Effect of S-region mutations on HBsAg in HBsAg-negative HBV-infected patients. *Virol J.* 2024 Apr 23;21(1):92. doi: [10.1186/s12985-024-02366-2](https://doi.org/10.1186/s12985-024-02366-2).
15. Konopleva M.V., Borisova V.N., Sokolova M.V., et al. A comparative characteristic of antigenic properties of recombinant and native HBs-antigens with G145R mutation and evaluation of their immunogenicity. *Problems of Virology.* 2017; 62(4): 179–186. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-179-186>
16. Howell J, Pedrana A, Schroeder SE, et al. A global investment framework for the elimination of hepatitis B. *J Hepatol.* 2021;74(3):535–549. doi: [10.1016/j.jhep.2020.09.013](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.013)
17. Semenenko T.A. Immune response after vaccination against hepatitis B in patients with immunodeficiency. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2011;1(56):51–58 (In Russ.)
18. Bazhenov A. I., Elgort D. A., Feldsherova A. A., et al. Detection of antibodies to mutant forms of HBsAg in persons immunized against hepatitis B with vaccines of different subtypes. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2011; 5 (60): 49–53. (In Russ.)
19. Elbahrawy A, Atalla H, Alborae M, et al. Recent Advances in Protective Vaccines against Hepatitis Viruses: A Narrative Review. *Viruses.* 2023;15(1):214. doi: [10.3390/v15010214](https://doi.org/10.3390/v15010214)
20. Washizaki A, Murayama A, Murata M. et al. Neutralization of hepatitis B virus with vaccine-escape mutations by hepatitis B vaccine with large-HBs antigen. *Nat Commun.* 2022;13(1):5207. doi: [10.1038/s41467-022-32910-z](https://doi.org/10.1038/s41467-022-32910-z)
21. Kochetova E.O., Shamsheva O.V., Polesko I.V., et al. Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children and young people. *Lechaschi Vrach.* 2023; 6 (26): 7–14 (In Russ.). DOI: [10.51793/OS.2023.26.6.001](https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.001)
22. Konopleva M.V., Borisova V.N., Sokolova M.V., Semenenko T.A. Recombinant HBsAg of the Wild-Type and the G145R Escape Mutant, included in the New Multivalent Vaccine against Hepatitis B Virus, Dramatically Differ in their Effects on Leukocytes from Healthy Donors In Vitro. *Vaccines.* 2022;10:235. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020235>
23. Maksvitits R.Y., Ivanov R.V., Amelin A.V., et al. New Russian Trivalent Hepatitis B vaccine (Bubo®-Unigep): Phase I Clinical Study Results and Perspectives of Further Investigations Aiming Registration in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2019; 18 (6): 45–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-45-52>

Об авторах

- **Вера Николаевна Борисова** – к. х. н., президент ЗАО НПК «КОМБИО-ТЕХ», borisova@combiotech.com. ORCID 0000-0001-7571-150X.
- **Роман Ионович Максвитис** – директор по исследованиям ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». +7 (926) 526-96-68, roman-maksvitits@rdpharma.ru.
- **Роман Владимирович Иванов** – генеральный директор ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». +7 (926) 531-61-39, roman-ivanov@rdpharma.ru.
- **Татьяна Анатольевна Семененко** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ФБГУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ. +7 (499) 190-72-56, semenenko@gamaleya.org. ORCID 0000-0002-6686-9011.

Поступила: 26.03.2024. Принята к печати: 26.05.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Vera N. Borisova** – Cand. Sci. (Chem.), the President of CJSC «RPC COMBIO-TECH». borisova@combiotech.com. ORCID 0000-0001-7571-150X.
- **Roman Y. Maksvitits** – medical research director of «R&DPharma». +7 (926) 526-96-68, roman-maksvitits@rdpharma.ru.
- **Roman V. Ivanov** – general director of «R&DPharma». +7 (926) 531-61-39, roman-ivanov@rdpharma.ru.
- **Tatiana A. Semenenko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology. +7 (499) 190-72-56, semenenko@gamaleya.org. ORCID 0000-0002-6686-9011.

Received: 26.03.2024. Accepted: 26.05.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Распределение аллелей главного комплекса гистосовместимости в когортах пациентов с различным уровнем поствакцинальных антител против гепатита В

Н. В. Власенко^{*1}, М. Д. Чанышев¹, А. В. Пересадына¹, А. А. Гришаева¹,
Т. А. Семененко², А. В. Сницарь³, Л. В. Лялина⁴, С. Н. Кузин¹, К. Ф. Хафизов¹,
В. Г. Акимкин¹

¹ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

²ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава
России, Москва

³ГБУЗ «ГКБ им. ИМ. М. Е. Жадкевича ДЗМ», Москва

⁴ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Иммунный ответ на введение иммунобиологических препаратов вариателен и зависит от индивидуальных особенностей организма. Существенное влияние на эффективность вакцинации оказывают иммуногенетические факторы хозяина. Исследованы частоты встречаемости аллелей генов HLA класса I (HLA-A, B, C) и класса II (HLA-DRB1, DPB1, DQB1) у лиц с различными уровнями антител (анти-HBs) после вакцинации против гепатита В, что может иметь важное значение для оценки поствакцинального иммунитета. **Цель.** Определение возможной взаимосвязи между аллелями генов HLA и напряженностью поствакцинального иммунитета против гепатита В. **Материалы и методы.** В исследование было включено 271 условно здоровых взрослых лиц, которые были разделены на 3 группы в зависимости от определенной концентрации поствакцинальных антител (анти-HBs), определяемых методом ИФА. Группы представлены по уровню анти-HBsS >100 мМЕ/мл (n = 82), 10–100 мМЕ/мл (n = 98), протективный уровень антител и анти-HBsS <10 мМЕ/мл (n = 91). Для типирования аллелей генов HLA класса I (HLA-A, B, C) и класса II (HLA-DRB1, DPB1, DQB1) использовали разработанную нами панель для полногеномного секвенирования нового поколения (NGS). Статистический анализ проведен с использованием критерия согласия Пирсона χ^2 с применением метода множественной поправки или ожидаемой доли ложных отклонений (FDR – false discovery rate) при исходном заданном $p < 0,05$. **Результаты.** При типировании исследуемых шести генов суммарное количество аллелей, определенных хотя бы единожды, составило 189 отличных друга от друга вариантов. Нами были выявлены 3 аллели (B*38:01:01, DQB1*06:03:01 и DRB1*13:01:01), которые достоверно чаще (FDR $p < 0,05$) обнаруживались в группе с протективным уровнем анти-HBs. Также в данной группе отмечалась повышенная частота встречаемости определения аллелей A*26:01:01, A*32:01:01, C*12:03:01, DPB1*04:01:01 и гаплотипов DQB1*06:03:01-DRB1*13:01:01 и B*38:01:01-C*12:03:01. В группе серонегативных пациентов чаще встречались аллели A*02:01:01, A*03:01:01, B*44:02:01, B*44:27:01, C*07:04:01, DPB1*04:01:01, DQB1*05:01:01, DRB1*01:01:01 и DRB1*16:01:01. Показано, что выявленные ассоциации статистически более значимы в группе лиц с концентрацией поствакцинальных анти-HBs выше 100 мМЕ/мл, но не в отношении группы 10–100 мМЕ/мл. **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что определенные нами аллели HLA могут оказывать влияние на уровень выработки анти-HBs и что генетический фактор в большей степени может определять, будет ли уровень антител превосходить значение 100 мМЕ/мл. Разработка комплексного подхода к организации вакцинопрофилактики, включающего определение генетических маркеров, позволит повысить качество проводимой иммунизации населения. Информация об ассоциации аллелей генов HLA может быть использована при разработке прогнозных сценариев развития эпидемического процесса гепатита В.

Ключевые слова: HLA, ВГВ, гепатит В, поствакцинальный иммунитет, HBsAg
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Власенко Н. В., Чанышев М. Д., Пересадына А. В. и др. Распределение аллелей главного комплекса гистосовместимости в когортах пациентов с различным уровнем поствакцинальных антител против гепатита В. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):76–87. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-76-87>

* Для переписки: Власенко Наталья Викторовна, научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. +7 (905) 725-19-20, pvzuz@mail.ru. ©Власенко Н. В. и др.

Distribution of Major Histocompatibility Complex Alleles in Cohorts of Patients with Different Levels of Post-Vaccination Antibodies against Hepatitis B

NV Vlasenko^{*1}, MD Chanyshv², AV Peresadina¹, AA Grishaeva¹, TA Semenenko², AV Snitsar³, LV Lyalina⁴, SN Kuzin¹, KF Khafizov¹, VG Akimkin¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russia

² N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

³ City Clinical Hospital named after M. E. Zhadkevich of the Moscow Department of Health, Russia

⁴ Saint-Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint-Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. It is known that the immune response to the administration of immunobiological drugs is variable and depends on the individual characteristics of the organism. Host immunogenetic factors have a significant impact on the effectiveness of vaccination. In this study, the frequencies of alleles of the HLA class I (HLA-A, B, C) and class II genes (HLA-DRB1, DPB1, DQB1) were studied in groups of participants with different levels of antibodies (anti-HBs) after vaccination against viral hepatitis B.

Aims of the work was to determine the possible relationship between alleles of HLA genes and the intensity of post-vaccination immunity against hepatitis B. **Materials and methods.** The study included 271 apparently healthy adults who were divided into 3 groups depending on the specific concentration of post-vaccination antibodies (anti-HBs) using ELISA. All calculations were made relative to the groups anti-HBs >100 mIU/ml (n=82), 10-100 mIU/ml (n=98) (protective antibody level) and anti-HBs <10 mIU/ml (n = 91). To type alleles of the HLA class I (HLA-A, B, C) and class II (HLA-DRB1, DPB1, DQB1) genes, we used a panel we developed for whole-genome next-generation sequencing (NGS). Statistical analysis was performed using Pearson's χ^2 goodness-of-fit test using the FDR multiple correction method with an initial target of $p < 0.05$. **Results.** When typing the six genes studied, the total number of alleles identified at least once was 189 variants that were distinct from each other. We identified 3 alleles (B*38:01:01, DQB1*06:03:01 and DRB1*13:01:01), which were significantly more common (FDR $p < 0.05$) in the group with a protective level of anti-HBs. Also in this group there was an increased frequency of occurrence of alleles A*26:01:01, A*32:01:01, C*12:03:01, DPB1*04:01:01 and haplotypes DQB1*06:03:01 -DRB1*13:01:01 and B*38:01:01-C*12:03:01. In the group of seronegative patients, alleles A*02:01:01, A*03:01:01, B*44:02:01, B*44:27:01, C*07:04:01, DPB1*04 were more common :01:01, DQB1*05:01:01, DRB1*01:01:01 and DRB1*16:01:01. It was shown that the identified associations were more significant in the group of individuals with a concentration of post-vaccination anti-HBs above 100 mIU/ml. **Conclusion.** The results obtained indicate that the HLA alleles we identified may influence the level of anti-HBs production, and that the genetic factor may, to a greater extent, determine whether the antibody level exceeds 100 mIU/ml. defined as an anti-HBs level of 10 mIU/ml. The development of an integrated approach to the organization of vaccine prevention, including the determination of genetic markers, will improve the quality of immunization of the population. Information about the association of HLA gene alleles can be used to develop predictive scenarios for the development of the hepatitis B epidemic process.

Keywords: HLA, HBV, hepatitis B, post-vaccination immunity, HBsAg

No conflict of interest to declare.

For citation: Vlasenko NV, Chanyshv MD, Peresadina AV, et al. Distribution of major histocompatibility complex alleles in cohorts of patients with different levels of post-vaccination antibodies against hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3):76-87 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-76-87>

Введение

Гепатит В (ГВ) представляет актуальную проблему для современного здравоохранения, являясь ведущей причиной острых и хронических заболеваний печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Наиболее эффективной в борьбе с этой инфекцией мерой, приводящей к снижению глобального бремени ГВ, является вакцинопрофилактика. Вакцинация индуцирует гуморальный иммунитет за счет выработки специфических нейтрализующих антител, которые, главным образом, нацелены на вторую гидрофильную петлю главной антигенной детерминанты HBsAg. общепринятым методом оценки поствакцинального иммунитета является определение уровня антител к HBsAg (анти-HBs), наличие которых в концентрации 10 мМЕ/мл

и выше рассматривается в качестве маркера защитного действия вакцины [1].

Включение специфической профилактики ГВ в национальные программы иммунизации большинства стран мира в конце XX века подтвердило ее выраженную эффективность. В то же время значительный опыт применения вакцин против ГВ показал, что у 5–10% лиц, привитых по полной схеме, не происходит образования антител на протективном уровне (>10 мМЕ/мл) и их относят к категории нон-респондеров [2–4].

Длительность сохранения специфических антител на протективном уровне у лиц, первично ответивших на иммунизацию, также является предметом интенсивного изучения [5]. По данным Акимкина В.Г. с соавт., через 3 месяца

* For correspondence: Vlasenko Natalia V., Researcher, Laboratory of viral hepatitis Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. +7 (905) 725-19-20, nvzuz@mail.ru. © Vlasenko NV, et al.

после завершения полного курса вакцинации в структуре иммунного ответа среди 3000 взрослых, привитых по стандартной схеме, преобладали лица с высокими концентрациями анти-HBs (среднее геометрическое титров – $1783,5 \pm 73,5$ мМЕ/мл). Через 7 лет отмечено увеличение доли лиц с отсутствием и низким уровнем антител с 2,0% до 25,3% [6]. При изучении напряженности поствакцинального иммунитета против ГВ у детей установлен высокий удельный вес лиц (85,5%), имеющих показатели анти-HBs на низком (10–100 мМЕ/мл) или практически неопределяемом (ниже 10 мМЕ/мл) уровнях спустя 9 лет после иммунизации [7]. По мнению специалистов, адекватность реагирования на вакцинацию во многом связана с такими факторами, как возраст, вредные привычки, хронические соматические заболевания, иммунодефицитные состояния и др. [8–12].

В последние годы предприняты попытки оценить влияние иммуногенетических факторов человека на эффективность вакцинации против ГВ. Известно, что система антигенпрезентации, представленная белками главного комплекса гистосовместимости (HLA), играет одну из ведущих ролей в обеспечении регуляции иммунного ответа посредством взаимодействия иммунокомпетентных клеток организма и распознавания инородных генетических паттернов. Гены HLA, кодирующие соответствующие белки, весьма обширная и чрезвычайно вариабельная группа. На основании структурных и функциональных особенностей выделяют три класса генов HLA [13,14]. К первому относятся классические гены HLA (HLA-A, B, C), кодирующие тяжелые структурные цепи, расположенные на мембранах плазматических клеток. Функция антигенов HLA класса I – участие в презентации антигенов на поверхности клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами. К HLA класса II относят антигены HLA-DR, DQ, DP, располагающиеся преимущественно на антигенпрезентирующих клетках (макрофаги, дендритные клетки и В-лимфоциты) и ответственные за межклеточные взаимодействия. Гены HLA класса III кодируют компоненты системы комплемента C2, C4 и фактор В – значимые звенья системы врожденного иммунитета. Известно, что гены HLA чрезвычайно полиморфны и по состоянию на 2024 г. насчитывается 26 610 аллелей HLA класса I и 11398 – класса II [15]. Столь широкая вариативность определяет индивидуальный характер иммунного ответа на чужеродные антигены. Поиск молекулярно-генетических маркеров, определяющих выраженность иммунных реакций организма, является одним из приоритетных направлений развития персонализированной медицины. Существует ряд исследований, в которых было показано, что частота встречаемости определенных аллелей генов HLA различается при разной концентрации анти-HBs [16,17].

Цель работы – определение возможной взаимосвязи между аллелями генов HLA-A/B/C/DPB1/

DQB1/DRB1 и напряженностью поствакцинального иммунитета против гепатита В.

Материалы и методы

Участники исследования

В исследовании участвовал 271 условно-здоровый взрослый житель Москвы (238 женщин, 33 мужчины, в возрасте 21–45 лет). От каждого участника получены добровольное информированное согласие и заполненная анкета-опросник. Все участники прошли полный курс вакцинации против ГВ. Критериями исключения явились: отсутствие анти-HBs, наличие в анамнезе коморбидных состояний и заболеваний, способных повлиять на выработку антител после вакцинации. Национальность участников исследования не учитывалась.

Концентрация анти-HBs в сыворотке крови и определение анти-HBs, характеризующих постморбидный иммунитет, определялись методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реагентов «ДС-ИФА-анти-HBs» и «ДС-ИФА-АНТИ-HBsAg» (ООО «НПО Диагностические системы», Россия). В зависимости от уровня анти-HBs участники были разделены на три группы: <10 мМЕ/мл ($n = 91$), 10–100 мМЕ/мл ($n = 98$) и >100 мМЕ/мл ($n = 82$). Все расчеты производились как сравнение групп анти-HBs >10 мМЕ/мл ($n = 98+82 = 180$) и анти-HBs <10 мМЕ/мл ($n = 91$), а также как сравнение групп 10–100 мМЕ/мл ($n = 98$), >100 мМЕ/мл ($n = 82$) и анти-HBs <10 мМЕ/мл ($n = 91$) по отдельности.

Типирование аллелей HLA

Для типирования аллелей генов HLA класса I (HLA-A, B, C) и класса II (HLA-DRB1, DPB1, DQB1) использовалась разработанная нами тест-система для полногеномного секвенирования нового поколения (NGS). Праймеры были подобраны так, чтобы обеспечивать амплификацию экзонов данных генов в мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в 2 пулах. Смесь ПЦР содержала 10 мкл геномной ДНК (10–100 нг), 10 мкл PCR-mix-2-blue («АмплиСенс», Россия), 1,4 мкл dNTP 4,4 mM («АмплиСенс», Россия), праймеры (конечная концентрация каждого праймера в реакционной смеси и номер пула представлены по ссылке [18]) и стерильную воду без нуклеаз в конечном объеме 25 мкл. Протокол амплификации: 1. Денатурация при 95 °C в течение 3 мин; 2.16 циклов: 95 °C – 30 с, 60 °C – 30 с, 72 °C – 40 с; 3. Финальная элонгация при 72 °C в течение 3 мин. Продукты двух пулов смешивали, после чего очищали с использованием магнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter, США) в соотношении 0,8:1, элюция в 15 мкл $0,1 \times TE$. Индексацию ПЦР проводили в реакционном объеме 25 мкл, содержащем 10 мкл PCR-mix-2-blue («АмплиСенс», Россия), 1,4 мкл dNTP 4,4 mM («АмплиСенс», Россия), 5 мкл очищенных продуктов ПЦР, стерильную воду, не содержащую нуклеаз, и адаптеры Nextera index, конечная концентрация

каждого праймера составляла 200 нМ. Профиль амплификации: 1. Денатурация при 95 °C в течение 1 мин; 2. 25 циклов: 95 °C – 20 с, 55 °C – 30 с, 72 °C – 20 с; 3. Финальная элонгация при 72 °C в течение 3 мин. Смешанные продукты ПЦР-индексации очищали с использованием магнитных частиц AMPure XP (Beckman Coulter, США) в соотношении 1:1. Концентрацию очищенной библиотеки измеряли с помощью набора для анализа Qubit dsDNA HS Assay Kit на флуориметре Qubit 4.0 (Invitrogen, США). Высокопроизводительное секвенирование проводили на платформе Illumina MiSeq с использованием набора реагентов MiSeq v3 (600 циклов).

Биоинформатическая обработка данных включала контроль качества прочтений NGS с помощью FastQC. Адаптерные последовательности удалялись из прочтений с помощью Trimmomatic. Последовательности праймеров удалялись из прочтений с помощью Cutadapt. Для картирования прочтений на референсный геном GRCh38

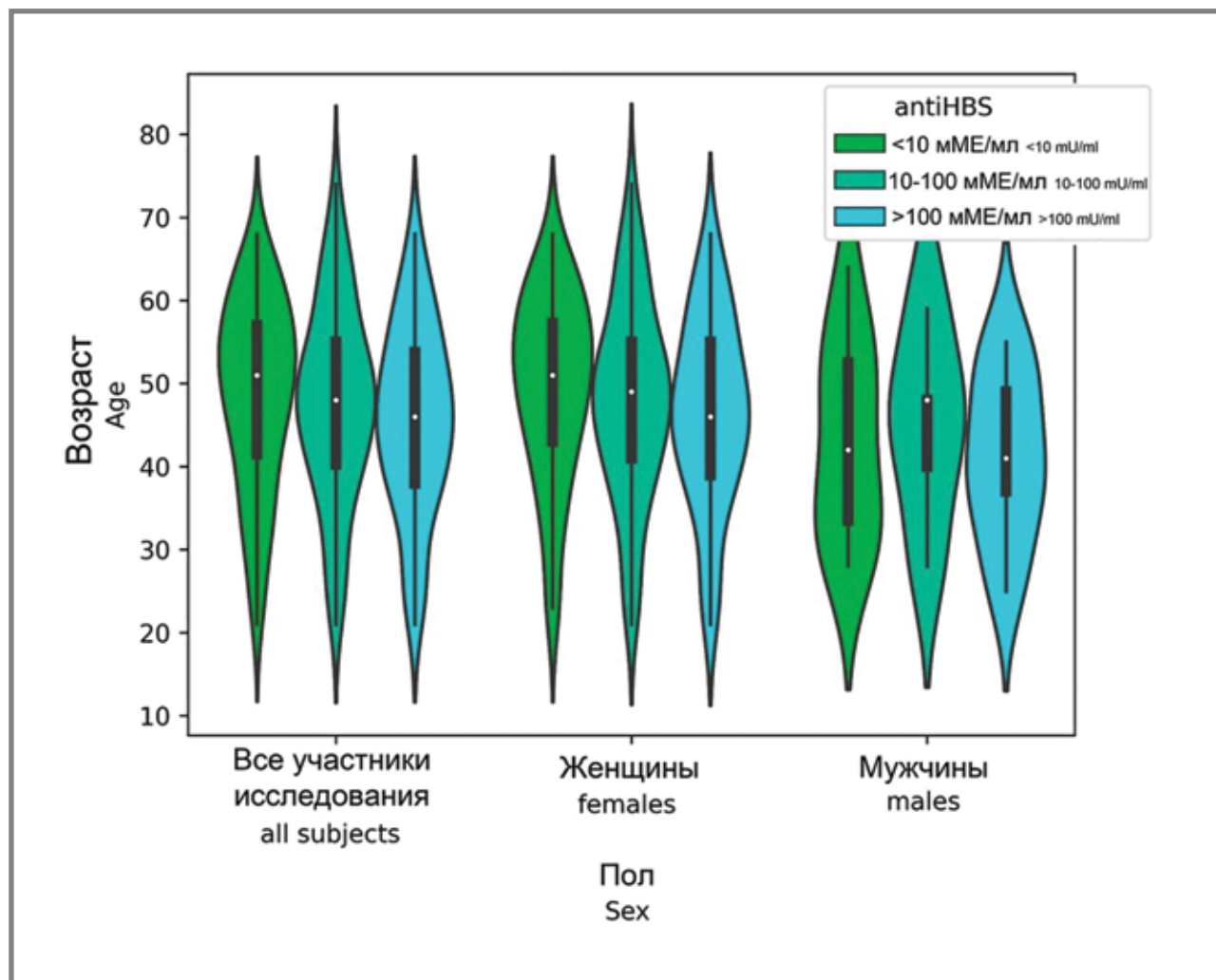
использовалась утилита Bowtie2. Аллели HLA определялись на основе полученного BAM-файла при помощи программы SpecHLA и верифицировались специально разработанным скриптом. Так как прочитывались только экзоны, аллели генов определялись в разрешении 3x, например HLA-A*01:01:01.

Статистический анализ проведен с использованием критерия согласия Пирсона χ^2 , однофакторного дисперсионного анализа по рангам (критерий Краскела-Уоллиса). Также рассчитаны значения отношения шансов (ОШ) с доверительными интервалами (95% ДИ). С учетом множественного сравнения для достоверной оценки полученных результатов применяли метод множественной поправки или ожидаемой доли ложных отклонений (FDR – false discovery rate) при исходном заданном $p < 0,05$.

Результаты

В группах исследования не выявлено статистически значимых различий по возрасту и полу (рис. 1).

Рисунок 1. Распределение участников исследования по возрасту и полу в группах с различным уровнем анти-HBs
Figure 1. Subjects age distribution in subgroups with different levels of anti-HBs



Примечание: сравнение осуществлялось как для всех участников исследования ($n = 271$), так и для женщин ($n = 238$) и мужчин ($n = 33$) по отдельности.

Note: comparisons were made for all subjects ($n = 271$), as well for women ($n = 238$) and men ($n = 33$) separately.

Original Articles

Группы участников с различным уровнем anti-HBs достоверно не отличались по возрасту как для всех участников ($p = 0,167$), так и с учетом половой принадлежности (для мужчин p составил 0,774, для женщин – 0,210). Также нами была проверена гипотеза об ассоциации пола и напряженности поствакцинального иммунитета. Распределение мужчин по трем группам (<10 мМЕ/мл / 10–100 мМЕ/мл / >100 мМЕ/мл) составляло 11/9/13, женщин – 80/89/69. Значение p для χ^2 составляло 0,395. Следовательно, можно исключить гипотезу о влиянии пола на уровень анти-HBs в отношении текущей выборки. Для 226 участников исследования имелись достоверные сведения о времени,

прошедшем после курса вакцинопрофилактики. С учетом давности последнего введения вакцины исследуемые лица были разделены на подгруппы <5 лет / 5–10 лет / >5 лет с момента последней прививки. Таким образом, распределение участников по времени после вакцинации <5 лет по 3 группам (<10 мМЕ/мл / 10–100 мМЕ/мл / >100 мМЕ/мл) составило 25/28/34; в диапазоне 5–10 лет – 29/29/22; свыше 10 лет – 23/22/14. Значение p для χ^2 составляло 0,316. Группы исследования сбалансированы по времени после завершения полного курса вакцинации, что нивелирует вероятный фактор давности профилактики при оценке вклада молекулярно-генетических детерминант.

Рисунок 2. Встречаемость аллелей гена HLA-A в трех группах. Каждая аллель отмечена отдельным цветом
Figure 2. Occurrence of HLA-A alleles in three groups. Each allele is marked with a different color

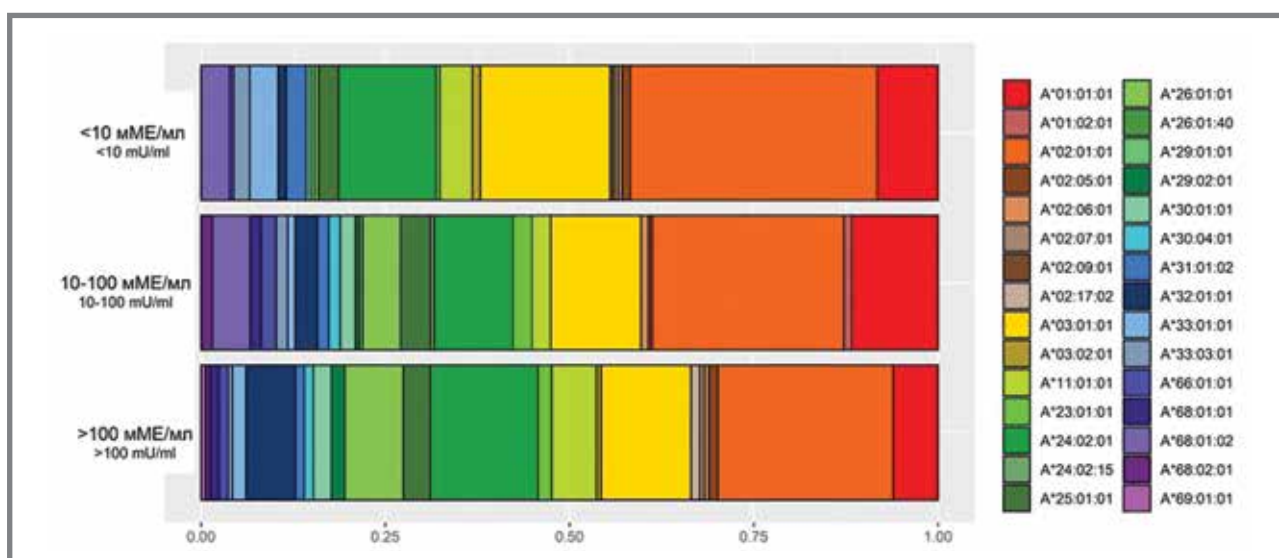


Рисунок 3. Встречаемость аллелей гена HLA-B в трех группах. Каждая аллель отмечена отдельным цветом
Figure 3. Occurrence of HLA-B alleles in three groups. Each allele is marked with a different color

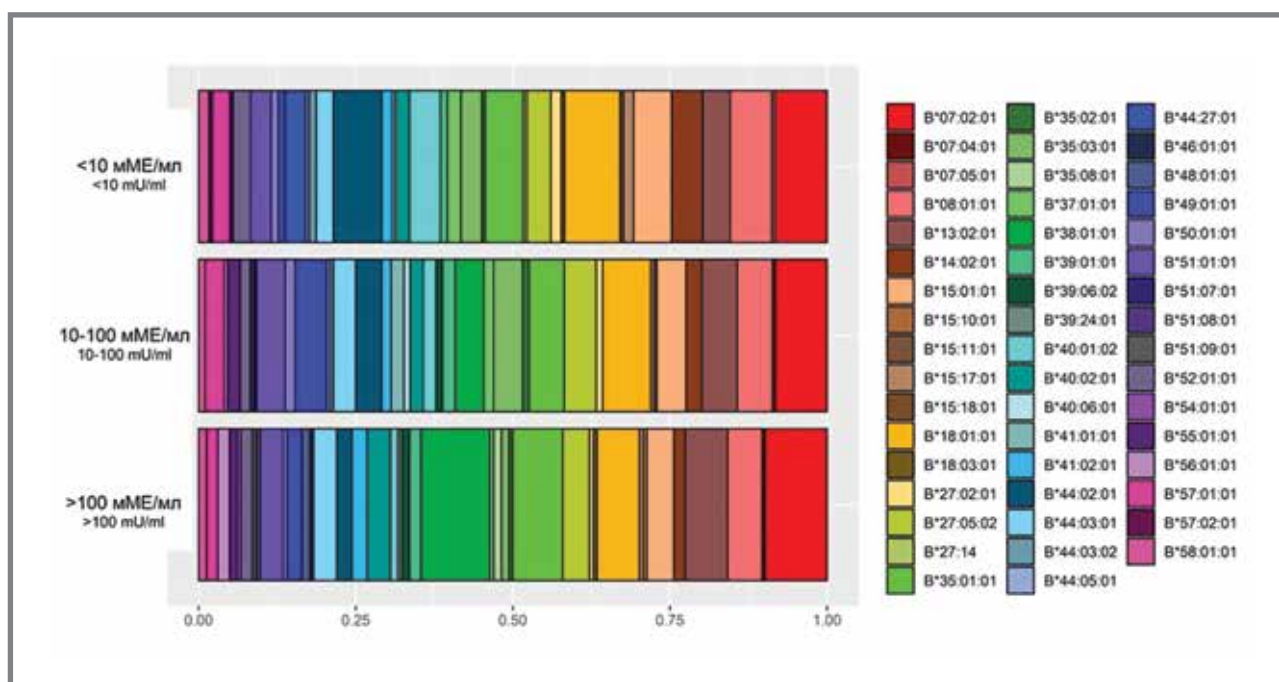
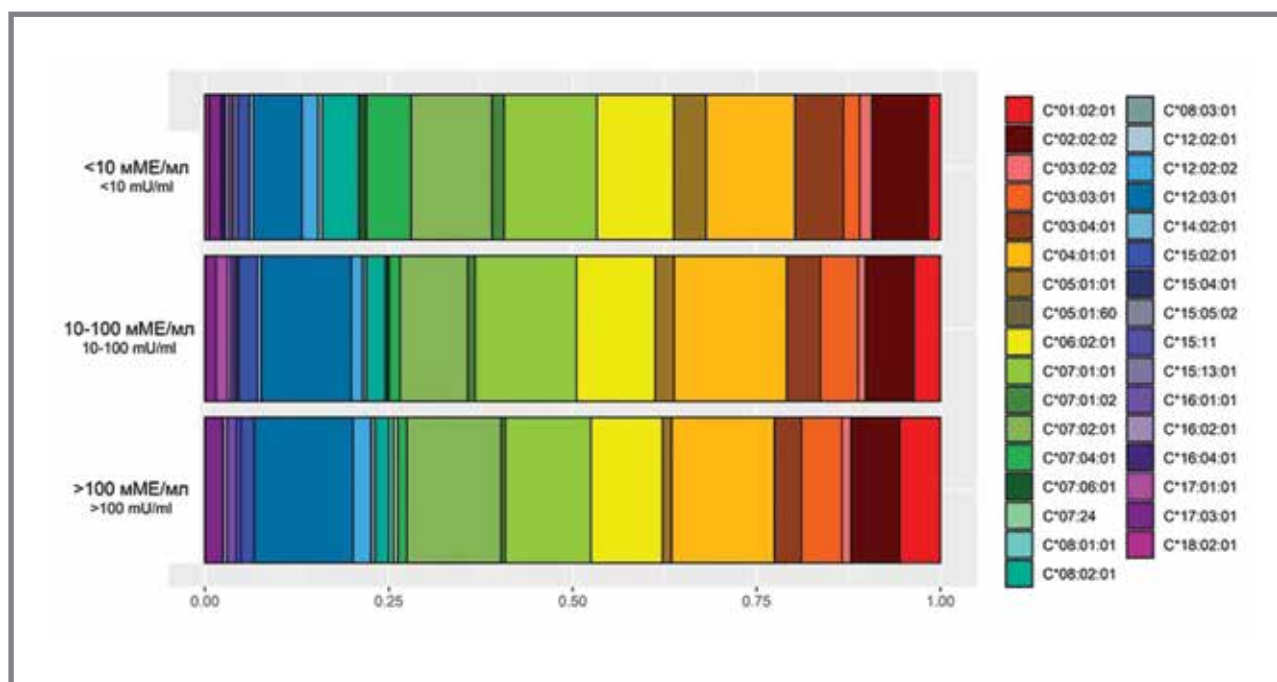


Рисунок 4. Встречаемость аллелей гена HLA-C в трех группах. Каждая аллель отмечена отдельным цветом
Figure 4. Occurrence of HLA-C alleles in three groups. Each allele is marked with a different color



При анализе встречаемости аллелей генов HLA в исследуемых группах были получены следующие результаты. Встречаемость аллелей генов HLA-A/B/C/DPB1/DQB/DRB1 в трех группах представлена на рисунках 2–7 соответственно.

Аллели HLA-A*02:01:01 и HLA-A*03:01:01 чаще встречались в группе анти-HBs <10 мМЕ/мл, а аллели HLA-A*26:01:01 и HLA-A*32:01:01 – в группах с уровнем анти-HBs >10 мМЕ/мл, при этом доля встречаемости этих аллелей коррелировала с уровнем анти-HBs – Однако с учетом

поправки FDR корреляция не была статистически достоверной.

Аллели HLA-B*44:02:01 и HLA-B*44:27:01 чаще встречались у неиммунных лиц, а аллель HLA-B*38:01:01 – только у серопозитивных участников, при этом более высокий уровень анти-HBs был ассоциирован с большей долей HLA-B*38:01:01. Эффект является статистически достоверным с учетом поправки FDR ($p_{adj.} = 0.032$). При сравнении отдельных групп анти-HBs >100 мМЕ/мл и 10–100 мМЕ/мл с группой

Рисунок 5. Встречаемость аллелей гена HLA-DPB1 в трех группах. Каждая аллель отмечена отдельным цветом
Figure 5. Occurrence of HLA-DPB1 alleles in three groups. Each allele is marked with a different color

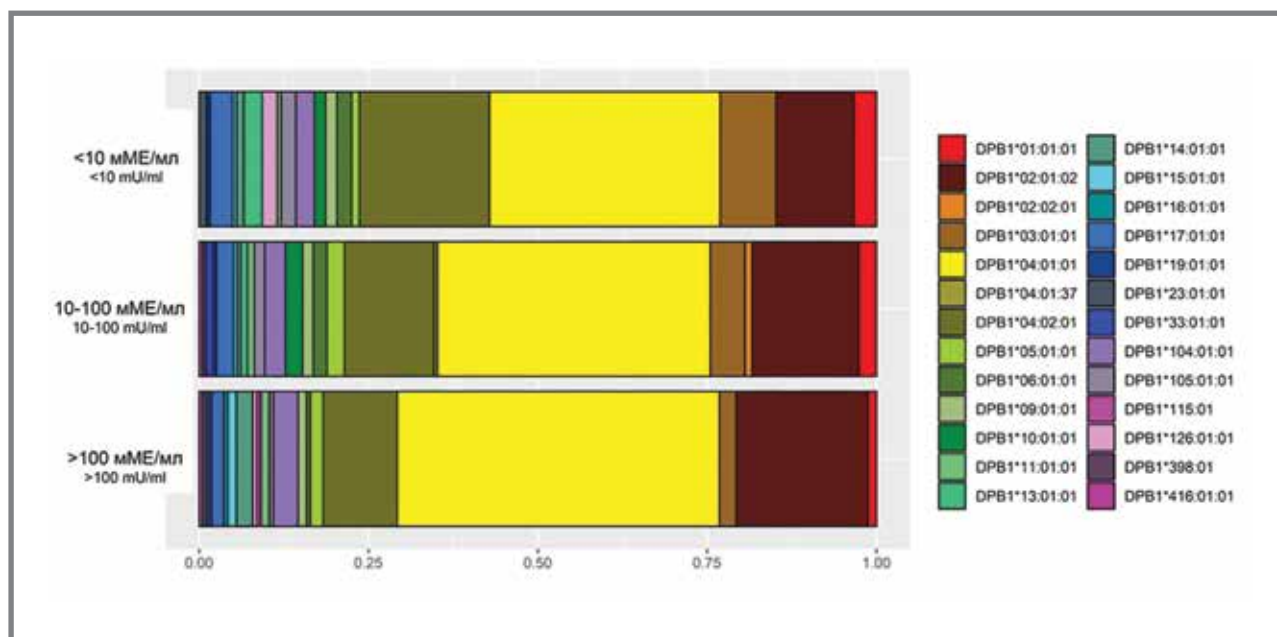
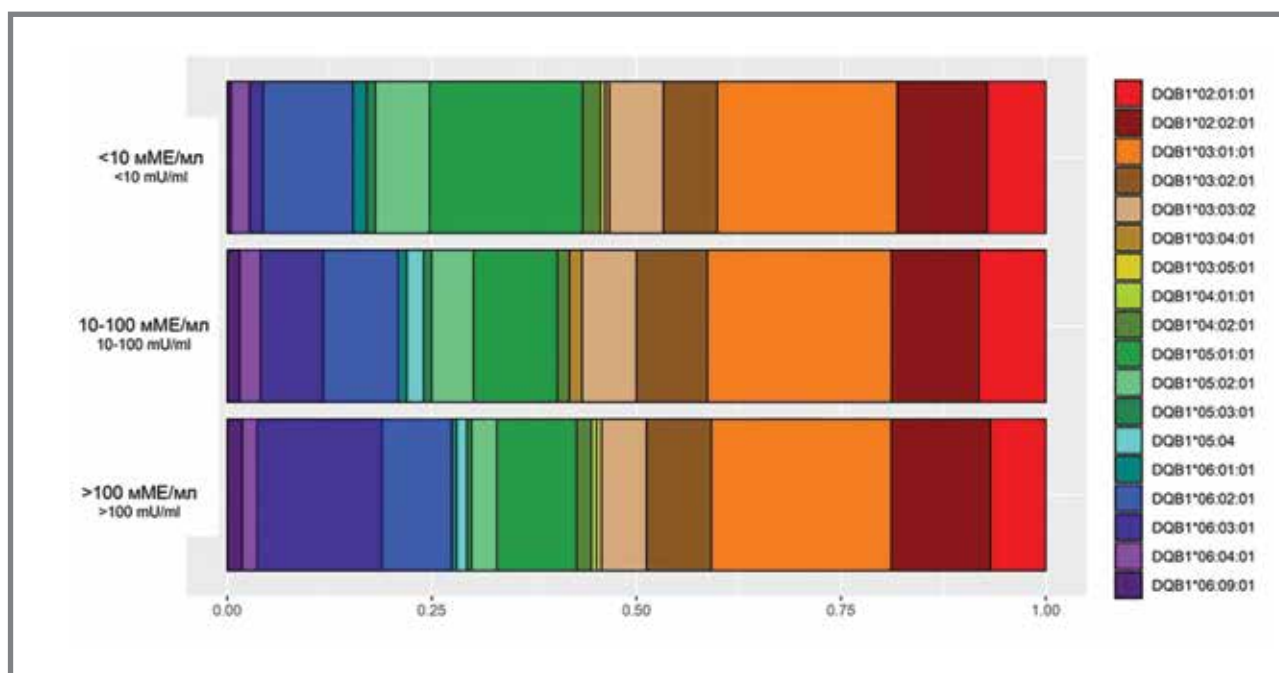


Рисунок 6. Встречаемость аллелей гена HLA-DQB1 в трех группах. Каждая аллель отмечена отдельным цветом
Figure 6. Occurrence of HLA-DQB1 alleles in three groups. Each allele is marked with a different color



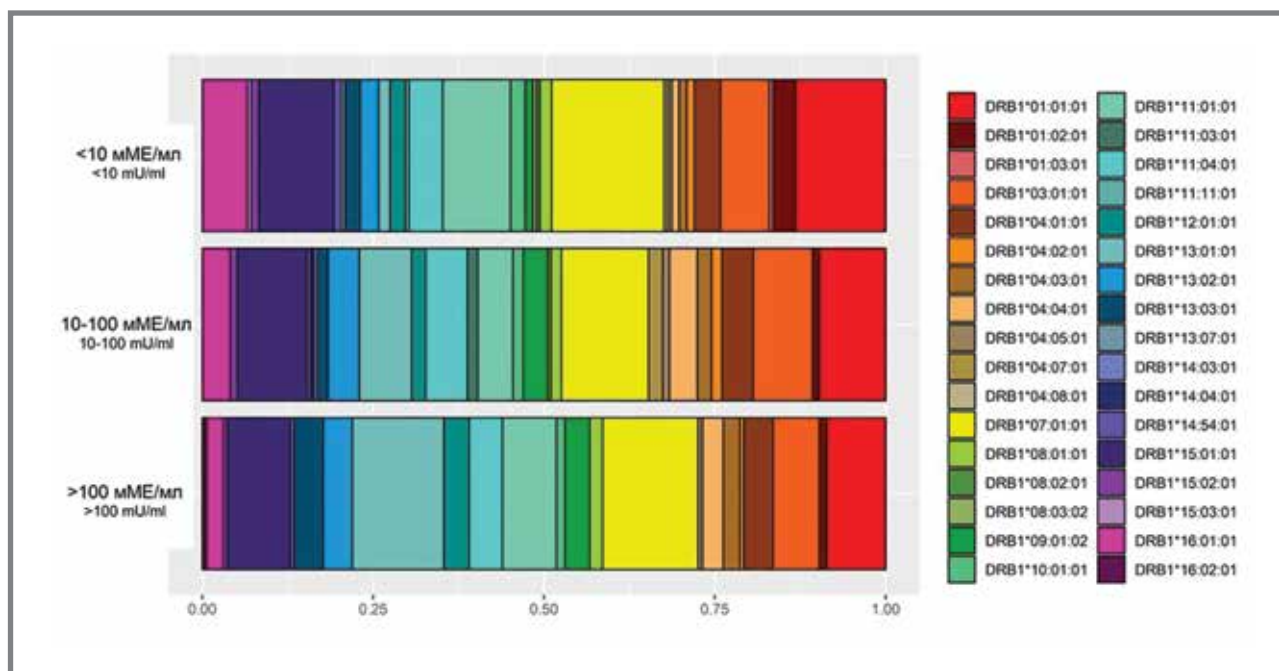
<10 мМЕ/мл ассоциация с HLA-B*38:01:01 устанавливается только в отношении анти-HBs >100 мМЕ/мл ($p_{adj.} = 0,001$), но не в отношении 10 –100 мМЕ/мл ($p_{adj.} = 0,721$).

