

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ  
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА**

**СОВЕТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ  
ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ  
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА**



## **СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ И ГИГИЕНЫ**

Материалы XV Всероссийской научно-практической конференции  
молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора

(г. Нижний Новгород, 13–15 сентября 2023 года)

*Под общей редакцией доктора медицинских наук, профессора  
А.Ю. Поповой*

Нижний Новгород – 2023

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ  
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ И ГИГИЕНЫ**

Материалы XV Всероссийской научно-практической конференции  
молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора

(г. Нижний Новгород, 13–15 сентября 2023 года)

*Под редакцией доктора медицинских наук, профессора А.Ю. Поповой*

Нижний Новгород  
2023

**УДК 616.9(06)**  
**ББК 51.9**  
**С56**

**Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены.**  
Сборник материалов XV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены», г. Нижний Новгород, 13–15 сентября 2023 года / под общей редакцией д.м.н., проф. А.Ю. Поповой. – Н. Новгород: Изд-во «Медиаль», 2023. – 501 с.

ISBN 978-5-6046124-9-1

В сборнике представлены научные статьи участников XV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены». Рассмотрены актуальные вопросы совершенствования эпидемиологического надзора, лабораторной диагностики, защиты населения от патогенных биологических агентов и вредных факторов окружающей среды. Представлены варианты решения задач сохранения и укрепления здоровья, увеличения продолжительности и повышения качества жизни, а также обозначены направления дальнейших исследований в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия граждан нашей страны.

Издание адресуется специалистам органов и учреждений Роспотребнадзора, практикующим врачам, преподавателям и студентам высших учебных заведений, молодым ученым, специалистам, работающим в сфере охраны санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Материалы конференции включены в аналитическую базу данных «Российский индекс научного цитирования».

Научные статьи публикуются в авторской редакции.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов и необходимости его раскрытия в материале, а также несут ответственность за содержание статей.

Все материалы публикуются впервые, перепечатка осуществляется только с письменного разрешения редакционной коллегии.

ISBN 978-5-6046124-9-1



© ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, 2023  
© Издательство «Медиаль», 2023

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### *Главный редактор:*

**Попова Анна  
Юрьевна**

Руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главный государственный санитарный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

### *Члены редакционной коллегии:*

**Умнягина Ирина  
Александровна**

Директор ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, кандидат медицинских наук.

**Зайцева Наталья  
Николаевна**

Директор ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, доктор медицинских наук. Ведущий научный сотрудник, заведующий научно-консультативным отделением ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора, Председатель Совета молодых ученых и специалистов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

**Кучеренко Наталия  
Сергеевна**

Руководитель Управления Роспотребнадзора по Нижегородской области, Главный государственный санитарный врач по Нижегородской области.

**Чехова Галина  
Александровна  
Позднякова Марина  
Александровна**

Главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области».

Главный научный сотрудник – заведующий отделом медико-профилактических технологий управления рисками общественному здоровью, руководитель Центра дополнительного профессионального медицинского образования ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора, доктор медицинских наук, профессор. старший научный сотрудник отдела медико-профилактических технологий управления рисками общественному здоровью, член Бюро Совета молодых ученых и специалистов ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора, кандидат медицинских наук, доцент

**Семисынов Сергей  
Олегович**

Старший научный сотрудник отдела гигиены, Председатель Совета молодых ученых и специалистов ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора, кандидат медицинских наук.

**Черникова Екатерина  
Федоровна**

Ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и биотехнологии, Член Бюро Совета молодых ученых и специалистов ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, кандидат биологических наук.

**Филатова Елена  
Николаевна**

**Колесов Сергей  
Алексеевич**

Ученый секретарь ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора.

***Технический секретариат редакционной коллегии:***

**Лаврентьева Светлана Михайловна** – член Совета молодых ученых и специалистов ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора.

**Полякова Любовь Валерьевна** – член Совета молодых ученых и специалистов ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора.

**Иркаева Анастасия Максимовна** – член Совета молодых ученых и специалистов ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора.

**Чугунова Вероника Владимировна** – член Совета молодых ученых и специалистов ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора.

## ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

|   |   |
|---|---|
| <b>Председатель:</b><br><b>Попова Анна Юрьевна</b>                            | Руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека   |
| <b>Заместители<br/>председателя:</b><br><b>Зайцева Наталия<br/>Николаевна</b> | Директор ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора  |
| <b>Кучеренко Наталия<br/>Сергеевна</b>  | Руководитель Управления Роспотребнадзора по Нижегородской области   |
| <b>Смоленский Вячеслав<br/>Юрьевич</b>  | Заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека   |
| <b>Умнягина Ирина<br/>Александровна</b>                                       | Директор ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора   |
| <b>Чехова Галина<br/>Александровна</b>  | Главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области»   |
| <b>Члены оргкомитета:</b><br><b>Летюшев Александр<br/>Николаевич</b>          | Начальник Управления научно-аналитического обеспечения и международной деятельности Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека  |
| <b>Мельникова Альбина<br/>Андреевна</b>                                       | И.о. начальника Управления эпидемиологического благополучия населения Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека  |
| <b>Шевкун Ирина<br/>Геннадьевна</b>   | Начальник Управления санитарного благополучия населения Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека  |
| <b>Мустафина Илина<br/>Закарияновна</b>                                       | Помощник руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека  |
| <b>Каунина Дарья<br/>Владимировна</b>   | Заместитель начальника отдела научного обеспечения Управления научно-аналитического обеспечения и международной деятельности Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека |
| <b>Мелентьев Андрей<br/>Владимирович</b>                                      | Председатель Совета молодых ученых и специалистов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека  |
| <b>Залесских Артем<br/>Александрович</b>                                      | Председатель Совета молодых ученых и специалистов ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора                                 |
| <b>Черникова Екатерина<br/>Федоровна</b>                                      | Председатель Совета молодых ученых и специалистов ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии» Роспотребнадзора  |
| <b>Филатова Елена<br/>Николаевна</b>  | Член Бюро Совета молодых ученых и специалистов ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора                                    |

## ПРИВЕТСТВЕННОЕ СЛОВО

руководителя Федеральной службы по надзору  
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека  
**Анны Юрьевны Поповой**  
к организаторам и участникам  
XV Всероссийской научно-практической конференции  
молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора  
«Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены»

### *Уважаемые коллеги!*



*Ежегодное проведение Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены» стало доброй традицией. Объединение в рамках общего рабочего пространства молодых, активных, амбициозных специалистов научного и практического звена Роспотребнадзора из всех регионов страны открывает возможности для общения, обмена опытом, постановки проблемных вопросов, демонстрации и апробации новых социально-значимых изобретений в эпидемиологии, микробиологии и гигиене. Данный формат позволяет обсудить и сравнить свои научные изыскания и инновационные решения с результатами исследований коллег, способствует поиску единомышленников и последующему объединению – для практического воплощения научных разработок.*


*В условиях вызовов, с которыми столкнулась Россия и весь мир, именно вам – нашим молодым коллегам – выпала ответственная миссия создания новейшей истории санитарно-эпидемиологической службы. Вам предстоит решать проблемы совершенствования эпидемиологического надзора, защиты населения от патогенных биологических агентов и вредных факторов окружающей среды. Риски и угрозы современного мира ставят перед научно-технологическим сообществом масштабные задачи, от которых зависит благосостояние человечества, требующие принятия неординарных решений.*

*Сегодня, как никогда, востребованы свежие научные идеи и их практическая реализация, разработка и внедрение в практику инновационных подходов, новых отечественных технологий и производств. У наших молодых ученых есть все возможности проявить себя и внести свой вклад в развитие профилактической медицины, используя научную и диагностическую базы учреждений Роспотребнадзора.*

*Желаю участникам конференции дружеской, конструктивной атмосферы, интересных докладов, подготовленных на высоком научно-методическом уровне, плодотворных дискуссий и новых идей. Выражаю уверенность в том, что работа конференции внесет существенный вклад*

*в дело сохранения и укрепления здоровья, увеличения продолжительности и повышения качества жизни граждан России, будет способствовать процветанию и благополучию нашей страны.*

*Руководитель Федеральной службы  
по надзору в сфере защиты прав потребителей  
и благополучия человека,  
Главный государственный  
санитарный врач Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор*