Аллель HLA-C*07:04:01 относительно чаще встречалась в группе серонегативных участников, в то время как HLA-C*12:03:01 – у серопозитивных. Однако с учетом поправки FDR это наблюдение не является статистически достоверным.

Аллель HLA-DPB1*04:02:01 чаще встречалась в группе лиц с концентрацией антител <10 мМЕ/мл, а аллели HLA-DPB1*04:02:01 и HLA-DPB1*04:01:01 – в группах с уровнем анти-HBs >10 мМЕ/мл, при этом больший уровень анти-HBs был при большей доле этих аллелей. С учетом поправки FDR результаты статистически недостоверны.

Аллель HLA-DQB1*05:01:01 относительно чаще была выявлена в группе серонегативных, а HLA-DQB1*06:03:01 – серопозитивных, при этом

Рисунок 7. Встречаемость аллелей гена HLA-DRB1 в трех группах. Каждая аллель отмечена отдельным цветом
Figure 7. Occurrence of HLA-DRB1 alleles in three groups. Each allele is marked with a different color



большой уровень анти-HBs отмечался при большей доле этой аллели. Для HLA-DQB1*06:03:01 результат является статистически достоверным с учетом поправки FDR ($p \text{ adj.} = 0,032$). При сравнении групп лиц с уровнем антител >100 мМЕ/мл с группой серонегативных участников (<10 мМЕ/мл), достоверное различие сохраняется ($p \text{ adj.} = 0,001$). Частота встречаемости HLA-DQB1*06:03:01 в группе 10–100 мМЕ/мл не отличается достоверно от группы <10 мМЕ/мл ($p \text{ adj.} = 0,721$).

Аллели HLA-DRB1*01:01:01, HLA-DRB1*01:02:01 и HLA-DRB1*16:01:01 чаще встречались в группе лиц с уровнем антител <10 мМЕ/мл, а аллели HLA-DRB1*13:01:01 и HLA-DRB1*13:02:01 – в группе серопозитивных лиц (анти-HBs >10 мМЕ/мл), при этом больший уровень анти-HBs соответствовал большей доли HLA-DRB1*13:01:01. Для HLA-DRB1*13:01:01 результат является статистически достоверным с учетом поправки FDR ($p \text{ adj.} = 0,035$). При сравнении групп с высокими (>100 мМЕ/мл) и низкими концентрациями антител (<10 мМЕ/мл) достоверное различие сохраняется ($p \text{ adj.} = 0,003$). Частота встречаемости HLA-DRB1*13:01:01 в группе

лиц с 10–100 мМЕ/мл не отличается достоверно от группы лиц с <10 мМЕ/мл ($p \text{ adj.} = 0,721$).

Наше исследование проведено на выборке с выделением подгрупп немногим менее ста человек каждая. При этом количество условных гипотез, за которые принимается каждый расчет χ^2 , сравнительно велик при такой численности участников. С учетом множественной поправки FDR ряд выявленных ассоциативных связей оказался незначимым. Однако мы считаем, что существует необходимость их упоминания с указанием данных без учета поправки на множественное сравнение (табл. 1).

Также был выполнен анализ встречаемости гаплотипов 6 исследуемых генов. Поскольку важным ограничивающим фактором для столь глубокого анализа является размер представленной выборки, получить достоверно значимые варианты с учетом множественной поправки, в данной работе также не представляется возможным. В таблице 2 представлены гаплотипы, встречаемость которых наиболее достоверно отличается в группах исследования. Характерным для этих гаплотипов

Таблица 1. Аллели генов HLA, встречаемость которых различается в трех группах изучения ($p < 0,05$)
Table 1. HLA gene alleles, the occurrence of which varies in the three study groups ($p < 0.05$)

Аллель Allele	Встречаемость аллелей в исследуемых группах Occurrence of alleles in the studied groups			Сравнение >10 мМЕ/мл и <10 мМЕ/мл Comparison >10 mU/ml vs <10 mU/ml			Сравнение трех групп Comparison of three groups	
	>100 мМЕ/мл >100 mU/ml	10–100 мМЕ/мл 10–100 mU/ml	<10 мМЕ/мл <10 mU/ml	p	p adj	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p	p adj
A*02:01:01	39	51	61	0,047	0,693	0,66 (0,45, 0,98)	0,101	0,751
A*26:01:01	13	10	1	0,004	0,141	12,35 (1,65, 92,22)	0,003	0,125
B*38:01:01	18	9	0	$3,42 \cdot 10^{-4}$	0,032	-	$1,63 \cdot 10^{-5}$	0,002
B*44:02:01	4	8	14	0,042	0,693	0,41 (0,19, 0,91)	0,062	0,751
B*44:27:01	0	0	6	0,002	0,116	-	0,002	0,117
C*07:04:01	2	3	11	0,006	0,181	0,22 (0,07, 0,64)	0,010	0,321
C*12:03:01	22	24	12	0,040	0,693	2,08 (1,07, 4,02)	0,083	0,751
DPB1*04:01:01	78	79	62	0,041	0,693	1,50 (1,03, 2,17)	0,038	0,723
DPB1*04:02:01	18	26	35	0,040	0,693	0,58 (0,36, 0,95)	0,076	0,751
DQB1*05:01:01	16	20	34	0,007	0,181	0,48 (0,29, 0,80)	0,017	0,365
DQB1*06:03:01	25	15	3	$2,32 \cdot 10^{-4}$	0,032	7,46 (2,27, 24,45)	$1,79 \cdot 10^{-5}$	0,002
DRB1*13:01:01	22	15	3	0,001	0,035	6,83 (2,08, 22,48)	0,000	0,010

Примечание: ОШ – отношение шансов, p adj. – после поправки FDR. Аллели, встречаемость которых достоверно различается после поправки FDR, выделены жирным шрифтом.

Note: OR is odds ratio, p adj. – after Roosevelt France. However, the occurrence of which is reliably observed after FDR in FDR is highlighted in bold.

Таблица 2. Гаплотипы генов HLA, встречаемость которых различается в группах >10 мМЕ/мл по сравнению с <10 мМЕ/мл ($p < 0,005$)

Table 2. HLA gene haplotypes, the occurrence of which differs in groups >10 mIU/ml compared with <10 mIU/ml ($p < 0.005$).

Гаплотип Haplotype	Встречаемость аллелей в исследуемых группах Occurrence of alleles in the studied groups			Сравнение >10 мМЕ/мл и <10 мМЕ/мл Comparison >10 mIU/ml vs <10 mIU/ml			Сравнение трех групп Comparison of three groups	
	>100 мМЕ/мл >100 mIU/ml	10–100 мМЕ/мл 10–100 mIU/ml	<10 мМЕ/мл <10 mIU/ml	p	p adj	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p	p adj
DQB1*06:03:01- DRB1*13:01:01	22	15	3	3,16*10 ⁻⁴	1,000	7,59 (2,27, 25,36)	7,41*10 ⁻⁵	0,130
B*38:01:01-C*12:03:01	15	8	0	8,57*10 ⁻⁴	1,000	-	9,12*10 ⁻⁵	0,130
DPB1*02:01:02- DQB1*06:03:01	13	7	0	0,002	1,000	-	3,58*10 ⁻⁴	0,306
B*44:27:01-C*07:04:01- DQB1*05:02:01- DRB1*16:01:01	0	0	6	0,002	1,000	-	0,002	0,445
A*03:01:01- DQB1*03:01:01- DRB1*11:01:01	1	0	7	0,004	1,000	0,07 (0,01, 0,55)	0,004	0,477
DPB1*02:01:02- DQB1*06:03:01- DRB1*13:01:01	11	7	0	0,004	1,000	-	0,002	0,477
A*02:01:01-B*44:02:01- C*05:01:01- DQB1*03:01:01	1	1	8	0,005	1,000	0,12 (0,02, 0,56)	0,007	0,445
DPB1*04:01:01- DQB1*06:03:01	17	8	2	0,005	1,000	7,18 (1,66, 31,02)	1,96*10 ⁻⁴	0,210

Примечание: ОШ – отношение шансов, p adj. – после поправки FDR. Аллели, встречаемость которых достоверно различается после поправки FDR, выделены жирным шрифтом.

Note: OR is odds ratio, p adj. – after FDR correction. Alleles whose occurrence significantly differs after FDR correction are highlighted in bold.

является относительно высокая представленность в группе с концентрацией анти-HBs >100 мМЕ/мл, но не в группе участников с отсутствием протективных антител.

Обсуждение

В соответствии с Глобальной стратегией ВОЗ на 2022–2030 гг. всем странам мира рекомендовано расширить масштабы и качество профилактики, диагностики и лечения вирусных гепатитов для достижения основной цели – элиминации гепатитов В и С к 2030 г. [19]. Проблема повышения эффективности вакцинопрофилактики ГВ в последние годы является предметом интенсивного изучения. Для преодоления ответа иммунной системы ниже защитного уровня или его отсутствия на вакцинацию против ГВ предложены различные подходы, например, модификации схемы иммунизации путем увеличения дозы или кратности прививок [11,20]. В качестве перспективного подхода к усилению иммунного ответа на вакцинацию рассматривают различные иммуномодуляторы и адъюванты нового поколения для потенцирования иммуногенности генно-инженерных вакцин [21,22]. Кроме того, эффективность современной

стратегии вакцинации снижает распространение «эскейп-мутантов», отличительной чертой которых является экспрессия HBsAg с атипичными серологическими свойствами. Мутации S-гена приводят к изменениям серологических свойств универсальной детерминанты и, как следствие, к снижению способности протективных специфических антител взаимодействовать с мутантным HBsAg [23,24]. Имеющиеся сведения о появлении и распространении мутантных форм ВГВ ставят на повестку дня вопрос о необходимости создания вакцин нового поколения, способных защищать как от «диких», так и от мутантных штаммов [25–27].

В последние годы появилось значительное количество исследований, в которых показана зависимость силы иммунного ответа на HBsAg от генотипа HLA. Несмотря на достаточно высокий уровень развития подходов к изучению генов, современные технологии еще не позволяют осуществлять персонализированное моделирование протекающих индивидуально биохимических реакций и достоверно предсказывать исходы тех или иных патологических процессов [28–30]. Накопленные к настоящему моменту данные о распространенности аллелей, гаплотипов и отдельных нуклеотидных замен генов

HLA, как среди здорового населения, так и в группах пациентов с различными заболеваниями, характеризуется относительно небольшим количеством исследований. В России опубликовано ограниченное количество работ, демонстрирующих результаты исследования ассоциации аллелей генов HLA с различными заболеваниями, при этом типирование аллелей генов HLA часто производится серологическими методами, не позволяющими определять нуклеотидные последовательности. Согласно нашим данным, в России не проводились исследования ассоциации аллелей генов HLA и напряженности поствакцинального иммунитета.

В рамках нашей работы для проверки гипотезы о возможной ассоциации аллелей генов HLA с концентрацией специфических антител после проведенного курса вакцинации против ГВ был произведен спектр расчетов, основанный на вычислении статистических различий встречаемости отдельных аллелей в подгруппах участников исследования. При типировании исследуемых шести генов суммарное количество аллелей, определенных как минимум однократно, составило 189 отличных друг от друга вариантов. Нами были определены 3 аллели (B*38:01:01, DQB1*06:03:01 и DRB1*13:01:01), которые достоверно чаще встречались в группе с высоким уровнем анти-HBs.

Результаты зарубежных исследований по рассматриваемой тематике различны. В ряде случаев полученные нами результаты совпадают, в иных – авторы исследований определяют значимыми другие аллельные варианты генов HLA. В большинстве научных работ, посвященных изучению молекулярно-генетических детерминант среди генов HLA, авторы исследуют гены HLA класса II, что объясняется их функциональной направленностью. Li Z.K. и соавт. в результате мета-анализа (2013 г.) пришли к выводу, что гены DRB1 и DQB1 имеют ассоциативную связь с выраженностью иммунного ответа на вакцинацию против ГВ [17]. Так, для аллелей гена DRB1 (DRB1*01, DRB1*13:01 и DRB1*15) и DQB1*05 (DQB1*05:01), DQB1*06, DQB1*06:02 показано, что такие варианты HLA были связаны с выраженным гуморальным иммунным ответом на вакцину против ГВ. Напротив, аллели DRB1*03 (DRB1*03:01), DRB1*04, DRB1*07 и DRB1*13:02 и DQB1*02 были отнесены к аллелям риска отсутствия иммунного ответа. По результатам наших исследований аллели DQB1*06:03:01 и DRB1*13:01:01 были также достоверно связаны с высоким уровнем анти-HBs. В отличие от литературных данных, аллель DQB1*05:01:01 чаще встречалась у лиц с низким уровнем протективных антител. В мета-анализе, проведенном Ou G с соавт. (2021 г.), установлено, что аллели HLA-DPB1*02:02, DPB1*03:01, DPB1*04:01, DPB1*04:02 и DPB1*14:01 ассоциированы

с высоким уровнем иммунного ответа на вакцинацию против ГВ, в то время как наличие DPB1*05:01 наблюдали у серонегативных лиц [16]. В полученных нами данных частота встречаемости аллеля DPB1*04:01:01 также была выше у лиц с наличием антител на протективном уровне. В ряде зарубежных работ изучена ассоциация аллелей генов HLA класса I и напряженности поствакцинального иммунитета. Так, в исследовании Das K. с соавт. на выборке из 30 участников было определено, что аллели HLA-A1, B15, B40, A10 выявляются у серонегативных лиц, в то время как HLA-A11 и C3 ассоциированы с поствакцинальным иммунитетом [31]. По нашим данным, аллели HLA-B*44:02:01 и HLA-B*44:27:01 чаще встречались в группе лиц с низким уровнем антител (≤ 10 мМЕ/мл). Кроме того, обнаруженная ассоциация аллели HLA-B*38:01:01 с высоким уровнем анти-HBs, которая не описана в работах других исследователей, может быть объяснена неравномерным распределением аллелей HLA у населения в различных регионах мира.

Следует также отметить, что большая часть ассоциаций, определенных в нашем исследовании, проявляет свою значимость в большей мере в группе участников с высоким уровнем антител (>100 мМЕ/мл), чем с их низкой концентрацией (<10 мМЕ/мл). Группа лиц с уровнем анти-HBs, равным 10–100 мМЕ/мл, при объединении с группой участников с высоким уровнем антител не обладала какими-либо статистически значимыми различиями и уменьшала статистическую значимость полученных ассоциаций. На основании этого наблюдения можно предположить, что определенные нами аллели HLA оказывают заметное влияние на уровень напряженности поствакцинального иммунитета.

Заключение

Полученные данные о частоте встречаемости аллелей генов HLA в группах с различным уровнем анти-HBs представляют высокий научный интерес. Существует необходимость масштабирования исследования с целью верификации полученных ассоциаций на ограниченной выборке. Разработка комплексного подхода, включающего определение генетических маркеров, может значимо повысить качество проводимой вакцинопрофилактики населения, а информация об ассоциации аллелей генов HLA и напряженности поствакцинального иммунитета может быть использована при разработке прогнозных сценариев развития эпидемического процесса вирусного ГВ.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта ЦНИИЭ (ЕГИСУ НИОКТР №124021200041-3).

Литература

1. WHO. Global hepatitis report 2024. Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672> Accessed: 5 Apr 2024
2. Di Lello FA, Martínez AP, Flichman DM. Insights into induction of the immune response by the hepatitis B vaccine. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(31):4249–4262. doi:10.3748/wjg.v28.i31.4249.
3. van den Berg R, van Hoogstraten I, van Agtmael M. Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in HIV seropositive patients; possible causes and solutions. *AIDS Rev*. 2009 Jul-Sep; 11(3):157–64.
4. Meier M.A., Berger C.T. A simple clinical score to identify likely hepatitis B vaccination non-responders – data from a retrospective single center study. *BMC Infect. Dis*. 2020; 20(1): 891. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05634-y>
5. Pondé R.A.A. Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. *Arch. Virol*. 2019; 164(11): 2645–58. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04369-9/>
6. Акимкин В. Г., Семененко Т. А. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017; 4 (95): 52–57.
7. Кочетова Е. О., Шамшева О. В., Полюс И. В. и др. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей и лиц молодого возраста. *Лечащий Врач*. 2023; 6 (26): 7–14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001
8. Shaha M, Hoque SA, Ahmed MF, Rahman SR. Effects of Risk Factors on Anti-HBs Development in Hepatitis B Vaccinated and Nonvaccinated Populations. *Viral Immunol*. 2015; 28(4):217–21. doi: 10.1089/vim.2014.0147.
9. Qiu J, Zhang S, Feng Y et al. Efficacy and safety of hepatitis B vaccine: an umbrella review of meta-analyses. *Expert Rev Vaccines*. 2024; 23(1):69–81. doi: 10.1080/14760584.2023.2289566.
10. Джумагазиев А. А., Костинов М. П., Безрукова Д. А. и др. Парадоксы вакцинации при ожирении. *Педиатрия*. 2021; 100 (4): 105–110. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-4-105-110>
11. Семененко Т. А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2011; 1 (56): 51–58.
12. Ткаченко Н. Е., Ясакон Д. С., Фисенко А. П., Макарова С. Г. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики гепатита В. *Российский педиатрический журнал*. 2020; 23(5): 313–317. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317>
13. Shiina, T., Hosomichi, K., Inoko, H. et al. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet* 54, 15–39 (2009). <https://doi.org/10.1038/jhg.2008.5>
14. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J*. 2007;48(1):11–23. doi:10.3349/ymj.2007.48.1.11
15. IPD-IMGT/HLA Database. Доступно на: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/about/statistics/>. Ссылка активна на 5 апреля 2024.
16. Ou, Guojin, Liu, Xiaojuan, Jiang, Yongmei. HLA-DPB1 alleles in hepatitis B vaccine response: A meta-analysis. *Medicine*. 2021; 100(14):p e24904. DOI: 10.1097/MD.00000000000024904
17. Li Z.K., Nie J.J., Li J., Zhuang H. The effect of HLA on immunological response to hepatitis B vaccine in healthy people: A meta-analysis. *Vaccine*. 2013; 31(40): 4355–61. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.108>
18. Доступно на: <https://github.com/ChanyshevMD/HLA>. Ссылка активна на 5 апреля 2024.
19. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779> Accessed: 10 Apr 2024
20. Ishak AR, Hsieh YC, Srinivasan H, See KC. Review of Vaccination Recommendations in Guidelines for Non-Communicable Diseases with Highest Global Disease Burden among Adults 75 Years Old and Above. *Vaccines (Basel)*. 2023; 11(6):1076. doi: 10.3390/vaccines11061076
21. Leroux-Roels G, Van Belle P, Vandepapeliere P, et al. Vaccine Adjuvant Systems containing monophosphoryl lipid A and QS-21 induce strong humoral and cellular immune responses against hepatitis B surface antigen which persist for at least 4 years after vaccination. *Vaccine*. 2015; 33(8):1084–91. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.078.
22. Liu X, Liu Y, Yang X, et al. Potentiating the Immune Responses of HBsAg-VLP Vaccine Using a Polyphosphoester-Based Cationic Polymer Adjuvant. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2023; 15(42):48871–48881. doi: 10.1021/acsami.3c07491
23. Баженов А. И., Эльзорт Д. А., Фельдшерова А. А. и др. Выявление антител к мутантным формам HBsAg у лиц, иммунизированных против гепатита В вакцинами разных субтипов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011; 5 (60): 49–53.
24. Huang Y, Wang B, Peng, et al. Hepatitis B virus surface gene mutants in immunoprophylaxis-failed infants from Southern China. *J Med Virol*. 2019; 91(6):1069–1075. doi: 10.1002/jmv.25430.
25. Perazzo P, Equibar N, Gonzalez RH, et al. Hepatitis b virus (hbv) and s-escape mutants: from the beginning until now. *J Hum Virol Retrovirol*. 2015;2(3):102–109. DOI: 10.15406/jhvr.2015.02.00046
26. Konopleva M.V., Borisova V.N., Sokolova M.V., Semenenko T.A. Recombinant HBsAg of the Wild-Type and the G145R Escape Mutant, included in the New Multivalent Vaccine against Hepatitis B Virus, Dramatically Differ in their Effects on Leukocytes from Healthy Donors In Vitro. *Vaccines*. 2022; 10: 235–256. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020235>
27. Борисова В. Н., Максвитус Р. И., Иванов Р. В., Семененко Т. А. Результаты клинического исследования новой отечественной трехвалентной вакцины против гепатита В «Бубо-Унижен». *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023;22(3):70–77. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-70-77>
28. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. 2018;109(6):952–963. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.006]
29. Stefanicka-Wojtas D, Kurpas D. Personalised Medicine-Implementation to the Healthcare System in Europe (Focus Group Discussions). *J Pers Med*. 2023;13(3):380. Published 2023 Feb 21. doi:10.3390/jpm13030380
30. Gonzalez-Garay, ML. The road from next-generation sequencing to personalized medicine. *Personalized Medicine*. 2014; 11(5): 523–544. doi:10.2217/pme.14.34
31. Das K, Gupta RK, Kumar V, et al. Association of HLA phenotype with primary non-response to recombinant hepatitis B vaccine: a study from north India. *Tropical gastroenterology: official journal of the Digestive Diseases Foundation*. 2004;25(3):113–5

References

1. WHO. Global hepatitis report 2024. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672> Accessed: 5 Apr 2024
2. Di Lello FA, Martínez AP, Flichman DM. Insights into induction of the immune response by the hepatitis B vaccine. *World J Gastroenterol*. 2022; 28(31):4249–4262. doi:10.3748/wjg.v28.i31.4249.
3. van den Berg R, van Hoogstraten I, van Agtmael M. Non-responsiveness to hepatitis B vaccination in HIV seropositive patients; possible causes and solutions. *AIDS Rev*. 2009 Jul-Sep; 11(3):157–64.
4. Meier M.A., Berger C.T. A simple clinical score to identify likely hepatitis B vaccination non-responders – data from a retrospective single center study. *BMC Infect. Dis*. 2020; 20(1): 891. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05634-y>
5. Pondé R.A.A. Expression and detection of anti-HBs antibodies after hepatitis B virus infection or vaccination in the context of protective immunity. *Arch. Virol*. 2019; 164(11): 2645–58. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04369-9/>
6. Akimkin V.G., Semenenko T.A. Epidemiological and immunological efficacy of health workers vaccination against hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal prevention*. 2017; 4 (95): 52–57 (In Russ).
7. Kochetova E. O., Shamsheva O. V., Polesko I. V., et al. Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children and young people. *Lechaschi Vrach*. 2023; 6 (26): 7–14. DOI: 10.51793/OS.2023.26.6.001 (In Russ).
8. Shaha M, Hoque SA, Ahmed MF, Rahman SR. Effects of Risk Factors on Anti-HBs Development in Hepatitis B Vaccinated and Nonvaccinated Populations. *Viral Immunol*. 2015; 28(4):217–21. doi: 10.1089/vim.2014.0147.
9. Qiu J, Zhang S, Feng Y et al. Efficacy and safety of hepatitis B vaccine: an umbrella review of meta-analyses. *Expert Rev Vaccines*. 2024; 23(1):69–81. doi: 10.1080/14760584.2023.2289566.
10. Dzhumagaziev A.A., Kostinov M.P., Bezrukova D.A., Usaeva O.V. Paradoxes of vaccination in obesity. *Pediatrics*. 2021; 100 (4): 105–110. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-4-105-110> (In Russ).
11. Semenenko T.A. Immune response to hepatitis B vaccination in immunocompromised individuals. *Epidemiology and Vaccinal prevention*. 2011; 1 (56): 51–58 (In Russ).
12. Tkachenko N.E., Yasakov D.S., Fisenko A.P., Makarova S.G. Current problems of vaccination against hepatitis B. *Russian Pediatric Journal*. 2020; 23(5): 313–317. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9561-2020-23-5-313-317> (In Russ).
13. Shiina, T., Hosomichi, K., Inoko, H., et al. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet* 54, 15–39 (2009). <https://doi.org/10.1038/jhg.2008.5>
14. Choo SY. The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *Yonsei Med J*. 2007;48(1):11–23. doi:10.3349/ymj.2007.48.1.11
15. IPD-IMGT/HLA Database. Available at: <https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/about/statistics/>. Link active on April 5 2024.
16. Ou, Guojin, Liu, Xiaojuan, Jiang, Yongmei. HLA-DPB1 alleles in hepatitis B vaccine response: A meta-analysis. *Medicine*. 2021; 100(14):p e24904. DOI: 10.1097/MD.00000000000024904

17. Li Z.K., Nie J.J., Li J., Zhuang H. The effect of HLA on immunological response to hepatitis B vaccine in healthy people: A meta-analysis. *Vaccine*. 2013; 31(40): 4355–61. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.06.108>
18. Available at: <https://github.com/ChanyshevMD/HLA>. Link active on April 5 2024.
19. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779> Accessed: 10 Apr 2024
20. Ishak AR, Hsieh YC, Srinivasan H, See KC. Review of Vaccination Recommendations in Guidelines for Non-Communicable Diseases with Highest Global Disease Burden among Adults 75 Years Old and Above. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(6):1076. doi: 10.3390/vaccines11061076
21. Leroux-Roels G, Van Belle P, Vandepapeliere P et al. Vaccine Adjuvant Systems containing monophosphoryl lipid A and QS-21 induce strong humoral and cellular immune responses against hepatitis B surface antigen which persist for at least 4 years after vaccination. *Vaccine*. 2015; 33(8):1084–91. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.10.078
22. Liu X, Liu Y, Yang X, et al. Potentiating the Immune Responses of HBsAg-VLP Vaccine Using a Polyphosphoester-Based Cationic Polymer Adjuvant. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2023; 15(42):48871–48881. doi: 10.1021/acsami.3c07491
23. Bazhenov A.I., Elgort D.A., Feldsherova A.A., et al. Detection of antibodies to mutant forms of HBsAg in individuals immunized against hepatitis B with vaccines of different subtypes. *Epidemiology and Vaccinal prevention*. 2011; 5 (60): 49–53 (In Russ).
24. Huang Y, Wang B, Peng Z et al. Hepatitis B virus surface gene mutants in immunoprophylaxis-failed infants from Southern China. *J Med Virol*. 2019; 91(6):1069–1075. doi: 10.1002/jmv.25430.
25. Perazzo P, Eguibar N, Gonzalez RH, et al. Hepatitis B virus (hvb) and s-escape mutants: from the beginning until now. *J Hum Virol Retrovirol*. 2015;2(3):102–109. DOI: 10.15406/jhvr.2015.02.00046
26. Konopleva, M.V., Borisova, V.N., Sokolova, M.V., Semenenko TA. Recombinant HBsAg of the Wild-Type and the G145R Escape Mutant, included in the New Multivalent Vaccine against Hepatitis B Virus, Dramatically Differ in their Effects on Leukocytes from Healthy Donors In Vitro. *Vaccines*. 2022; 10: 235–256. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020235>
27. Borisova VN, Maksvitits IY, Ivanov RV, Semenenko TA. New Russian Trivalent Hepatitis B Vaccine (Bubo*-Unigep): Clinical Study Results. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):70–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-70-77>
28. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. 2018;109(6):952–963. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.006]
29. Stefanicka-Wojtas D, Kurpas D. Personalised Medicine-Implementation to the Healthcare System in Europe (Focus Group Discussions). *J Pers Med*. 2023;13(3):380. Published 2023 Feb 21. doi:10.3390/jpm13030380
30. Gonzalez-Garay, ML. The road from next-generation sequencing to personalized medicine. *Personalized Medicine*. 2014; 11(5): 523–544. doi:10.2217/pme.14.34
31. Das K, Gupta RK, Kumar V, Singh S, Kar P. Association of HLA phenotype with primary non-response to recombinant hepatitis B vaccine: a study from north India. *Tropical gastroenterology: official journal of the Digestive Diseases Foundation*. 2004;25(3):113–5

Об авторах

- **Наталья Викторовна Власенко** – научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. nvzuz@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>.
- **Михаил Дамирович Чанышев** – научный сотрудник лаборатории геномных исследований ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. chanish@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>.
- **Арина Валерьевна Пересадина** – биоинформатик лаборатории геномных исследований «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. peresadina.arina@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-4981-6716>.
- **Антонина Алексеевна Гришаева** – научный сотрудник клинического отдела ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. antoninagrishaeva@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>.
- **Татьяна Анатольевна Семененко** – д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. semenenko@gamaleya.org. <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>.
- **Артем Владимирович Сницарь** – и.о. главного врача ГБУЗ «ГКБ им. М.Е. Жадкевича ДЗМ», Москва, Россия. snitsarav@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6053-4651>.
- **Людмила Владимировна Лялина** – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ФБУН «НИИЭМ им. Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург, Россия. lyalina@pasteurorg.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>.
- **Станислав Николаевич Кузин** – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вирусных гепатитов ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. drkuzin@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>.
- **Камиль Фаридович Хафизов** – к. б. н., заведующий лабораторией геномных исследований «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. kkhafizov@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>.
- **Василий Геннадиевич Акимкин** – академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия. crie@pcr.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.

Поступила: 18.03.2024. Принята к печати: 26.05.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalia V. Vlasenko** – Researcher, Laboratory of viral hepatitis Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. vlasenko@cmd.su. <https://orcid.org/0000-0002-2388-1483>.
- **Mikhail D. Chanyshhev** – Researcher, Laboratory of genomic research Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. chanish@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6943-2915>.
- **Antonina A. Grishaeva** – Researcher of the clinical department. Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. antoninagrishaeva@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1326-9274>.
- **Arina V. Peresadina** – Bioinformatician of the Laboratory for genomic research, Central Research Institute for Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. peresadina.arina@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0002-4981-6716>.
- **Tatiana A. Semenenko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Epidemiology Department, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia. semenenko@gamaleya.org. <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>.
- **Artem V. Sniczar** – Deputy Chief Medical Officer, Demikhov Moscow City Clinical Hospital, Moscow, Russia. snitsarav@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6053-4651>.
- **Lyudmila V. Lyalina** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious and Non-infectious Diseases, of the St-Petersburg Pasteur Institute. lyalina@pasteurorg.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9921-3505>.
- **Stanislav N. Kuzin** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of viral hepatitis, Central Research Institute for Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. drkuzin@list.ru. <https://orcid.org/0000-0002-0616-9777>.
- **Kamil F. Khafizov** – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory for genomic research, Central Research Institute for Epidemiology of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. kkhafizov@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-5524-0296>.
- **Vasily G. Akimkin** – Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Central Research Institute for Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia. crie@pcr.ru. <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>.

Received: 18.03.2024 Accepted: 26.05.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Этиологическая характеристика эпидемий гриппа на территории России в период пандемии COVID-19 в 2020–2023 гг.

П. А. Петрова, Н. И. Коновалова, А. Ю. Бояринцева, Д. М. Даниленко,
А. Д. Васильева, Т. Н. Шелепанова, А. В. Прокопец, М. Ю. Еропкин*

ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Совершенствование мониторинга эволюционной динамики и способности прогнозировать эволюционные закономерности ведет к повышению уровня контроля над вирусами гриппа. **Цель.** Установить этиологическую структуру эпидемий гриппа 2020–2023 гг., а также антигенные свойства вирусов гриппа типа А и В, циркулировавших на территории России в 2020–2023 гг. **Материалы и методы.** Выделение вирусов гриппа проводили из ПЦР-положительных на РНК вируса гриппа назофарингеальных образцов и секционных материалов на клеточных линиях MDCK и MDCK-Siat1. Антигенный анализ осуществляли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) и микронейтрализации (МН) с детекцией с помощью микрокультурального ИФА (cell-ELISA) с использованием постинфекционных хорьковых и крысиных поликлональных антисывороток. Было проведено антигенное картографирование. **Результаты и обсуждение.** Сезон 2020–2021 гг. – 1-й сезон пандемии COVID-19 характеризовался почти полным исчезновением из человеческой популяции вирусов гриппа, вероятно, в результате принятых повсеместно строгих противоэпидемических мер. В следующем эпидемическом сезоне наблюдалось доминирование вируса гриппа А(Н3N2) на протяжении всего эпидемического цикла с небольшим увеличением доли вирусов гриппа В во второй половине эпидемии. Вирусы гриппа А(Н1N1)pdm09 в том сезоне выделить не удалось в силу их низкой эпидемической активности, и основную массу изолятов составили вирусы гриппа А(Н3N2) – 94,4% от общего числа изолятов. Вирусы В (линия Виктория) составили 28 % от общего числа изолятов. Для эпидсезона 2022–2023 гг., в отличие от предыдущего, было характерно доминирование вирусов А(Н1N1)pdm09, что отличало эту эпидемию в России от Европы и Северной Америки, где преобладали вирусы А(Н3N2), особенно в первую половину эпидемического сезона. Во вторую половину эпидемии в Европе ситуация поменялась, и в циркуляцию так же, как и в России активно вступили вирусы гриппа В. Изоляция вирусов А(Н1N1)pdm09 в России составила 69,2%, вирусов гриппа А(Н3N2) – 3,5%, вирусов гриппа Вvic – 27,3. Активизация вирусов А(Н1N1)pdm09, по-видимому, была связана с появлением на эпидемической арене дрейф-вариантов этого подтипа, о чем свидетельствовали данные антигенного и генетического анализа. Вирусы гриппа А(Н1N1)pdm09, циркулировавшие в России в 2022–2023 гг., представляли собой кластер штаммов, антигенно родственных референс-штамму А/Виктория/2570/2019. Большинство вирусов гриппа А(Н3N2) сохранило способность к агглютинации эритроцитов млекопитающих в присутствии 20 нМ озельтамивира карбоксилата, поэтому для их характеристики была использована РТГА. Все проанализированные вирусы гриппа А(Н3N2) по своим антигенным свойствам значительно отличались от референс-штаммов прошлых лет и были близкородственны вакцинному штамму А/Дарвин/09/21, рекомендованному ВОЗ в состав вакцин на сезон 2022–2023. Все изученные штаммы гриппа В относились к Викторианской линии и были подобны эталону В/Австрия/1359417/2021. Штаммы Ямагатской линии не регистрировались на территории России с 2021 г. Открытым остается вопрос об антигенном дрейфе подобных вирусов и возвращении их в циркуляцию. Минимальный уровень циркуляции вирусов гриппа в 2020–2021 гг. затруднил прогнозирование и выбор вакцинных штаммов. **Заключение.** В целом в рассматриваемый период наблюдалась относительная однородность популяции внутри каждого типа и подтипа вирусов гриппа и соответствие актуальным вакцинным штаммам. Тем не менее выбор штаммов – кандидатов для сезонных вакцин по-прежнему представляет серьезную проблему. Так, в сезон 2019–2020 наблюдалось несоответствие вакцинного штамма и штаммов, циркулировавших в России по компоненту вакцины А(Н3N2) и частичное соответствие по штамму В викторианской разновидности, а в сезоне 2021–2022 – несоответствие по компоненту В Виктория и частичное соответствие по компоненту А(Н3N2). Только в последнем сезоне 2022–2023 можно констатировать полное соответствие состава вакцины и циркулировавших штаммов. Своевременное предоставление данных и образцов в СЦ по гриппу ВОЗ способствует принятию решений о выборе штаммов для включения в состав противогриппозных вакцин на будущий эпидемический сезон. Продолжение эпидемиологического надзора, а также совершенствование методов анализа антигенных, генетических и биологических свойств циркулирующих вирусов, будет способствовать повышению уровня готовности здравоохранения к ежегодным эпидемиям гриппа в стране.

Ключевые слова: антигенная изменчивость, выделение вирусов гриппа, надзор за гриппом, РТГА, антигенная картография
Конфликт интересов не заявлен.

* Для переписки: Еропкин Михаил Юрьевич, д. б. н., вед. н. сотр., ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, С.-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17. +7 (906) 269-54-79, факс: +7 (812) 499-15-94, mikhail.eropkin@influenza.spb.ru. ©Петрова П. А. и др.

Для цитирования: Петрова П. А., Коновалова Н. И., Бояринцева А. Ю. и др. Этиологическая характеристика эпидемий гриппа на территории России в период пандемии COVID-19 в 2020–2023 гг. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):88-97. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-88-97>

Etiologic Characteristics of Influenza Epidemics on the Territory of Russia in the Period of Pandemic COVID-19 in 2020–2023

PA Petrova, NI Konovalova, AY Boyarintseva, DM Danilenko, AD Vasilieva, TN Shelepanova, AV Prokopets, MY Eropkin**

A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia, St.-Petersburg, Russia

Abstract

Relevance. The improvement of the surveillance of evolution of influenza viruses and the refinement of the capacity of prognostics of their evolutionary tendencies would lead to the better understanding and control on influenza epidemics. **Aim.** Establish the etiological nature of influenza epidemics in 2020–2023 in Russia and the antigenic properties of influenza viruses of the types A and B which circulated on its territory in 2020–2023. **Methods.** Isolation of influenza viruses from PCR+-clinical materials (nazo-pharyngeal swabs and post-mortem tissue samples) in the cell lines MDCK and MDCK-Siat1; antigenic analysis by means of the reaction of hemagglutination-inhibition (HI) and micro-neutralization (MN) with the cell-ELISA detection using the post-infectious ferret antisera and rat polyclonal antisera; antigenic cartography. **Results and discussion.** The season 2020–2021 – the 1st season of pandemic of COVID-19, was characterized by quasi-total disappearance of influenza viruses from human population on the territory of REussia, probably as a consequence of stringent sanitary-hygienic measures worldwide due to COVID-19 pandemic. In the next epidemic season we could observe the domination of influenza viruses A(H3N2) during all season with the slight growth of the proportion of influenza B in the second part of the season. We could not isolate influenza viruses A(H1N1)pdm09 in that season due to their low epidemic activity, and the majority of isolated strains were A(H3N2) viruses – 94,4% of the total number of isolates. Influenza Bvic consisted 28 % of all number of isolates. The season 2022-23, opposite to the previous one, was characterized by the domination of influenza viruses of the sub-type A(H1N1)pdm09 what made it different from the epidemic in Europe and North America, where the A(H3N2) were prevalent, particularly in the first half of the epidemic season. Later on, the situation in Europe has changed and, as in Russia, influenza B actively introduced in circulation. The proportion of isolation of influenza viruses A(H1N1)pdm09 in Russia was 69,2 %, of influenza A(H3N2) – 3,5 %, of influenza Bvic – 27,3 %. Activation of A(H1N1)pdm09 viruses was probably a result of emergence of drift-variants of this sub-type during the epidemics what was supported by the data of antigenic and genetic analyses. Thus in 2020 the first isolates of a genetic clade 6B.1A5a were discovered. They possessed the key substitution N156K in the antigenic site Sb of HA1. The results of genetic analysis have shown that among the A(H1N1)pdm09 viruses of the last season which belonged to the clade 6B.1A.5a.2a, a group of viruses carrying the substitutions P137S, K142R, D260E, T277A in HA1 could be found, which are also present in the new vaccine strain A/Victoria/4897/2022 (genetic sub-group 6B.1A.5a.2a.1). This virus was recommended for the next season 2023-2024 for the Northern Hemisphere. Concerning the antigenic properties, the viruses having such substitutions practically did not differ from the majority of strains A(H1N1)pdm09 in circulation during the last season. So influenza A(H1N1)pdm09 viruses, that circulated in Russia in 2022-2023 represented the antigenic cluster of A/Victoria/2570/2019-like strains. They were also similar to the strain A/Victoria/4897/2022, which was recommended by the WHO experts for the composition of vaccines for the season 2023–2024. The majority of viruses A(H3N2) have preserved the ability to agglutinate erythrocytes of mammals in the presence of 20 nM oseltamivir carboxylate, that is why we applied for their characterization the HI-test. The strains under study were very close to the strain A/Darwin/09/21, recommended by the WHO as the vaccine strain for the season 2022-2023. They belonged to the most wide-spread in the World genetic group 3C.2a1b.2a.2. All studied influenza B viruses belonged to the Victoria lineage and were B/Austria/1359417/2021-like. According to the phylogenetic analysis, all modern Victoria strains clustered into the sub-clade V1A.3a.2, coding the substitutions A127T, P144L и K203R in HA1. Inside this clade one can determine two genetic sub-groups: the 1st include viruses with the substitution in the HA1-protein D197E and the second – a group of viruses with the substitutions E128K, A154E, S208P in HA1. Strains of the Yamagata lineage were not registered on the territory of Russia since 2021, so the problem of their antigenic drift and possible return into circulation stays opened. The very low level of circulation of influenza viruses in 2020-2021 complicated the prognostics and selection of vaccine strains. According the results of HI- and MN-tests we could conclude that in 2021-2022 there was a partial consistency between the vaccine strain A/Cambodia/e0826360/20 (H3N2) and the strains in circulation which were more like to the reference strain A/Darwin/9/21. We could also observe a mismatch of influenza viruses B in circulation and the vaccine variant B/Washington/02/19. As a result of the propagation of drift variants, the substitution of vaccine strains was made for the Northern Hemisphere for 2022/23. For the H3 component the strain A/Darwin/09/21 was introduced, and for Bvic component – B/Austria/1359417/21. **Conclusion.** In the period under consideration the relative homogeneity of population was observed inside each type and sub-type of influenza viruses and their fitness to the actual vaccine strains. However the selection of the strains – candidates for seasonal vaccines still remains a serious problem. Thus, in the season 2019-2020 one could observe a mismatch of the vaccine strain and the viruses in circulation in Russia for the component A(H3N2) and partial mismatch for the component B Victoria. In the season 2021-22 was evident a mismatch for Bvic and partial conformity for the component A(H3N2) and only in the last season 2022-23 we could confirm a complete fitness of the vaccine composition and the viruses in the circulation. The timely submission of data and samples to the WHO CCs promotes decision-making on the selection of strains and their introduction into influenza vaccines

* For correspondence: Eropkin Mikhail Yu., Dr. Sci. (Biol.), senior researcher, A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia, 15/17, Popova str., St.-Petersburg, 197376, Russia. +7 (906) 269-54-79, fax: +7 (812) 499-15-94, mikhail.eropkin@influenza.spb.ru. ©Petrova PA, et al.

for the future epidemic season. The sustainability of the epidemiologic surveillance and the refinement of the methods of analysis of antigenic, genetic and other biological properties of circulating viruses would enhance the level of preparedness of healthcare system to the yearly influenza epidemics in the country.

Keywords: antigenic variability, influenza viruses isolation, surveillance on influenza, HI-test, antigenic cartography

No conflict of interest to declare.

For citation: Petrova PA, Konovalova NI, Boyarintseva AY et al. Etiologic characteristics of influenza epidemics on the territory of Russia in the period of pandemic COVID-19 in 2020-2023. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3): 88-97 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-3-88-97>

Введение

Грипп является одной из основных причин эпидемических подъемов заболеваемости респираторными вирусными инфекциями с четко выраженной сезонностью [1–3]. Ежегодно во всем мире регистрируется около 1 млрд случаев заболевания гриппом, из которых 3–5 млн протекают в тяжелой форме. В отдельные эпидемические сезоны от 290 000 до 650 000 случаев гриппа заканчиваются летальным исходом [3,4]. Степень воздействия гриппа на систему здравоохранения зависит от доминирующих в эпидсезон вирусов, от уровня популяционного иммунитета, от соответствия вакцинных штаммов вируса циркулирующим, а также от уровня охвата населения вакцинацией. Особенный интерес представляет изучение возможного влияния на ежегодные эпидемии гриппа пандемии COVID-19 и последующего за ней периода.

Вирусы гриппа известны своей высокой скоростью эволюции и генетической гетерогенностью, в результате чего крайне важно осуществление мониторинга циркуляции вирусов гриппа. Надзор за изменчивостью вирусов гриппа проводится непрерывно в течение многих десятилетий. Глобальная система надзора за гриппом (Global Influenza Surveillance and Response System – GISRS) интерпретирует информацию об антигенных, генетических свойствах вирусов гриппа, циркулирующих среди людей и животных, устойчивости изолятов к противовирусным препаратам, а также разрабатывает механизмы готовности к пандемии [5]. Ежегодные рекомендации ВОЗ по составу противогриппозных вакцин для Северного и Южного полушарий основаны на данных глобального эпидемиологического и вирусологического надзора. Понимание эволюционной динамики и совершенствование способности прогнозировать эволюционные закономерности в дальнейшем приведет к повышению уровня контроля над вирусами гриппа.

Цель исследования – установить этиологический состав эпидемий по гриппу 2020–2023 гг., а также биологические и антигенные свойства вирусов гриппа типа А и В, циркулирующих на территории России в 2020–2023 гг.

Материалы и методы

Выделение вирусов гриппа

Изоляция и культивирование вирусов гриппа из положительных на РНК вируса гриппа

назофарингеальных образцов и секционных материалов осуществлялось на перевиваемых клеточных линиях MDCK и MDCK-Siat1 (трансфицированная геном 2,6-сиалилтрансферазы). Клеточная линия MDCK получена из СЦ ВОЗ в Лондоне, линия MDCK-Siat1 приобретена в Институте вирусологии г. Марбург, Германия [6]. Линия MDCK-Siat1 рекомендована ВОЗ для выделения вирусов гриппа А(Н3N2). Культивирование референс-штаммов осуществлялось на клеточных линиях MDCK, MDCK-Siat1 и 10-дневных развивающихся куриных эмбрионах по стандартной методике, утвержденной СЦ ВОЗ [7]. Реакцию гемагглютинации проводили с 0,75% суспензией эритроцитов морской свинки или, для вирусов, выделенных на куриных эмбрионах, с 0,5% суспензией куриных эритроцитов [7].

Антигенная характеристика

Для антигенной характеристики эпидемических вирусов гриппа использовали реакцию торможения гемагглютинации (РТГА) и реакцию микронеutralизации (МН) с детекцией в микрокультуральном ИФА (cell-ELISA) [7]. При использовании обоих методов применяли постинфекционные хоряковые антисыворотки (полученные из СЦ ВОЗ в Лондоне), а также постинфекционные крысиные антисыворотки, полученные в ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. Все антисыворотки получали к вакцинным или эталонным штаммам. Для предотвращения связывания эритроцитов нейраминидазой (NA) вирусов в буфер был добавлен 20 нм озельтамивира карбоксилата.

Микронеutralизацию производили по стандартной методике, рекомендуемой ВОЗ [7] в два этапа: титрование вируса и определение ТЦИД₁₀₀ исследуемого вируса, проведение нейтрализации вируса антисыворотками. Регистрацию результатов проводили методом ИФА с использованием моноклональных антител к нуклеопротеину (NP) вирусов гриппа типа А, конъюгированному с пероксидазой хрена, полученных в ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. Пероксидазную реакцию проявляли добавлением субстратной смеси, содержащей 0,1 мг/мл 3,3',5,5'-тетраметилбензидина (ТМБ) и 0,02% H₂O₂ в ацетат-цитратном буфере, pH 5,0. После остановки реакции H₂SO₄ оптическую плотность измеряли

на планшетном ридере VarioScan (Thermo Fisher Scientific, Германия) при длине волны 450 нм (OD_{450}).

Антигенная картография

Картирование проводили с использованием бесплатного программного обеспечения в режиме онлайн, расположенного на сайте <https://asmacs-web.antigenic-cartography.org/>. Генетические характеристики вирусов – характерные мутации, филогенетическую принадлежность штаммов анализировали по сиквенсам российских вирусов, депонированным в базе данных GISAID [8].

Результаты

Мониторинг изоляции вирусов гриппа

Ежегодно Федеральный центр по гриппу и ОРЗ проводит мониторинг этиологии тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ), гриппоподобных заболеваний (ГПЗ) и острых респираторных инфекций (ОРИ) в системе традиционного надзора за гриппом по данным ПЦР-диагностики гриппа, а также по результатам изоляции вирусов на клеточных культурах и куриных эмбрионах.

В эпидемическом сезоне 2020–2021 гг. только 8 изолятов были положительными на грипп А или В в ПЦР. В Санкт-Петербурге в течение 47-й, 48-й, 49-й недель 2020 г. и первой недели 2021 г. выявлено шесть случаев гриппа. Среди них: 2 случая гриппа А (субтип не установлен), по одному случаю гриппа А(H1N1)pdm09 и гриппа А(H3N2) и 2 случая гриппа В. При этом содержание РНК в клинических образцах было настолько низким (Ct более 25–30), что выделить вирус из клинических образцов оказалось невозможным. На 2-й неделе 2021 г. в г. Екатеринбурге выявили в ПЦР два изолята, положительных на РНК вируса гриппа В, из которых было выделено на клеточной культуре MDCK два изолята.

В эпидемическом сезоне 2021–2022 гг., несмотря на еженедельные ПЦР-исследования более трех–пяти тысяч образцов от больных с ГПЗ, первые штаммы вируса гриппа А(H3N2) были выделены лишь на 43–45-й неделях 2021 г. Их число стало увеличиваться с 46-й недели с пиком на 52-й неделе 2021 г. – 64,4% от числа исследованных образцов, при абсолютном доминировании вируса А(H3N2). Первые штаммы гриппа В были выделены только на 4-й неделе 2022 г., и общее число за весь сезон составило всего 28 штаммов (5,6% от общего числа изолятов). Вирусы гриппа А(H1N1)pdm09 в том сезоне выделить не удалось в силу их низкой эпидемической активности, и основную массу изолятов составили вирусы гриппа А(H3N2) – 471 штамм (94,4% от общего числа изолятов). Вирусы гриппа продолжали выделяться вплоть до конца исследуемого периода. Результаты выделения вирусов гриппа в целом по стране представлены на рисунке 1. Отчетливо прослеживается доминирование вируса гриппа А(H3N2)

на протяжении всего эпидемического сезона с наибольшим увеличением доли вирусов гриппа В во второй половине эпидемии.

В эпидсезоне 2022–2023 гг. первые штаммы вируса гриппа А(H1N1)pdm09 были выделены на 45-й, 46-й неделях, гриппа В – на 47-й неделе, вируса гриппа А(H3N2) – на 50-й неделе. Их число стало увеличиваться с 47-й недели 2022 г. с пиком на 51-й неделе 2021 г., когда было выделено 123 вируса, а частота выделения вирусов достигла 69,5% от числа обследованных ПЦР-положительных образцов, при абсолютном доминировании вируса гриппа А(H1N1)pdm09. Число выделенных вирусов гриппа В стало увеличиваться с 4-й недели 2023 г. и за весь сезон составило 401 штамм (33,2% от общего числа изолятов). Вирусы А(H3N2) выявлялись достаточно редко (30 штаммов за весь сезон). Вирусы гриппа А(H1N1)pdm09 и В продолжали выделяться вплоть до 17-й недели 2023 г.

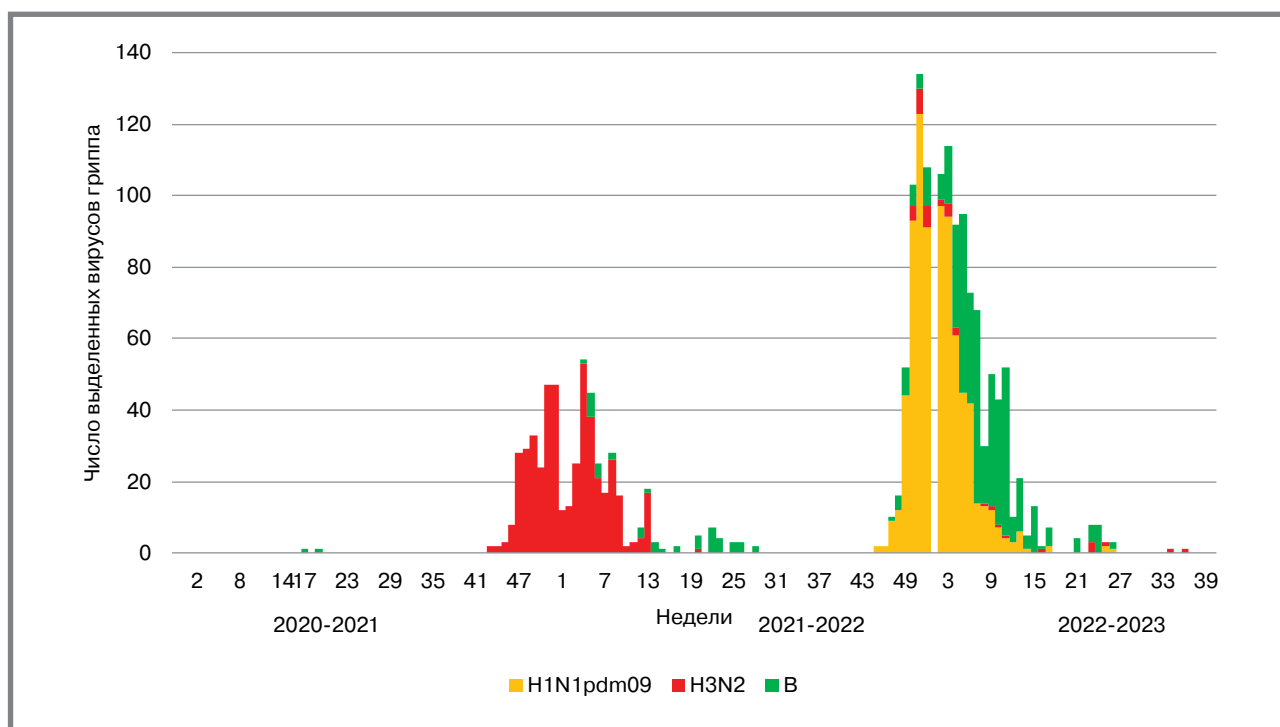
Антигенная характеристика вирусов гриппа А(H1N1)pdm09

Вирусы гриппа А(H1N1)pdm09 отсутствовали в циркуляции начиная с эпидсезона 2020–2021 гг. и стали доминирующим возбудителем в эпидсезон 2022–2023 гг. Активизация, по-видимому, была связана с появлением на эпидемической арене дрейф-вариантов этого подтипа, что подтверждали данные антигенного и генетического анализа. Так, в 2020 г. были зарегистрированы первые изоляты, относящиеся к генетическому клайду 6B.1A5a, обладающие ключевой заменой N156K в антигенном сайте Sb молекулы HA1. Для оценки антигенных свойств в РГТА с крысиными и хорьковыми поликлональными антисыворотками были проанализированы 552 изолята, выделенных в Санкт-Петербурге и полученных из базовых вирусологических лабораторий (БВЛ). Все выделенные в последнем сезоне вирусы гриппа А(H1N1)pdm09 были антигенно родственными вакцинному штамму А/Виктория/2570/2019, рекомендованному ВОЗ в состав вакцин на сезон 2022–2023 гг. для Северного полушария. Исследованные изоляты взаимодействовали с крысиной поликлональной антисывороткой к этому вирусу до 1–1/4 гомологичного титра. С антисывороткой к референс-вирусу А/Висконсин/588/19, относящемуся к этому же клайду, выделенные эпидемические штаммы взаимодействовали до 1–1/2 гомологичного титра.

По результатам генетического анализа установлено, что среди относящихся к генетическому клайду 6B.1A.5a.2a изолятов вируса гриппа А(H1N1)pdm09 последнего сезона можно выделить группу вирусов, имевших замены P137S, K142R, D260E, T277A в HA1, которые присутствуют у нового вакцинного штамма А/Виктория/4897/2022 (генетическая подгруппа 6B.1A.5a.2a.1), рекомендованного на сезон 2023–2024 гг. для Северного полушария. По антигенным свойствам

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

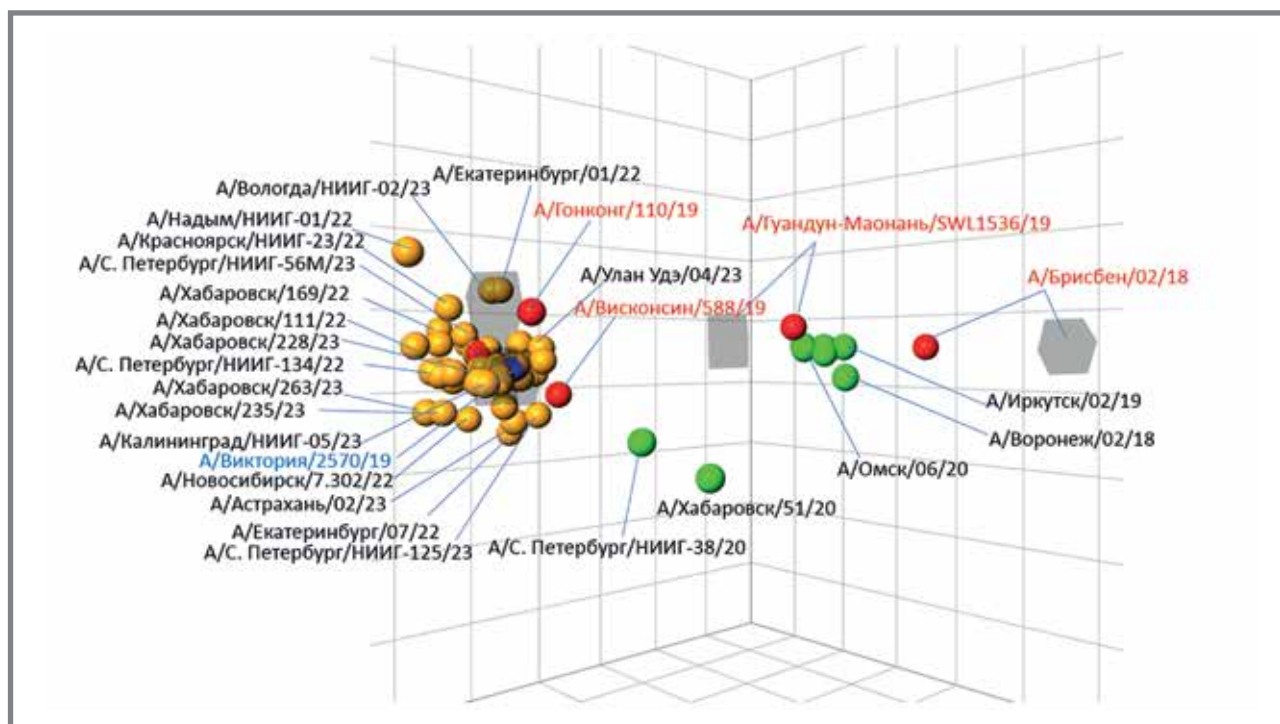
Рисунок 1. Еженедельное выделение вирусов гриппа в России по подтипам в эпидемические сезоны 2020–2023 гг.
Figure 1. Weekly isolation of influenza viruses in Russia by sub-types in the epidemic seasons 2020–2023



вирусы, несущие эти замены, существенно не отличались от большинства циркулировавших в последнем сезоне штаммов A(H1N1)pdm09.

Таким образом, вирусы гриппа A(H1N1)pdm09, циркулировавшие в России в 2022–2023 гг., представляли собой кластер штаммов,

Рисунок 2. Трехмерная антигенная карта вирусов A(H1N1)pdm09, выделенных в 2019–2023 гг.
Figure 2. 3D antigenic map of influenza A(H1N1)pdm09 viruses isolated in Russia in the epidemic seasons 2019–2023



Примечание: красные кружки – международные референс-штаммы; оранжевые кружки – Российские изоляты сезона 2022–2023 гг.; зеленые кружки – штаммы предыдущих лет выделения, фиолетовый кружок – текущий вакцинный штамм. Хорьковые пост-инфекционные антисыворотки обозначены серыми квадратами. Дистанция в один квадрат карты эквивалентна двукратной разнице титров в РТГА или РН.
Note: red circles – international reference antigens, orange circles – Russian isolates of the season 2022–2023, green circles – Russian isolates of previous seasons; blue circle – WHO recommended vaccine strain for 2022–2023, Northern Hemisphere. Grey squares – ferret post-infectious antisera. The distance of one square on the map is equivalent to the two-fold difference of titers in HI- or MN-tests.

антигенно родственных референс-вирусу А/Виктория/2570/2019. Данные вирусы были также генетически близки вакцинному штамму А/Виктория/4897/2022, рекомендованному экспертами ВОЗ в состав вакцин на сезон 2023–2024 гг. На рисунке 2 представлены результаты антигенного анализа, выраженные графически в виде трехмерной антигенной карты. Обращает на себя внимание компактная группа вирусов текущего сезона, тесно кластеризованных вокруг вакцинного штамма А/Виктория/2570/2019. Это свидетельствует об антигенном родстве между циркулирующими штаммами и вакцинным штаммом. В то же время российские изоляты предыдущих лет выделения (2018–2020 гг.) и референс-штаммы А/Брисбен/02/2018 и А/Гуандон-Маонань/SWL15318/2019 далеко отстоят на карте от вирусов текущего сезона, что наглядно отражает сложившуюся антигенную дистанцию между ними в результате антигенного дрейфа вирусов за эти годы.

Антигенная характеристика вирусов гриппа А(Н3N2)

За эпидемический сезон 2021–2022 гг. были проанализированы антигенные свойства 194 вирусов этого подтипа. Большинство вирусов гриппа А(Н3N2) сохранило способность к агглютинации эритроцитов млекопитающих в присутствии 20 нМ озельтамивира карбоксилата, поэтому для их характеристики была использована РТГА. Все проанализированные вирусы гриппа А(Н3N2) по своим антигенным свойствам значительно отличались от референс-штаммов прошлых лет. Так, значения титров антител при взаимодействии антисывороток к штаммам А/Сингапур/INFIMH-16-0019/16 и А/Гонконг/2671/19 с изолятами последнего сезона не превышали 1/8–1/16 гомологичного титра. Все изученные штаммы были близкородственны вакцинному штамму А/Дарвин/09/21, рекомендованному ВОЗ в состав вакцин на сезон 2022–2023 гг., сохраняя при этом антигенные связи и с референс-вирусом А/Камбоджа/e0826360/20 (вакцинный штамм на сезон 2021–2022 гг.).

Вирусы гриппа А(Н3N2), циркулировавшие на территории России в сезоне 2022–2023 гг., были близки по антигенным свойствам к штаммам А/Дарвин/06/2021 и А/Дарвин/09/2021, рекомендованным ВОЗ в качестве вакцинных компонентов для культуральных и эмбриональных вакцин на сезон 2022–2023 гг. Они взаимодействовали в РТГА до 1–1/4 гомологичного титра с соответствующими антисыворотками и относились к наиболее распространенной в мире генетической группе 3С.2а1b.2а.2. Все проанализированные вирусы гриппа А(Н3N2) по своим антигенным свойствам значительно отличались от референс-штаммов прошлых лет. На трехмерной антигенной карте видно обособление изолятов сезона 2022–2023 гг. от вирусов предыдущих лет, выделенных в России (рис. 3).

Антигенная характеристика вирусов гриппа типа В

Все вирусы гриппа типа В, циркулировавшие на территории России в исследуемый период, являлись представителями Викторианской линии. Вирусы гриппа В Ямагатской разновидности обнаружены не были.

Все изученные изоляты 2020–2021 гг. Викторианской линии принадлежали к вирусам, имеющим триделеции в позициях 162–164, и были антигенно подобны вакцинному штамму В/Вашингтон/02/2019, реагируя с хорьковой антисывороткой к нему до 1–1/4 гомологичного титра. При этом с антисывороткой к референс-штамму В/Колорадо/06/17 (вакцинный штамм 2019–2020 гг.), который имеет две аминокислотные делеции в 162–163 положении, вирусы взаимодействовали до 1/8–1/16 гомологичного титра.

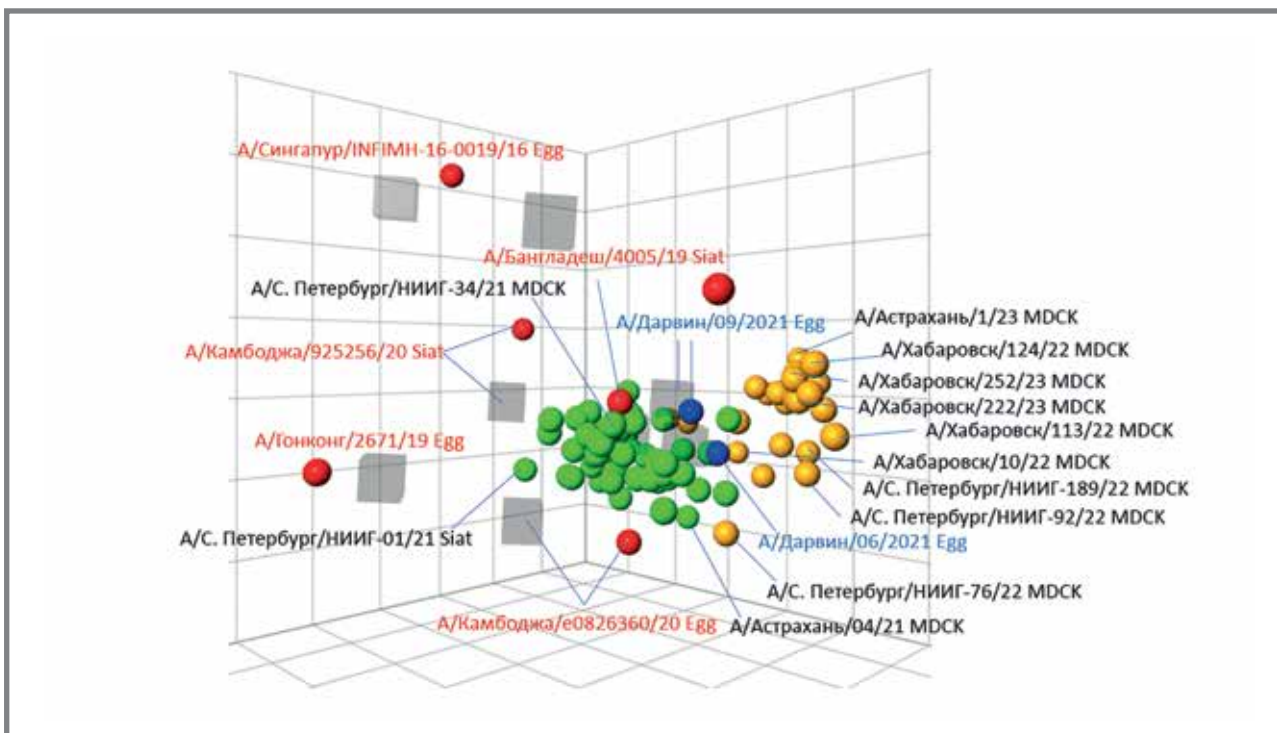
В течение эпидемического сезона 2021–2022 гг. удалось выделить 12 штаммов вирусов гриппа В Викторианской линии, для всех был проведен антигенный анализ. Все штаммы, полученные в этом сезоне, плохо реагировали с антисывороткой к штамму В/Вашингтон/02/2019 (менее 1/8 гомологичного титра), входящему в состав вакцин для Северного полушария на эпидсезон 2021–2022 гг. При этом все полученные изоляты оказались антигенно родственными новому референс-штамму В/Австрия/1359417/2021, который был введен в состав противогриппозных вакцин на эпидсезон 2022–2023 гг. Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод о принадлежности исследуемого штамма к антигенной группе с заменой в 150 положении молекулы гемагглютинина (замена N150K) – к данной группе относятся все ныне циркулирующие штаммы, что соответствует мировой тенденции.

В 2022–2023 гг. были установлены антигенные свойства 243 изолятов. Все изученные штаммы относились к Викторианской линии и были подобны штамму, введенному в состав вакцин – В/Австрия/1359417/2021, взаимодействуя с соответствующей антисывороткой до 1–1/2 гомологичного титра. Российские изоляты также хорошо взаимодействовали с антисыворотками к другим референс-штаммам – В/Париж/9878/2020 – до 1–1/2 – 1/4 гомологичного титра (в зависимости от системы накопления) и несколько хуже – с антисывороткой к референс-штамму В/Род Айленд/01/2019 (до 1/4–1/8 гомологичного титра). По филогенетическому анализу все современные Викторианские вирусы кластеризовались в генетическую подгруппу V1A.3a.2. Картографический анализ антигенной структуры популяции вирусов гриппа В показал, что все российские изоляты сезона 2022–2023 гг. формировали плотный кластер в пределах 1–2 квадратов от вакцинного штамма последнего сезона В/Австрия/1359417/2021. Данные вирусы находятся на значительной антигенной дистанции от референс-штаммов

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Рисунок 3. 3D антигенная карта вирусов A(H3N2) 2019–2023 гг., выделенных в России, и международных референс-штаммов

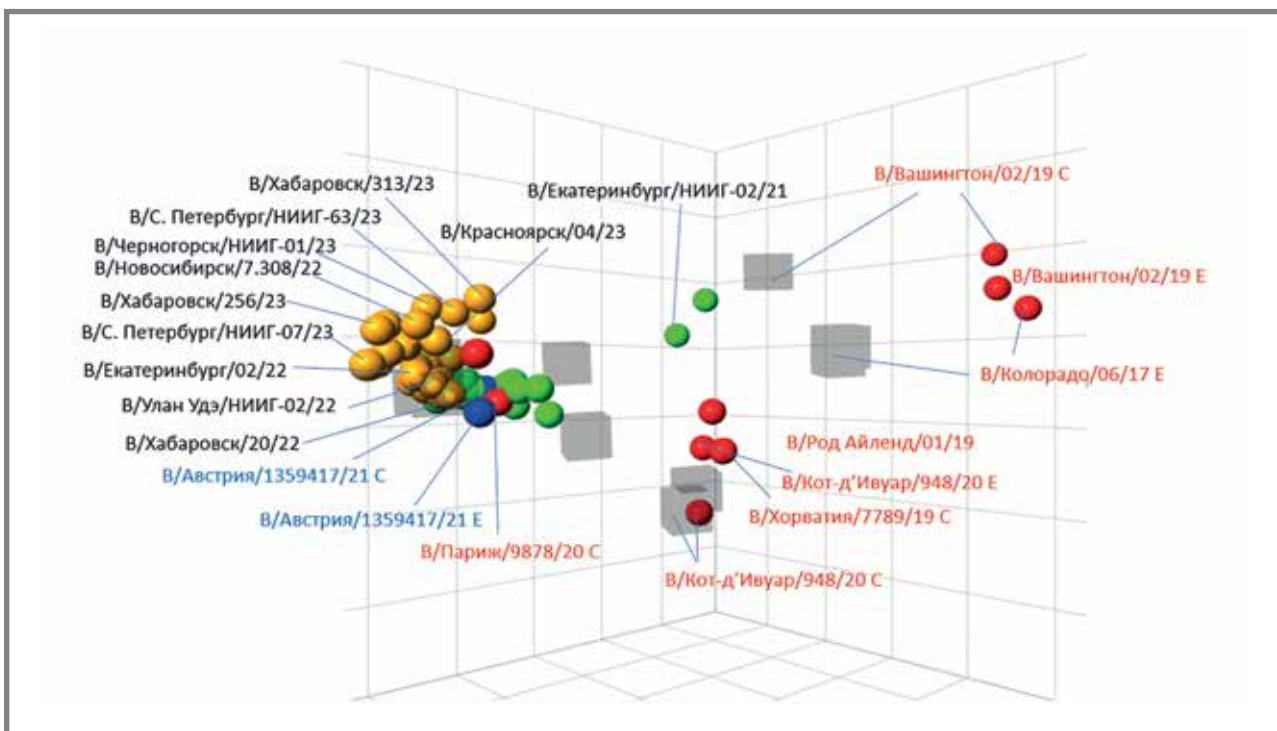
Figure 3. 3D antigenic map of influenza viruses A(H3N2) isolated in Russia in 2019–2023 and the international reference strains



Примечание: обозначения, как на рисунке 2.
Note: designation as in the figure 2.

Рисунок 4. 3D антигенная карта вирусов В викторианской линии 2019–2023 гг., выделенных в России, и международных референс-штаммов

Figure 4. 3D antigenic map of influenza viruses B Victoria isolated in Russia in the epidemic seasons 2020–2023 and the international reference strains



Примечание: обозначения, как на рисунке 2.
Note: designation as in the figure 2.

2017–2020 гг. изоляции, за исключением штамма В/Париж/9878/2020 (рис. 4).

Обсуждение

Эпидемические сезоны гриппа 2020–2023 гг. имели свои этиологические особенности. В 2020–2021 гг. из-за высокого уровня распространения патогена с пандемическим потенциалом SARS-CoV-2 активность вирусов гриппа была минимальной. Несмотря на то, что заболеваемость COVID-19 в 2020 г. и начале 2021 г. была ниже, чем во время волн Дельта- и Омикрон-вариантов [9], в исследуемый период были зарегистрированы только спорадические случаи гриппозной инфекции. Такой уровень циркуляции прослеживался во многих странах Европейского региона, Восточного Средиземноморья, а также в странах западной части Тихого океана и в Американском регионе [10–13].

Минимальный уровень циркуляции вирусов гриппа также сказался на уровне глобального популяционного иммунитета, который также снизился [9,10]. Со временем санитарно-эпидемические ограничения в странах уменьшались, что в дальнейшем привело к увеличению заболеваемости ОРВИ и возвращению многих возбудителей в циркуляцию [1,10,11]. В 2021–2022 гг. на территории России по результатам ПЦР-диагностики и выделения доминировал вирус гриппа А(Н3N2), схожая ситуация наблюдалась в Европе и Северной Америке [11–13]. Можно отметить, что в странах Южно-Европейского региона эпидемия началась с циркуляции вирусов гриппа В, который на территории России незначительно активизировался лишь к концу эпидемического сезона. После Нового года заболеваемость резко снизилась на фоне возрастающей циркуляции SARS-CoV-2.

Эпидемия гриппа сезона 2022–2023 гг. имела раннее начало (на 45-й неделе 2022 г.) и стремительное развитие: пик эпидемии был достигнут за 6-й неделе от ее начала (на 50-й неделе 2022 г.). Также особенностью эпидемии в России была ее длительность: по эпидемиологическим критериям длительность составила 26 недель. Доминирующим этиологическим агентом в РФ был вирус гриппа А(Н1N1)pdm09, тогда как в Северной Америке доминировали вирусы А(Н3N2) [13,14]. Также можно отметить, что на территории Европейского региона первую половину эпидемии и на ее пике количество детектируемых вирусов А(Н3N2) было выше, чем вирусов А(Н1N1)pdm09 [15]. Во вторую половину эпидемии в Европе ситуация поменялась, и в циркуляцию так же, как и в России, активно вступили вирусы гриппа В [15].

Минимальный уровень циркуляции вирусов гриппа в 2020–2021 гг. затруднил

прогнозирование и выбор вакцинных штаммов на сезон 2021–2022 гг. При анализе данных РТГА и МН можно сделать вывод, что в 2021–2022 гг. наблюдалось частичное соответствие вакцинного штамма А/Камбоджа/е0826360/20 и циркулировавших штаммов, которые были подобны референс-штамму А/Дарвин/9/21. Также зафиксировано несоответствие циркулировавших вирусов гриппа В вакцинному варианту В/Вашингтон/02/19. При этом был отмечен высокий уровень взаимодействия (до гомологичного титра) с антисыворотками к референс-вирусам В/Австрия/1359417/21 и В/Париж/9778/20. Появление дрейф-вариантов было также отмечено в Национальных центрах по гриппу и в других странах мира [15]. В связи с возникшими и распространившимися дрейф-вариантами была произведена замена вакцинных штаммов для Северного полушария на эпидсезон 2022–2023 гг. Для компонента Н3 был выбран штамм А/Дарвин/09/21, а для компонента В-Виктория – В/Австрия/1359417/21 [16,17].

Хотя за последние три года не было зарегистрированных случаев заражения вирусами гриппа В-Ямагата и ВОЗ рекомендовал устранить компонент по линии Ямагата из противогриппозных вакцин [18,19], нельзя исключать возможность возвращения этой линии вирусов в циркуляцию с измененными антигенными свойствами.

Заключение

Пандемия COVID-19 привела к почти полному вытеснению гриппа из человеческой популяции лишь в свой первый сезон (2020–2021 гг.). Уже в следующем сезоне активность гриппа возросла, но все еще не достигла доковидного масштаба. В отличие от частоты обнаружения и выделения вирусов гриппа, пандемия COVID-19 не оказала сколь-нибудь значимого влияния на особенности антигенного дрейфа вирусов гриппа. На территории России наблюдалась обычная постепенная смена доминирующих подтипов и антигенных/генетических подгрупп вирусов.

Федеральный центр по гриппу и ОРЗ и национальные центры по гриппу играют решающую роль в эпиднадзоре за гриппом. Своевременное предоставление данных и образцов в сотрудничающие центры по гриппу ВОЗ способствует принятию решений о выборе штаммов для включения в состав противогриппозных вакцин на предстоящий эпидемический сезон. Продолжение эпидемиологического надзора, а также совершенствование методов анализа антигенных, генетических и биологических свойств циркулирующих вирусов, будет способствовать повышению уровня готовности здравоохранения к ежегодным эпидемиям гриппа в стране.

Литература

1. Бурцева Е. И., Колобухина Л. В., Воронина О. Л. и др. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018–2021 годы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022. Т. 21, №4, С. 16–26.
2. Rambaut A., Pybus O., Nelson M., et al. The genomic and epidemiological dynamics of human influenza A virus. *Nature*. 2008. Vol. 453, P. 615–619.
3. Iuliano A., Roguski K., Chang H., et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modeling study. *Lancet*. 2018. Vol. 391, P. 1285–1300.
4. World Health Organization. WHO launches new global influenza strategy [Интернет]. Доступно на: <https://www.who.int/news/item/11-03-2019-who-launches-new-global-influenza-strategy>. Ссылка активна на 7 июня 2023.
5. Hay A., McCauley J. The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS) – A future perspective. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2018. Vol. 12, N.5, P. 551–557.
6. Matrosovich M., Matrosovich T., Carr J., et al. Overexpression of the α -2,6-sialyltransferase in MDCK cells increases influenza virus sensitivity to neuraminidase inhibitors. *J. Virol.* 2003. Vol. 77, P. 8418–8425.
7. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. WHO Press; 2011. Доступно на: <https://iris.who.int/handle/10665/44518>. Ссылка активна на 20 ноября 2023.
8. GISAID [Интернет]. Доступно на: <http://platform.gisaid.org/> Ссылка активна на 11 января 2024.
9. Карпова Л. С., Комиссаров А. Б., Столяров К. А. и др. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023. Т. 22, № 2, С. 23–36.
10. Соминина А. А., Даниленко Д. М., Столяров К. А. и др. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021. Т. 20, №4, С. 28–39.
11. Sominina A., Danilenko D., Komissarov A., et al. Resurgence of Influenza Circulation in the Russian Federation during the Delta and Omicron COVID-19 Era. *Viruses*. 2022. Vol. 14, N. 9, P. 1909.
12. Influenza virus characterization: summary report, Europe [Интернет]. Доступно на: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/influenza-surveillance-outputs>. Ссылка активна на 20 ноября 2023.
13. CDC 2020–2021 Flu Season Summary [Интернет]. Доступно на: <https://www.cdc.gov/flu/season/faq-flu-season-2020-2021>. Ссылка активна на 26 сентября 2023.
14. World Health Organization. Influenza Laboratory Surveillance Information. Virus detections by subtype reported to FluNet [Интернет]. Доступно на: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrJmJlZG90cyOTYtZjA5YS00Zm0wLWFKZGUtODIxNGI5OTE3YjM0IiwidCI6ImY2MTBjMGI3LWJkMjQ0NGZlOS04MTBjLTNkYzI4MGFmYjU5MCIslmMiOj9h9; 2023>. Ссылка активна на 27 мая 2023.
15. The Francis Crick Worldwide Influenza Centre Report (February 2022) [Интернет]. Доступно на: https://www.crick.ac.uk/sites/default/files/2022-04/Crick_NH2022-23%20VCM%20report.pdf. Ссылка активна на 30 ноября 2023.
16. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season [Интернет]. Доступно на: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-southern-hemisphere-recommendation->. Ссылка активна на 30 ноября 2023.
17. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2022–2023 Northern Hemisphere influenza season [Интернет]. Доступно на: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2022-2023-northern-hemisphere-influenza-season>. Ссылка активна на 30 ноября 2023.
18. The Francis Crick Worldwide Influenza Centre Report (February 2021) [Интернет]. Доступно на: <https://www.crick.ac.uk/sites/default/files/2021-03/WIC%20report%20Feb%202021.pdf>. Ссылка активна на 30 ноября 2023.
19. The Francis Crick Worldwide Influenza Centre Report (February 2023) [Интернет]. Доступно на: https://www.crick.ac.uk/sites/default/files/2023-03/F2023-VCM-seasonal_web.pdf. Ссылка активна на 30 ноября 2023.