 *А.Ю. Попова*

*13 сентября 2023 года*



## СОДЕРЖАНИЕ

### Раздел. 1. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

|  |    |
|--|----|
| ВЛИЯНИЕ НОРАДРЕНАЛИНА НА ВИРУЛЕНТНОСТЬ ШТАММОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С УРОИНФЕКЦИЯМИ<br>Абидуллина А.А., Игнатова Н.И.  | 18 |
| ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПРИ ГЕПАТИТ В-ИНФЕКЦИИ<br>Антипова О.В., Полянина А.В., Кашникова А.Д., Зубкова В.А., Ниманихина А.В.   | 21 |
| РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТЕОМНОГО АНАЛИЗА ШТАММОВ СЕРОВАРА <i>S. ENTERITIDIS</i> , ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ<br>Белова И.В., Садыкова Н.А., Точилина А.Г., Соловьева И.В., Молодцова С.Б., Жирнов В.А.          | 25 |
| МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ШТАММА <i>BACILLUS ANTHRACIS</i> , ВЫДЕЛЕННОГО ВО ВРЕМЯ ВСПЫШКИ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ В 2023 ГОДУ<br>Бобрышева О.В., Писаренко С.В., Ковалев Д.А., Рязанова А.Г., Семенова О.В. | 29 |
| СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ РИСКОВ РАЗВИТИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ<br>Винокуров М.А., Миронов К.О.  | 31 |
| ЭТИОЛОГИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ ГАУЗ МО «ХИМКИНСКАЯ ОБЛАСТНАЯ БОЛЬНИЦА»<br>Власов П.В., Сабина Т.С., Кремлевская С.П., Королева М.А., Мелехина Е.В.  | 35 |
| ЭФФЕКТ ПРОТИВОКОВИДНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НА КОКЛЮШНУЮ ИНФЕКЦИЮ И ЕГО ОЦЕНКА С ПОМОЩЬЮ МОДЕЛИ <i>ARIMA</i><br>Высочанская С.О., Басов А.А., Затевалов А.М.  | 38 |
| ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ШТАММОВ ВИРУСА БЕШЕНСТВА, ВЫДЕЛЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ ЛНР, ДНР И РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ<br>Герасименко А.А., Водопьянов А.С., Олейников И.П., Водопьянов С.О., Писанов Р.В.        | 41 |
| АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОЙ ЭПИЗООТИЧЕСКОЙ И ПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО БРУЦЕЛЛЕЗУ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ<br>Германова А.Н., Пономаренко Д.Г., Лукашевич Д.Е., Абакин С.С.  | 44 |
| ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ШТАММОВ <i>SALMONELLA ENTERICA</i> , ИЗОЛИРОВАННЫХ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2022 ГОДУ<br>Горох А.М., Герасименко А.А., Здесенко Е.В., Писанов Р.В., Водопьянов А.С.             | 48 |
| ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ НА ЮГЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2022 ГОДУ<br>Журавель М.А., Прислегина Д.А., Петровская В.В., Шульженко В.А.                         | 52 |
| АНАЛИЗ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТУЛЯРЕМИИ В ПРИРОДНОМ ОЧАГЕ СТЕПНОГО ТИПА НА ТЕРРИТОРИИ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ<br>Зайцев А.А., Агапитов Д.С., Остапович В.В., Белова О.А., Коняева О.А.                            | 55 |
| ЛИХОРАДКА ЗАПАДНОГО НИЛА В КРЫМУ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ И ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ<br>Зарубин Н.А., Удовиченко С.К., Фомина В.К., Путинцева Е.В., Молчанова Е.В.   | 59 |
| ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВРЕМЕННОГО ЗАКРЫТИЯ ШКОЛ САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ COVID-19<br>Зиминова А.А., Куклев В.Е., Сафронов В.А.  | 64 |

|  |     |
|--|-----|
| СТРАТЕГИЯ МИНИМИЗАЦИИ РИСКА ЗАНОСА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ НА ТЕРРИТОРИЮ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ<br>Зубова А.А., Иванова А.В.   | 67  |
| СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СНИЖЕНИЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ<br>Иванова А.В.   | 72  |
| РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА ХОЛЕРЫ В ГОРОДЕ РОСТОВЕ-НА-ДОНУ ЗА ПЕРИОД С 1999 ПО 2022 ГОДЫ<br>Ивлиева О.Н., Ежова М.И., Селянская Н.А., Кругликов В.Д.   | 76  |
| ИКСОДОВЫЕ КЛЕЩЕВЫЕ БОРРЕЛИОЗЫ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ<br>Кармоков И.А.  | 80  |
| КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ: СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТА<br>Касьянова И.А., Ковалишена О.В., Саперкин Н.В.                                    | 84  |
| ИММУНОГЕННЫЕ СВОЙСТВА ЖИВОЙ ЧУМНОЙ ВАКЦИНЫ НА ФОНЕ ИММУНОМОДУЛЯЦИИ<br>Киселева Н.О., Татарникова В.В., Пятидесятникова А.Б.  | 89  |
| ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТИТА В В ДОВАКЦИНАЛЬНЫЙ И ВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ НА ТЕРРИТОРИИ НИЖНЕГО НОВГОРОДА<br>Корнева А.А., Полянина А.В., Кашникова А.Д., Арзьева А.Н., Садыкова Н.А. | 93  |
| ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПИСТОРХОЗА ЧЕЛОВЕКА В ХАНТЫ-МАНСКИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ-ЮГРЕ<br>Кошкарёв Р.В., Степанова Т.Ф., Беляева М.И.  | 96  |
| ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ<br>Крашенков О.П., Костин А.А., Коновалов О.Е.   | 102 |
| ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ БИОПЛЁНОК БАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЛОР-ПАТОЛОГИЕЙ<br>Кропотов В.С., Кряжев Д.В., Щербакова Е.Т., Закубанская Е.М.  | 105 |
| АКТИВНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ ГРИБКОВО-БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЁНОК НА ПОВЕРХНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ<br>Лисовская С.А., Филимонова Е.О., Стародубцева Л.А.                                       | 110 |
| АНАЛИЗ СИТУАЦИИ ПО СИБИРСКОЙ ЯЗВЕ В КАРАБУДАХКЕНТСКОМ РАЙОНЕ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН<br>Логвин Ф.В., Герасименко Д.К., Рязанова А.Г., Аксенова Л.Ю., Писаренко С.В.                                  | 115 |
| СЕКВЕНИРОВАНИЕ ГЕНА Е ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ПРИМОРСКОГО КРАЯ<br>Лубова В.А., Кокарев А.С., Белик А.А., Шутикова А.Л., Щелканов М.Ю.                    | 117 |
| ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА И ОЧИСТКИ РЕКОМБИНАНТНЫХ БЕЛКОВ <i>ECHOVIRUS 30</i><br>Мелентьев Д.А., Новиков Д.В., Лапин В.А., Мохонова Е.В., Зайцев Д.Е.  | 121 |
| ОЦЕНКА ПРЕВАЛЕНТНОСТИ МАРКЕРОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ НИЖЕГОРОДСКОГО РЕГИОНА<br>Новоселова А.А., Полянина А.В., Залесских А.А.  | 125 |
| ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ<br>Носов Н.Ю., Шпилевая М.В., Козлова И.В., Шагабиева Ю.З.  | 129 |

|   |     |
|---|-----|
| ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОДАРЕННЫХ ПОДРОСТКОВ<br>НИЖНЕГО НОВГОРОДА  |     |
| Олюшина Е.А., Романова Е.М., Котова Н.В., Максименко Е.О.   | 132 |
| ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ<br>В МОСКВЕ, ЦФО И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ   |     |
| Пак В.И., Коновалов О.Е.  | 136 |
| ЭПИЗООТОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО КРЫМСКОЙ<br>ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ В СЕВЕРО-КАВКАЗСКОМ<br>ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2022 ГОДУ                                     |     |
| Петровская В.В., Журавель М.А., Махова В.В., Василенко Н.Ф., Таран Т.В.   | 140 |
| ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В МОКРОТЕ БОЛЬНЫХ<br>С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ  |     |
| Полищук И.С., Иванова С.Н., Радина Е.Р., Наумова М.А.   | 143 |
| ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО МИКОПЛАЗМОЗА У ДЕТЕЙ<br>В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД  |     |
| Преображенская Д.В., Мелехина Е.В.  | 147 |
| ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ 2Н-АЗИРИН-2-<br>КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫЕ БАКТЕРИИ<br>ГРУППЫ <i>ESKAPE</i>  |     |
| Рогачева Е.В., Краева Л.А.  | 152 |
| КЛЕЩЕВОЙ ВИРУСНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ<br>ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ. АКТУАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ   |     |
| Рябико Е.Г.   | 155 |
| МИКРОБНЫЕ МАРКЕРЫ В БИОСРЕДАХ ОРГАНИЗМА ПРИ РАССЕЯННОМ<br>СКЛЕРОЗЕ  |     |
| Садеков Т.Ш., Омарова М.А., Затевазов А.М., Жиленкова О.Г.  | 159 |
| ФИЛОДИНАМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НИЖЕГОРОДСКИХ ШТАММОВ<br>ROTA VIRUS A НА ОСНОВЕ <i>ГЕНА VP7</i>   |     |
| Сашина Т.А., Великжанина Е.И., Морозова О.В.  | 163 |
| О ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ СТРУКТУРЫ ПИТАНИЯ РАБОТАЮЩИХ<br>В УСЛОВИЯХ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ   |     |
| Семенихина М.В., Романенко С.П.   | 167 |
| ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО В ВОЗДУХЕ СВИНЦА КАК<br>ФАКТОРА РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  |     |
| Сидорова Е.А., Гурова Т.С., Троян Е.А., Жернов Ю.В., Митрохин О.В.  | 170 |
| ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ ДЕЙСТВИЙ ПЕРСОНАЛА ИНФЕКЦИОННОГО<br>ГОСПИТАЛЯ ТРЕБОВАНИЯМ ПО АНТИСЕПТИКЕ РУК<br>В ПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД  |     |
| Стагильская Ю.С., Смирнова С.С.   | 174 |
| ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО УКУСАМ ЖИВОТНЫХ<br>В ГОРОДЕ ДЗЕРЖИНСКЕ И ВОЛОДАРСКОМ РАЙОНЕ НИЖЕГОРОДСКОЙ<br>ОБЛАСТИ   |     |
| Труфанова К.М., Стражнова О.А., Хораськина Е.А., Саперкин Н.В., Рыжова М.А.   | 179 |
| ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ<br>В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В УСЛОВИЯХ<br>ПАНДЕМИИ COVID-19  |     |
| Тузова И.Н.   | 182 |
| ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МНОГОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ<br>ВЗАИМОСВЯЗИ ГЕНОВАРИАНТОВ ВОЗБУДИТЕЛЯ И КЛИНИЧЕСКИХ<br>ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ (НА ПРИМЕРЕ<br>ВЭБ-МОНОНУКЛЕОЗА) |     |
| Филатова Е.Н., Попкова М.И., Брызгалова Д.А., Сахарнов Н.А., Уткин О.В.   | 187 |