References

1. Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Voronina O.L., et al. Features of the Circulation of ARVI Pathogens During of Emergence and Widespread of SARS-CoV-2 in the 2018–2021. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(4):16–26. (In Russ.) doi: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26
2. Rambaut A., Pybus O., Nelson M., et al. The genomic and epidemiological dynamics of human influenza A virus. *Nature* 2008;453: 615–19. doi: 10.1038/nature06945
3. Iuliano A., Roguski K., Chang H., et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modeling study. *Lancet* 2018;391: 1285–300. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2
4. World Health Organization. WHO launches new global influenza strategy [Internet]. Available at: <https://www.who.int/news/item/11-03-2019-who-launches-new-global-influenza-strategy>. Accessed 7 June 2023
5. Hay A., McCauley J. The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS) – A future perspective. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 2018;12(5): 551–7. doi: 10.1111/irv.12565
6. Matrosovich M., Matrosovich T., Carr J., et al. Overexpression of the α -2,6-sialyltransferase in MDCK cells increases influenza virus sensitivity to neuraminidase inhibitors. *J. Virol.* 2003;77: 8418–25. doi: 10.1128/jvi.7715.8418-8425.2003
7. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. WHO Press; 2011. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/44518>. Accessed 20 November 2023. Accessed: 30 November 2023.
8. GISAID [Internet]. Available at: <http://platform.gisaid.org/> Accessed 11 Jan. 2024.
9. Karpova L., Komissarov A., Stolyarov K., et al. Features of the COVID-19 epidemic process in each of the five waves of morbidity in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(2): 23–36. (In Russ.) doi:10.31631/2073-3046-2023-22-2-23-36
10. Sominina A.A., Danilenko D.M., Stolyarov K.A., et al. Interference of SARS-CoV-2 with other Respiratory Viral Infections agents during Pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(4):28–39. (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39
11. Sominina A., Danilenko D., Komissarov A., et al. Resurgence of Influenza Circulation in the Russian Federation during the Delta and Omicron COVID-19 Era. *Viruses*. 2022;14(9): 1909. doi: 10.3390/v14091909
12. Influenza virus characterization: summary report, Europe [Internet]. Available at: <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/influenza-surveillance-outputs>. Accessed: 20 November 2023.
13. CDC 2020–2021 Flu Season Summary [Internet]. Available at: <https://www.cdc.gov/flu/season/faq-flu-season-2020-2021>. Accessed: 26 September 2023.
14. World Health Organization. Influenza Laboratory Surveillance Information. Virus detections by subtype reported to FluNet [Internet]. Available at: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrJmJlZG90cyOTYtZjA5YS00Zm0wLWFKZGUtODIxNGI5OTE3YjM0IiwidCI6ImY2MTBjMGI3LWJkMjQ0NGZlOS04MTBjLTNkYzI4MGFmYjU5MCIslmMiOj9h9; 2023>. Accessed: 27 May 2023.
15. The Francis Crick Worldwide Influenza Centre Report (February 2022) [Internet]. Available at: https://www.crick.ac.uk/sites/default/files/2022-04/Crick_NH2022-23%20VCM%20report.pdf. Accessed: 30 November 2023.
16. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season [Internet]. Available at: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-southern-hemisphere-recommendation->. Accessed 30 November 2023.
17. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2022–2023 Northern Hemisphere influenza season [Internet]. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2022-2023-northern-hemisphere-influenza-season>. Accessed 30 November 2023.
18. The Francis Crick Worldwide Influenza Centre Report (February 2021) [Internet]. Available at: <https://www.crick.ac.uk/sites/default/files/2021-03/WIC%20report%20Feb%202021.pdf>. Accessed 30 November 2023.
19. The Francis Crick Worldwide Influenza Centre Report (February 2023) [Internet]. Available at: https://www.crick.ac.uk/sites/default/files/2023-03/F2023-VCM-seasonal_web.pdf. Accessed 30 November 2023.

Об авторах

- **Полина Александровна Петрова** – научный сотр., ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-22, polina.petrova@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-8527-7946.
- **Надежда Игоревна Коновалова** – к. м. н., зав. лаб. эволюционной изменчивости вирусов гриппа, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-22, nadejda.konovalova@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0002-7213-9306.
- **Анастасия Юрьевна Бояринцева** – мл. н. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-22, Anastasia.boyarintseva@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-6674-174x.
- **Дарья Михайловна Даниленко** – к. б. н., зам. директора по научной работе, зав. отделом этиологии и эпидемиологии, ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-00 (доб. 15-20), daria.danilenko@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-6174-0836.
- **Анастасия Дмитриевна Васильева** – мл. н. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-22, Anastasia.vasilieva@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-6818-5548.
- **Татьяна Николаевна Шелепанова** – лаб. - иссл. ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-22, tatyana.shelepanova@influenza.spb.ru. orcid/org/0009-0006-1093-2364.
- **Александра Владимировна Прокопец** – научн. сотр., ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-22, Aleksandra.prokopets@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-7125-2406.
- **Михаил Юрьевич Еропкин** – к. б. н., вед. н. сотр., ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России. +7 (812) 499-15-22, Mikhail.eropkin@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0002-3306-847x.

Поступила: 12.01.2024. Принята к печати: 19.03.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Polina A. Petrova** – researcher, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-22, polina.petrova@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-8527-7946.
- **Nadejda I. Konovalova** – Cand. Sci. (Med.), head of the lab. of evolutionary variability of influenza, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-22, nadejda.konovalova@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0002-7213-9306.
- **Anastasya Yu. Boyarintseva** – junior researcher, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-22, Anastasia.boyarintseva@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-6674-174x.
- **Daria M. Danilenko** – Cand. Sci. (Biol.), Deputy Director for Science, Head of the Dept. of Etiology and Epidemiology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-00 (ext. 15-20), daria.danilenko@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-6174-0836.
- **Anastasya D. Vasilieva** – Junior researcher, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-22, Anastasia.vasilieva@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-6818-5548.
- **Tatyana N. Shelepanova** – technician, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-22, tatyana.shelepanova@influenza.spb.ru. orcid/org/0009-0006-1093-2364.
- **Alexandra V. Prokopets** – researcher, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-22, Aleksandra.prokopets@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0001-7125-2406.
- **Mikhail Yu. Eropkin** – Dr. Sci. (Biol.), senior researcher, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Ministry of Health of Russia. +7 (812) 499-15-22, Mikhail.eropkin@influenza.spb.ru. orcid/org/0000-0002-3306-847x.

Received: 12.01.2024. Accepted: 19.03.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Риск заражения COVID-19 работников крупного противотуберкулезного учреждения Москвы: результаты анкетирования

Е. М. Богородская^{1,2}, И. В. Ноздреватых¹, Е. Л. Христофорова^{*1}, Е. М. Белиловский¹

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Изучение опыта работы в условиях COVID-19 позволяет более эффективно оценить функционирование противоэпидемических мероприятий при появлении или угрозе возникновения новых пандемий, вызванных в том числе и новыми возбудителями. Риск заражения COVID-19 среди работников медицинских организаций (МО) выше по сравнению с остальным населением мегаполиса, что определяет необходимость разработки в медицинской организации дополнительных мер для защиты сотрудников. Своевременная оценка рисков и мер профилактики в условиях пандемии позволяют выстроить систему защиты медицинских учреждений от возникновения различных биологических угроз при оказании медицинской помощи. **Цель.** Оценка рисков заражения COVID-19 работников крупной противотуберкулезной МО мегаполиса.

Материалы и методы. Проведено анкетирование работников крупной противотуберкулезной медицинской организации Москвы. Опрос проводился по 46 ключевым вопросам эпиданамнеза, выполнения требований санитарно-противоэпидемического режима, предполагаемым источникам инфицирования, прогностическим рискам возникновения и течения COVID-19. С 1 августа по 1 октября 2022 г. было опрошено 1225 работников организации (43,8% общей численности). Анкетирование проводилось на добровольной основе и было анонимным. При ответе на вопросы участники предоставляли информацию о демографических факторах (возраст, пол), месте фактического проживания, о факте заболевания COVID-19, кратности лабораторного обследования на SARS-CoV-2, иммунизации против COVID-19, возможных местах контакта с больными COVID-19, использовании средств индивидуальной защиты (СИЗ) в быту и на работе, регулярности применения кожных антисептиков, а также иную информацию, которая позволила бы установить риски инфицирования работников в быту и на работе. Для оценки рисков инфицирования респонденты были разделены на две группы в зависимости от наличия положительного теста на SARS-CoV-2 (I группа) или его отсутствия (II группа) на 1.10.2022 г. Материалом для тестирования служили мазки из носа/ротоглотки. Обследование сотрудников проводилось на базе лаборатории противотуберкулезной медицинской организации, а также в других аккредитованных лабораториях мегаполиса молекулярно-генетическим методом, а с февраля 2022 г. – также экспресс-методом, определяющим антиген SARS-CoV-2. **Результаты и обсуждение.** Среди участников анкетирования и согласно анкетным данным COVID-19 перенесли 797 сотрудников, а 138 (17,3%) из их числа имели повторные случаи заболевания. Были выявлены факторы, повышающие риск заболевания COVID-19 персонала противотуберкулезной медицинской организации, принимающей непосредственное участие в оказании помощи пациентам, инфицированным SARS-CoV-2. Анализ результатов анкетирования выявил определяющие ситуацию по COVID-19 в МО факторы: кратность обследования на COVID-19; регулярность использования кожных антисептиков; контакты с источниками инфекции; ношение очков для коррекции зрения; использование общественного транспорта; прием пищи на работе; постоянное информирование сотрудников МО о мерах профилактики в условиях пандемии. **Вывод.** Подтверждена необходимость изучения рисков заражения COVID-19 работников медицинской организации и разработка на их основе комплекса дополнительных мер противоэпидемической защиты.

Ключевые слова: заболеваемость, COVID-19, профессиональная заболеваемость, риск COVID-19

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Богородская Е. М., Ноздреватых И. В., Христофорова Е. Л. и др. Риск заражения COVID-19 работников крупного противотуберкулезного учреждения Москвы: результаты анкетирования. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):98-106. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-98-106>

* Для переписки: Христофорова Елена Леонидовна, заведующая отделом эпидемиологии – врач-эпидемиолог, ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 10. +7 (499) 268-00-05, факс +7 (499) 785-20-82, cbt@zdrav.mos.ru. ©Богородская Е. М. и др.

Risk of COVID-19 Infection among Employees of a Large Anti-tuberculosis Institution in Moscow: Survey ResultsEM Bogorodskaya^{1,2}, IV Nozdrevatykh¹, EL Khristoforova^{*1}, EM Belilovsky¹¹Moscow Research and Clinical Center for TB Control, Moscow Department of Health, Moscow²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of Russia, Moscow**Abstract**

Relevance. Studying the experience of working under the conditions of COVID-19 allows us to more effectively assess the functioning of anti-epidemic measures in the event of the occurrence or threat of new pandemics, including those caused by new pathogens. The risk of contracting COVID-19 among employees of medical organizations is higher compared to the rest of the population of the metropolis, which determines the need to develop additional measures in medical organizations to protect workers. Timely assessment of risks and preventive measures during a pandemic allow building a system to protect medical institutions from various biological threats when providing medical care. **Aim.** Assessment of the risks of contracting COVID-19 among employees of a large anti-tuberculosis medical organization in a metropolis. **Materials & Methods.** A survey of employees of a large anti-tuberculosis medical organization in Moscow was conducted. The survey was conducted on 46 key questions of epidemiological history, compliance with the requirements of the sanitary and anti-epidemic regime, alleged sources of infection, prognostic risks of the occurrence and course of COVID-19. During the period from August 1 to October 1, 2022, 1225 employees of the institution were surveyed (43.8% of the total number). The survey was conducted on a voluntary basis and was anonymous. When answering questions, participants provided information about demographic factors (age, gender), place of actual residence, the fact of contracting a new coronavirus infection, frequency of laboratory testing for SARS-CoV-2, immunization against COVID-19, possible places of contact with patients with COVID-19, the use of personal protective equipment (PPE) at home and at work, the regular use of skin antiseptics, as well as other information that allowed us to establish the risks of infection of workers at home and at work. To assess the risks of infection, respondents were divided into two groups depending on the presence of a positive test for SARS-CoV-2 (group I) or its absence (group II) as of October 1, 2022. The material for testing was nasal/oropharyngeal swabs. The research of employees was carried out on the basis of the laboratory of the anti-tuberculosis medical organization, as well as in other accredited laboratories of the metropolis using the molecular genetic method, and since February 2022 also using the express method that determines the SARS-CoV-2 antigen. **Results.** Among the survey participants and according to the questionnaire data, 797 employees suffered from the new coronavirus infection COVID-19, and 138 (17.3%) of them had repeated cases of the disease. Factors that increase the risk of COVID-19 among personnel of anti-tuberculosis medical organizations directly involved in the fight against the new coronavirus infection have been identified. The results of the study demonstrated that important factors influencing the incidence of workers were the frequency of examination for COVID-19, the regular use of skin antiseptics, contact with sources of infection, the use of glasses for vision correction, the use of public transport and eating at work. **Conclusion.** The need to study the risks of contracting COVID-19 among employees of medical organization and, based on them, develop a set of additional anti-epidemic protection measures was confirmed.

Keywords: incidence of COVID-19, occupational morbidity, risk of contracting COVID-19 among employees in a tuberculosis facility
No conflict of interest to declare.

For citation: Bogorodskaya EM, Nozdrevatykh IV, Khristoforova EL, et al. Risk of COVID-19 infection among employees of a large anti-tuberculosis institution in Moscow: survey results. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3): 98-106 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-3-98-106>

Введение

С момента своего появления коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), вызывающий COVID-19, стал глобальной угрозой для здоровья людей [1].

По состоянию на 10 марта 2023 г., во всем мире было зарегистрировано 676 609 955 заболевших COVID-19, почти 7 млн из них умерли [2].

Поскольку медицинские работники находятся в тесном личном контакте с пациентами, инфицированными SARS-CoV-2, они подвергаются более высокому риску заражения, чем остальное население [3]. По оценкам специалистов, на медицинских работников может приходиться 10–20% всех случаев COVID-19 [4,5]. Так, согласно исследованию, проведенному в Великобритании и США, работники медицинских организаций (МО) имеют в 3 раза

более высокий риск заражения, по сравнению с другими категориями работников [6].

Аналогичное исследование, проведенное в университетской клинике в Германии, показало, что распространенность положительного теста ПЦР на COVID-19 среди медицинских работников в 5 раз выше, чем в общей популяции [7].

Всесторонняя оценка рисков заражения работников МО SARS-CoV-2 имеет базовое значение для выстраивания системы противозидемической защиты в условиях появления пандемий, обусловленных и другими возбудителями инфекционных заболеваний.

Работники МО, помимо риска инфицирования при исполнении профессиональных обязанностей, как и все граждане, подвержены риску заражения COVID-19 в быту, при использовании

* For correspondence: Khristoforova Elena L., Head of the Department of epidemiology – epidemiologist, Moscow Research and Clinical Center for TB Control, Moscow Department of Health, 10, str. Stromynka, Moscow, 107014, Russia. +7 (499) 268-00-05, fax: +7 (499) 785-20-82, cbt@zdrav.mos.ru. ©Bogorodskaya EM, et al.

общественного транспорта, в общественных местах и пр. [8].

Ежедневная работа с больными туберкулезом, в том числе в сочетании с COVID-19, включает сотрудников в группу высокого риска по потенциальному заражению COVID-19 SARS-CoV-2 [9].

В Москве в условиях пандемии COVID-19 были приняты всесторонние меры, направленные на снижение рисков возникновения и распространения инфекции, которые включали воздействие на все звенья эпидпроцесса: своевременное выявление и изоляцию заболевших и контактных лиц; соблюдение режима дистанцирования и масочного режима; проведение дезинфекционных мероприятий в очагах и многое другое. Ключевая роль в вопросе борьбы с инфекцией была отведена медицинским организациям, в том числе и противотуберкулезного профиля [10,11].

Мероприятия инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях в период эпидемического подъема заболеваемости COVID-19 были направлены на предупреждение заноса и распространения внутри МО, а также за его пределы как туберкулезной инфекции, так и инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Учитывая, что вирус SARS-CoV-2 распространяется не только воздушно-капельным путем (через биоаэрозоли), воздушно-пылевым, но также контактно-бытовым путем, комплекс профилактических мероприятий в противотуберкулезных учреждениях в одних случаях значительно расширился введением дополнительных ограничительных карантинных мер, а в ряде случаев ранее действующие мероприятия, прежде всего инфекционного контроля, претерпевали существенные изменения.

В условиях продолжающейся пандемии изменить ситуацию могла только активная вакцинация, что и стало возможным после появления в Российской Федерации соответствующих вакцин [12,13].

Все меры, безусловно, сказались на снижении заболеваемости COVID-19 как среди пациентов, так и среди персонала МО, но они не смогли полностью исключить риски заражения сотрудников при выполнении служебных обязанностей и в быту.

С учетом высокого уровня заболевания этой инфекцией среди жителей столицы, возникновения локальных внутригоспитальных очагов, встал вопрос об оценке рисков заболевания COVID-19 работников противотуберкулезного учреждения как группы двойного риска при контакте с двумя инфекциями (COVID-19 и туберкулезом) с целью принятия дополнительных мер, которые бы повысили эффективность инфекционной безопасности работников в условиях пандемии COVID-19.

В предыдущей статье нами было рассмотрено влияние вакцинации на заболеваемость сотрудников противотуберкулезного учреждения COVID-19 [14]. В этом исследовании нас интересовали другие факторы, которые могут быть связаны

с распространением вирусных заболеваний среди сотрудников МО во время пандемии.

Цель научной работы – оценка рисков заражения COVID-19 работников крупной противотуберкулезной медицинской организации мегаполиса в быту и на работе.

Материалы и методы

Мы провели одномоментное поперечное выборочное исследование по определению рисков заболеваемости COVID-19 сотрудников различных групп и специальностей ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ» (далее – Центр) как при выполнении служебных обязанностей, так и за пределами учреждения. Анкетирование проводилось с использованием опросных листов с 46 вопросами, касающимися эпиданамнеза респондентов и выполнения ими требований санитарно-противоэпидемического режима, а также предполагаемым источником инфицирования SARS-CoV-2 и факторам, способствующим заболеванию сотрудников противотуберкулезной медицинской организации.

Опросные листы были разработаны специалистами отдела эпидемиологии Центра. Мы предлагали участникам заполнить анкеты, в которых рекомендовали выбрать один или несколько вариантов ответов. Респонденты предоставляли базовую демографическую информацию, сведения о перенесенном COVID-19, степени его тяжести, возможных контактах с источником инфекции, применяемых мерах специфической и неспецифической профилактики, выполнении требований санитарно-противоэпидемического режима, а также информацию, которая позволила бы в дальнейшем установить риски инфицирования сотрудников в быту и на работе.

С 1 августа по 1 октября 2022 г. было опрошено 1225 из 2800 сотрудников МО. Опрос проводился в период сезонных отпусков, поэтому были охвачены не все сотрудники Центра, а 43,8% от их фактической численности. Участники были набраны на добровольной анонимной основе.

Необходимость использования максимально возможной выборки была связана с некоторой неоднородностью исходного материала: риск заболеть COVID-19 в течение рассматриваемого периода (2020–2022 гг.) менялся многократно и в значительных пределах, вакцинация и иные противоэпидемические мероприятия, проводимые в противотуберкулезной МО, также имели неравномерную интенсивность в указанный период.

Условно считая здесь генеральную совокупность – общее число сотрудников учреждения (2800 человек), размер предельной ошибки выборки при 95% доверительном уровне был невелик и равен 0,04.

По результатам анкетирования были определены уровни заболеваемости сотрудников COVID-19

и выявлены потенциальные риски инфицирования в быту и на работе.

Анкета включала вопросы, касающиеся демографических и иных факторов, которые могли оказывать влияние на заболеваемость COVID-19, как в плане распространения, так и предотвращения.

Участники опроса предоставили сведения о том, проходили ли они тестирование на COVID-19, с какой регулярностью и какие были результаты. Важной анализируемой информацией являлись сведения о наличии положительного теста на COVID-19, полученного молекулярно-генетическим методом. Последующие вопросы относились к заболеванию COVID-19, когда участники сообщали о положительном тесте на SARS-CoV-2, предшествовала ли заболеванию вакцинация, как оно протекало и кто являлся источником инфицирования. Начиная с марта 2022 г., в связи с изменениями в санитарном законодательстве, в качестве положительного результата на SARS-CoV-2 мы стали учитывать также позитивный экспресс-тест, определяющий антиген возбудителя.

Мы включили вопросы о рабочей специальности, частоте использования кожных антисептиков на работе, регулярности использования средств индивидуальной защиты органов дыхания (СИЗОД), термометрии.

При анализе анкет использование СИЗОД классифицировали как регулярное, если респонденты сообщали, что всегда использовали необходимые СИЗОД при контакте с пациентами и при контакте с сотрудниками, а как нерегулярное, если они сообщали, что не использовали или использовали от случая к случаю.

Участникам были заданы вопросы о месте фактического проживания, каким видом транспорта и с какой затратой времени добирались до работы.

Исходя из предположения, что ношение очков играет защитную роль, в опросный лист был включен вопрос, носят ли участники очки для коррекции зрения на постоянной основе.

Наряду с требованиями регламентирующих документов о необходимой кратности обследования работников в разные периоды пандемии, в Центре было введено дополнительное обследование сотрудников перед выходом из отпуска и возвращением из командировок, чтобы исключить занос инфекции, протекающей бессимптомно или со слабовыраженными симптомами.

В анкете также был сформулирован ряд вопросов о кратности обследования на SARS-CoV-2 для определения влияния регулярности обследования работников на распространение COVID-19.

Для выявления рисков инфицирования на работе в анкету были включены вопросы о продолжительности приема пищи в рабочее время, а также о соблюдении сотрудниками установленного внутренним регламентом обязательного требования употребления пищи в специально отведенных местах по графику. В перерывах между приемами

пищи воздух помещений подвергался обязательной обработке бактерицидными УФ-облучателями открытого типа. При этом не допускалось, чтобы во время приема пищи в одном помещении присутствовало несколько сотрудников. Участников анкетирования спрашивали о продолжительности приема пищи на работе, и были ли случаи, когда они принимали пищу в присутствии других сотрудников.

В заключение респондентам предлагалось оценить, насколько они владеют информацией о COVID-19.

Для первичного анализа мы выделили две группы респондентов. К первой группе мы отнесли работников, которые сообщили о лабораторно подтвержденном у них заболевании COVID-19, во вторую – не болевших сотрудников.

Статистический анализ

Проводилась оценка влияния на факт возникновения заболевания, выбранных факторов, трансформированных в бинарные независимые переменные. Факт возникновения заболевания был взят как зависимая бинарная переменная. Рассчитывали отношение шансов (ОШ) при 95% доверительном интервале. Двусторонние значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. В ряде случаев, в связи с ограниченными возможностями увеличения размера выборки, рассматривали уровень достоверности $p < 0,1$ и $p < 0,2$. Расчет проведен в программах SPSS и Epi-Info®.

Проводилось сравнение заболеваемости сотрудников на 100 тыс. персонала учреждения, рассчитанное за период с начала пандемии до 1 октября 2022 г. с заболеваемостью населения Москвы [15], рассчитанное за тот же период с учетом усредненного населения города в 2021–2022 гг.

Результаты

В таблице 1 приведено сравнение структурной и опрошенных сотрудников, из которого видно, что они не отличаются ($p > 0,05$).

Среди 1225 опрошенных 87,5% (1073 чел.) составляли женщины и 12,5% (152 чел.) – мужчины. Возрастной состав опрошенных: до 20 лет – 0,4%, 21–30 лет – 4,4%, 31–40 лет – 12%, 41–50 лет – 25,5%, 51–60 лет – 36,9%, старше 61 года – 20,8%. В опросе приняли участие 326 (26,6%) врачей, 486 (39,7 %) средних медицинских работников, 101 человек (8,2%) младшего медицинского персонала. 312 (25,5%) участников сообщили, что они не являются медицинскими работниками. 143 участника (11,7%) – медицинские работники отделений COVID-19.

На лабораторно подтвержденный диагноз «COVID-19» указали 797 человек (65,1%), не заболели 428 (34,9%) из числа всех опрошенных. 12,2% участников считали, что перенесли заболевание, но не имели лабораторного подтверждения, поэтому были отнесены к группе не болевших.

Таблица 1. Сравнение штатной структуры ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» и сотрудников, принявших участие в анкетировании

Table 1. Comparison of the staff structure of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health, and the employees who took part in the survey

Рабочая специальность working specialty	Штатная структура Staff structure		Структура опрошенных Structure of respondents	
	Абс/п	(%)	Абс/п	(%)
Врачи Doctors	752	26,9	326	26,6
Средний медицинский персонал Paramedical and nursing staff	1058	37,8	486	39,7
Младший медицинский персонал Junior medical staff	212	7,6	101	8,2
Немедицинский персонал Non-medical staff	778	27,7	312	25,5
Итого Total	2800	100	1225	100

В рассматриваемый период (с 01.04.2020 г. до 01.10.2022 г.) 659 опрошенных лиц (82,7%) сообщили об однократно перенесенном лабораторно подтвержденном COVID-19, а 138 человек (17,3%) болели 2 и более раз.

Число заболевших COVID-19 с начала пандемии по 1 октября 2022 г. респондентов было в 2,7 раза выше, чем в популяции населения Москвы, взятой в качестве группы сравнения, и составило 65 061 и 24 486 на 100 тыс. соответственно [15].

Доля заболевших женщин, участвовавших в опросе, составила 66,0%, а среди мужчин – 58,6%. В результате проведенного анализа нами было установлено, что шанс заболеть был в 1,4 раза выше у женщин, чем у мужчин (ОШ = 1,37; $p = 0,0721$, уровень достоверности $p < 0,1$). В то же время гендерных различий среди повторно болевших не было выявлено (11,5% и 9,9% соответственно, $p > 0,2$). Этот факт отметили рад авторов [16].

При сравнении различных возрастных групп было установлено, что шанс заболеть COVID-19 был в 1,7 раза выше у лиц старше 40 лет (ОШ = 1,77; 95% ДИ [1,31–2,41], $p < 0,01$).

Среди респондентов 69,9 % не были привиты на момент первого случая заболевания.

Оценка по результатам опроса влияния факторов «время следования до работы» и «использование общественного транспорта» на заболеваемость COVID-19 показал, что шанс заболеть достоверно выше, если время следования до работы составляет 1,5 часа и более (ОШ = 1,9 (95% ДИ: 1,4–2,5)). При использовании общественного транспорта шанс заболеть выше в 1,3 раза ($p = 0,116$, ОШ = 1,3).

Анализ заболеваемости COVID-19 среди опрошенных контингентов по признаку «ношение очков для коррекции зрения» показал, что в группе лиц, которые не носят очки или используют их только для чтения, шанс заболеть COVID-19 в 1,2 раза выше, чем у тех кто носит очки постоянно ($p = 0,1852$, ОШ = 1,2).

По результатам опроса нами было установлено, что нерегулярное использование кожного антисептика увеличивает риск заражения COVID-19. Участники анкетирования были распределены на две группы: в первую группу отнесены лица, которые использовали кожный антисептик каждый раз после контакта с пациентом и предметами, во вторую группу – не использующие регулярно. Шанс заражения был в 1,3 выше у сотрудников, которые не использовали кожный антисептик каждый раз после контакта с пациентом и предметами, то есть использовали его нерегулярно ($p < 0,05$, ОШ=1,29 (95% ДИ: 1,02–1,64).

Анализ регулярности использования СИЗ органов дыхания (медицинские маски, медицинские фильтрующие респираторы) по результатам анкетирования не выявил существенных различий в заболеваемости сотрудников и показал, что медицинские работники используют СИЗ с соблюдением регламентируемых норм. В период пандемии медицинские работники Центра не отмечали нехватки средств индивидуальной защиты, в том числе при работе в условиях тесного контакта с больными COVID-19 пациентами в ковидных отделениях. Также в Центре был исключен факт повторного или неадекватного использования СИЗ, не было проблем с их обеспечением.

По результатам анализа заболеваемости среди респондентов по признаку «регулярность обследования» было установлено, что при регулярном обследовании сотрудников шансы выявить заболевших COVID-19 выше в 1,26 раза, чем при нерегулярном ($p < 0,05$, ОШ = 1,26 (95% ДИ: 1,03–1,56)). Также было установлено, что при обследовании работников перед выходом из отпуска и возвращением из командировок шанс выявить заболевших повышается в 1,4 раза ($p = 0,0526$, ОШ = 1,4 (90% ДИ: 1,1–1,8%).

Полученные результаты продемонстрировали, что 95% респондентов принимали пищу на работе,

а остальные вообще не ели на рабочем месте. Время приема пищи на работе составляло от 15 до 30 минут у 94% респондентов, у 6% – более 30 минут. Принимали пищу в присутствии других сотрудников 46,5% респондентов. У работников, принимающих пищу на работе, шанс заболеть в 1,6 раза выше по сравнению с теми, кто не ел на работе ($p < 0,1$ или $p = 0,082$, ОШ = 1,57, $p = 0,082$). В то же время прием пищи в присутствии других сотрудников и длительность приема пищи достоверно не оказывали влияние на заболеваемость.

Заболеваемость COVID-19 достоверно ($p < 0,05$) была связана с полным владением информацией о COVID-19. Шанс заболеть для лиц, не полностью владеющих информацией, был в 1,4 раза выше (95% ДИ: 1,1–1,7, $p = 0,0145$).

Имелось увеличение заболеваемости COVID-19 у тех, кто пользовался общественным транспортом при поездке на работу, в отличие от тех, кто использовал для этой цели личные транспортные средства: 66,4% против 60,1% соответственно, различия недостоверны ($p < 0,116$).

Из приведенных в таблице 2 данных следует, что, с одной стороны, шанс заболеть как у медицинских, так и у немедицинских сотрудников одинаков, но, с другой стороны, только 15,2% заболевших немедицинских работников считали, что они заболели в результате контакта с пациентами, тогда как медицинские сотрудники считали контакт с пациентом причиной заболевания более чем в половине случаев. Этот факт может говорить о том, что все-таки в основном инфицирование SARS-CoV-2 происходило вне медицинской организации, т.е. меры противоэпидемической защиты, принимаемые в МО, достаточно эффективны.

Сведения с указанием выявленных факторов, связанных с заболеваемостью COVID-19 сотрудников противотуберкулезной организации, и их статистическая значимость приведены в таблице 3.

Обсуждение

По результатам анкетирования 1225 сотрудников противотуберкулезного учреждения, прошедших

опрос с целью определения рисков возникновения COVID-19, нами были выявлены основные факторы риска инфицирования SARS-CoV-2: возраст 40 лет и старше, женский пол, нерегулярное использование кожных антисептиков на рабочих местах. Заболеваемость COVID-19 работников была в 1,7 раза выше среди лиц старше 40 лет. Шанс заболеть у женщин был в 1,4 раза выше, чем у мужчин.

Анализ показал, что медицинские работники, не использующие кожный антисептик каждый раз после контакта с пациентом и предметами, подвергаются особенно высокому риску заражения SARS-CoV-2, причем шанс заражения, как минимум, в 1,3 раза выше по сравнению с работниками, использующими кожный антисептик регулярно.

По мнению ряда авторов, достаточная доступность СИЗ снижает риск COVID-19, а нерегулярное и неадекватное их использование может привести к сравнительно повышенному риску, что согласуется с выводами одного из первых исследований, специально посвященных неадекватному использованию СИЗ [17,18].

В результате опроса мы получили подтверждение адекватного использования СИЗ, исключаящего факт их повторного использования, не было проблем с их обеспечением. Анализ регулярности использования СИЗ органов дыхания (медицинские маски, медицинские фильтрующие респираторы) по результатам анкетирования не выявил существенных различий в заболеваемости сотрудников и показал, что медицинские работники регулярно используют СИЗ с соблюдением инструкции.

Кроме того, в результате опроса нами были выявлены факторы риска заболевания COVID-19 работников противотуберкулезного учреждения: возраст старше 40 лет, нерегулярное использование кожных антисептиков и тестирование на SARS-CoV-2, продолжительность доездки до работы 1,5 часа и более, невладение полной информацией о заболевании COVID-19 ($p < 0,05$). При регулярном тестировании работников на SARS-CoV-2 шансы выявить заболевших повышаются в 1,3 раза. Среди работников, у которых время следования до работы превышает 1,5 часа,

Таблица 2. Сравнение заболеваемости медицинских и немедицинских работников ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» и связи заболевания с источником инфекции при выполнении служебных обязанностей
Table 2. Comparison of incidence among medical and non-medical workers of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health and the relationship of the disease with the source of infection during the performance of official duties

Сотрудники ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» Employees of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health	Всего опрошенных Total respondents	Из них заболели Of them who have developed the disease		В том числе, которые считают, что заболели при контакте с пациентами Including those who believe that they became ill due to contact with a patient	
		Абс./n	%	Абс./n	%
Медицинские работники Medical workers	913	599	65,6	311	51,9
Немедицинские работники Non-medical workers	312	198	63,5	30	15,2

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 3. Факторы, связанные с заболеваемостью COVID-19 сотрудников ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»
Table 3. Factors influencing the COVID-19 disease among employees of the Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health

Признак Criteria	ОШ/OR	95% ДИ/CI	p
Женский пол Female	1,37	1,03–1,84	0,0721
Возраст 40 лет и старше Age 40 and older	1,77	1,31–2,41	< 0.01
Использование кожного антисептика Using a skin antiseptic	1,29	1,02–1,64	< 0,05
Регулярное тестирование на SARS-CoV-2 Regular testing for SARS-CoV-2	1,26	1,03–1,56	< 0,05
Тестирование на SARS-CoV-2 перед выходом из отпуска и после возвращения из командировок Testing for SARS-CoV-2 before getting back from vacation and after returning from business trips	1,4	1,1–1,8*	0,0526
Ношение очков для коррекции зрения на постоянной основе Wearing glasses for vision correction on a regular basis	1,2	–	0,1852
Прием пищи на работе Eating at work	1,57	1,02–2,42	0,082
Время следования в пути до работы более 1,5 часов Travel time to work is more than 1.5 hours	1,9	1,4–2,5	< 0,05
Использование общественного транспорта Using public transport	1,3	–	0,116
Владение полной информацией о заболевании COVID-19 Possessing complete information about the COVID-19 disease	1,4	1,1–1,7	0,0145

шанс заболеть в 1,9 раза выше. Влияние таких факторов, как ношение очков для коррекции зрения, прием пищи на рабочем месте, использование общественного транспорта, обследование на SARS-CoV-2 перед выходом на работу из отпуска и после возвращения из командировок, не было достоверным.

Наши результаты, основанные на сообщении о положительном тесте на COVID-19, отражают данные на индивидуальном уровне с учетом основных и дополнительных факторов риска на рабочем месте и в быту, которые дополняют сведения нормативных документов, обеспечивая более точную оценку рисков инфицирования работников медицинских организаций в период пандемии COVID-19.

Наше исследование имеет несколько сильных сторон.

Во-первых, мы использовали опросные листы с 46 ключевыми вопросами, включающими эпид-анамнез, а также позволяющими выявить прогностические риски возникновения COVID-19 и быстро получить ретроспективные данные из сравнительно большой когорты (1225 сотрудников из 2800 персонала Центра) в короткий промежуток времени, предлагая действенные оценки риска для быстрого принятия управленческих решений в период продолжающейся пандемии. Так как участники набирались на добровольной анонимной основе, наши результаты подтверждают возможность использования анкетирования вовлеченных

участников для выявления факторов риска заболевания работников медицинской организации, определения наиболее значимых путей передачи инфекции и оценки эффективности мер специфической и неспецифической защиты.

Во-вторых, мы собрали информацию о широком спектре известных или подозреваемых факторов риска для COVID-19, как правило, отсутствующую в существующих нормативных документах.

В-третьих, мы получили информацию от респондентов, позволяющую оценить факторы риска инфицирования сотрудников как в быту, так и на работе.

Мы признаем несколько ограничений. Во-первых, некоторые детали в вопросах были упущены, чтобы наш опрос был кратким. Например, мы не спрашивали о конкретных профессиях, о месте работы, о типе используемых СИЗ для защиты органов дыхания, об использовании медицинских перчаток, а также о частоте контактов с пациентами с COVID-19 и длительности контакта с заболевшим в домашнем очаге. Во-вторых, наши выводы основаны на самоотчетах. Однако было бы трудно выявить и оценить дополнительные риски заболеваемости работников медицинских организаций в период пандемии, основываясь лишь на информации, полученной из источников официальной отчетности. Их просто нет в официальной отчетности.

В-третьих, наша когорта не является случайной выборкой населения. Хотя это ограничение

присуще любому исследованию, требующему добровольного и анонимного предоставления информации, мы признаем, что сбор данных посредством использования опросных листов имеет ограниченный характер и может давать некоторое смещение результатов, при том, что в нем приняла участие относительно большая доля (43,8%) работников Центра.

Мы сообщили о повышенном риске заражения SARS-CoV-2 среди работников медицинских организаций, по сравнению с остальным населением Москвы, используя данные о положительных результатах тестирования на COVID-19. Этот риск был особенно высок среди непривитых работников старше 40 лет.

Регулярное тестирование сотрудников на COVID-19, включая обязательное лабораторное обследование перед выходом из отпуска и после возвращения из командировок, ношение очков на постоянной основе, прием пищи на работе строго по графику без присутствия других сотрудников, сокращение времени следования до работы, использование индивидуального транспорта, адекватное распределение СИЗ важно для снижения риска заражения SARS-CoV-2 в период пандемии.

Наши результаты помогут снизить риски инфицирования SARS-CoV-2 работников медицинской организации в период пандемии и позволят сформулировать дополнительные рекомендации по предупреждению возникновения внутрибольничных очагов инфекции, предполагая, что 10–20% случаев COVID-19 в больницах возникают среди медицинских работников [6,7].

Также оценка рисков заражения SARS-CoV-2 работников медицинских организаций позволит

выстроить систему противоэпидемической защиты, в том числе и в условиях появления новых пандемий, обусловленных другими возбудителями инфекционных заболеваний.

Влияние некоторых факторов, которые могли бы сказаться на заболеваемости COVID-19, оказалось недостоверным ($p < 0,1$ и $p < 0,2$). В то же время эти факторы позволяют говорить об определенных закономерностях и вероятных факторах, оказывающих влияние на заболеваемость COVID-19.

Для подтверждения наших результатов наблюдений необходимы дальнейшие исследования, изучающие дополнительные факторы риска заболевания COVID-19.

Заключение

В исследовании выявлены риски инфицирования SARS-CoV-2 персонала медицинских организаций, принимающих непосредственное участие в лечении пациентов с COVID-19.

В условиях пандемии COVID-19, помимо общепринятых профилактических мер, необходимо разрабатывать и внедрять дополнительные меры противоэпидемической защиты, такие как увеличение количества тестирования на COVID-19, обследование перед выходом из отпуска и после возвращения из командировок, ношение очков на постоянной основе, прием пищи на работе строго по графику без присутствия других сотрудников, использование индивидуального транспорта, адекватное распределение СИЗ, снижающих риск инфицирования работников, регулярное использование кожных антисептиков, а также необходимость постоянного информирования работников о мерах профилактики в условиях пандемии.

Литература

- Anderson R, Heesterbeek H, Klinkenberg D, et al. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic. *Lancet*. 2020 Mar 21;395(10228):931–34. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30567-5.
- Johns Hopkins University of Medicine. Coronavirus resource center. Доступно на: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (Дата обращения 25.01.2024).
- Black J, Bailey C, Przewrocka J, et al. COVID-19: the case for health-care worker screening to prevent hospital transmission. *Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1418–1420. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30917-X.
- CDC COVID-19 Response Team. Characteristics of health care personnel with COVID-19: United States, February 12–April 9, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020 Apr 17; 69: 477–81. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e6.
- Lazzerini M, Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *Lancet Glob Health*. 2020 May;8(5):e641–e642. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30110-8.
- Nguyen L.H., Drew D.A., Joshi A.D., et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020 Sep;5(9):e475–e483. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X.
- Sellmeier A.C., Elsner A., Niedergassel T., et al. COVID-19 after the first wave of the pandemic among employees from a German university hospital: prevalence and questionnaire data. *J Med Life*. 2022 Sep;15(9):1119–1128. doi: 10.25122/jml-2022-0126.
- Covid-19: protecting health-care workers. *Lancet*. 2020 Mar 21;395(10228):922. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30644-9.
- Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников: методические рекомендации. И. В. Бухтияров, Ю. Ю. Горблянский, ред., М. АМТ, ФГБУ «НИИ МТ», 2021.
- Богородская Е. М. Влияние пандемии COVID-19 на организацию противотуберкулезной помощи в городе Москве. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2020. № 4. С. 3–9.
- Богородская Е. М., Котова Е. А. Организация противотуберкулезной работы в г. Москве в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Противотуберкулезная работа в городе Москве в период пандемии COVID-19*. 2020 г. Е. М. Богородская, ред. М.: МНПЦБТ. 2021. С. 16–30.
- Пахомов Д. В. Вакцинопрофилактика COVID-19. *Практическая пульмонология*. 2020, № 3. С. 74–79 <https://cyberleninka.ru/article/n/vaktsinoprofilaktika-covid-19>.
- Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomized controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-8.
- Богородская Е. М., Ноздреватых И. В., Христофорова Е. Л. и др. Влияние иммунизации противокоронавирусными вакцинами на заболеваемость COVID-19 сотрудников крупного противотуберкулезного учреждения города Москвы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(2): 46–58. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-2-46-58>.
- Доступно на: <https://coronavirus-graph.ru/rossiya/moskva> Дата обращения: 21.07.2023.
- Пшеничная Н. Ю., Лизинфельд И. А., Журавлёв Г. Ю. и др. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. *Сообщение 1. Инфекционные болезни*. 2020; 18(3): 7–14. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-7-14.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

17. Chou R., Dana T., Buckley D., et al. Epidemiology of and risk factors for coronavirus infection in health care workers: a living rapid review. *Ann Intern Med.* 2020 Jul 21;173(2):120–136. doi: 10.7326/M20-1632.
18. Платонова Т. А., Голубкова А. А., Тутельян А. В. и др. Заболеваемость COVID-19 медицинских работников. Вопросы биобезопасности и факторы профессионального риска // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(2):4–11. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-4-11>.

References

1. Anderson R, Heesterbeek H, Klinkenberg D, et al. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet.* 2020 Mar 21;395(10228):931–934. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30567-5.
2. Johns Hopkins University of Medicine. Coronavirus resource center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (Дата обращения 25.01.2024).
3. Black J, Bailey C, Przewrocka J, et al. COVID-19: the case for health-care worker screening to prevent hospital transmission. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1418–1420. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30917-X.
4. CDC COVID-19 Response Team. Characteristics of health care personnel with COVID-19: United States, February 12–April 9, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2020 Apr 17; 69: 477–81. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e6.
5. Lazzarini M, Putoto G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *Lancet Glob Health.* 2020 May;8(5):e641–e642. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30110-8.
6. Nguyen LH, Drew DA, Joshi AD, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health.* 2020 Sep;5(9):e475–e483. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30164-X.
7. Sellmeier AC, Elsner A, Niedergassel T, et al. COVID-19 after the first wave of the pandemic among employees from a German university hospital: prevalence and questionnaire data. *J Med Life.* 2022 Sep;15(9):1119–1128. doi: 10.25122/jml-2022-0126.
8. Covid-19: protecting health-care workers. *Lancet.* 2020 Mar 21;395(10228):922. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30644-9.
9. Novaya koronavirusnaya infektsiya COVID-19: professional'nyye aspekty sokhraneniya zdorov'ya i bezopasnosti meditsinskikh rabotnikov: metodicheskiye rekomendatsii. Ed.: I.V. Bukhtiyarov, Yu.Yu. Gorblyansky. M. AMT, FGBNU «NII MT», 2021 (In Russ).
10. Bogorodskaya YeM. Impact of COVID-19 pandemic on tuberculosis control in Moscow city. *Tuberculosis and socially significant diseases.* 2020; 4:3–9 (In Russ).
11. Bogorodskaya YeM, Kotova YeA. Organizatsiya protivotuberkuleznoy raboty v g. Moskve v period pandemii novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19. *Protivotuberkuleznaya rabota v gorode Moskve v period pandemii COVID-19.* 2020. Ed: YeM Bogorodskaya, Moscow: MNPTSBT; 2021.16–30 (In Russ).
12. Pakhomov DV. Vaccine Prevention of COVID-19. *Prakticheskaya pulmonologiya.* 2020. 3. 74–79 Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vaktsinoprofilaktika-covid-19>. (In Russ).
13. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomized controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021; (published online Feb 2.) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
14. Bogorodskaya YeM, Nozdrevatykh IV, Khristoforova EL, et al. The Impact of Immunization with Anti-Coronavirus Vaccines on the Incidence of COVID-19 in Employees of a Large. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(2): 46–58. (In Russ). doi:10.31631/2073-3046-2022-21-2-46-58.
15. Available at: <https://coronavirus-graph.ru/rossiya/moskva> Access date: 21.07.2023 (In Russ).
16. Pshenichnaya NYu, Lizinfeld IA, Zhuravlev GYu, et al. Epidemic process of COVID-19 in the Russian Federation: interim results. 1th report. *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2020; 18(3): 7–14. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-7-14.
17. Chou R, Dana T, Buckley D, et al. Epidemiology of and risk factors for coronavirus infection in health care workers: a living rapid review. *Ann Intern Med.* 2020 Jul 21;173(2):120–136. doi: 10.7326/M20-1632.
18. Platonova TA, Golubkova AA, Tutelyan AV, et al. The Incidence of COVID-19 Medical Workers. The Issues of Biosafety and Occupational risk Factors. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2021;20(2):4–11 (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-2-4-11>.

Об авторах

- **Елена Михайловна Богородская** – директор, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»; профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. +7 (925) 381-02-18, el_bogorodskaya@mail.ru. ORCID 0000-0003-4552-5022.
- **Игорь Васильевич Ноздреватых** – заместитель главного врача по санитарно-эпидемиологическим вопросам, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». +7 (916) 582-77-69, nozdr27@yandex.ru.
- **Елена Леонидовна Христофорова** – заведующая отделом эпидемиологии, врач-эпидемиолог ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». +7 (905) 137-73-40, celene@yandex.ru. ORCID 0009-0001-0690-7928.
- **Евгений Михайлович Белиловский** – заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза, ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ». +7 (916) 124-04-92, belilo5@mail.ru. ORCID 0000-0002-9767-4022.

Поступила: 26.01.2024. Принята к печати: 18.03.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Elena M. Bogorodskaya** – Director, Moscow research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow Department of Health; Professor of the Department of Phthisiology, «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of Russia. +7 (925) 381-02-18, el_bogorodskaya@mail.ru. ORCID 0000-0003-4552-5022.
- **Igor V. Nozdrevatykh** – Deputy Chief Physician for Sanitary and Epidemiological Issues, Moscow research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow Department of Health. +7 (916) 582-77-69, nozdr27@yandex.ru.
- **Elena L. Khristoforova** – Head of the Department of epidemiology - epidemiologist, Moscow research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow Department of Health. +7 (905) 137-73-40, celene@yandex.ru. ORCID 0009-0001-0690-7928.
- **Evgeny M. Belilovskiy** – Head of the Department of epidemiological TB surveillance, Moscow research and Clinical Center for Tuberculosis Control, Moscow Department of Health. +7 (916) 124-04-92, belilo5@mail.ru. ORCID 0000-0002-9767-4022.

Received: 26.01.2024. Accepted: 18.03.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Оценка безопасности инактивированной цельновирионной бустер-вакцины против вируса SARS-CoV-2 («БелКовидВак») у иммунизированных лиц в возрасте от 18 до 60 лет (28-дневный период наблюдения)

И. О. Стома, Е. В. Воропаев, Е. И. Михайлова, Д. М. Лось, О. В. Осипкина, А. Ю. Брага*, А. А. Ковалев, А. В. Молчанова, Н. В. Трофимова, О. С. Першенкова, Б. С. Ярошевич, М. Н. Мирге

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», Гомель, Беларусь

Резюме

Актуальность. Большинство экспертов и аналитиков в области медицины публично признают, что на настоящий момент вакцинация является самым мощным оружием в борьбе с COVID-19. **Цель.** Оценить безопасность инактивированной бустер-вакцины «БелКовидВак» у иммунизированных участников исследования от 18 до 60 лет (день 28-й). **Материалы и методы.** Проведено проспективное рандомизированное двойное слепое исследование I/II фазы для оценки безопасности инактивированной цельновирионной бустер-вакцины против вируса SARS-CoV-2 в двух дозах у здоровых лиц в возрасте от 18 до 60 лет, прошедших полный курс вакцинации и/или переболевших COVID-19. В исследовании приняли участие 129 человек (24 человека – на этапе 1 и 105 человек – на этапе 2). **Результаты.** В ходе исследования было зарегистрировано 195 нежелательных явлений (НЯ) у 94 человек. На этапе 1 зарегистрировано 80 НЯ у 24 (100,0%) человек, на этапе 2 – 115 НЯ у 70 человек. Легкая степень НЯ выявлена в 77,5% случаев на этапе 1 и в 71,30% – на этапе 2. Серьезное НЯ обнаружено у одного участника исследования на этапе 2, произошедшее в результате приема плацебо. Частота возникновения НЯ на фоне применения вакцины-кандидата в двух дозах сопоставима с плацебо ($2 = 3,15$, $p = 0,08$). **Заключение.** Вакцина-кандидат продемонстрировала хорошую переносимость как на этапе 1, так и на этапе 2.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, вакцинация, вакцина «БелКовидВак», клинические испытания, безопасность, нежелательные явления

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Стома И. О., Воропаев Е. В., Михайлова Е. И. и др. Оценка безопасности инактивированной цельновирионной бустер-вакцины против вируса SARS-CoV-2 («БелКовидВак») у иммунизированных участников исследования в возрасте от 18 до 60 лет (28-дневный период наблюдения). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):107-119. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-107-119>

Safety Assessment of Inactivated Whole Virion Booster Vaccine against the SARS-CoV-2 Virus (BelCovidVac) in Immunized Study Subjects aged 18 to 60 Years (day 28)

IO Stoma, EV Voropaev, EI Mikhailova, DM Los, OV Osipkina, AYu Braga*, AA Kovalev, AV Molchanova, NV Trofimova, OS Pershenkova, BS Yaroshevich, MN Mirge
Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

Abstract

Relevance. According to the World Health Organization (WHO), it is not yet possible to effectively stop the spread of new strains of coronavirus [1]. At the same time, most experts and analysts in the field of medicine publicly admit that at the moment vaccination is the most powerful weapon in the fight against COVID-19 [2–6]. While vaccination, like the entire health care system, has now become an element of politics and economics, the creation of proprietary vaccine in each country has become an element of national security [7]. **Aims.** To evaluate the safety of the inactivated booster vaccine «BelCovidVac» in immunized study subjects from 18 to 60 years old (day 28). **Materials and methods.** A prospective, randomized, double-blind phase I/II trial evaluated the safety of an inactivated whole virion booster vaccine against the SARS-CoV-2 virus in two doses in healthy study subjects aged 18 to 60 years

* Для переписки: Брага Анна Юрьевна – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», ул. Ланге, 5, Гомель, Беларусь, 246050. +375-29-399-10-96, annabraga1996@gmail.com. © Стома И. О. и др.

** For correspondence: Braga Anna Yu. – assistant at the department of general and clinical pharmacology of the Gomel State Medical University, +375-29-399-10-96, annabraga1996@gmail.com. ©Stoma IO, et al.

who had completed a full course of vaccination with the SARS-CoV-2 virus and/or recovered from COVID-19, which included 129 subjects (24 in phase 1 and 105 in phase 2). **Results.** The study reported 195 adverse reactions in 94 study subjects. The study reported 80 adverse reactions in 24 (100%) study subjects at Phase 1, and 115 adverse reactions in 70 subjects at Phase 2. The study detected mild adverse reactions in 77,50% of cases at Phase 1, and in 71,30% at Phase 2. Moreover, the study found one serious adverse reaction in 1 subject at Phase 2, which occurred as a result of taking placebo. The incidence of adverse reactions with the use of the candidate vaccine in two doses is comparable to placebo ($2 = 3,15$, $p = 0,08$). **Conclusion.** The vaccine candidate demonstrated good tolerability at both Phase 1 and Phase 2.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccination, BelCovidVac vaccine, clinical trials, safety, adverse events
No conflict of interest to declare.

For citation: Stoma IO, Voropaev EV, Mikhailova EI, et al. Safety Assessment of Inactivated Whole Virion Booster Vaccine against the SARS-CoV-2 Virus (BelCovidVac) in Immunized Study Subjects aged 18 to 60 Years (day 28). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3):107-119 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-107-119>

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, эффективно остановить распространение новых штаммов коронавируса пока до конца не удастся [1]. Вместе с тем, большинство экспертов и аналитиков в области медицины публично признают, что на настоящий момент вакцинация является самым мощным оружием в борьбе с COVID-19 [2–6]. В то время как вакцинация, как и вся система здравоохранения, стали в настоящее время элементом политики и экономики, создание собственной вакцины в каждой стране стало элементом национальной безопасности [7].

Цель исследования – оценить безопасность инактивированной цельновирионной бустер-вакцины «БелКовидВак», суспензии для внутримышечного введения, в течение 28-дневного периода после вакцинации у иммунизированных лиц в возрасте от 18 до 60 лет.

Материалы и методы

В одноцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом (слепое на этапе 2) исследовании I и II фазы приняли участие 129 здоровых участников в возрасте от 18 до 60 лет, прошедших полный курс вакцинации против вируса SARS-CoV-2 и/или переболевших COVID-19. Исследование проводилось на базе Гомельской областной клинической больницы согласно требованиям Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического Союза [8]. От каждого участника до включения в исследование было получено письменное информированное согласие. Протокол клинического исследования (КИ) и форма информированного согласия были одобрены Комитетом по этике Гомельской областной клинической больницы.

Этап 1 представлял собой доза-эскалирующее исследование, в котором все участники были набраны и распределены последовательно (1:1) без применения рандомизации на две группы: группа 1 с однократным введением вакцины в дозе I (0,5 мл) и группа 2 с однократным введением вакцины в дозе II (1 мл). Набор лиц, получивших

дозу I вакцины, в группу 2 начинался через 7 дней наблюдения за их безопасностью. В соответствии с рекомендациями по проведению первых клинических исследований новых лекарственных средств с участием человека Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA), с целью обеспечения безопасности участников исследования, тщательного мониторинга за их состоянием и минимизации социальных контактов в условиях продолжающейся заболеваемости COVID-19 протоколом КИ на этапе 1 была предусмотрена госпитализация участников исследования сроком на 7 дней [9]. Этап 2 был инициирован после того, как все участники группы 2 завершили 7-дневный период наблюдения за безопасностью после получения дозы II. На этапе 2 приняли участие 105 человек, которые были набраны и распределены последовательно (1:1:1) с помощью рандомизации методом конвертов на три группы: группа 3 с однократным введением вакцины в дозе I (0,5 мл), группа 4 с однократным введением вакцины в дозе II (1 мл) и группа 5 с однократным введением плацебо (0,5 мл).

Решение о безопасности каждой дозы вакцины в течение 7-дневного периода принималось Независимым комитетом по мониторингу за результатами исследования.

Критериями продолжения исследования являлись: отсутствие развития даже у одного субъекта серьезного нежелательного явления (НЯ) (степень тяжести 4), имеющего как минимум вероятную взаимосвязь с применением вакцины, которое привело к смерти, стойкой или значительной нетрудоспособности, инвалидности или потребовало госпитализации, а частота развития нежелательных явлений 3–4 степени тяжести не составила 60% участников в группе исследования.

Имели право на участие в исследовании лица в возрасте 18–50 лет в этапе 1 и 18–60 лет – в этапе 2. Все участники должны были быть ранее вакцинированы ≥ 2 дозами любой зарегистрированной вакцины против вируса SARS-CoV-2 не ранее чем за 6 месяцев до визита скрининга и/или переболеть COVID-19 за исключением серьезных

или критических случаев заболевания. Они должны были обладать стабильным, с медицинской точки зрения, состоянием и не иметь значимых сопутствующих заболеваний, способных повысить риск участия в исследовании. На момент скрининга у участников исследования должны были отсутствовать РНК и/или антитела IgM к SARS-CoV-2. К критериям не включения в исследование относились: наличие значимых инфекций и других заболеваний, включая лихорадку $>37,8^{\circ}\text{C}$, и/или наличие симптомов, свидетельствующих о COVID-19 в день рандомизации или за 3 месяца до нее; наличие в анамнезе аллергических реакций на любой компонент вакцины. Полный список критериев включения/невключения содержится в протоколе.

Вакцина «БелКовидВак» (производитель: открытое акционерное общество «БелВитунифарм», Республика Беларусь) – вакцина-кандидат против COVID-19 – представляет собой очищенную концентрированную суспензию коронавируса SARS-CoV-2 (штамм «AY.122 Delta»), полученного путем репродукции в перевиваемой культуре клеток линии Vero, инактивированного бета-пропиолактоном. Плацебо – изотонический раствор натрия хлорида. И вакцина, и плацебо были приготовлены в соответствии с принципами Надлежащей производственной практики лекарственных средств (GMP), утвержденной Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.06.2017 №64 [10].

В течение первых 7 дней и далее вплоть до 28 дня после получения дозы исследуемого препарата (ИП) участники исследования вели бумажные дневники, в которых регистрировали локальные (например, боль, покраснение, отек в месте инъекции) и системные нежелательные явления (например, аллергическая реакция, кашель, лихорадка). Серьезные нежелательные явления регистрировались на протяжении всего периода наблюдения и оценивались в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики (GCP), утвержденной решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 и Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA), версия 26.1, сентябрь 2023 г. [10,11].

В ходе этапа 1 образцы мочи и крови были взяты на 3-й, 7-й и 28-й день после введения дозы вакцины и протестированы на любые аномальные изменения со стороны общего анализа мочи, коагулограммы, гематологических и биохимических показателей. В ходе исследования этапа 2 аналогичные показатели были изучены на 14-й и 28-й день после введения вакцины/плацебо. Электрокардиографический контроль был проведен во время этапа 1 на 3-й, 7-й и 28-й день после введения вакцины, во время этапа 2 – на 14-й и 28-й день после введения вакцины/плацебо.

Конечными точками при оценке безопасности вакцины в ходе исследования на этапе 1 являлись

частота серьезных нежелательных явлений и активно выявляемых нежелательных явлений на протяжении 7 дней после вакцинации для каждой дозы исследуемого лекарственного препарата (с дня 1 по день 7) и частота не относящихся к активно выявляемым нежелательным явлениям, серьезным нежелательным явлениям, а также нежелательным явлениям, представляющим особый интерес, для каждой дозы исследуемого лекарственного препарата в течение 28 дней после вакцинации. На этапе 2 конечные точки включали частоту нежелательных явлений, серьезных нежелательных явлений, а также нежелательных явлений, представляющих особый интерес, для каждой дозы вакцины и плацебо вплоть до 28-го дня.

Статистическая обработка данных проведена с помощью компьютерной программы R (версия 4.2.1). Описательная статистика при нормальном распределении включала среднее значение и стандартное отклонение. Анализ соответствия распределения значений признака модели нормального распределения осуществлялся с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для категориальных и порядковых признаков описание представлено в виде абсолютного и относительного (доли) количества значений признака. Анализ различия долей значений признака в группах при множественных сравнениях производился с помощью теста Кохрана-Армитажа для тренда, при попарном сравнении – критерия независимости χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Уровень значимости установлен $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все 129 участников исследования (24 участника – на этапе 1 и 105 участников – на этапе 2) приняли участие в оценке безопасности вакцины-кандидата. Базовые демографические характеристики участников исследования представлены в таблицах 1 и 2.

На этапе 1 было зарегистрировано 80 НЯ у всех 24 (100%) участников исследования. Частота НЯ определялась по дозе вакцины-кандидата: 26 (32,5%) НЯ в группе 1 и 54 (67,5%) НЯ в группе 2 ($\chi^2 = 19,48$, $p < 0,0001$). Независимо от дозы вакцины наиболее частыми были НЯ категории «Системные нарушения и реакции в месте введения» 12 (46,15%) НЯ в группе 1 и 20 (70,37%) НЯ в группе 2 ($\chi^2 = 0,60$, $p = 0,44$). Следующими по частоте следовали НЯ категории «Лабораторные и инструментальные данные» 8 (30,77%) НЯ в группе 1 и 15 (27,78%) НЯ в группе 2 ($\chi^2 = 0,08$, $p = 0,78$) и НЯ категории «Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения» 4 [15,38%] НЯ в группе 1 и 13 [24,07%] НЯ в группе 2; $\chi^2 = 0,78$, $p = 0,38$).

Активно выявляемые НЯ на этапе 1 были зарегистрированы у всех 24 (100%) участников исследования. Частота их выявления не зависела от полученной дозы вакцины-кандидата: 26 (100,0%) НЯ в группе 1 и 53 (98,15%) НЯ в группе 2 ($\chi^2 =$

Таблица 1. Демографические характеристики участников исследования по безопасности вакцины «БелКовидВак» (этап 1)
Table 1. Demographic characteristics of participants in the safety study of vaccine «BelCovidVac» (Phase 1)

	Группа 1 (N = 12) Group	Группа 2 (N = 12) Group	Всего (N = 24) Total
Возраст участников Age			
N	12	12	24
Mean (SD)	39,58 (9,43)	43,58 (6,40)	41,58 (8,05)
Пол (Скрининг) Sex (Screening)			
Мужской Male	10	9	19
Раса (Скрининг) Race (Screening)			
Европеоидная Caucasian	12	12	24

Таблица 2. Демографические характеристики участников исследования по безопасности вакцины «БелКовидВак» (этап 2)
Table 2. Demographic characteristics of participants in the safety study of vaccine «BelCovidVac» (Phase 2)

	Группа 3 (N = 35) Group	Группа 4 (N = 35) Group	Группа 5 (N = 35) Group	Всего (N = 105) Total
Возраст участников Age				
N	35	35	35	105
Mean (SD)	44,46 (7,39)	43,94 (8,38)	41,66 (10,67)	43,35 (8,91)
Пол (Скрининг) Sex (Screening)				
Мужской Male	18	14	17	49
Раса (Скрининг) Race (Screening)				
Европеоидная Caucasian	35	35	35	105

0,48, $p = 0,49$). Все НЯ категории «Системные нарушения и реакции в месте введения» относились к активно выявляемым и по-прежнему независимо от дозы лидировали по частоте выявляемости: 12 (46,15%) НЯ в группе 1 и 20 (37,74%) НЯ – в группе 2 ($\chi^2 = 0,21$, $p = 0,65$). Сохранили свои позиции НЯ категории «Лабораторные и инструментальные данные»: 8 (30,77%) НЯ в группе 1 и 14 (26,42%) НЯ в группе 2 ($\chi^2 = 0,09$, $p = 0,76$) и НЯ категории «Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения»: 4 (15,38%) НЯ – в группе 1 и 13 (24,53%) НЯ – в группе 2 ($\chi^2 = 0,85$, $p = 0,36$). Характеристика НЯ по системно-органному классу словаря MedDRA представлена в таблицах 3 и 4.

На этапе 1 было зарегистрировано 62 НЯ легкой степени тяжести, 17 НЯ умеренной степени и 1 НЯ тяжелой степени (77,22%, 21,52% и 1,26% соответственно; $\chi^2 = 104,65$, $p < 0,0001$). Легкая

степень тяжести НЯ встречалась чаще нежели умеренная и тяжелая ($\chi^2 = 104,65$, $p < 0,0001$ и $\chi^2 = 96,82$, $p < 0,0001$ соответственно). Тяжелые НЯ присутствовали реже, нежели умеренные НЯ ($\chi^2 = 15,92$, $p < 0,0001$).

Среди 79 активно выявляемых НЯ зарегистрировано 61 НЯ легкой степени, 17 НЯ умеренной степени и 1 НЯ тяжелой степени (76,25%, 21,52% и 1,25% участников соответственно; $\chi^2 = 109,97$, $p < 0,0001$). Легкая степень НЯ встречалась чаще, нежели умеренная и тяжелая степени ($\chi^2 = 48,13$, $p < 0,0001$ и $\chi^2 = 94,21$, $p < 0,0001$ соответственно). Тяжелые НЯ присутствовали реже, нежели умеренные НЯ ($\chi^2 = 15,92$, $p < 0,0001$).

На этапе 1 с введением вакцины-кандидата были связаны 74 НЯ (43,79%). Связь с введением вакцины в большей степени была характерна для участников группы 2 – 54 (100%), в группе 1 – 20 НЯ (76,92%), $\chi^2 = 28,86$, $p <$

Таблица 3. Количество участников исследования с НЯ и число НЯ по системно-органному классу MedDRA

(этап 1)

Table 3. Number of participants in the safety study with adverse reactions and number of adverse reactions according to MedDRA-system (Phase 1)

Количество участников исследования %, количество событий Number of participants in the safety study %, number of events			
	Доза I Dose I	Доза II Dose II	Всего Total
	N = 12	N = 12	N = 24
Любое НЯ Any adverse reactions	12 (100%) 26	12 (100%) 54	24 (100%) 80
Активно выявляемые НЯ Actively identified adverse reactions	12 (100%) 26	12 (100%) 53	24 (100%) 79
Другие НЯ Other adverse reactions	0 (0,0%) 0	1 (8,33%) 1	1 (4,17%) 1
Лабораторные и инструментальные данные Laboratory and instrumental data	7 (58,33%) 8	7 (58,33%) 15	14 (58,33%) 23
Системные нарушения и реакции в месте введения Systemic disorders and reactions at the injection area	12 (100%) 12	12 (100,0%) 20	24 (100%) 32
Нарушения со стороны нервной системы Nervous system disorders	1 (8,33%) 1	1 (8,33%) 1	2 (8,33%) 2
Нарушения со стороны сердца Heart disorders	1 (8,33%) 1	0 (0%) 0	1 (4,17%) 1
Желудочно-кишечные нарушения Gastrointestinal disorders	0 (0%) 0	3 (25,00%) 5	3 (12,50%) 5
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (25,00%) 4	5 (41,67%) 13	8 (33,3%) 17
Нарушения со стороны иммунной системы Immune system disorders	0 (0%) 0	0 (0%) 0	0 (0%) 0
Нарушения со стороны органов зрения Visual disorders	0 (0%) 0	0 (0%) 0	0 (0%) 0
Нарушения со стороны мочевыделительной системы Urinary system disorders	0 (0%) 0	0 (0%) 0	0 (0%) 0

0,0001). Доза вакцины-кандидата не влияла на частоту активно выявляемых НЯ, связанных с ее введением: в группе 1 – 20 (100,0%) НЯ и 53 [98,15%] НЯ в группе 2 ($\chi^2 = 0,003$, $p = 0,96$).

К моменту контрольной точки День 28 симптомы НЯ исчезли у всех участников исследования из группы 1 и у 96,3% из группы 2 ($\chi^2 = 0,97$, $p = 0,32$). Для остальных НЯ исход был неизвестен, поскольку наблюдение за участниками исследования продолжалось.

Фармакотерапия потребовалась для коррекции 2 (8,33%) НЯ в группе 1 и 8 (14,81%) НЯ в группе 2 ($\chi^2 = 0,05$, $p = 0,82$). Доза вакцины-кандидата не влияла на необходимость назначения лекарственной терапии НЯ (1 [50,0%] НЯ в группе 1 и 8 [8,33%] НЯ в группе 2 ($\chi^2 = 4,00$, $p = 0,05$). Характеристики НЯ этапа 1 представлены в таблице 5.

На этапе 2 было зарегистрировано 115 НЯ у 70 (66,67%) участников исследования. НЯ

с одинаковой частотой встречались во всех трех группах участников: 42 (74,29%) НЯ в группе 3, 37 (71,43%) НЯ в группе 4 и 36 (54,29%) НЯ в группе 5 ($\chi^2 = 3,15$, $p = 0,08$). Независимо от группы исследования наиболее частыми были НЯ категории «Системные нарушения и реакции в месте введения»: 18 (42,86%) НЯ в группе 3, 12 (32,43%) НЯ в группе 4 и 13 (36,11%) НЯ в группе 5 ($\chi^2 = 0,42$, $p = 0,52$). Следующими по частоте следовали НЯ категории «Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения»: 5 (11,90%) НЯ в группе 3, 4 [10,8%] НЯ в группе 4 и 6 [16,67%] НЯ в группе 5 ($\chi^2 = 0,35$, $p = 0,55$) и НЯ категории «Нарушения со стороны нервной системы»: 2 (4,76%) НЯ в группе 3, 4 (10,81%) НЯ в группе 4 и 7 (19,44%) НЯ в группе 5 ($\chi^2 = 4,14$, $p = 0,04$). В последней категории НЯ были более характерны для группы 5, нежели группы 3, в отличие от группы 4 ($\chi^2 = 4,04$, $p = 0,04$ и $\chi^2 = 1,05$, $p = 0,31$ соответственно). Характеристика НЯ

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 4. Количество участников исследования с НЯ и число НЯ по предпочтительному термину MedDRA (этап 1)

Table 4. Number of participants in the safety study with adverse reactions and number of adverse by MedDRA preferred term (Phase 1)

Количество участников исследования %, количество событий Number of participants in the safety study%, number of events			
	Доза I Dose	Доза II Dose	Всего Total
	N = 12	N = 12	N = 24
Лабораторные и инструментальные данные Laboratory and instrumental data			
Любые НЯ Any adverse reactions	7 (58,33%) 8	7 (58,33%) 15	14 (58,33%) 23
Повышение количества эритроцитов в моче Increased number of red blood cells in urine	1 (8,33%) 1	2 (16,67%) 2	3 (12,50%) 3
Протеинурия Proteinuria	1 (8,33%) 1	0 (0,00%) 0	1 (4,17%) 1
Повышение количества лейкоцитов в крови Increase in the number of white blood cells in the blood	0 (0%) 0	1 (8,33%) 1	1 (4,17%) 1
Повышение систолического АД Increased systolic blood pressure	3 (25,00%) 3	4 (33,33%) 5	7 (29,17%) 8
Повышение диастолического АД Increased diastolic blood pressure	2 (16,67%) 2	6 (50,00%) 7	8 (33,33%) 9
Понижение АД (артериальная гипотензия) Decreased blood pressure (hypotension)	1 (8,33%) 1	0 (0%) 0	1 (4,17%) 1
Системные нарушения и реакции в месте введения Systemic disorders and reactions at the injection area			
Любое НЯ Any adverse reactions	12 (100%) 12	12 (100%) 20	24 (100%) 232
Дискомфорт в месте введения Discomfort at the injection area	6 (50,00%) 6	2 (16,67%) 2	8 (33,33%) 8
Боль в месте введения Pain at the injection area	6 (50,00%) 6	10 (90,91%) 11	1 (4,17%) 1
Отек в месте введения Swelling at the injection area	0 (0%) 0	1 (8,33%) 1	1 (4,17%) 1
Лихорадка Fever	0 (0%) 0	1 (8,33%) 1	1 (4,17%) 1
Субфебрилитет Low-grade fever	0 (0%) 0	1 (8,33%) 1	1 (4,17%) 1
Слабость Weakness	0 (0%) 0	2 (16,67%) 2	2 (8,33%) 2
Озноб Algidity	0 (0%) 0	1 (8,33%) 1	1 (4,17%) 1
Ломота в суставах Aches in the joints	0 (0%) 0	1 (8,33%) 1	1 (4,17%) 1
Нарушения со стороны нервной системы Nervous system disorders			
Любое НЯ Any adverse reactions	1 (8,33%) 1	1 (8,33%) 1	2 (8,33%) 2
Головная боль Headache	1 (8,33%) 1	1 (8,33%) 1	2 (8,33%) 2
Нарушения со стороны сердца Heart disorders			
Любое НЯ Any adverse reactions	1 (8,33%) 1	0 (0,00%) 0	1 (4,17%) 1
Брадикардия Bradycardia	1 (8,33%) 1	0 (0,00%) 0	1 (4,17%) 1
Желудочно-кишечные нарушения Gastrointestinal disorders			
Любое НЯ Any adverse reactions	0 (0,00%) 0	3 (25,00%) 5	3 (12,50%) 5

Таблица 4. Продолжение
Table 4. Continuation

Количество участников исследования %, количество событий Number of participants in the safety study%, number of events			
	Доза I Dose	Доза II Dose	Всего Total
	N = 12	N = 12	N = 24
Диарея Diarrhea	0 (0,00%) 0	3 (25,00%) 3	3 (12,50%) 3
Боль в животе Abdominal pain	0 (0,00%) 0	2 (16,67%) 2	2 (8,33%) 2
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Любое НЯ Any adverse reactions	3 (25,00%) 4	5 (41,67%) 13	8 (33,33%) 17
Першение в горле Feeling sore throat	2 (16,67%) 2	2 (16,67%) 2	4 (16,67%) 4
Боль в горле Sore throat	0 (0%) 0	2 (16,67%) 2	2 (8,33%) 2
Кашель Cough	1 (8,33%) 1	3 (25,00%) 3	4 (16,67%) 4
Боль в грудной клетке Chest pain	0 (0%) 0	1 (8,33%) 1	1 (4,17%) 1
Ринорея Rhinorrhea	0 (0%) 0	4 (33,33%) 4	4 (16,67%) 4
Заложенность носа Nasal congestion	0 (0%) 0	1 (8,33%) 1	1 (4,17%) 1
Острая респираторная инфекция Acute respiratory infection	1 (8,33%) 1	0 (0%) 0	1 (4,17%) 1
Ринорея Rhinorrhea	0 (0%) 0	4 (33,33%) 4	4 (16,67%) 4
Заложенность носа Nasal congestion	0 (0%) 0	1 (8,33%) 1	1 (4,17%) 1
Острая респираторная инфекция Acute respiratory infection	1 (8,33%) 1	0 (0%) 0	1 (4,17%) 1

по системно-органному классу словаря MedDRA представлена в таблицах 6 и 7.

На этапе 2 было зарегистрировано 82 (71,30%) НЯ легкой степени, 30 (26,09%) НЯ умеренной степени и 3 НЯ (2,61%) тяжелой степени ($\chi^2 = 126,1$; $p < 0,0001$). Легкая степень НЯ встречалась чаще, нежели умеренная и тяжелая степени ($\chi^2 = 46,85$, $p < 0,0001$ и $\chi^2 = 115,96$, $p < 0,0001$ соответственно). Тяжелые НЯ присутствовали реже, нежели умеренные НЯ ($\chi^2 = 25,68$, $p < 0,0001$). Все три группы не отличались по частоте встречаемости НЯ легкой степени: 30 НЯ (71,43%) в группе 3, 23 НЯ (62,16%) в группе 4 и 29 НЯ (80,56%) в группе 5. НЯ тяжелой степени разной выраженности выявлялись: 12 НЯ [28,57%] в группе 3, 14 НЯ [37,84%] в группе 4 и 7 НЯ [19,44%] в группе 5 ($\chi^2 = 0,68$, $p = 0,41$). В группе 5 было выявлено одно серьезное НЯ, потребовавшее госпитализация.

На этапе 2 с введением вакцины/плацебо было связано большинство НЯ: 110 НЯ (95,65%). Среди участников группы 3 был выявлен 41 (97,62%) случай НЯ, среди участников группы 4 – 37 (100%) НЯ и среди участников группы 5 – 32 (88,89%) НЯ ($\chi^2 = 6,03$, $p = 0,0049$). Доза не определяла частоту

НЯ, связанных с применением вакцины-кандидата ($\chi^2 = 0,88$, $p = 0,35$), однако подобного рода НЯ чаще присутствовали у получивших высокую дозу вакцины участников, по сравнению с группой плацебо ($\chi^2 = 4,29$, $p = 0,04$). По частоте НЯ, связанных с применением вакцины/плацебо, группа участников, получивших дозу I вакцины, не отличалась от группы плацебо ($\chi^2 = 2,43$, $p = 0,12$).

К моменту контрольной точки День 28 исчезли 108 (93,91%) НЯ. Исход НЯ не зависел от принадлежности к группе исследования: 39 (92,86%) НЯ в группе 3, 36 (97,3%) НЯ в группе 4 и 33 НЯ [91,67%] НЯ в группе 5 ($\chi^2 = 0,03$, $p = 0,86$). Для остальных НЯ исход был неизвестен, поскольку наблюдение за участниками исследования продолжалось. Группы исследования не отличались друг от друга по частоте незавершившихся НЯ: 3 (7,14%) НЯ в группе 3, 1 (2,7%) НЯ в группе 4 и 3 (8,33%) НЯ в группе 5 ($\chi^2 = 0,03$, $p = 0,86$).

Фармакотерапия потребовалась для коррекции 8 (6,96%) НЯ. У пациентов, получивших плацебо, применение медикаментозной терапии для коррекции НЯ наблюдалось чаще, чем в группе 3 и группе 4 (1 (2,38%) и 1 (2,70%) НЯ) и в группе

Таблица 5. Характеристика НЯ (этап 1)

Table 5. Characteristics of adverse (Phase 1)

Количество участников исследования, % количество участников %, событий Number of participants in the safety study %, number of events			
	Доза I Dose	Доза II Dose	Всего Total
	N = 12	N = 12	N = 24
Все НЯ, связанные с введением ИП All adverse reactions associated with administration of investigated medicine	12 (100%) 20	12 (100%) 54	24 (100%) 74
Из них активно выявляемые НЯ Among them actively detected adverse reactions	12 (100%) 20	12 (100%) 53	24 (100%) 73
Из них другие НЯ Among them others adverse reactions	0 (0%) 0	1 (8,33%) 1	1 (4,17%) 1
Все НЯ, не связанные с введением ИП All adverse reactions not associated with administration of investigated medicine	6 (50,00%) 6	0 (0,00%) 0	6 (25,00%) 6
Из них активно выявляемые НЯ Among them actively detected adverse reactions	6 (50,00%) 6	0 (0%) 0	6 (25,00%) 6
Из них другие НЯ Among them others adverse reactions	0 (0%) 0	0 (0%) 0	0 (0%) 0
Действия, предпринятые в отношении препарата Actions taken regarding to the medicine			
Не применимо Not applicable	12 (100%) 26	12 (100%) 54	24 (100%) 80
Исход НЯ Outcome of adverse reactions			
Все незавершившиеся НЯ All unfinished adverse reactions	0 (0%) 0	1 (8,33%) 1	1 (4,17%) 1
Из них активно выявляемые НЯ Among them actively detected adverse reactions	0 (0%) 0	0 (0%) 0	0 (0%) 0
Из них другие НЯ Among them others adverse reactions	0 (0%) 0	1 (8,33%) 1	1 (4,17%) 1
Все завершившиеся выздоровлением НЯ All adverse reactions finished as recovery	12 (100%) 26	12 (100%) 53	24 (100%) 79
Из них активно выявляемые НЯ Among them actively detected adverse reactions	12 (100%) 26	12 (100%) 53	24 (100%) 79
Из них другие НЯ Among them others adverse reactions	0 (0%) 0	0 (0%) 0	0 (0%) 0
Необходимая медикаментозная коррекция Necessary medical correction			
Все НЯ без медикаментозной коррекции All adverse reactions without medical correction	12 (100%) 24	12 (100%) 46	24 (100%) 70
Из них активно выявляемые НЯ Among them actively detected adverse reactions	12 (100%) 24	12 (100%) 45	24 (100%) 69
Из них другие НЯ Among them others adverse reactions	0 (0%) 0	1 (8,33%) 1	1 (4,17%) 1
Все НЯ с медикаментозной коррекцией All adverse reactions with medical correction	2 (16,67%) 2	3 (33,33%) 8	5 (20,83%) 10
Из них активно выявляемые НЯ Among them actively detected adverse reactions	2 (16,67%) 2	3 (33,33%) 8	5 (20,83%) 10
Из них другие НЯ Among them others adverse reactions	0 (0%) 0	0 (0%) 0	0 (0%) 0

Таблица 6. Количество участников исследования с НЯ и число НЯ по системно-органному классу MedDRA (этап 2)

Table 6. Number of participants in the safety study with adverse reactions and number of adverse reactions according to MedDRA system-organ classes (Phase 2)

Количество участников %, событий Number of participants in the safety study %, number of events				
	Доза I Dose	Доза II Dose	Плацебо Placebo	Всего Total
	(N = 35)	(N = 35)	(N = 35)	(N = 105)
Любое НЯ Any adverse reactions	26 (74,29%) 42	25 (71,43%) 37	19 (54,29%) 36	70 (66,67%) 115
Лабораторные и инструментальные данные Laboratory and instrumental data	2 (5,71%) 3	2 (5,71%) 2	4 (11,43%) 4	8 (7,62%) 9
Системные нарушения и реакции в месте введения Systemic disorders and reactions at the injection site	24 (38,57%) 29	24 (68,57%) 25	8 (22,86%) 14	56(53,33%) 68
Нарушения со стороны нервной системы Nervous system disorders	2 (5,71%) 2	3 (8,57%) 4	5 (14,29%) 7	10 (9,52%) 13
Нарушения со стороны сердца Heart disorders	1 (2,86%) 1	0 (0%) 0	2 (5,71%) 2	3 (2,86%) 3
Желудочно-кишечные нарушения Gastrointestinal disorders	1 (2,86%) 1	2 (5,71%) 2	1 (2,86%) 1	4 (3,81%) 4
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (8,57%) 5	3 (8,57%) 4	5 (14,29%) 5	11(10,48%) 14
Нарушения со стороны иммунной системы Immune system disorders	0 (0,00%) 0	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	1 (0,95%) 1
Нарушения со стороны органов зрения Visual disorders	1 (2,86%) 1	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	2 (1,90%) 2
Нарушения со стороны мочевыделительной системы Urinary system disorders	0 (0,00%) 0	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	1 (0,95%) 1

Таблица 7. Количество участников исследования с НЯ и число НЯ по предпочтительному термину MedDRA (этап 2)

Table 7. Number of participants in the safety study with adverse reactions and number of adverse by MedDRA preferred term (Phase 2)

Количество участников %, количество событий Number of participants in the safety study %, number of events				
	Доза I Dose	Доза II Dose	Плацебо Placebo	Всего Total
	N = 35	N = 35	N = 35	N = 105
Лабораторные и инструментальные данные Laboratory and instrumental data				
Любое НЯ Any adverse reactions	2 (5,71%) 3	2 (5,71%) 2	4 (11,43%) 4	8 (7,61%) 8
Протеинурия Proteinuria	1 (2,86%) 1	0 (0,00%) 0	1 (2,86%) 1	2 (1,90%) 2
Эозинофилия Eosinophilia	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	0 (0%) 0	1 (0,95%) 1
Гипергликемия Hyperglycemia	0 (0%) 0	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	1 (0,95%) 1
Повышение систолического АД Increased systolic blood pressure	2 (5,71%) 2	1 (2,86%) 1	2 (5,71%) 2	5 (4,76%) 5

Таблица 7. Продолжение
Table 7. Continuation

Количество участников %, количество событий Number of participants in the safety study %, number of events				
	Доза I Dose	Доза II Dose	Плацебо Placebo	Всего Total
	N = 35	N = 35	N = 35	N = 105
Системные нарушения и реакции в месте введения Systemic disorders and reactions at the injection area				
Любое НЯ Any adverse reactions	23 (65,71%) 29	24 (68,57%) 25	7 (20,00%) 14	54 (51,43%) 68
Дискомфорт в месте введения Discomfort at the injection area	11 (31,43%) 11	8 (22,86%) 8	4 (11,43%) 4	23 (21,90%) 23
Боль в месте введения Pain at the injection area	12 (31,43%) 13	16 (45,71%) 17	3 (8,57%) 3	31 (29,52%) 33
Гематома в месте введения Hematoma at the injection area	0 (0%) 0	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	1 (0,95%) 1
Чувство жара Heat	3 (8,57%) 3	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	4 (3,81%) 4
Снижение аппетита Low appetite	0 (0%) 0	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	1 (0,95%) 1
Слабость Weakness	2 (5,71%) 2	0 (0%) 0	2 (5,71%) 2	4 (3,81%) 4
Озноб Algidity	0 (0%) 0	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	1 (0,95%) 1
Общее недомогание General malaise	0 (0%) 0	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	1 (0,95%) 1
Нарушения со стороны нервной системы Nervous system disorders				
Любое НЯ Any adverse reactions	2 (5,71%) 2	3 (8,57%) 4	5 (14,29%) 7	10 (9,52%) 13
Головная боль Headache	1 (2,86%) 1	2 (5,71%) 2	3 (8,57%) 5	6 (5,71%) 8
Головокружение Dizziness	1 (2,86%) 1	1 (2,86%) 1	1 (2,86%) 1	3 (2,86%) 3
Боль в поясничной области Pain in the lumbar region	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	0 (0%) 0	1 (0,95%) 1
Синдром вертебро-базиллярной недостаточности Vertebro-basilar insufficiency syndrome	0 (0%) 0	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	1 (0,95%) 1
Нарушения со стороны сердца Heart disorders				
Любое НЯ Any adverse reactions	1 (2,86%) 1	0 (0%) 0	2 (5,71%) 2	3 (2,86%) 3
Брадикардия Bradycardia	0 (0,00%) 0	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	1 (0,95%) 1
Тахикардия Tachycardia	1 (2,86%) 1	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	2 (1,90%) 2
Желудочно-кишечные нарушения Gastrointestinal disorders				
Любое НЯ Any adverse reactions	1 (2,86%) 1	1 (2,86%) 2	1 (2,86%) 1	3 (2,86%) 3

Таблица 7. Продолжение
Table 7. Continuation

Количество участников %, количество событий Number of participants in the safety study %, number of events				
	Доза I Dose	Доза II Dose	Плацебо Placebo	Всего Total
	N = 35	N = 35	N = 35	N = 105
Диарея Diarrhea	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	1 (2,86%) 1	2 (1,90%) 2
Боль в животе Abdominal pain	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	0 (0%) 0	1 (0,95%) 1
Тошнота Nausea	1 (2,86%) 1	0 (0%) 0	0 (0%) 0	1 (0,95%) 1
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Любое НЯ Any adverse reactions	3 (8,57%) 5	3 (8,57%) 4	5 (14,29%) 5	11 (10,47%) 11
Першение в горле Sore throat	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	0 (0,00%) 0	1 (0,95%) 1
Боль в горле A sore throat	2 (5,71%) 2	0 (0,00%) 0	3 (8,57%) 3	5 (4,76%) 5
Кашель Cough	0 (0,00%) 0	0 (0,00%) 0	1 (2,86%) 1	1 (0,95%) 1
Ринорея Rhinorrhea	0 (0,00%) 0	1 (2,86%) 1	0 (0,00%) 0	1 (0,95%) 1
Заложенность носа	3 (8,57%) 3	1 (2,86%) 1	0 (0,00%) 0	4 (3,81%) 4
Острая респираторная инфекция Acute respiratory infection	0 (0,00%) 0	1 (2,86%) 1	1 (2,86%) 1	2 (1,90%) 2
Нарушения со стороны органов зрения Visual disorders				
Любое НЯ Any adverse reactions	1 (2,86%) 1	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	2 (1,90%) 2
Нечеткость зрения Blurred vision	1 (2,86%) 1	0 (0%) 0	0 (0%) 0	1 (0,95%) 1
Светобоязнь Photophobia	0 (0%) 0	0 (0%) 0	1 (2,86%) 1	1 (0,95%) 1
Нарушения со стороны мочевыделительной системы Urinary system disorders				
Любое НЯ Any adverse reactions	0 (0,00%) 0	0 (0,00%) 0	1 (2,86%) 1	1 (0,95%) 1
Учащенное мочеиспускание Frequent urination	0 (0,00%) 0	0 (0,00%) 0	1 (2,86%) 1	1 (0,95%) 1
Иммунологические нарушения Immunological disorders				
Любое НЯ Any adverse reactions	0 (0,00%) 0	0 (0,00%) 0	1 (2,86%) 1	1 (0,95%) 1
Крапивница Nettle-rash	0 (0,00%) 0	0 (0,00%) 0	1 (2,86%) 1	1 (0,95%) 1

Таблица 8. Характеристики НЯ (этап 2)
Table 8. Characteristics of adverse (Phase 2)

Количество участников исследования %, количество событий Number of participants in the safety study %, number of events				
	Доза I Dose	Доза II Dose	Плацебо Place	Всего Total
	N = 35	N = 35	N = 35	N = 105
Связь с введением ИП Association with administration of investigated medicine				
НЯ, связанные с введением ИП Adverse reactions associated with administration of investigated medicine	26 (66,66%) 39	25 (71,43%) 37	15 (42,86%) 32	66 (62,86%) 108
НЯ, не связанные с введением ИП Adverse reactions not associated with administration of investigated medicine	2 (5,71%) 3	0 (0%) 0	4 (11,43%) 4	6 (5,71%) 7
Действия, предпринятые в отношении ИП Actions taken regarding researched medicine				
Не применимо Not applicable	35 (100,0%) 42	25 (71,43%) 37	19 (54,29%) 36	79 (75,24%) 115
Исход НЯ Outcome of adverse reactions				
Незавершившиеся НЯ Uncompleted adverse reactions	3 (8,57%) 3	1 (2,86%) 1	3 (8,57%) 3	7 (6,67%) 7
Завершившиеся выздоровлением НЯ Adverse reactions finished as recovery	26 (66,66%) 39	25 (71,43%) 36	16 (45,71%) 33	67 (63,81%) 108
Необходимая медикаментозная коррекция НЯ Necessary medical correction				
НЯ без медикаментозной коррекции Adverse reactions without medical correction	26 (74,29%) 42	25 (71,43%) 37	17 (48,57%) 29	68 (64,76%) 108
НЯ с медикаментозной коррекцией Adverse reactions with medical correction	0 (0,00%) 0	1 (2,86%) 1	5 (14,29%) 7	6 (5,71%) 8

5 – 6 (16,67%) НЯ ($\chi^2 = 4,78$, $p = 0,03$ и $\chi^2 = 4,05$, $p = 0,04$ соответственно). Характеристика НЯ этапа 2 представлена в таблице 8.

Закключение

Анализ результатов исследования безопасности вакцины-кандидата – инактивированной цельновирионной бустер-вакцины против вируса SARS-CoV-2 («БелКовидВак») – показал ее хорошую

переносимость. На обоих этапах большинство НЯ имели легкую степень тяжести и завершились исчезновением. Выявлено одно серьезное НЯ, которое имело место после применения плацебо. Частота возникновения НЯ на фоне применения вакцины-кандидата в двух дозах сопоставима с плацебо. Выявленные НЯ в большинстве случаев были представлены НЯ категории «Общие нарушения и реакции в месте введения».

Литература

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19), 2023, [Electronic resource]. [date of access 2024 April 07]. Доступно на: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19))
2. Thanh Le T, Andreiadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. Nat Rev Drug Discov. 2020 May;19(5):305–306. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
3. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. Nature. 2020 Oct; 586(7830):516–527. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
4. Gates B. Responding to Covid-19 - A Once-in-a-Century Pandemic? N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1677–1679. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003762>
5. World Health Organization. COVID-19 Vaccines Advice, 2023, [Electronic resource] [date of access 2024 April 07]. Доступно на: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>
6. Fitzpatrick M, Moghadas S, Pandey A, Galvani A. Two years of U.S. COVID-19 vaccines have prevented millions of hospitalizations and deaths, to the point. New York, NY: The Commonwealth Fund; 2022. [date of access 2024 April 07]. Доступно на: <https://www.commonwealthfund.org/blog/2022/two-years-covid-vaccines-prevented-millions-deaths-hospitalizations>
7. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19), 2023, [Electronic resource]. [date of access 2024 April 07]. Доступно на: Available online: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19))
8. Thanh Le T, Andreiadakis Z, Kumar A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. Nat Rev Drug Discov. 2020 May;19(5):305–306. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>

9. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020 Oct; 586(7830):516–527. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
10. Gates B. Responding to Covid-19 - A Once-in-a-Century Pandemic? *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1677-1679. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003762>
11. World Health Organization. COVID-19 Vaccines Advice, 2023, [Electronic resource] [date of access 2024 April 07]. Доступно на: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>
12. Fitzpatrick M, Moghadas S, Pandey A, Galvani A. Two years of U.S. COVID-19 vaccines have prevented millions of hospitalizations and deaths, to the point. *New York, NY: The Commonwealth Fund*; 2022. [date of access 2024 April 07]. Доступно на: <https://www.commonwealthfund.org/blog/2022/two-years-covid-vaccines-prevented-millions-deaths-hospitalizations>

References

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19), 2023, [Electronic resource]. [date of access 2024 April 07]. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19))
2. Thanh Le T, Andreiadakis Z, Kumar A, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020 May;19(5):305–306. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00073-5>
3. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020 Oct; 586(7830):516–527. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2798-3>
4. Gates B. Responding to Covid-19 - A Once-in-a-Century Pandemic? *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1677-1679. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003762>
5. World Health Organization. COVID-19 Vaccines Advice, 2023, [Electronic resource] [date of access 2024 April 07]. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/advice>
6. Fitzpatrick M, Moghadas S, Pandey A, Galvani A. Two years of U.S. COVID-19 vaccines have prevented millions of hospitalizations and deaths, to the point. *New York, NY: The Commonwealth Fund*; 2022. [date of access 2024 April 07]. Available at: <https://www.commonwealthfund.org/blog/2022/two-years-covid-vaccines-prevented-millions-deaths-hospitalizations>
7. Pinevich DL. Creating your own vaccine is an element of national security, 2020. [date of access 2024 April 07]. Available at: <https://news.sb.by/articles/pinevich-sozdanie-sobstvennoy-vaktsiny-eto-element-natsionalnoy-bezopasnosti.html> (In Russ.).
8. Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission «On approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union», November 3, 2016 No. 79. [date of access 2024 April 07]. Available at: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600334> (In Russ.).
9. Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products (europa.eu) [Electronic resource] 20 July 2017 EMEA/CHMP/SWP/28367/07 Rev.1 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [date of access 2024 апрель 07]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-strategies-identify-and-mitigate-risks-first-human-and-early-clinical-trials-investigational-medicinal-products-revision-1_en.pdf
10. ТКП 030-2017 (33050) «Good Manufacturing Practices» 2017. [date of access 2024 April 07]. Available at: https://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/000394_325766_TKP_0302017_33050.pdf (In Russ.).
11. MedDRA. Medical dictionary of medical terminology. Version 26.01.2023. [date of access 2024 April 07]. Available at: <https://www.meddra.org/> (In Russ.).
12. Pinevich DL. Creating your own vaccine is an element of national security, 2020. [date of access 2024 April 07]. Available at: <https://news.sb.by/articles/pinevich-sozdanie-sobstvennoy-vaktsiny-eto-element-natsionalnoy-bezopasnosti.html> (In Russ.).

Об авторах

- **Игорь Олегович Стома** – профессор, д. м. н., ректор УО «Гомельский государственный медицинский университет», +375-232-35-97-00, igor.stoma@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0483-7329
- **Евгений Викторович Воропаев** – доцент, к. м. н., проректор по научной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет», +375-33-691-37-13, voropaev.evgenii@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9435-6109
- **Елена Ивановна Михайлова** – профессор, д. м. н., заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», +375-29-646-52-06, elena.mikhailova@tut.by, ORCID: 0000-0001-9716-4009
- **Дмитрий Михайлович Лось** – начальник центра науки, медицинской информации и клинических испытаний УО «Гомельский государственный медицинский университет», 375-29-635-25-08, dimalos@list.ru, ORCID:0000-0002-4714-4592
- **Ольга Викторовна Осипкина** – заведующая научно-исследовательской лабораторией УО «Гомельский государственный медицинский университет», +375-44-733-52-00, olga.osipkina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1931-4224
- **Анна Юрьевна Брага** – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», +375-29-399-10-96, annabraga1996@gmail.com, ORCID:0009-0004-1696-9702
- **Алексей Алексеевич Ковалев** – старший преподаватель кафедры медицинской и биологической физики, +375-25-973-59-61, kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by, ORCID: 0000-0001-9148-487X
- **Алина Викторовна Молчанова** – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», +375-29-931-80-47, senalinusik@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7898-6530
- **Наталья Викторовна Трофимова** – доцент, д. м. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», +375-29-371-15-71, natfgom@tut.by, ORCID:0000-0002-1970-8274
- **Ольга Сергеевна Першенкова** – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», +375-29-133-05-53, 70bssr@tut.by, ORCID: 0000-0003-3705-7740
- **Божена Сергеевна Ярошевич** – старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», +375-29-359-86-26, bo_na_lu_va@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7154-7212
- **Марина Николаевна Мирге** – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии УО «Гомельский государственный медицинский университет», +375-25-726-54-71, m.mirge@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3778-0525

Поступила: 18.05.2024. Принята к печати: 15.06.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Igor O. Stoma** – Professor, Dr. Sci. (Med.), rector of the Gomel State Medical University, +375-232-35-97-00, igor.stoma@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0483-7329
- **Evgeny V. Voropaev** – associate professor, Cand. Sci. (Med.), vice-rector for scientific work of the Gomel State Medical University, +375-33-691-37-13, voropaev.evgenii@gmail.com, ORCID: 0000-0002-9435-6109
- **Elena I. Mikhailova** – professor, Dr. Sci. (Med.), head of the department of general and clinical pharmacology, Gomel State Medical University, +375-29-646-52-06, elena.mikhailova@tut.by, ORCID: 0000-0001-9716-4009
- **Dmitry Mikhailovich Los** – head of the center for science, medical information and clinical trials of the Gomel State Medical University, +375-29-635-25-08, dimalos@list.ru, ORCID:0000-0002-4714-4592
- **Olga V. Osipkina** – head of the research laboratory of the Gomel State Medical University, +375-44-733-52-00, olga.osipkina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-1931-4224
- **Anna Yu. Braga** – assistant at the department of general and clinical pharmacology of the Gomel State Medical University, +375-29-399-10-96, annabraga1996@gmail.com, ORCID:0009-0004-1696-9702
- **Aleksey A. Kovalev** – senior lecturer at the Department of Medical and Biological Physics, +375-25-973-59-61, kovalev.data.analysis.gsmu@yandex.by, ORCID: 0000-0001-9148-487X
- **Alina V. Molchanova** – senior lecturer at the Department of General and Clinical Pharmacology, Gomel State Medical University, +375-29-931-80-47, senalinusik@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7898-6530
- **Natalya V. Trofimova** – associate professor, Cand. Sci. (Med.), associate professor of the department of general and clinical pharmacology of the Gomel State Medical University, +375-29-371-15-71, e-mail: natfgom@tut.by, ORCID:0000-0002-1970-8274
- **Olga S. Pershenkova** – senior lecturer at the department of general and clinical pharmacology, Gomel State Medical University, +375-29-133-05-53, 70bssr@tut.by, ORCID: 0000-0003-3705-7740
- **Bozhena S. Yaroshevich** – senior lecturer of the department of general and clinical pharmacology of the Gomel State Medical University, +375-29-359-86-26, bo_na_lu_va@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7154-7212
- **Marina N. Mirge** – assistant of the department of general and clinical pharmacology of the Gomel State Medical University, +375-25-726-54-71, m.mirge@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-3778-0525

Received: 18.05.2024. Accepted: 15.06.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

Получение и характеристика экспериментальных диагностических бруцеллезных кроличьих сывороток для разработки национального стандарта бруцеллезной сыворотки

Л. Н. Туйчиев^{1,2}, Б. М. Таджиев¹, Н. У. Таджиева^{*1,2}, О. Ш. Касимов¹,
А. М-Т. Бектимиров¹, А. П. Юсупов¹, Ж. А. Анваров^{1,2}, Б. В. Шукуров²

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней Министерство здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Республика Узбекистан

²Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Республика Узбекистан

Резюме

Актуальность. В медицинской и ветеринарной практике республики Узбекистан в настоящее время происходит налаживание производства бруцеллезных диагностикумов. Отсутствие национальных стандартных сывороток вызывает проблемы в контроле качества коммерческих и местных антигенов, препятствует разработке местных препаратов – бруцеллезных диагностикумов, что снижает эффективность серодиагностики инфекции у людей и животных. Разработка и производство стандартизированной сыворотки с высоким уровнем специфичности и чувствительности позволит усовершенствовать лабораторную диагностику различных форм бруцеллеза у больных людей и животных и оперативно выявлять скрытые очаги инфекции на территории Узбекистана. **Цель.** Получить и охарактеризовать экспериментальные стандартные диагностические бруцеллезные кроличьи сыворотки для разработки национального стандарта бруцеллезной сыворотки. **Материалы и методы.** Для получения положительных стандартных сывороток против возбудителей бруцеллеза использованы 12 кроликов весом от 2,2 кг до 4,6 кг в возрасте от 6 до 12 месяцев. Животных содержали в одинаковых условиях на стандартном рационе вивария. Для проведения эксперимента брали адаптированных к условиям опыта животных, которых находились в карантине в течение 21 дня. Содержание и проведение исследований осуществляли согласно международным правилам гуманного обращения с животными. **Результаты и обсуждение.** На этапе оценки гетерологической специфичности полученных сывороток на 23 коллекционных и госпитальных штаммах в 16,7% случаев был установлен слабо положительный ответ (+). Выявлено достоверное повышение уровня общего белка после первой и 4-й прививок. Если до первой прививки уровень общего белка составил 59,57 г/л, то после четвертой он повысился в более чем в два с половиной раза (157,17 г/л). Также было отмечено увеличение содержания альбумина и глобулина (33,2 г/л и 26,37 г/л соответственно) до 79,37 г/л и 77,43 г/л соответственно. После первой прививки уровень IgM оставался практически неизменным. Уровень IgM после второй прививки увеличился в 3,5 раза, а после четвертой снизился до 0,24 мг/мл. Выявлено повышение уровня IgG после проведенной второй и третьей прививок, а после четвертой – понижение. Был сформирован банк диагностических кроличьих противобруцеллезных сывороток – кандидатов национальной и отраслевой референс-сыворотки. Всего – 72 варианта. **Вывод.** Получены национальные и отраслевые стандартные диагностические поливалентные бруцеллезные сыворотки, а также разработаны методы лабораторного контроля их качества и эффективности, что позволит изготовить кандидат-стандартные образцы (СО) сывороток для РА и выявления штаммов *Brucella*. Полученные СО в дальнейшем будут использованы для контроля производимых иммунобиологических диагностических препаратов и обеспечения унифицированных требований к их качеству. Таким образом достигнута цель – совершенствование серологической диагностики бруцеллеза, заложена основа для дальнейшего изучения и проведения стандартизации сыворотки.

Ключевые слова: бруцеллез, *Brucella abortus* 19, гипериммунизация, стандартная сыворотка, альбумин, глобулин, IgA, IgM, IgG, реакция Хеддельсона, реакция Райта
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Туйчиев Л. Н., Таджиев Б. М., Таджиева Н. У. и др. Получение и характеристика экспериментальных диагностических бруцеллезных кроличьих сывороток для разработки национального стандарта бруцеллезной сыворотки. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):120-128 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-120-128>

* Для переписки: Таджиева Нигора Убайдуллаевна, д. м. н., доцент, заместитель директора по научной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии и инфекционных, паразитарных болезней, 100151, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Заковат, д. 2. +998-71-243-3605, +998-90-355-5171, n.tadjieva17091973@gmail.com. ©Туйчиев Л. Н. и др.

Obtaining and Characterization of Experimental Diagnostic Brucellosis Rabbit Sera for the Development of a National Standard for Brucellosis SerumLN Tuychiev^{1,2}, BM Tadjiev¹, NU Tadjieva^{*1,2}, OSh Kasimov¹, AM-T Bektimirov¹, AP Yusupov¹, JA Anvarov^{1,2}, BV Shukurov²¹ Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases Ministry of Health of Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan² Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan**Abstract**

Relevance. The production of brucellosis diagnosticums is currently being established in the medical and veterinary practice of the Republic of Uzbekistan. However, due to the lack of a national standard serum in the country and the high cost of analog standard serums on the market, problems may arise in the production of diagnostic tools. In addition, the lack of national standard serums causes problems in quality control of commercial and local antigens, hinders the development of local drugs – brucellosis diagnostics, which reduces the effectiveness of serological diagnosis of brucellosis in humans and animals. Given the above, it becomes necessary to develop and produce a standard serum with a high level of safety, which will improve the methods of laboratory diagnosis of various forms of brucellosis in patients and animals to identify hidden foci of infection in Uzbekistan. The aim of the study is to obtain and characterize experimental standard diagnostic brucellosis rabbit sera for the development of national and industry standard serum with appropriate titers. **Materials and Methods.** The experiments were carried out in full compliance with the European Council Directive 2010/63/EU on compliance with ethical principles in working with laboratory animals and the experiments were carried out on the basis of the methodological manual «Methods and rules of work» approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan in 2016 with laboratory animals in experimental microbiological and immunological studies. To obtain positive standard sera against brucellosis pathogens, 12 rabbits weighing from 2.2 kg to 4.6 kg, aged 6 to 12 months, were used. The animals were kept under identical conditions on a standard vivarium diet. For the experiment, animals adapted to the conditions of the study were selected and kept in quarantine for 21 days. The maintenance and conduct of the studies followed international rules for the humane treatment of animals. **Results and Discussion.** During the evaluation of the heterologic specificity of the obtained sera for 23 collection and hospital strains, a weakly positive response (+) was observed in 16.7% of cases. Rabbit sera positive for heterologic specificity were adsorbed on suspensions of inactivated microorganisms (*Citrobacter* spp. and *Enterobacteriaceae* spp.) - no significant drop in titer was observed, and cross-agglutination was eliminated. A significant increase in the total protein level was noted after the first and fourth immunizations. Before the first immunization, the total protein level was 59.57 g/l, and after the fourth immunization, it increased threefold to 157.17 g/l. There was also an increase in albumin and globulin (33.2 g/L and 26.37 g/L, respectively) to 79.37 g/L and 77.43 g/L, respectively. IgM levels remained almost unchanged, increasing 3.5-fold after the second immunization and decreasing to 0.24 mg/ml after the fourth immunization. An increase in the level of IgG after the second and third immunizations was revealed, followed by a decrease after the fourth immunization. **Conclusion.** The obtained national and industry standard diagnostic polyvalent brucellosis sera, as well as the developed methods of laboratory control of its quality and efficiency testing will make it possible to produce candidate standard serum samples for agglutination reaction test and detection of *Brucella* strains. The obtained standard serum samples will be further used for control of the produced immunobiological diagnostic preparations and provision of unified requirements to their quality. The goal was achieved – improving the serological diagnosis of brucellosis, laying the foundation for further study and standardization of serum.

Keywords: brucellosis, *Brucella abortus* 19, hyper immunization, standard serum, albumin, globulin, IgA, IgM, IgG, Hedderson reaction, Wright reaction

No conflict of interest to declare.

For citation: Tuychiev LN, Tadjiev BM, Tadjieva NU et al. Obtaining and characterization of experimental diagnostic brucellosis rabbit sera for the development of a national standard for brucellosis serum. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3):120-128 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2024-23-3-120-128>

Введение

Бруцеллез – одно из распространенных заболеваний, поражающих как людей, так и животных. Он регистрируется во многих регионах мира, включая Латинскую Америку, Ближний Восток, Средиземноморский бассейн, Африку и Азию [1,2]. По данным ВОЗ, ежегодно в мире фиксируется более полумиллиона новых случаев заражения. Бруцелла может передаваться человеку несколькими путями, включая употребление непастеризованных молочных продуктов, вдыхание микроорганизма, а также через кожу. Поскольку

клинические симптомы бруцеллеза человека различны и неспецифичны, диагностика инфекции основана на результатах лабораторных исследований. Существуют различные методы диагностики бруцеллеза у людей, и в настоящее время для этой цели широко используются молекулярно-генетические, серологические и микробиологические тесты. Посев крови является золотым стандартом для выявления бруцелл, но этот метод требует много времени, увеличивает риск инфицирования людей и чувствителен только в случае остросептических форм (регистрируются в 15–70% случаев)

* For correspondence: Tadjieva Nigora Ub., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor Deputy Director for Science of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious Diseases and Parasitic Diseases, 2, Zakovat str., Tashkent, 100151, Uzbekistan. +998-71-243-3605, +998-90-355-5171, n.tadjieva17091973@gmail.com. ©Tuychiev LN, et al.

[1–3]. Кроме того, этот метод требует определенной квалификации персонала и высокого уровня безопасности. Серологические методы исследования довольно широко применяются во всем мире, в том числе и в Узбекистане.

В Республике Узбекистан для мониторинга заболеваемости бруцеллезом среди людей и животных используются различные лабораторные методы диагностики, однако в некоторых регионах страны заболеваемость остается довольно высокой, что требует усовершенствования эпиднадзора, как среди людей, так и среди животных. Это позволит своевременно выявлять активные эпизоотические и эпидемические очаги бруцеллеза, повысить качество и эффективность комплекса противоэпидемических мероприятий.

Использование диагностических лабораторных методов обследования имеет важное значение для эффективного контроля эндемичных по бруцеллезу районов. В условиях города, где эндемичность бруцеллеза не так высока, как в сельских районах, вопросы ранней диагностики также приобретают особую актуальность, что связано с разнообразием клинических признаков бруцеллеза, сходства его клинического течения с другими заболеваниями, отсутствием строго специфических симптомов, что часто вызывает затруднения в постановке диагноза «Бруцеллез» без проведения специфического исследования. Часто такие ситуации возникают при неполном сборе анамнеза, отсутствии кардинальных симптомов заболевания, при супер- и реинфекции, развитии рецидивов и латентных форм инфекции [4–6].

На сегодняшний день одним из надежных методов в диагностике бруцеллеза, как у людей, так и у животных, являются серологические тесты. Из серологических методов для диагностики бруцеллеза у людей в настоящее время используют реакции агглютинации Хеддельсона, Райта, пассивной гемагглютинации и Кумбса (непрямой антиглобулиновый тест) и др. При этом реакция агглютинации Хеддельсона считается наиболее чувствительной, нежели реакция Райта, но менее специфичной. Отрицательные результаты в реакции агглютинации Хеддельсона свидетельствуют об отсутствии активности бруцелл, но положительные не всегда достаточно надежно подтверждают диагноз «Бруцеллез». Реакция агглютинации Райта является высокоспецифичной и при титрах 1:50 и выше с высокой степенью достоверности выявляет заболеваемость бруцеллезом. У животных из серологических реакций используют: тест Розбенгала, реакцию агглютинации и реакцию связывания комплемента [7–10]. С целью стандартизации и повышения эффективности вышеизложенных методов, в соответствии с требованиями и рекомендациями Ассоциации экспертов ФАО/ВОЗ по биологической стандартизации, в каждой стране должна использоваться своя собственная индивидуальная национальная стандартная сыворотка

с соответствующим титром, который выражается в международных единицах (МЕ/мл) [4,11].

В медицинской и ветеринарной практике Республики Узбекистан в настоящее время происходит налаживание производства бруцеллезных диагностикумов. Однако ввиду отсутствия национальной стандартной сыворотки в стране и высокой стоимости аналоговых стандартных сывороток на рынке могут возникнуть проблемы в производстве диагностических средств. Кроме того, отсутствие национальных стандартных сывороток вызывает проблемы в контроле качества коммерческих и местных антигенов, препятствует разработке бруцеллезных диагностикумов, что снижает эффективность серодиагностики бруцеллеза у людей и животных [2,12,13].

Учитывая вышеуказанное, в Республике Узбекистан существует необходимость в разработке и производстве национальной стандартизированной сыворотки с высоким уровнем специфичности и чувствительности, что позволит усовершенствовать методы лабораторной диагностики различных форм бруцеллеза у больных людей и животных, а также для выявления скрытых очагов инфекции на территории страны.

Цель исследования – получение и характеристика экспериментальных диагностических бруцеллезных кроличьих сывороток для разработки национального стандарта.

Материал и методы

Эксперименты осуществлялись в полном соответствии с Директивой Европейского Совета (The European Council Directive 2010/63/EU) по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными и на основании утвержденного Министерством здравоохранения Республики Узбекистан в 2016 г. методического пособия «Методика и правила работы с лабораторными животными при экспериментальных микробиологических и иммунологических исследованиях».

Для получения стандартных сывороток против возбудителей бруцеллеза использованы 12 кроликов весом от 2,2 кг до 4,6 кг в возрасте от 6,0 до 12 месяцев. Животных содержали в одинаковых условиях на стандартном рационе вивария. Для проведения эксперимента брали адаптированных к условиям опыта животных, которых находились в карантине в течение 21 дня. Содержание и проведение исследований осуществляли согласно международным правилам гуманного обращения с животными.

Иммунизацию кроликов проводили живой вакциной против бруцеллеза сельскохозяйственных животных в концентрации 4×10^{10} живых микробных клеток (м.к.) *Brucella abortus* 19 в 1 мл восстановленного препарата (лиофилизат для приготовления суспензии). Кроликов (порода Шиншилла, полученные из лицензированного питомника-вивария)

разделили на 4 сопоставимые по полу, возрасту, весу группы по три особи в каждой в соответствии с запланированной схемой иммунизации (см. ниже). Экспериментальных животных подвергали гипериммунизации в дозе 4 миллиарда м. к. вакцинного штамма *Brucella abortus* 19, 4-кратно, с интервалом в 7 дней. Через 13 дней после последней, 4-й гипериммунизации был произведен забор крови.

Каждому кролику из 1-й группы 4-кратно вводили живую вакцину *Brucella abortus* 19 с концентрацией соответствующей 4 миллиардам микробов вакцинного штамма.

Кроликам из 2-й группы 2-я и 3-я иммунизации проводились аналогично кроликам 1-й группы, а 1-я и 4-я иммунизация – той же вакциной, но с неполным адъювантом Фрейнда (НПАФ готовился путем добавления в 6 мл вазелинового масла и 2, 0 мл БЦЖ вакцины).

В 3-й группе кроликам вводилась суспензия инактивированной культуры бруцелл в концентрации 1 миллиард микроба (по стандарту Мак-Фарланда) 2-кратно, 3-я иммунизация – с концентрацией в 4 миллиарда, 4-я иммунизация – живой вакциной *B. abortus* 19 с концентрацией микробов вакцинного штамма соответствующей 4 миллиардам.

Кроликам из 4-й группы вводились: во время 1-й иммунизации – суспензия инактивированной культуры бруцелл в концентрации 1 миллиард совместно с НПАФ, во 2-ю иммунизацию – суспензия инактивированной культуры бруцелл в концентрации 1 миллиард, в 3-ю иммунизацию – в концентрации 4 миллиарда, а при 4-й иммунизации – живая вакцина *B. abortus* 19 с концентрацией микробов вакцинного штамма, соответствующей 4 миллиардам.

Всем кроликам введение антигена (живая вакцина или суспензия инактивированной культуры бруцелл) осуществлялось в общей сложности в 8 точках (1–4 точки – проводилось подкожно, 5–8 точки – внутримышечно).

Бактериологический метод. Проводили культивирование вакцинного штамма *B. abortus* 19, его инактивацию, оценку стерильности, определение концентрации клеток бруцелл и возможности их использования для иммунизации экспериментальных животных.

Серологический метод. Осуществлялся на основании 12-го приложения (методическая инструкция по лабораторной диагностике бруцеллеза) приказа МЗ РУз №177 от 1 мая 2015 года «О совершенствовании лабораторных методов, проводимых в лабораториях бактериологических, вирусологических и особо опасных инфекционных заболеваний».

Иммунологические исследования. Иммуноферментным методом идентифицировали иммуноглобулины классов А, М и G против возбудителей бруцеллеза с использованием набора реагентов Вектор БЕСТ (г. Новосибирск, РФ). В литературе описана некоторая антигенная схожесть антител

млекопитающих [14–16]. В работах, выполненных в РФ [17], использовались «Сыворотки моноспецифические против IgG, IgA, IgM человека фирмы «ИмБио» (Россия, Москва)» с целью определения диапазона концентраций IgG, IgA и IgM в сыворотке крови здоровых *Macaca mulatta*. Используемые в ряде научных работ наборы реагентов на основе антител к иммуноглобулинам человека позволяют приближенно определить концентрации IgG, IgA, IgM в сыворотке крови *Macaca mulatta* [18].

Определение уровня общего белка, альбумина и глобулина проводилось колориметрическим методом на биохимическом анализаторе «Mindray» BA-88A (Китай) в соответствии с инструкцией производителя.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием программы «Excel-Office» 2013 с применением t-критерия Стьюдента. Вычисляли среднюю квадратичную ошибку (m), а также достоверность различий значений в сравниваемых группах. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Номинальные данные описаны с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных производилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

В соответствии с «Ветеринарно-санитарными правилами сбора, утилизации и обезвреживания биологических отходов», утвержденными постановлением Государственного комитета по развитию ветеринарии и животноводства от 14 октября 2019 года №13, 12 (100%) кролики, использованные в эксперименте, были уничтожены путем сжигания при высокой температуре 700 °С в специальной печи крематория, расположенного в научном центре Фармако-токсикологии и вивария.

Результаты и обсуждение

Перед проведением гипериммунизации экспериментальных кроликов их сыворотка крови подлежала серологическому (использование реакции Райта-Хеддельсона) и иммунологическому исследованию на бруцеллез (идентификация IgA, IgM и IgG иммуноферментным методом). Кроме этого, у кроликов определяли уровень общего белка, альбумина, глобулина и соотношение альбумина к глобулину. Эти показатели служили маркерами и характеризовали сыворотку для дальнейшего скрининга и получения отраслевой стандартной диагностической противобруцеллезной сыворотки.

За день до проведения каждой гипериммунизации сыворотку крови экспериментальных животных исследовали с использованием вышеупомянутых серологических и иммунологических реакций.

Был сформирован банк диагностических кроличьих противобруцеллезных сывороток – кандидатов национальной и отраслевой референс-сыворотки. Всего – 72 варианта.

Сыворотку крови от каждого экспериментального животного инаktivировали на водяной бане при температуре 56 °C в течение 30 минут, консервировали мертиолятом натрия в концентрации в соотношении 1:10 000, разливали в отдельные стерильные ампулы. С целью проведения серологических и иммунологических исследований одну часть сыворотки поместили в холодильники с температурой 2–8 °C, а вторая часть сыворотки для последующего использования хранилась в морозильных камерах при температуре -20 °C.

Оценка специфичности и чувствительности сыворотки в гетерологичных микроорганизмах.

Сыворотка, полученная в результате гипериммунизации, может давать перекрестную реакцию агглютинации с антигенами возбудителей других инфекционных заболеваний, что, в свою очередь, может стать причиной ошибочной идентификации выделенного штамма. Поэтому для выявления особенностей и специфичности сыворотки важно проверить ее гетерологическую специфичность.

Специфичность сывороток, полученных в результате эксперимента, была изучена с использованием 24 клинических штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных от пациентов, проходящих лечение с диагнозами «Острая диарея», «Острая кишечная инфекция», в бактериологической лаборатории клиники, которая расположена на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний МЗ РУз.

Сыворотки крови исследовались методом реакции агглютинации на предметном стекле до иммунизации, во время проведения гипериммунизации, а также при заборе крови. В результате проведенных исследований с грамотрицательными бактериями (*Citrobacter spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*) в 16,7% случаях был установлен слабоположительный ответ (+). Далее со слабоположительными сыворотками крови проводили реакции агглютинации в пробирках с добавлением суспензии тех же инаktivированных микроорганизмов (*Citrobacter spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*). Были получены отрицательные результаты.

Также были проведены биохимические и иммунологические исследования гипериммунных сывороток. Результаты данных исследований представлены в таблицах 1–4. Установлено достоверное повышение уровня общего белка после первой и четвертой иммунизаций (табл. 1). Если до первой иммунизации уровень общего белка составлял 59,57 г/л, то после четырех иммунизаций он повысился в три раза – 157,17 г/л. Также было установлено увеличение содержания альбумина и глобулина (с 33,2 г/л и 26,37 г/л соответственно до 79,37 г/л и 77,43 г/л соответственно). После первой иммунизации уровень IgM оставался практически неизменным. Уровень IgM при второй иммунизации увеличился в 3,5 раза, а после

четвертой снизился до 0,24 мг/мл. Выявлено повышение уровня IgG после 2-й и 3-й иммунизаций и снижение после четвертой.

Таким образом, при многократной иммунизации увеличение уровня общего белка, альбумина, глобулина, IgM и IgG свидетельствует о формировании традиционного (характерного) иммунного ответа на антигены (увеличение уровня IgM на первой неделе – первичный иммунный ответ, а увеличение уровня IgG со второй недели соответствует вторичному иммунному ответу).

В таблице 2 приведены результаты исследования сыворотки крови кроликов 2-й группы. У них выявлены аналогичные изменения уровня общего белка, альбумина, глобулина и IgA. Однако стоит отметить, что в этой группе уровень общего белка, альбумина, глобулина, IgM и IgG сразу после 4-й иммунизации и спустя 13 дней, по сравнению с первой группой, соответствует в динамике первичному и вторичному иммунному ответу. При этом содержание IgG в сыворотке крови выше, чем у кроликов первой группы. Следовательно, использование НПАФ приводит к формированию стабильного иммунного ответа.

В таблице 3 представлены результаты исследования сыворотки крови животных 3-й группы, иммунизированных суспензией инаktivированной культуры бруцелл. Изменение показателей общего белка, альбумина, глобулина и IgA у животных этой группы имело ту же тенденцию, что и у животных 1-й и 2-й групп – их уровень повысился. Уровень IgM и IgG был ниже в сравнении с 1-й и 2-й группами, но в последующем уровень IgM после 2-й иммунизации повысился в два раза (7–14 дни первичного иммунного ответа). При этом установлено повышение уровня IgG на второй и третьей неделе после иммунизации (вторичный иммунный ответ), а после 4-й иммунизации зафиксировано снижение уровня IgG.

В таблице 4 отражены результаты исследования сыворотки крови гипериммунизированных животных 4-й группы. Анализ показателей общего белка, альбумина, глобулина, IgA, IgM и IgG сыворотки крови животных этой группы выявил аналогичную тенденцию изменения их уровней, как и в 1-й, 2-й и 3-й группах.

Таким образом, после гипериммунизации экспериментальных животных 4-й группы (суспензия инаktivированной культуры бруцелл + НПАФ) формировался иммунный ответ. Однако уровень IgG после 4-й иммунизации снизился и сравнивался с первоначальным через 13 дней после последней иммунизации.

В результате гипериммунизации животных вакцинным штаммом живых *B. abortus* 19 и суспензией инаktivированных бруцелл установлена выработка стойкого и длительного иммунного ответа (в течение периода наблюдения). Следовательно, для получения полноценной активной гипериммунной сыворотки желательное использование этого вакцинного штамма.

Таблица 1. Результаты иммунизации экспериментальных животных первой группы

Table 1 Results of immunization of experimental animals of the first group

Показатели Indicators	До им- муни- зации Before immu- nization	После 1-й иммунизации After 1 st immunization		После 2-й иммунизации After 2 nd immunization		После 3-й иммунизации After 3 rd immunization		После 4-й иммунизации After 4 th immunization		Через 13 дней после последней иммунизации 13 days after the last immunization	
	M ± m	M ± m	p	M ± m	p	M ± m	p	M ± m	p	M ± m	p
Общий белок, г/л Total protein, g/l	59,57 ± 6,16	84,37 ± 4,4	p = 0,04	96,4 ± 4,3	p = 0,02	154,57 ± 17,5	p = 0,01	157,17 ± 8,7	p = 0,002	118,03 ± 4,7	p = 0,004
Альбумин, г/л Albumin, g/l	33,2 ± 2,37	41,27 ± 3,4	p = 0,14	47,37 ± 4,01	p = 0,05	62,9 ± 5,05	p = 0,01	79,73 ± 4,4	p = 0,002	58,95 ± 3,5	p = 0,008
Глобулин, г/л Globulin, g/l	26,37 ± 4,52	43,10 ± 1,6	p = 0,04	51,67 ± 2,1	p = 0,01	101,7 ± 10,5	p = 0,007	77,43 ± 4,5	p = 0,004	58,77 ± 2,6	p = 0,008
A/G, г/л A/G, g/l	1,27 ± 0,16	0,95 ± 0,07	p = 0,16	0,91 ± 0,07	p = 0,13	0,62 ± 0,11	p = 0,04	1,03 ± 0,03	p = 0,23	1,0 ± 0,03	p = 0,19
IgA, мг/мл IgA, mg/ml	0,25 ± 0,01	0,2 ± 0,01	p = 0,03	0,28 ± 0,05	p = 0,59	0,2 ± 0,04	p = 0,31	0,16 ± 0,001	p = 0,002	0,15 ± 0,01	p = 0,005
IgM, мг/мл IgM, mg/ml	0,31 ± 0,001	0,69 ± 0,17	p = 0,11	1,12 ± 0,04	p = 0,0002	0,58 ± 0,22	p = 0,3	0,24 ± 0,09	p = 0,4	0,34 ± 0,14	p = 0,8
IgG, мг/мл IgG, mg/ml	2,18 ± 0,06	2,06 ± 0,2	p = 0,6	4,21 ± 0,04	p = 0,0001	4,24 ± 0,4	p = 0,01	1,31 ± 0,25	p = 0,04	1,28 ± 0,21	p = 0,02

Примечание: p < 0,05, достоверность различий с показателями до иммунизации и после иммунизации.

Note: p < 0.05, reliability of differences with indicators before immunization and after immunization.

Таблица 2. Результаты иммунизации экспериментальных животных второй группы

Table 2. Results of immunization of experimental animals of the second group

Показатели Indicators	До им- муни- зации Before immu- nization	После 1-й иммуниза- ции After 1 st immunization		После 2-й иммуниза- ции After 2 nd immunization		После 3-й иммуниза- ции After 3 rd immunization		После 4-й иммуниза- ции After 4 th immunization		Через 13 дней после послед- ней иммуниза- ции 13 days after the last immunization	
	M ± m	M ± m	p	M ± m	p	M ± m	p	M ± m	p	M ± m	p
Общий белок, г/л Total protein, g/l	59,5 ± 7,83	81,3 ± 14,67	p = 0,28	75,43 ± 19,31	p = 0,50	154,03 ± 11,97	p = 0,007	167,77 ± 12,64	p = 0,005	134,1 ± 5,88	p = 0,004
Альбумин, г/л Albumin, g/l	34,67 ± 5,07	41,2 ± 6,74	p = 0,49	35,2 ± 6,8	p = 0,95	69,3 ± 2,9	p = 0,009	82,57 ± 6,08	p = 0,009	66,27 ± 2,49	p = 0,01
Глобулин, г/л Globulin, g/l	24,53 ± 2,76	40,1 ± 8,73	p = 0,18	40,23 ± 12,53	p = 0,30	84,73 ± 13,39	p = 0,02	85,47 ± 6,46	p = 0,003	67,83 ± 3,39	p = 0,002
A/G, г/л A/G, g/l	1,4 ± 0,11	0,91 ± 0,05	p = 0,02	0,94 ± 0,17	p = 0,1	0,84 ± 0,14	p = 0,05	0,96 ± 0,01	p = 0,02	0,97 ± 0,01	p = 0,03
IgA, мг/мл IgA, mg/ml	0,24 ± 0,001	0,23 ± 0,04	p = 0,81	0,26 ± 0,03	p = 0,55	0,23 ± 0,03	p = 0,76	0,17 ± 0,01	p = 0,006	0,16 ± 0,01	p = 0,004
IgM, мг/мл IgM, mg/ml	0,37 ± 0,01	1 ± 0,08	p = 0,004	1,11 ± 0,01	p = 0,0001	0,69 ± 0,16	p = 0,13	0,47 ± 0,001	p = 0,002	0,35 ± 0,21	p = 0,93
IgG, мг/мл IgG, mg/ml	2,21 ± 0,25	3,45 ± 0,58	p = 0,14	4,7 ± 0,18	p = 0,05	5,26 ± 0,27	p = 0,003	1,94 ± 0,03	p = 0,36	1,6 ± 0,35	p = 0,25

Примечание: p < 0,05, достоверность различий с показателями до иммунизации и после иммунизации

Note: p < 0.05, reliability of differences with indicators before immunization and after immunization

Таблица 3. Результаты иммунизации экспериментальных животных третьей группы

Table 3. Results of immunization of experimental animals of the third group

Показатели Indicators	До им- муни- зации Before immunization	После 1-й иммунизации After 1 st immunization		После 2-й иммунизации After 2 nd immunization		После 3-й иммунизации After 3 rd immunization		После 4-й иммунизации After 4 th immunization		Через 13 дней после последней иммунизации 13 days after the last immunization	
	M ± m	M ± m	p	M ± m	p	M ± m	p	M ± m	p	M ± m	P
Общий белок, г/л Total protein, g/l	57,00 ± 3,47	71,83 ± 4,76	p = 0,08	83,4 ± 3,40	p = 0,01	134,9 ± 13,63	p = 0,01	149,77 ± 13,62	p = 0,007	114,03 ± 16,88	p = 0,04
Альбумин, г/л albumin, g/l	29,30 ± 1,35	35,63 ± 2,92	p = 0,14	36,13 ± 6,45	p = 0,37	64,77 ± 5,84	p = 0,009	75,25 ± 9,35	p = 0,01	59,67 ± 10,13	p = 0,05
Глобулин, г/л Globulin, g/l	27,7 ± 2,29	36,2 ± 2,29	p = 0,07	47,27 ± 7,73	p = 0,09	70,3 ± 8,68	p = 0,01	76,23 ± 6,7	p = 0,006	54,7 ± 6,79	p = 0,03
A/G, г/л A/G, g/l	1,06 ± 0,6	0,98 ± 0,06	p = 0,9	0,51 ± 0,32	p = 0,47	0,93 ± 0,08	p = 0,8	0,96 ± 0,8	p = 0,13	1,08 ± 0,06	p = 0,97
IgA, мг/мл IgA, mg/ml	0,18 ± 0,01	0,20 ± 0,02	p = 0,43	0,18 ± 0,01	p = 1,0	0,18 ± 0,01	p = 1,0	0,15 ± 0,01	p = 0,12	0,14 ± 0,01	p = 0,06
IgM, мг/мл IgM, mg/ml	0,43 ± 0,12	0,97 ± 0,15	p = 0,06	0,82 ± 0,18	p = 0,16	0,45 ± 0,02	p = 0,87	0,49 ± 0,20	p = 0,81	0,32 ± 0,02	p = 0,43
IgG, мг/мл IgG, mg/ml	1,98 ± 0,19	3,59 ± 0,18	p = 0,008	4,44 ± 0,61	p = 0,03	4,46 ± 0,42	p = 0,01	1,64 ± 0,35	p = 0,45	1,45 ± 0,47	p = 0,37

Примечание: p < 0,05, достоверность различий с показателями до иммунизации и после иммунизации
 Note: p < 0.05, reliability of differences with indicators before immunization and after immunization

Таблица 4. Результаты иммунизации экспериментальных животных четвертой группы

Table 4. Results of immunization of experimental animals of the fourth group

Показатели Indicators	До им- муни- зации Before immunization	После 1-й иммунизации After 1 st immunization		После 2-й иммунизации After 2 nd immunization		После 3-й иммунизации After 3 rd immunization		После 4-й иммунизации After 4 th immunization		Через 13 дней после последней иммунизации 13 days after the last immunization	
	M ± m	M ± m	p	M ± m	p	M ± m	p	M ± m	p	M ± m	P
Общий белок, г/л Total protein, g/l	61,23 ± 1,01	81,53 ± 6,23	p = 0,04	99,57 ± 10,64	p = 0,03	140,7 ± 4,67	p = 0,0004	148,57 ± 6,54	p = 0,0009	130,77 ± 1,56	p = 0,00004
Альбумин, г/л Albumin, g/l	33,03 ± 2,86	39,10 ± 1,90	p = 0,17	50,33 ± 4,64	p = 0,05	66,7 ± 5,55	p = 0,01	70,07 ± 4,43	p = 0,005	66,8 ± 1,41	p = 0,001
Глобулин, г/л Globulin, g/l	28,2 ± 2,45	42,43 ± 4,50	p = 0,06	49,23 ± 6,07	p = 0,04	73,9 ± 3,36	p = 0,001	78,50 ± 3,20	p = 0,001	64,07 ± 2,90	p = 0,002
A/G, г/л A/G, g/l	1,19 ± 0,19	0,93 ± 0,07	p = 0,28	1,02 ± 0,04	p = 0,44	0,90 ± 0,1	p = 0,26	0,89 ± 0,05	p = 0,22	1,04 ± 0,07	p = 0,5
IgA, мг/мл IgA, mg/ml	0,16 ± 0,02	0,18 ± 0,04	p = 0,68	0,18 ± 0,08	p = 0,82	0,14 ± 0,01	p = 0,43	0,16 ± 0,01	p = 1,0	0,14 ± 0,01	p = 0,43
IgM, мг/мл IgM, mg/ml	0,30 ± 0,05	0,93 ± 0,15	p = 0,02	0,50 ± 0,10	p = 0,17	0,57 ± 0,09	p = 0,07	0,33 ± 0,05	p = 0,69	0,45 ± 0,15	p = 0,41
IgG, мг/мл IgG, mg/ml	1,70 ± 0,06	3,47 ± 0,21	p = 0,003	5,70 ± 0,16	p = 0,0001	4,31 ± 0,31	p = 0,003	1,37 ± 0,23	p = 0,25	1,81 ± 0,15	p = 0,54

Примечание: p < 0,05, достоверность различий с показателями до иммунизации и после иммунизации
 Note: p < 0.05, reliability of differences with indicators before immunization and after immunization

Основная цель исследования – получение гипериммунной сыворотки для стандартизации и совершенствования серодиагностики бруцеллеза, а также создание стандартной диагностической сыворотки для выявления возбудителей бруцеллеза.

Определение титра гипериммунной сыворотки проводили посредством реакции Райта, результаты исследования представлены в таблице 5.

После первой иммунизации живой вакциной *B. abortus* 19 увеличение титра антител

Таблица 5. Результаты реакции Райта по среднему геометрическому титров антител
Table 5. Results of the Wright reaction on the geometric mean titer of antibody

До иммунизации Before immunization	После 1-й иммунизации After 1 st immunization	После 2-й иммунизации After 2 nd immunization	После 3-й иммунизации After 3 rd immunization	После 4-й иммунизации After 4 th immunization	Через 13 дней после последней иммунизации 13 days after the last immunization
Результаты иммунизации экспериментальных животных первой группы Results of immunization of experimental animals of the first group					
0	1: 800	1: 2015	1: 2540	1:1600	1:1008
Результаты иммунизации экспериментальных животных второй группы Results of immunization of experimental animals of the second group					
0	1: 800	1: 1270	1: 1270	1:1008	1: 635
Результаты иммунизации экспериментальных животных третьей группы Results of immunization of experimental animals of the third group					
0	1: 63	1: 100	1: 79	1:200	1: 200
Результаты иммунизации экспериментальных животных четвертой группы Results of immunization of experimental animals of the fourth group					
0	1: 63	1: 79	100	1: 126	1: 159

наблюдалось со второй недели со стабильными уровнем в течение 41 дня. Титр антител в сыворотке крови животных 3-й и 4-й групп после иммунизации суспензией инактивированных бруцелл в динамике был равен титру в первой группе, но при этом значительно ниже, чем при иммунизации живой вакциной *B. abortus* 19.

Таким образом, было получено достаточное количество сывороток, которые будут предложены в качестве стандартных для выявления возбудителей бруцеллеза.

Заключение

1. При многократной иммунизации увеличение уровня общего белка, альбумина, глобулина, IgM и IgG свидетельствует о формировании традиционного (характерного) иммунного ответа на антигены (увеличение уровня IgM на первой неделе – первичный иммунный ответ, а увеличение уровня IgG со второй недели соответствует вторичному иммунному ответу).
2. Использование неполного адъюванта Фрейнда приводит к формированию стабильного иммунного ответа.
3. Иммунизации вакцинным штаммом *B. abortus* 19 и суспензией инактивированной бруцелл вызывали более стойкий и длительный иммунный ответ в течение всего периода наблюдения.
4. Титр антител сыворотки крови у экспериментальных животных 3-й и 4-й групп, иммунизированных суспензией инактивированной культуры бруцелл, в динамике был на таком же уровне, как и в первой группе, но был значительно ниже, чем при иммунизации живой вакциной *B. abortus* 19.
5. Для получения полноценной, активной гипериммунной сыворотки необходимо использование живого вакцинного штамма *B. abortus* 19.

Полученные национальные и отраслевые стандартные диагностические поливалентные бруцеллезные сыворотки, а также разработанные методы лабораторного контроля их качества и эффективности позволяют изготовить кандидат-стандартные образцы (СО) сыворотки для РА и выявления штаммов *Brucella*. Полученные СО в дальнейшем будут использованы для контроля производимых иммунобиологических диагностических препаратов и обеспечения унифицированных требований к их качеству.

Таким образом достигнута цель – совершенствование серологической диагностики бруцеллеза, заложена основа дальнейшего изучения и проведения стандартизации сыворотки.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного гранта №IZ-202006174 «Разработка технологии получения поливалентных сывороток для диагностики лихорадочных инфекционных заболеваний (бруцеллез, иерсиниоз, брюшной тиф, паратиф)».

Funding. The study was carried out within the framework of the state grant №IZ-202006174 «Development of technology for the production of polyvalent serums for detection pathogens of febrile infectious diseases (brucellosis, yersiniosis, typhoid fever, paratyphoid)».

The experiments were carried out in full compliance with the European Council Directive 2010/63/EU on compliance with ethical principles in working with laboratory animals and the experiments were carried out on the basis of the methodological manual “Methods and rules of work” approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan in 2016 with laboratory animals in experimental microbiological and immunological studies”.

Литература

1. Бруцеллез. Современное состояние проблемы. Монография. Онищенко Г. Г., Куличенко А. Н., ред. Ставрополь: ООО «Губерния»; 2019.
2. Игамбердиева С. Д., Ахмедова Х. Ю. Настоящие и возможные перспективы в диагностике бруцеллеза. Инфекция, иммунитет и фармакология. 2011. № 4–5. С. 95–98.
3. Пономаренко Д. Г., Скударева О. Н., Хачатурова А. А. и др. Бруцеллез: тенденции развития ситуации в мире и прогноз на 2022 г. в Российской Федерации. Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 2. С. 36–45. doi.org/10.21055/0370-1069-2022-2-36-45
4. Дегтяренко Л. В., Карлова М. Ю., Каликин И. Н. Диагностическая эффективность R-бруцеллезных антигенов при бруцеллезе крупного рогатого скота. Достижения науки и техники АПК. 2011. № 9. С. 57–61.
5. Ковтун Ю. С., Курилова А. А., Катунина Л. С. и др. Питательные среды для диагностики бруцеллеза. Проблемы особо опасных инфекций. 2019. № 4. С. 17–25. doi.org/10.21055/0370-1069-2019-4-17-25
6. Hull NC, Schumaker BA. Comparisons of brucellosis between human and veterinary medicine. Infect Ecol Epidemiol. 2018. Vol. 8, N1.:1500846 doi:10.1080/2008686.2018. 1500846
7. Дегтяренко Л. В., Склярова О. Д., Каликин И. Н. Применение роз бенгал-пробы при дифференциальной поствакцинальной диагностике бруцеллеза крупного рогатого скота // Достижения науки и техники АПК. 2015. Т. 29. № 4. С. 67–69.
8. Димова А. С., Димов С. К., Сизов А. А. и др. Эффективность диагностики бруцеллеза крупного рогатого скота в новой тест-системе ИФА. Ветеринария. 2015. № 8. С. 23–25.
9. Каляпин Д. В., Матович Н. А., Чаус В. Ю. и др. Сравнительное изучение чувствительности серологических тестов при диагностике бруцеллеза животных. Журнал: биотика. 2021. № 2(39). С. 40–44.
10. Diaz R, Casanova A, Ariza J, et al. The Rose Bengal Test in human brucellosis: a neglected test for the diagnosis of a neglected disease. PLoS Negl Trop Dis. 2011. Vol. 5, N4:e950. doi: 10.1371/journal.pntd.0000950.
11. Нурлыгаянова Г., Белоусов В., Варенцова А. и др. Диагностика бруцеллеза животных в Российской Федерации. Журнал: ветеринария сельскохозяйственных животных. 2021. № 8. С. 3–9.
12. Кукина Г. В., Елагин Г. Д., Фоменков О. О. и др. Получение гибридом-продуцентов моноклональных антител к антигенам возбудителя бруцеллеза. Проблемы особо опасных инфекций. 2017. № 2. С. 67–71. doi.org/10.21055/0370-1069-2017-2-67-71
13. Михайлов Л. М., Бараникова Н. Л., Токарева Л. Е. и др. Получение моноспецифической бруцеллезной Anti-Abortus сыворотки на основе термоэкстракта из бруцелл в S-форме. Проблемы особо опасных инфекций. 2017. № 2. С. 78–80. doi.org/10.21055/0370-1069-2017-2-78-80
14. Bauer K. Cross-reactions between human and animal plasma proteins. I. The immunological evolution groups (IEG) I and II. Humangenetik. 1970. Vol. 8, N4. С. 325–329. doi:10.1007/BF00280332.
15. Bauer K. Cross-reactions between human and animal plasma proteins. IV. Non-eutherian Mammalia. Humangenetik. 1971. Vol. 13, N1. С. 49–57. doi:10.1007/BF00446413.
16. Esteves MB, Binaghi RA. Antigenic similarities among mammalian immunoglobulins // Immunology. 1972. Vol. 23, N2. С. 137–45.
17. Матуа А. З., Шевцова З. В. Показатели специфического и неспецифического иммунитета у макак-резусов в сравнительно-возрастном аспекте // Кубанский научный медицинский вестник. 2007. № 1–2. С. 98–101.
18. Рубальский Е. О., Смирнова К. Н., Алешкин В. А. и др. Сравнительная характеристика особенностей иммуноглобулинового профиля человека и макак-резусов // Астраханский медицинский журнал. 2016. Том 11, № 1. С. 38–48.

References

1. Brusellyoz. Sovremennoe sostoyaniye problemy. Monograph. Ed.: Onishchenko GG, Kulichenko AN. Stavropol: Guberniya, 2019 (In Russ).
2. Igamberdiyeva SD, Akhmedova HYu, Nastoyashie i vozmozhnye perspektivy v diagnostike bruselleza. Infeksiya, immunitet i farmakologiya. 2011. - № 4–5: 95–98 (In Russ).
3. Ponomarenko DG, Skudareva ON, Khachaturova AA, et al. Brucellosis: Trends in the Development of Situation in the World and Forecast for 2022 in the Russian Federation. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2022;(2):36–45 (In Russ). doi.org/10.21055/0370-1069-2022-2-36-45
4. Degtyarenko LV, Karlova MYu, Kalikin IN, Diagnosticheskaya effektivnost R-bruselleznykh antigenov pri bruselleze krupnogo rogatogo skota. Dostizheniya nauki i tekhniki APK. 2011;9:57–61 (In Russ).
5. Kovtun YS, Kurilova AA, Katunina LS, et al. Nutrient Media for Diagnosis of Brucellosis. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2019;4:17–25 (In Russ). doi.org/10.21055/0370-1069-2019-4-17-25
6. Hull NC, Schumaker BA. Comparisons of brucellosis between human and veterinary medicine. Infect Ecol Epidemiol. 2018;8(1):1500846. doi:10.1080/2008686.2018.1500846
7. Degtyarenko LV, Sklyarova OD, Kalikin IN, Primeneniye roz bengal-probi pri differentsialnoy postvaktsinalnoy diagnostike bruselleza krupnogo rogatogo skota. Dostizheniya nauki i tekhniki APK. 2015;29(4):67–69 (In Russ).
8. Dimova AS, Dimov SK, Sizov AA, et al. Effektivnost diagnostiki brusellyoza krupnogo rogatogo skota v novoy test-sisteme IFA. Veterinariya. 2015;8:23–25. (In Russ).
9. Kalyadin DV, Matovich NA, Chaus VY, et al. Sravnitelnoye izucheniye chuvstvitelnosti serologicheskikh testov pri diagnostike bruselleza zhivotnix. Jurnal: biotika. 2021;2(39):40–44 (In Russ).
10. Diaz R, Casanova A, Ariza J, et al. The Rose Bengal Test in human brucellosis: a neglected test for the diagnosis of a neglected disease. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5(4):e950. doi: 10.1371/journal.pntd.0000950
11. Nurlygayanova G, Belousov V, Varentsova A, et al. Diagnostika bruselleza zhivotnix v Rossiyskoy Federatsii. Jurnal: veterinariya sel'skoxozyaystvennykh zhivotnix. 2021;8:3–9 (In Russ).
12. Kuklina GV, Elagin GD, Fomenkov OO, et al. Manufacturing of hybridomas-producers of monoclonal antibodies to brucellosis agent antigens. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2017;(2):67–71 (In Russ). doi.org/10.21055/0370-1069-2017-2-67-71
13. Mikhailov LM, Barannikova NL, Tokareva LE, et al. Preparation of monospecific brucella anti-abortion serum based on thermoextract from S-form brucella. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2017;(2):78–80 (In Russ). doi.org/10.21055/0370-1069-2017-2-78-80
14. Bauer K. Cross-reactions between human and animal plasma proteins. I. The immunological evolution groups (IEG) I and II. Humangenetik. 1970;8(4):325–9. doi: 10.1007/BF00280332
15. Bauer K. Cross-reactions between human and animal plasma proteins. IV. Non-eutherian Mammalia. Humangenetik. 1971;13(1):49–57. doi: 10.1007/BF00446413
16. Esteves MB, Binaghi RA. Antigenic similarities among mammalian immunoglobulins. Immunology. 1972;23(2):137–45.
17. Matua AZ, Shevtsova ZV, Pokazateli spetsificheskogo i nespeificheskogo immuniteta u makak- rezusov v sravnitelno-vozzrastnom aspekte. Kubanskiy nauchniy meditsinskiy vestnik. 2007;1-2:98–101 (In Russ).
18. Rubalskii EO, Smirnova KN, Aleshkin VA, et al. Comparative characteristics of human and rhesus macaque immunoglobulin profile features. Astrakhan Medical Journal. 2016;11:38–48 (In Russ).

Об авторах

- **Лазиз Надиринович Туйчиев** – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии. +998-71-214-83-11, l_tuychiev@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2312-8640.
- **Ботир Мирхашимович Таджиев** – д. м. н., профессор, директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней. +998-90-036-14-56, Dr.botir71@mail.ru.
- **Нигора Убайдуллаевна Таджиева** – д. м. н., доцент, заместитель директора по научной работе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии и инфекционных, паразитарных болезней. n.tadjieva17091973@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8739-6252.
- **Одилжон Шодиевич Касимов** – д. м. н., ведущий научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней. +998-90-067-75-10, info.niimiz@ssv.uz. ORCID: 0009-0000-2103-3985.
- **Амир Мангу-Темирович Бектимиров** – к. м. н., заведующий лабораторией Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней. +998-90-933-34-59, amtbektimirov@gmail.com. ORCID: 0009-0003-0044-1842.
- **Акмал Пулатович Юсупов** – младший научный сотрудник Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии и паразитарных болезней. +998-97-776-7168, akmal.yusupov.1989@mail.ru. ORCID: 0009-0007-4167-5433.
- **Жахонгир Абралович Анваров** – PhD, старший преподаватель кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии. +998-94-626-90-63, tmainfection@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1080-3651.
- **Бахтиер Вакилович Шукуров** – к. м. н., доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии. +998-93-560-22-71, shukurov64@mail.ru. ORCID: 0009-0007-3649-2165.

Поступила: 15.04.2024. Принята к печати: 02.05.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Laziz N. Tuychiev** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Infectious and Children's Infectious Diseases Department of the Tashkent Medical Academy. +998-71-214-83-11, l_tuychiev@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2312-8640
- **Botir M. Tadjiev** – Dr. Sci. (Med.), professor, director of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious Diseases and Parasitic Diseases. +998-90-036-14-56, Dr.botir71@mail.ru.
- **Nigora U. Tadjieva** – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor Deputy Director for Science of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious Diseases and Parasitic Diseases. n.tadjieva17091973@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8739-6252.
- **Odiljon Sh. Kasimov** – Dr. Sci. (Med.), The Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious Diseases and Parasitic Diseases. +998-90-067-75-10, info.niimiz@ssv.uz. ORCID: 0009-0000-2103-3985.
- **Bektimirov Amir A-M.** – Cand. Sci. (Med.), The Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious Diseases and Parasitic Diseases. +9890-933-34-59, amtbektimirov@gmail.com. ORCID: 0009-0003-0044-1842.
- **Akmal P. Yusupov** – researcher, The Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious Diseases and Parasitic Diseases. +998-97-776-71-68, akmal.yusupov.1989@mail.ru. ORCID: 0009-0007-4167-5433.
- **Jakhongir A. Anvarov** – PhD, Senior lecturer of the Infectious and Children's Infectious Diseases Department of the Tashkent Medical Academy. +998-94-626-90-63, tmainfection@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1080-3651. 15.04.2024.
- **Bakhtiyor V. Shukurov** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Infectious and Children's Infectious Diseases Department of the Tashkent Medical Academy. +998-93-560-22-71, shukurov64@mail.ru. ORCID: 0009-0007-3649-2165.

Received: 15.04.2024. Accepted: 02.05.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-129-136>

Белковые менингококковые вакцины серогруппы В и формирование иммунной защиты против гонореи

Н. Н. Костюкова*, В. А. Бехало

ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Гонорея – широко распространенная инфекция. Ежегодно возникает свыше 80 млн случаев этого заболевания. Проблема усугубляется ростом устойчивости гонококка к антибиотикам во всем мире. Единственным выходом в этой ситуации может оказаться иммунизация отдельных групп населения. Несмотря на многочисленные усилия специалистов, на сегодняшний день не существует ни одной зарегистрированной вакцины против гонореи, что связано с особенностями возбудителя. Однако за последние 30 лет накопились достоверные наблюдения, что вакцины, содержащие белки наружной клеточной мембраны *N. meningitidis* серогруппы В, разработанные для борьбы с менингококковой инфекцией, могут также предупредить значительную долю случаев гонореи. **Цель.** Дать краткий обзор публикаций о снижении заболеваемости гонореей у лиц, получивших вакцины, содержащие везикулы наружной мембраны (ВНМ) *Neisseria meningitidis* серогруппы В, с последующим анализом сведений о природе этих белков и методах их изучения, как о многообещающей платформе для создания вакцины против гонококка. **Выводы.** Существует теоретическая и реальная возможность создания профилактического препарата против гонореи. Наш анализ научных публикаций показал, что в 2006–2016 гг. от 31% до 59% лиц, привитых белковой менингококковой вакциной В, были защищены от гонореи. Необходимо продолжать изучение ВНМ менингококка в плане их превентивных свойств против гонореи, усовершенствовать набор моделей для выявления их защитного действия, находить адъюванты, усиливающие иммуногенность потенциальных кандидатов в вакцины.

Ключевые слова: менингококк, гонорея, менингококковые вакцины, белки наружной мембраны нейссерий, менингококковая вакцина против гонореи, иммунный ответ, эффективность вакцины

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Белковые менингококковые вакцины серогруппы В и формирование иммунной защиты против гонореи. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):129-136. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-129-136>

Serogroup B Protein Meningococcal Vaccines and the Formation of Immune Protection against Gonorrhea

NN Kostyukova**, VA Bekhalo

N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Gonorrhea is a widespread infection. More than 80 million cases of this disease occur annually. The problem is compounded by the growing resistance of gonococcus to antibiotics worldwide. The only way out in this situation may be the immunization of certain groups of the population against this infection. Despite the numerous efforts of specialists, there is currently no registered vaccine against gonorrhea, which is due to the characteristics of the pathogen. However, over the past 30 years, reliable observations have accumulated that vaccines containing *N. meningitidis* serogroup B outer membrane proteins (OMP), developed for prophylaxis meningococcal infection, can also prevent a significant proportion of gonorrhea cases. **Aims.** To give a brief overview of publications on the reduction of the incidence of gonorrhea in individuals who received vaccines containing *N. meningitidis* serogroup B outer membrane vesicles, followed by an analysis of information about the nature of these proteins and methods of their study, as a promising platform for creating a vaccine against gonococcus. **Conclusions.** There is a theoretical and real possibility of creating a preventive drug against gonorrhea. Our analysis of literature sources showed that during the period 2006–2016 from 31% to 59% of those vaccinated with the protein meningococcal vaccine B were protected from gonorrhea. It is necessary to continue studying meningococcal OMV in terms of their preventive properties against gonorrhea, improve the set of models to identify their protective effect, and find adjuvants that enhance the immunogenicity of potential vaccine candidates.

Keywords: meningococcus, gonorrhea, meningococcal vaccines, neisseria outer membrane proteins, meningococcal gonorrhea vaccine, immune response, vaccine effectiveness

No conflict of interest to declare.

* Для переписки: Костюкова Наталья Николаевна, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.ru. ©Костюкова Н. Н. и др.

** For correspondence: Kostyukova Natalia N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.ru. ©Kostyukova NN, et al.

For citation: Kostyukova NN, Bekhalo VA. Serogroup B protein meningococcal vaccines and the formation of immune protection against gonorrhea. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3):129-136 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-129-136>

Введение

По сию пору не существует в мире ни одной полноценной зарегистрированной вакцины против гонореи, несмотря на многочисленные усилия специалистов [1–10]. Главными причинами исследователи считают высокую степень изменчивости антигенов гонококка и непостоянство их состава у циркулирующих штаммов, а также способность *Neisseria gonorrhoeae* противостоять разрушению комплементом и другими механизмами врожденной иммунной защиты [1–11]. Более того, даже обширная локализованная инфекция гонореи не оставляет после себя иммунной защиты [10]. Разработке вакцины препятствует отсутствие адекватной модели гонореи у животных, так как к этой инфекции восприимчив только человек.

Между тем, необходимость создания такой вакцины увеличивается с каждым годом. Заболеваемость гонореей за последнее время не снижается и имеет тенденцию к росту. В мире ежегодно регистрируют свыше 80 млн новых случаев заболевания (в 2016 г., по данным ВОЗ, заболело более 86,9 млн человек), преимущественно среди лиц 15–49 лет [12–14]. Росту заболеваемости способствует распространение ВИЧ-инфекции [1]. При этом наиболее распространена инфекция в США, Австралии, странах Европы [5], что, возможно, связано и с применением более эффективных современных методов лабораторной диагностики (культуральных, молекулярно-биологических) в этих странах. Все исследователи подчеркивают, что значительная часть случаев гонореи, преимущественно у женщин, протекает бессимптомно и ускользает от регистрации [14,12]. Проблема усугубляется ростом устойчивости гонококка к антибиотикам во всем мире. О быстром распространении устойчивости этого возбудителя ко всем классам антибиотиков за последние 10–20 лет сообщается в обзоре Edwards J. с соавт. [1].

Данные 2017–2018 гг. из 73 стран, обобщенные ВОЗ, говорят об увеличении устойчивости изолятов *N. gonorrhoeae* и о быстром распространении штаммов, резистентных к широко распространенным антибиотикам, применяемым для лечения гонореи. Так, устойчивые к цефтриаксону изоляты выявлены в 31% стран, причем ежегодное снижение доли чувствительных штаммов на некоторых территориях доходило до 21%. Устойчивые к азитромицину изоляты встречались в 84% стран. Устойчивые к ципрофлоксацину штаммы найдены во всех 73 странах, в некоторых они составляли 100% всех изолятов гонококка [14].

В недавнем вышедшем обзоре говорится об «угрозе» антибиотикорезистентности гонококков в связи с появлением устойчивых к широко применяемому

для лечения гонореи антибиотик – цефтриаксону [15]. Это подчеркивает необходимость разработки новых средств борьбы с гонореей, прежде всего – вакцинопрофилактики. Как уже указывалось выше, такими средствами современная эпидемиология пока не располагает.

Однако еще в 80-е–90-е гг. XX века было замечено, что после массового применения белковых вакцин против родственной гонококку бактерии – менингококка серогруппы В наблюдалось некоторое, но существенное снижение заболеваемости гонореей среди ранее привитых лиц. Здесь уместно напомнить читателю об особенностях антигенной структуры менингококка, на основе которой созданы современные вакцины. Менингококк *Neisseria meningitidis* относится к роду нейссерий, к которому принадлежит и гонококк *N. gonorrhoeae*. Оба микроорганизма являются сугубо человеческими паразитами. Важно отметить, что как *N. meningitidis*, так и *N. gonorrhoeae* иногда могут вызывать системные инфекции, но заболевания, к которым они приводят (менингококковая инфекция и гонорея соответственно), имеют различные клинические проявления и осложнения – от бессимптомной колонизации до тяжелого, угрожающего жизни течения. Для обеих характерна стадия инфекционного процесса, проявляющаяся как локализованное местное поражение слизистых в области входных ворот возбудителя, так и генерализованное, общее септическое заражение организма. Однако степень выраженности этих патогенетических стадий у двух нейссерий различается. Для гонококка характерен локальный воспалительный процесс в месте внедрения инфекта (уретра, вагина) и его возможное последующее распространение по урогенитальному тракту с редчайшими эпизодами генерализации (сепсис). Для менингококка наиболее свойственна бессимптомная колонизация входных ворот – слизистой носоглотки (иногда легко протекающий назофарингит) и нечастая бактериемия с возможным заносом возбудителя на мозговые оболочки (в межоболочечное пространство) с последующим развитием сепсиса и/или менингита.

По биологическим признакам оба микроорганизма очень сходны. Они имеют 80–90% общих первичных генетических последовательностей, однако для менингококка характерно образование защитных капсул во время его пребывания в организме человека. В культурах капсулы постепенно утрачиваются. Они несут функцию защиты от фагоцитоза и лизиса с помощью комплемента и антител. Поэтому капсулы считаются важнейшими факторами патогенности возбудителя. Капсульное вещество представлено крупномолекулярными

полисахаридами с молекулярной массой порядка сотен тысяч дальтон, оно неоднородно у разных штаммов. На основе различий состава капсул вид менингококка подразделяется на 12 серогрупп, названных начальными и конечными буквами латинского алфавита – А, В, С, Е, Н, I, К, L, W, X, Y, Z, из которых наиболее значимыми в настоящее время являются А, В, С, W, X, Y. На различных территориях мира серогруппы распространены неодинаково. Для России в настоящее время характерно примерно равное распределение серогрупп А, В и С, хотя в отдельных регионах страны они распространены с неодинаковой частотой [16]. Для стран Западной Европы, Северной Америки и Австралии наиболее характерны серогруппы В, W, Y. Капсульные варианты менингококка обычно встречаются при инвазивных (генерализованных – септических и менингеальных) формах инфекции (ГФМИ); при здоровом носительстве и назофарингитах капсульные штаммы редки.

Под капсулой у менингококка, как и у всех нейссерий, находится трехслойная оболочка, содержащая, преимущественно в верхнем слое (наружной мембране), большое количество белков, липопротеинов и других соединений, выполняющих различные функции жизнеобеспечения бактерии. От поверхности клеток у обеих нейссерий отходят тончайшие волоски – пили (*pilus* – волосок, лат.), осуществляющие начальное прикрепление бактерий к слизистой и обмен сигналами со структурами клетки. В поверхностном слое находится липоолигосахарид, обладающий свойствами эндотоксина.

Против наиболее вирулентных и распространенных серогрупп менингококка в настоящее время созданы эффективные вакцины на основе высокомолекулярных капсульных полисахаридов серогрупп А, С, W, Y, W; заканчиваются полевые испытания против серогруппы X. Эффективную полисахаридную вакцину против серогруппы В создать не удалось по причине крайней нестойкости капсульного полисахарида и молекулярной мимикрии между сиаловой кислотой серогруппы В и тканями человека, что может привести к аутоиммунным реакциям.

Однако исследователям удалось создать ряд вакцин против менингококка серогруппы В на основе белков его наружной клеточной мембраны. Именно белковые вакцины против менингококка серогруппы В оказались протективными против гонорей. Первые сообщения о таком феномене появились еще в конце XX века (1980–1990 гг.). Эти вакцины состояли из «пузырьков», спонтанно отщепляющихся от наружной мембраны менингококка и содержащих большое количество белков, гликолипидов и липопротеинов; и иммунологические свойства некоторых из них до сих пор неизвестны. При приготовлении вакцин из «пузырьков» находящийся в их составе липоолигосахарид – эндотоксин обезвреживали.

В 1989–1991 гг. на Кубе в связи с эпидемическим подъемом заболеваемости, вызванной

менингококком серогруппы В, была создана вакцина из штамма, вызвавшего заболевание (с добавлением полисахарида серогруппы С). Вакцина содержала более 100 белков, из которых только 31 удалось идентифицировать. Были привиты лица в возрасте от 3 месяцев до 24 лет – свыше 3 млн человек при охвате 95% целевого населения. С 1991 г. вакцина была введена в расширенную программу иммунизации, согласно которой все дети получали прививку в 3 и 5 месяцев жизни; также вакцинировали лиц из групп риска других возрастов. В результате в последующие годы было привито более 10 млн человек. Заболеваемость менингококковой инфекцией снизилась с 14,4 на 100 тыс. населения до 1,0 (2000 г.) и до 0,1 – к 2008–2018 гг. Эпидемиологическая эффективность вакцины против менингококковой инфекции составляла в разных районах от 80 до 100%, независимо от возраста [17]. На протяжении 20 лет (с 1996 г.) было отмечено снижение заболеваемости гонореей, особенно среди лиц 14–24 лет [18–20]. Заболеваемость гонореей на Кубе в 1980–1990 гг. имела два пика (1989 г. и 1995 г.), после чего началось ее стойкое снижение – параллельно снижению заболеваемости менингококковой инфекцией. Судя по диаграмме, представленной авторами, заболеваемость через 12 лет снизилась в 9 раз. Такое снижение признавалось как «умеренное» [21]. При этом в наблюдаемый период (последние десятилетия XX и начало XXI века) заболеваемость сифилисом и другими инфекциями, передающимися половым путем, на Кубе не снизилась. В 1978 г. проводилась массовая кампания по иммунизации полисахаридной вакциной серогрупп А и С всех лиц до 20 лет; в течение четырех месяцев было привито 78% целевого населения, что на заболеваемости гонореей не отразилось [18].

В тот же период сходная картина наблюдалась в Норвегии, где в 1988–1992 гг. по эпидемическим показаниям были привиты «пузырьковой» вакциной серогруппы В подростки 13–15 лет – 63% из числа лиц этого возраста, живущих в стране. Через несколько лет (1993–2008 гг.) у привитых этой группы (≥ 16 лет) была проанализирована заболеваемость гонореей. У мужчин после прививок отмечено ее снижение сразу в 2 раза (с 27,3 в 1993 г. до 12,5 на 100 тыс. населения в 1995 г.), но через 2 года начался рост. Авторы объясняют это существенным увеличением числа мужчин, имеющих секс с мужчинами, – с 12% (1993 г.) до 40% (2008 г.), что резко интенсифицировало передачу инфекции. Среди привитых женщин заболеваемость гонореей снизилась почти в 7 раз – с 20,7 (1993 г.) до 3,1 на 100 тыс. населения (1999 г.) и держалась на низком уровне вплоть до 2008 г. (3,0–4,0 на 100 тыс. населения). При этом статистически достоверное снижение заболеваемости гонореей отмечено только у лиц из возрастной группы 20–24 лет. Однако авторы

не исключают влияния и других факторов на снижение заболеваемости гонореей, в частности, применения кондомов в 1990-е гг. в связи с опасностью заражения ВИЧ [22].

В Новой Зеландии в 2006–2008 гг. произошел подъем заболеваемости ГФМИ. Были трехкратно привиты 81% лиц от 0 до 20 лет (около 1 млн) против менингококковой инфекции. Использовалась вакцина с местным штаммом менингококка серогруппы В, ответственного за подъем заболеваемости. Вакцину изготовили в Норвежском институте здравоохранения и Университете Окленда (Новая Зеландия). Вакцина была доступна до 2008 г. Через 10 лет удалось провести ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости гонореей лиц 15–30 лет (около 15 тыс. человек), привитых и не привитых против менингококковой инфекции. Учитывались только лабораторно подтвержденные случаи (бактериологическое исследование и ПЦР). Как и на Кубе, в первые годы после антименингококковой вакцинации произошло снижение заболеваемости гонореей в 2006–2016 гг. У молодежи 15–30 лет эффективность менингококковой вакцины против гонореи оценена в 31% и признана «умеренной». У женщин эффективность составила 36%, у мужчин – 25%, различия незначительны. Эффективность вакцины у лиц с коинфекцией (хламидиоз) была ниже – 14%. Снижение длилось недолго – вскоре после проведения прививочной кампании спад заболеваемости достиг 20%, а через 5–10 лет – только 9%. [19,3]. В исследовании Paynter J. с соавт. показано, что в Новой Зеландии эффективность менингококковой вакцины В против случаев гонореи, требующих госпитализации, составила 24% [4].

После 2008 г. выпуск новозеландской вакцины против менингококка серогруппы В прекратился. Ее место заняли две генно-инженерные вакцины, из которых одна – 4CMenB («Bexsero») содержала не только поверхностные «пузырьки» наружной мембраны менингококка, входящие в новозеландскую вакцину, но еще 3 чистых антигена, полученных генно-инженерным путем: белок fHbp (factor H binding protein), т.е. белок, связывающий фактор H комплемента; нейссеральный гепарин-связывающий антиген NHBA (neisserial heparin binding protein) и нейссеральный адгезин NadA. NHBA и fHbp являются общими с *N. gonorrhoeae*. Эти белки играют важную роль как для *N. meningitidis*, так и для *N. gonorrhoeae*. NHBA участвует в адгезии, резистентности к комплементу и уклонении от иммунитета, в то время как fHbp является критическим фактором регуляции комплемента и также уклонения от него. Все три антигена присутствуют у большинства вирулентных штаммов менингококка серогруппы В и являются высоко консервативными.

Белок NHBA содержит несколько пептидов, из которых пептид-2 входит в вакцину (см. ниже). Высокий уровень человеческих антигонококковых

антител к NHBA, образующихся в результате вакцинации Bexsero, может обеспечить дополнительную перекрестную защиту от гонореи. Кроме того, гонококковый мутант, лишенный NHBA, вызывает ослабление агрегации клеток и образования микроколоний, а также сокращение выживаемости в сыворотке человека и снижение адгезии к эпителиальным клеткам шейки матки и уретры человека, по сравнению со штаммом дикого типа. Эти данные указывают на то, что гонококковый белок NHBA способствует нескольким аспектам колонизации и выживания *N. gonorrhoeae* и может быть мишенью для новых противомикробных препаратов или антител [6,8].

Несмотря на высокую идентичность последовательностей гонококкового гомолога (Ghfp) с fHbp, он не экспрессируется на поверхности *N. gonorrhoeae* и не связывается с фактором H. Это говорит о том, что имеющиеся небольшие отличия в аминокислотных последовательностях обоих белков могут оказывать значительное влияние на свойства связывания.

Белок NadA участвует в адгезии и инвазии менингококка в клетки, но у гонококка отсутствует. По мнению Semchenko E.A. с соавт., именно белок NHBA может обеспечивать перекрестную защиту Bexsero от гонореи [7]. Гены этого белка у гонококка имеют 67% гомологии с таким же белком, входящим в Bexsero. Антитела к нему, вызванные вакциной, блокируют его связывание с гепарином и прикрепление к эпителию уретры и шейки матки, а также активируют комплемент и опосредуют специфическую бактерицидную и опсонизирующую активность сыворотки. Ген этого белка выявлен у большинства штаммов гонококка.

Белок порин P1, наиболее обильно представленный в наружной мембране менингококка и в «пузырьках», является очень вариабельным. В вакцине 4CMenB (Bexsero) содержится вариант порина А новозеландского штамма – P1.19.15, встречающийся не у всех штаммов серогруппы В. Из-за неполного соответствия белкового состава вакцины антигенам циркулирующих штаммов серогруппы В ее иммунологическая эффективность (определяемая по уровню группоспецифических бактерицидных антител) в разных условиях колеблется между 60 и 90%.

Вакцина Bexsero применяется в странах Западной Европы, Северной Америки и Австралии, где доминирует серогруппа В менингококка. В ряде стран она введена в календарь прививок, в частности, в Объединенном королевстве (Великобритании) для детей, в США – для подростков и молодежи 10–25 лет. Вакцина Bexsero лицензирована в России с апреля 2022 г.

Дальнейшие наблюдения по применению вакцины Bexsero подтвердили результаты, полученные с прежними «пузырьковыми» менингококковыми вакцинами серогруппы В, о возможном защитном действии против гонореи. С мая по декабрь 2014 г.

в одном из районов провинции Квебек (Канада) была проведена широкая иммунизация вакциной Bexsero лиц 0–20 лет против менингококковой инфекции по эпидемическим показаниям. Удалось охватить 82% целевого контингента. С 2014 г. по 2017 г. отмечено снижение заболеваемости гонореей среди подростков 14–20 лет, а среди лиц 21 года и старше заболеваемость не снизилась. Косвенным контролем эффективности вакцины против гонореи явился в то же время рост генитального хламидиоза. Эпидемиологическую эффективность вакцины Bexsero против гонореи в этом случае оценили в 59%. Более высокую эффективность вакцины Bexsero, по сравнению с новозеландской, авторы объяснили присутствием добавочных белков [23,24]. По мере распространения вакцины Bexsero сходные сообщения стали поступать из разных частей света.

В Южной Австралии введены 2 программы иммунизации против менингококка серогруппы В с помощью вакцины 4CMenB (Bexsero) по схеме из трех прививок двум группам лиц – с 1 октября 2018 г. детям 0–3 лет и с февраля 2019 г. – подросткам и молодежи 17–20 лет. Охват вакцинацией детей был высоким – 94,9% первой прививкой, 79,4% – всеми тремя. Охват молодежи был несколько ниже – 77,1% первой прививкой и 69,0% – тремя. Эффективность вакцины против менингококка серогруппы В через 2 года составила у маленьких детей 94,2–94,7%. Эффективность этой же вакцины у молодежи против гонореи, рассчитанная методом «случай-контроль», через 2 года составила 32,7% и была оценена авторами, как «умеренная». В группе контроля (хламидиоз) заболеваемость за это время не снизилась и даже немного выросла [25].

В Южной Калифорнии (США) в 2016–2020 гг. проведено массовое когортное исследование с участием подростков и молодежи. 6441 человек был привит вакциной 4CMenB. В качестве контроля использовали результаты прививок 26 471 человека этого же возраста 4-х валентной полисахаридной конъюгированной вакциной против менингококков серогрупп А, С, W, Y. В течение 1 года заболеваемость гонореей в группе привитых вакциной 4CMenB составила 2,0 (1,3–2,8) на 1000 лиц этого возраста, что было на 46% ниже, чем среди привитых полисахаридной вакциной – 5,2 (4,6–5,8). Показатели заболеваемости хламидиозом (внешний контроль) были одинаковыми в обеих группах [9].

В двух городах США (Нью-Йорк-Сити и Филадельфия) с января 2016 г. по декабрь 2018 г. изучали эффективность менингококковой вакцины 4CMenB в отношении гонореи. Молодые люди 16–23 лет были вакцинированы одной, двумя или тремя дозами (с интервалом от 30 до 180 дней) этой вакцины. За 3 года было выявлено 18 099 больных гонореей, 12 4876 – хламидиозом и 24 731 – смешанной инфекцией. Из их числа 7692 привитых

вакциной 4CMenB (46,7% – двумя дозами, 52,4% – одной дозой). В течение одного года после прививки 40% получивших 2 дозы и 26% – одну дозу оказались защищенными от гонореи. При коинфекции гонореи и хламидиоза защиты от вакцинации не выявлено [26].

Необходимо отметить, что белковые «пузырьковые» вакцины в ряде случаев защищали не только от гонококка, но и от менингококка других серогрупп, не относящихся к серогруппе В. Это объясняется присутствием общих видовых и межвидовых нессериальных антигенов в вакцинах. Так, была показана бактерицидная активность сывороток подростков, привитых вакциной 4CMenB, в отношении части штаммов, не относящихся к серогруппе В, из набора 147 изолятов *N. meningitidis*, выделенных в странах Европы и в Бразилии. В сыворотках привитых погибали 61,9% штаммов не серогруппы В, но в сыворотках этих же лиц, взятых до вакцинации, уничтожались только 7,5% изученных штаммов. Чувствительность к сывороткам привитых по серогруппам несколько различалась: бактерицидный эффект был отмечен по отношению к 55% штаммов серогруппы С, к 74,3% штаммов серогруппы W и к 65% штаммов серогруппы Y. Сделан вывод об эффективности массовой иммунизации вакциной Bexsero против серогруппы В в отношении многих серогрупп менингококка [27].

В обзоре García Y.R. с соавт. (2021) показано, в каких странах – США, Бразилия, Канада, Австралия, Западной Европы, Африки – выявлена доля (в %) выделяемых менингококковых штаммов, не относящихся к серогруппе В, но содержащих антигены, общие с этой серогруппой и имеющиеся в вакцине Bexsero [5]. Для обнаружения общих антигенов использовали методы мультилокусного типирования-секвенирования (MLST) или бактерицидные тесты с сыворотками привитых. Результат отличался в разных странах, но в среднем от 58,3 до 91,7% изученных штаммов менингококка серогрупп С, W, X и Y содержали антигены, входящие в вакцину Bexsero. Ни одного подобного штамма не выявлено среди менингококков серогруппы А, хотя есть указания на бактерицидную активность антител в небольших разведениях в отношении этой серогруппы у привитых Bexsero [5].

Эти находки уже используют в практике. Так, в Соединенном Королевстве в 2015 г. возникла вспышка ГФМИ среди маленьких детей, вызванная менингококком серогруппы W. Иммунизация полисахаридной вакциной А, С, W, Y была заменена вакциной Bexsero в расчете на общие антигены серогрупп В и W, включая антигены в «пузырьках». С 2015 г. по 2017 г. предотвращено, по крайней мере, не менее 98 случаев ГФМИ, вызванных серогруппой W [5].

Многие менингококковые антигены, белки наружной мембраны (БНМ), в вакцине Bexsero имели идентичные аминокислотные гомологи в белках гонококка, совпадающие с частотой (в %): FbpA – 99,1%,

FrpB – 94,3%, NspA – 93,1%, RmpM – 93,4%, PilQ – 91,4%, PorB – 67,3%, OprC – 43,8%, всего в списке 24 белка [5].

Одной из наиболее хорошо изученных систем поглощения металлов у *Neisseria* является система трансферрин-связывающего белка (Tbp), которая состоит из TonB-зависимого транспортера, называемого TbpA, и липопротеинового корцептора – TbpB [28]. TbpA и TbpB обнаружены как у *N. meningitidis*, так и у *N. gonorrhoeae*. Они играют важную роль в синтезе питательных веществ и являются потенциальными мишенями для разработки вакцин. Белок TbpA по аминокислотному составу совпадает в 93,7% с таковым белком гонококка [5].

Геномный анализ 970 свежих изолятов *N. gonorrhoeae*, проведенный в США, выявил 1525 белков, общих для гонококка и менингококка, из которых 57 относились к наружной мембране – месту прикрепления пузырьков [29]. Среди основных вакцинных антигенов 4CMenB только fHbp и NHBA были обнаружены у всех изученных 4 штаммов *N. meningitidis* B и 970 изолятов *N. gonorrhoeae*. Белок NHBA, входящий в Bexsero, проявил умеренную (в 73%) идентичность последовательностей с последовательностями этого же белка у гонококка. Как уже упоминалось, он высоко консервативен и расположен на поверхности гонококка, что делает его достаточно доступным для иммунной системы. Выше уже указывалось, что другой общий у обеих нейссерий белок fHbp, входящий в Bexsero, у гонококка не находится на поверхности клетки и не связывает fH.

Для того чтобы изучать вакцины против гонореи (в том числе и перекрестно-реагирующие), необходимо иметь адекватную модель этой инфекции. Очевидно, что исследования с участием добровольцев являются оптимальными. В таких исследованиях целесообразно участие только мужчин, учитывая высокий риск осложнений, связанных с инфекцией у женщин. Кроме того, даже при таком условии изучение инфекции по этическим соображениям может проводиться только до появления симптомов [1]. Но отдельные черты гонококковой инфекции воспроизвести на моделях удается. Предложены мыши определенных линий с измененной реактивностью (например, обработанные эстрадиолом 17 бета), зараженные разными путями, с разными адъювантами, а также органные, тканевые и клеточные культуры [1].

Так, на модели интраназальной иммунизации мышей гонококковыми БНМ с микро-инкапсулированным препаратом интерлейкина IL-12 в качестве адъюванта удалось показать существование иммунной защиты против гонореи. Если зараженные животные контрольной группы освобождались от инфекции через 10–13 дней, то иммунизированные – уже через 6–9 дней. Защитный эффект наблюдался и при заражении штаммами гонококка, различающимися по антигенному составу. Защита

существовала, по крайней мере, в течение 6 месяцев после вакцинации. Сывороточные и вагинальные антитела (IgG и IgA) формировались как против гомологичных вакцинным, так и гетерологичных штаммов гонококка. Т-клетки CD4+ подвздошного лимфоузла мышей в ответ на иммунизацию выделяли интерферон-гамма. Авторы считают, что необходимо сосредоточить усилия на стратегии поддержки иммунного ответа Th-1 в генитальном тракте [2].

Сведения об иммунологической защите «пузырьковой» менингококковой вакцины Bexsero (4CMenB) от гонореи удалось подтвердить в эксперименте. На примере смоделированной инфекции половых путей самок мышей линии BALB/6 показано, что введение «пузырьковой» вакцины 4CMenB вызывает перекрестную защиту от гонореи. Обнаружено, что иммунизация вакциной 4CMenB на основе менингококковых «пузырьков» значительно ускоряет выведение и снижает антигенную нагрузку *N. gonorrhoeae*, по сравнению с введением квасцов или сульфида свинца. Некоторые белки, входящие в вакцину, в том числе NHBA и белок пилина PilA, узнаются антителами мышей и людей, привитых менингококковой вакциной [30].

В работе Matthias K.A. с соавт. показано, что генетически измененные мутанты *N. meningitidis* – dOMV, лишенные основных БНМ – PorA, PorB и RmpM, индуцируют более высокую перекрестную реактивность антител против гетерологичных штаммов *N. meningitidis*, чем dOMV дикого типа, и могут стать вакциной против гонореи [11]. Иммунизация *N. meningitidis*-dOMV значительно повышала клиренс гонококков у мышей, иммунизированных dOMV с дефицитом БНМ. Клиренс был связан с сывороточными и вагинальными антителами к IgG *N. meningitidis*-dOMV, которые перекрестно реагировали с *N. gonorrhoeae*. Сывороточные IgG использовали для идентификации предполагаемых мишеней вакцины *N. gonorrhoeae*, включая PilQ, MtrE, NlpD и GuaB. Эта же «пузырьковая» вакцина вызывала перекрестные антитела к менингококкам, не относящимся к серогруппе B. Именно антигены БНМ менингококка, отсутствующие у мутантов, ответственны за «уклонение» гонококка от иммунной защиты. Авторы также отметили высокую антигенную вариабельность изучаемых штаммов гонококка, что затрудняет их изучение. Авторитетные специалисты в области изучения антигенов гонококка Semchenko E.A. с соавт. оценивают эти результаты как весьма перспективные в плане создания вакцин в отношении такого неоднородного и изменчивого патогена, как гонококк [12].

Гонококковая инфекция протекает преимущественно как местный инфекционный процесс слизистых оболочек урогенитального тракта. Поэтому для защиты организм может использовать факторы местного (мукозного) иммунитета – прежде всего иммуноглобулины классов A и G. В уже упоминавшихся проведенных на Кубе исследованиях

по менингококковой вакцине серогруппы В показано, что при интраназальной иммунизации мышей и людей кубинской «пузырьковой» вакциной серогруппы В с добавлением специально разработанного адьюванта, в носовой слизи выявлялись антитела (IgA и IgG), перекрестно реагирующие с гонококком и др. «носоглоточными» нейссериями [18]. Авторы считают, что при этом IgA вырабатывались на слизистой, а IgG проникали туда из крови. В сыворотках привитых интраназально также выявлялись перекрестно реагирующие IgG, но их концентрация в слизи была ниже, чем IgA.

И, наконец, недавно показано, что слабый постинфекционный иммунитет к гонорее все-таки существует. Так, изучение 227 «секс-работниц» в Кении (Центр. Африка) на протяжении 16 месяцев выявило, что повторные заболевания гонореей протекают клинически легче, чем первичные, что свидетельствует о формировании иммунной защиты, хотя и недостаточно напряженной [10]. Замечено, что напряженность иммунитета прямо зависит и от тяжести гонококковой инфекции. Большинство заболеваний протекает в локализованной форме, не формирующей защиты от повторных заражений [10]. Этот же автор утверждает, что степень напряженности иммунитета человека к гонококку крайне индивидуальна и разнообразна.

Текущие исследования вакцин против гонореи находятся на стадии подбора антигена и выявления защитных иммунных реакций, но за более чем 30 лет ни одна вакцина не доходила до клинических испытаний. Однако целенаправленные клинические испытания менингококковой вакцины серогруппы В против гонореи проводятся [10]. Так, в настоящее время испытывается вакцина 4CMenB против гонореи для подростков и взрослых (ClinicalTrials.gov:

NCT04350138). Это рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследование 2-й фазы с участием наблюдателей, целью которого является оценка безопасности и эффективности менингококковой вакцины группы В rMenB+OMV NZ (Bexsero) для профилактики гонококковой инфекции. План исследования предусматривает введение вакцины участникам и мониторинг проявлений гонококковой инфекции. Исследование закончилось в 2023 г., и окончательные выводы станут доступны после обработки результатов. Итоги исследования позволят получить ценную информацию о потенциальной роли менингококковой вакцины в профилактике гонококковой инфекции и могут иметь значение для будущих стратегий борьбы с этим заболеванием.

Заключение

Приведенные материалы свидетельствуют о том, что существует теоретическая и реальная возможность создания профилактического препарата против гонореи. Для этого необходимо продолжать изучение «пузырьков» БНМ менингококка в плане их превентивных свойств против гонореи, усовершенствовать набор моделей для выявления их защитного действия, находить адьюванты, усиливающие иммуногенность потенциальных кандидатов в вакцины.

Параллельно необходимо продолжать наблюдения по защитному действию современных и будущих белковых менингококковых вакцин против гонореи, определить продолжительность этой защиты, ее характерные особенности при разных вакцинных препаратах, схемах и способах иммунизации, в разных возрастах и эпидемических ситуациях.

Литература/ References

1. Edwards J.L., Jennings M.P., Apicella M.A., et al. Is gonococcal disease preventable? The importance of understanding immunity and pathogenesis in vaccine development. *Critical Reviews in Microbiology*. 2016. Vol. 42, N6. P.928–941. doi: 10.3109/1040841X.2015.1105782.
2. Liu Y., Hammer L.A., Liu W., et al. Experimental vaccine induces Th1-driven immune responses and resistance to *Neisseria gonorrhoeae* infection in a murine model. *Mucosal Immunology*. 2017. Vol. 10, N6. P.1594–1608. doi: 10.1038/mi.2017.11.
3. Petousis-Harris H., Radcliff F.J. Exploitation of *Neisseria meningitidis* group B OMV vaccines against *N. gonorrhoeae* to inform the development and deployment of effective gonorrhea vaccines. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10, N9. P.683–693. doi: 10.3389/fimmu.2019.00683.
4. Paynter J., Goodyear-Smith F., Morgan J., et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine in preventing hospitalization from gonorrhea in New Zealand: a retrospective cohort study // *Vaccines (Basel)*. 2019. Vol.7, N5. P.1–13. doi: 10.3390/vaccines7010005.
5. Garcia Y.R., Sohn W.Y., Seib K.L., et al. Looking beyond meningococcal B with the 4CMenB vaccine: the *Neisseria* effect. *Vaccines*. 2021. Vol.29, N6. P.130. doi: 10.1038/s41541-021-00388-3.
6. Semchenko E.A., Tan A., Borrow R. et al. The serogroup B meningococcal vaccine Bexsero elicits antibodies to *Neisseria gonorrhoeae*. *Clinical Infectious Diseases*. A2019. Vol.69, N7. P.1101–1111
7. Semchenko E.A., Day C.J., Seib K.L. The *Neisseria gonorrhoeae* vaccine candidate NHBA elicits antibodies that are bactericidal, opsonophagocytic and that reduce gonococcal adherence to epithelial cells. *Vaccines (Basel)*. 2020. Vol.8, N2. P.219. doi: 10.3390/vaccines8020219
8. Semchenko E.A., Mubaiwa T.D., Day C.J., et al. Role of the gonococcal neisserial heparin binding antigen in microcolony formation, and serum resistance and adherence to epithelial cells. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020. V.221, N10. P.1612–1622. doi: 10.1093/infdis/jiz628
9. Bruxvoort K., Lewnard J.A., Chen Li, et al. (2022). Prevention of *Neisseria gonorrhoeae* with meningococcal B vaccine: a matched cohort study in Southern California. *Clinical Infectious Diseases*. 2022. Vol.76, N3. e1341–e1349. doi: 10.1093/cid/ciac436
10. Belcher T., Rollier C.S., Dold C., et al. Immune responses to *Neisseria gonorrhoeae* and implications for vaccine development. *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol.17, N14. 1248613. doi: 10.3389/fimmu.2023.1248613
11. Matthias K.A., Connolly K.L., Begum A.A., et al. Meningococcal detoxified outer membrane vesicle vaccines enhance gonococcal clearance in a murine infection model. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022. Vol.225, N4. P.650–660. doi: 10.1093/infdis/jiab450.
12. Semchenko E.A., Seib K.L. Outer membrane vesicles vaccines for *Neisseria gonorrhoeae*. *Nature Reviews / Urology*. 2022. Vol. 19, N1. P.5–6. doi: 10.1038/s41585-021-00534-5
13. La Fauci V., Lo Giudice D., Squeri R., et al. Insight into prevention of *Neisseria gonorrhoeae*: a short review. *Vaccines (Basel)*. 2022. Vol. 10, N11:1949. doi: 10.3390/vaccines10111949
14. Unemo M., Lahra M.M., Escher M., et al. WHO global antimicrobial resistance surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* 2017–18: a retrospective observational study. *Lancet Microbe*. 2021. Vol.2, N11:e627–e636. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00171-3
15. Omeersheidt U.N.M., Kumar S. Emerging threat of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: pathogenesis, treatment challenges, and potential for vaccine development. *Archive of Microbiology*. 2023. Vol.205, N10. P.330. doi: 10.1007/s00203-023-03663-0
16. Королева М. А., Грицай М. И., Чурилова Н. С. и др. Эпидемиологические особенности знойного бактериального менингита в Российской Федерации на современном этапе. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023. T.22, N.4. С.67–74. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-67-74/> Koroleva MA,

- Gritsay MI, Churilova NS, et al. Epidemiological features of purulent bacterial meningitis in the Russian Federation at the present stage. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):67–74 (In Russ.).
17. Ochoa-Azpe R.F. Cross-protection induced by VA-MENGOC-BC® vaccine. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2018. Vol.14, N5. P.1064–1068. doi: 10.1080/21645515.2018.1438028.
 18. Pérez O, del Campo J, Cuello M., et al. Mucosal approaches in *Neisseria* vaccinology. *VacchiMonitor*. 2009. Vol.18, N2. P.53–5
 19. Petousis-Harris H., Paynter J., Morgan J., et al. Effectiveness of group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhea in New Zealand: a retrospective case-control study. *The Lancet*. 2017. Vol.390, P.1803–1810. [http://dx.doi.org/S0140-6736\(17\)31449-6](http://dx.doi.org/S0140-6736(17)31449-6)
 20. Petousis-Harris H. Impact of meningococcal group B OMV vaccines, beyond their brief. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2018. Vol.14, N5. P.1058–1063. <https://doi.org/1080/21645515.2017.1381810>
 21. Azze R.I.O. A meningococcal B vaccine induces cross protection against gonorrhea. *Clinical and Experimental Vaccine Research*. 2019. Vol. 8. P.110–115. <https://doi.org/10.7774/sevr.2019.8.2.110>
 22. Whelan J., Klovstad H., Haugen I.L., et al. Ecologic study of meningococcal B vaccine and *Neisseria gonorrhoeae* infection, Norway. *Emerging Infectious Diseases*. 2016. Vol.22, N8. P.1137–1139. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2208.151093>
 23. Longtin J., Dion R., Simard M., et al. Possible impact of wide-scale vaccination against serogroup B *Neisseria meningitidis* on gonorrhea incidence rates in one region of Quebec, Canada. *Open Forum Infect Dis*. 2017. 4(Suppl 1):S734–5. doi: 10.1093/ofid/ofx180.002
 24. De Wals P., Deceuninck G., Lefebvre B., et al. Impact of an immunization campaign to control an increased incidence of serogroup B meningococcal disease in the region of Quebec, Canada. *Clinical Infectious Diseases*. 2017. Vol.64, N8. P.1263–1267. <https://doi.org/10.1093/cid/cix154>
 25. Wang B., Giles L., Andraweera P., et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022.Vol. 22, Issue 7. P.1011–1020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00754-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00754-4). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309921007544>)
 26. Abara W.E., Bernstein K.T., Lewis F.M.T., et al. Effectiveness of a serogroup B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea: a retrospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022. Vol.22, N7. P.1021–1029. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00812-4.
 27. Biolchi A., Tomei S., Brunelli B., et al. 4CMenB immunization induces serum bactericidal antibodies against non-serogroup B meningococcal strains in adolescents. *Infectious Diseases and Therapy*. 2021. Vol.10, N1. P.307–316. doi: 10.1007/s40121-020-00370-x
 28. Yadav R, Govindan S, Dackowski C., et al. Structural insight into the dual function of LbpB in mediating *Neisseria* pathogenesis. *Elife*. 2021. 10:e71683. doi: 10.7554/eLife.71683
 29. Marjuki H., Topaz N., Josef S.J., et al. Genetic similarity of gonococcal homologs to meningococcal outer membrane proteins of serogroup B vaccine // *mBio*, 2019. Vol.10, iss.N5: e01668-19
 30. Leduc J., Connolly K.L., Begum A., et al. The serogroup B meningococcal outer membrane vesicle-based vaccine 4CMenB induces cross-species protection against *Neisseria gonorrhoeae*. *PLoS Pathogens*. 2020. Vol.16, N12: e1008602.

Об авторах

- **Наталья Николаевна Костюкова** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва. +7 (915)375-38-97. ORCID: 0000-1461-7709
- **Владимир Андреевич Бехало** – ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва. +7 (962) 908-70-45, ORCID: 0000-0003-4491-9919.

Поступила: 13.03.2024. Принята к печати: 05.05.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalia N. Kostyukova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, N. F. Gamalei Research Center of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (915) 375-38-97. ORCID: 0000-1461-7709???
- **Vladimir A. Bekhalo** – Leading Researcher, N. F. Gamalei Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (962) 908-70-45. ORCID: 0000-0003-4491-9919.

Received: 13.03.2024. 13.03.2024. Accepted: 05.05.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

РЕЗОЛЮЦИЯ Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности в условиях современных биологических угроз»

18–19 апреля 2024 г., г. Ставрополь

В работе Всероссийской конференции приняли участие 1532 человека (эпидемиологи, хирурги, онкологи, специалисты по клинической лабораторной диагностике, нефрологи, реаниматологи, клинические фармакологи, бактериологи, вирусологи, провизоры, фтизиатры, инфекционисты, врачи общей врачебной практики, акушеры-гинекологи, педиатры, организаторы сестринского дела, медицинские сестры и другие), в том числе специалисты Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства здравоохранения Ставропольского края, Ставропольского государственного медицинского университета, Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней (НАСКИ), научно-исследовательских институтов различных ведомств, медицинских и фармацевтических образовательных учебных заведений и коммерческих структур.

Среди участников конференции представители 8 Федеральных округов Российской Федерации, 46 субъектов РФ, Республики Беларусь, Республики Узбекистан. За два дня конференции были проведены пленарное и 9 секционных заседаний, 3 симпозиума. Заслушано более 100 докладов.

Состоялось очередное открытое Общее собрание НАСКИ, на котором был заслушан и утвержден годовой отчет о деятельности ассоциации, а также проведен прием новых членов.

Проведены учебные мероприятия, аккредитованные Координационным советом по развитию медицинского и фармацевтического образования Минздрава России с присвоением зачетных единиц (кредитов) по широкому кругу специальностей и выдачей сертификатов участника конференции.

В рамках Конференции проведено заседание Учебно-методической комиссии по эпидемиологии Координационного совета в области образования «Здравоохранение и медицинские науки», собравшее заведующих и преподавателей кафедр медицинских вузов страны для обсуждения вопросов преподавания эпидемиологии.

К проведению Всероссийской конференции было приурочено проведение заседания Профильной

комиссии Минздрава России по эпидемиологии. На заседании были заслушаны и обсуждены доклады о деятельности главных внештатных специалистов по эпидемиологии Минздрава России в субъектах РФ.

Участие в Конференции осуществлялось очно и в интерактивном формате (<https://nasci.confreg.org/>).

В дни работы конференции функционировала выставка медицинского и лабораторного оборудования, средств защиты, дезинфицирующих средств, лекарственных препаратов и вакцин.

Конференция носила мультидисциплинарный характер, что нашло отражение в тематике докладов. Ключевой темой конференции было обеспечение эпидемиологической безопасности медицинской деятельности в условиях биологических угроз.

Актуальные проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики инфекций в медицинских организациях различного профиля, обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи на основе реализации новых подходов и методов эпидемиологического надзора и контроля ИСМП стали ведущими направлениями работы секционных заседаний конференции.

Большой интерес участников вызвали секционные заседания и симпозиумы, посвященные вакцинопрофилактике инфекционных болезней на современном этапе в условиях биологических угроз как инструмента обеспечения эпидемиологической безопасности населения и дальнейшего снижения заболеваемости, смертности, увеличения здоровой продолжительности жизни.

Заслушав и обсудив представленные доклады, конференция постановляет:

- Осуществлять активную деятельность по совершенствованию противоэпидемического обеспечения медицинских организаций в условиях эпидемического распространения опасных инфекционных патогенов, способных вызвать чрезвычайную ситуацию в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения.
- Активизировать взаимодействие медицинских организаций, подведомственных органам

NASC Information

исполнительной власти в сфере охраны здоровья в субъектах РФ с Референс-центром Минздрава России по мониторингу биологических угроз, связанных с распространением ИСМП, созданного на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (далее – Референс-центр) путем:

- передачи оперативной и статистической информации в Референс-центр для проведения анализа и оценки эпидемической ситуации по ИСМП с целью разработки и внедрения эффективных противоэпидемических и профилактических мероприятий в субъектах РФ;
- передачи в Референс-центр патогенных биологических агентов, отвечающих критериям, предъявляемым к ПБА, из медицинских организаций, подведомственных органам исполнительной власти в сфере охраны здоровья в субъектах РФ, в соответствии с алгоритмом взаимодействия и регламентом деятельности Референс-центра для проведения верификации результатов микробиологических исследований;
- участия в многоцентровых научных исследованиях по совершенствованию системы эпидемиологического надзора, санитарно-противоэпидемических и профилактических мероприятий.
- Содействовать разработке клинических, методических рекомендаций (руководств), основанных на доказательствах эффективности и безопасности медицинских технологий в области профилактики ИСМП, а также опасных инфекционных заболеваний.
- Разработать совместно с профессиональным сообществом нефрологов клинических рекомендаций по обеспечению эпидемиологической безопасности и профилактики ИСМП при заместительной почечной терапии.
- Создать реестр лучших практик по обеспечению эпидемиологической безопасности и профилактики ИСМП и организационно-методическую базу управления реестром.
- Ходатайствовать перед Министерством здравоохранения Российской Федерации о внесении в клинические рекомендации по соматической патологии детей и взрослых раздела «Вакцинопрофилактика». как обязательного.
- Продолжить деятельность по реализации проекта мониторинга показателей качества и безопасности медицинской деятельности, разработке и внедрению научно-обоснованных методических подходов к оценке качества и безопасности медицинской деятельности ИСМП в рамках мониторинга нежелательных событий.
- Расширить проведение многоцентровых эпидемиологических исследований по изучению эпидемиологических особенностей, групп

и факторов риска развития ИСМП в медицинских организациях различного профиля с учетом совершенствования медицинских технологий оказания медицинской помощи.

- Содействовать внедрению системы управления рисками ИСМП (риск-менеджмент) в медицинских организациях.
- Содействовать внедрению в практическое здравоохранение современных методов экспресс-тестирования для идентификации возбудителей и источников ИСМП, молекулярно-генетических методов исследования для определения резистентности микроорганизмов, методов контроля качества и эффективности дезинфекционных и антисептических мероприятий.
- Рекомендовать расширение практики внешних и внутренних аудитов обеспечения эпидемиологической безопасности медицинской помощи населению, внедрению стандартов безопасности медицинской деятельности.
- Содействовать расширению перечня вакциноуправляемых инфекций в календарях профилактических прививок в соответствии со Стратегией развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года.
- Содействовать разработке и выпуску отечественных иммунобиологических лекарственных препаратов.
- В целях своевременной и качественной реализации Стратегии иммунопрофилактики до 2035 года целесообразно использовать в качестве «инструмента переходного периода» региональные календари профилактических прививок (РКПП) с приоритетным включением актуальных нозологических форм и групп риска.
- Содействовать разработке и совершенствованию региональных и корпоративных календарей профилактических прививок в условиях современных биологических угроз с учетом эпидемической ситуации, социально-экономической эффективности и тактики иммунизации.
- В связи с ухудшением эпидемической ситуации по ряду инфекций рассмотреть возможность внести дальнейшие изменения в Приложение №2 Приказа Минздрава России № 1122н. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» в части развития календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» согласно разработанному экспертным сообществом комплексному подходу в целях повышения качества и продолжительности жизни населения с учетом приведения в соответствие требованиям Санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»), в т.ч. расширения контингентов, подлежащих

вакцинации против менингококковой инфекции, и в первую очередь с универсальным охватом детей до 5 лет; контингентов против пневмококковой инфекции, ветряной оспы, папилломавирусной инфекции, ротавирусной инфекции, бустеров против коклюша и включением их в региональные календари профилактических прививок.

- Разработать предложения по совершенствованию критериев эпидемиологической эффективности иммунизации населения.
- Рекомендовать широкое использование в деятельности медицинских организаций, СМИ, органов исполнительной и законодательной власти мероприятий по обеспечению приверженности населения вакцинопрофилактике инфекционных болезней в условиях современных биологических угроз, продолжать санитарно-просветительную деятельность по вакцинопрофилактики с учетом религиозных аспектов и региональных особенностей заболеваемости.
- Ходатайствовать перед Минздравом России о разработке программы модернизации дезинфекционного и стерилизационного оснащения

медицинских организаций, о разработке научно-технической программы обращения с медицинскими отходами.

- Продолжить работу по продвижению научно-обоснованных принципов совершенствования нормативно-методического регулирования по направлению обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в условиях современных биологических угроз.
- Продолжить работу по созданию национальной системы мониторинга патогенов, в т.ч. в дикой природе.
- Рекомендовать образовательным организациям медико-биологического профиля совершенствовать образовательные программы по направлениям (специальностям) подготовки для формирования профессиональных компетенций по профилактике инфекционных заболеваний, способных вызвать чрезвычайную ситуацию в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения.
- Способствовать взаимодействию профессиональных сообществ специалистов, занимающихся проблемами профилактики актуальных инфекционных и неинфекционных болезней.



**Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, научный консультант ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ, профессор кафедры инфектологии и вирусологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)
ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА СЕМЕНЕНКО
отметила в мае юбилей**

Татьяна Анатольевна окончила с отличием 2-й Московский медицинский институт (ныне Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова), поступила в очную аспирантуру НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи (ныне ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России), блестяще защитила кандидатскую («Смешанные респираторные микопlasма-вирусные инфекции» и докторскую («Эпидемиологические аспекты неспецифической профилактики массовых инфекционных заболеваний») диссертации и успешно продолжает в его стенах свой путь яркого ученого.

Семененко Т. А. – одна из ведущих специалистов страны в области эпидемиологии, иммунологии и профилактики инфекционных болезней. Под ее руководством и непосредственном участии проведены широкомасштабные сероэпидемиологические исследования на различных административных территориях России и в республиках СНГ по оценке иммуноструктуры населения и этиологической расшифровке вирусных гепатитов, герпетических инфекций, ОРВИ и др.; усовершенствована их лабораторная диагностика; изучена корреляция показателей клеточного и гуморального иммунитета, цитокинового профиля с характером ответа на вакцинацию у лиц с иммунодефицитными состояниями; разработана и внедрена тактика неспецифической иммунопрофилактики этих инфекций. Исследования профессора Семененко Т. А. и ее учеников позволили провести оценку эпидемиологического и клинического значения HBsAg-мутантов, «ускользающих» от диагностического и вакцинального контроля, и скрытого (окультного) гепатита В среди условно здорового населения и лиц с соматической и инфекционной патологией. Обоснован приоритетный выбор вакцин против гепатита В, содержащих актуальный серотип HBsAg, циркулирующий на территории России, что послужило основанием для конструирования новой отечественной рекомбинантной трехвалентной вакцины против гепатита В.

Семененко Т. А. разработала концепцию формирования банка сывороток крови и внесла существенный вклад в научное обоснование критериев его функционирования в системе фундаментальных эпидемиологических и клинических исследований. Под руководством и непосредственным участием Татьяны Анатольевны осуществляется депонирование паспортизированного биологического материала (более 40 тыс. образцов) с внесением в компьютерную Базу эпидемиологических данных; разрабатываются методические подходы к оптимизации технологии биобанкирования для обеспечения достоверности результатов популяционных исследований, а также их соответствия международным и отраслевым стандартам.

В настоящее время фундаментальные и прикладные исследования, осуществляемые под руководством профессора Семененко Татьяны Анатольевны, направлены на проведение многофакторного анализа и ранжирования рисков развития неблагоприятных эпидемиологических событий в соответствии с меняющейся иммуноструктурой населения. В рамках этого направления совершенствуется информационно-аналитическая система биобанка, необходимая для определения связей и закономерностей формирования популяционного иммунитета в зависимости от разных сценариев вакцинопрофилактики населения, для последующей разработки рекомендаций по своевременной ее коррекции.

Профессор Т. А. Семененко получила заслуженную известность как опытный педагог и воспитатель научных кадров. Под ее руководством подготовлены более 20 докторских и кандидатских диссертаций. Татьяна Анатольевна – автор свыше 350 публикаций, из них 125 в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus; результаты научных исследований нашли отражение в монографиях, патентах на изобретения, нормативных и методических документах.

Татьяна Анатольевна ведет большую научно-организационную работу. Она является членом Профильной комиссии МЗ РФ по специальности «Эпидемиология»; Проблемных комиссий Ученого совета Роспотребнадзора «Вирусные гепатиты» и «Профилактика инфекций, передающихся с пищей и водой»; членом Правления Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов; членом диссертационных советов 21.1.018.01 при НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи и 208.001.18 при Сеченовском университете; членом редколлегий и редакционных советов пяти рецензируемых профильных журналов, в том числе «Эпидемиология и Вакцинопрофилактика». Является Председателем правления некоммерческой организации «Национальная ассоциация биобанков и специалистов по биобанкированию», выпустившей в 2022 г. первое в России Национальное руководство по биобанкированию.

Заслуги Татьяны Анатольевны Семененко отмечены Почетными грамотами Минздрава России, ведомственными и федеральными наградами и знаками отличия.

Татьяну Анатольевну отличают высокий профессионализм, трудолюбие, ответственность, принципиальность. Блестящая эрудиция, интеллигентность, деликатность и тонкое чувство юмора этой красивой, обаятельной женщины вызывают искреннее уважение и симпатию у друзей, коллег и учеников.

От всей души желаем Татьяне Анатольевне здоровья, благополучия и дальнейшей активной плодотворной научной и педагогической деятельности!

**Редакция журнала присоединяется к добрым пожеланиям коллег
и надеется на дальнейшее плодотворное сотрудничество.**

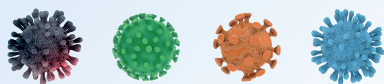


НАСКИ

Национальная ассоциация
специалистов по контролю инфекционных
и неинфекционных болезней

Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ И ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ



23-25 октября 2024

г. Москва

Организаторы



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



НАСКИ



СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Уважаемые коллеги!

Приглашаем принять участие во Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актualityные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты», которая состоится **23-25 октября 2024 года в г. Москве**.

Организаторами Конференции являются Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Национальная ассоциация специалистов по контролю инфекционных и неинфекционных болезней (НАСКИ).

Мероприятие пройдет в очном формате. Место проведения: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

В рамках Конференции состоятся учебные мероприятия, которые будут представлены для аккредитации в системе непрерывного медицинского образования с присвоением зачетных единиц (кредитов).

УЧАСТИЕ всех зарегистрированных специалистов БЕСПЛАТНОЕ.



nasci.confreg.org