|  |     |
|--|-----|
| ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ И МИКРОЭВОЛЮЦИЯ ХАНТАВИРУСОВ |     |
| Хусаинова Р.М., Исаева Г.Ш., Савицкая Т.А., Тюрин Ю.А., Куликов С.Н.                                       | 192 |
| АНАЛИЗ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО СЕЗОНА ГРИППА 2022–2023 ГОДА В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ                                   |     |
| Шукелайть П.А., Кокорева С.П., Разуваев О.А.   | 197 |

## **Раздел 2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИЗУЧЕНИИ И МОНИТОРИНГЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ, СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ, ГЕОИНФОРМАЦИОННЫЕ И ПРОГНОЗНОМОДЕЛИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ**

|   |     |
|---|-----|
| ВЕРИФИКАЦИЯ АЛГОРИТМОВ РАСЧЕТА В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ АНАЛИЗА РИСКОВ  |     |
| Ахматдинов Р.Р., Репин Л.В., Библин А.М.  | 200 |
| ИННОВАЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ НА ЦИКЛАХ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  |     |
| Бердникова Т.В., Прислегина Д.А., Таран Т.В., Жарникова Т.В., Борздова И.Ю.   | 204 |
| МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ ВИРУСА КРЫМСКОЙ-КОНГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ, ИЗОЛИРОВАННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ, В ПЕРИОД 2015–2022 гг. |     |
| Жирова А.А., Волынкина А.С., Ткаченко Н.О., Лисицкая Я.В.   | 208 |
| ФОРМИРОВАНИЕ УЧЕТНО-АНАЛИТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В УЧРЕЖДЕНИЯХ РОСПОТРЕБНАДЗОРА  |     |
| Исенко У.А., Твердохлебова Т.И.   | 212 |
| ОПТИМИЗАЦИЯ МОНИТОРИНГА ЗА КОМАРАМИ РОДА Aedes НА ОСНОВЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛА «ZIKAMAP»  |     |
| Прислегина Д.А.   | 216 |
| БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОМНЫХ МАРКЕРОВ АДАПТАЦИИ <i>VIBRIO CHOLERAЕ</i>   |     |
| Федотова И.С., Миронова Л.В.  | 221 |
| РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ IT-ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ЗА ВОЗБУДИТЕЛЕМ БРУЦЕЛЛЕЗА                                   |     |
| Хачатурова А.А., Пономаренко Д.Г., Федорюк А.Ю., Ковалев Д.А., Лукашевич Д.Е.   | 224 |
| ПРИМЕНЕНИЕ ВЕЙВЛЕТ-АНАЛИЗА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛУБИННЫХ ПРОЦЕССОВ COVID-19 В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ   |     |
| Ходыкина Т.М., Белова Е.В.  | 229 |
| ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ИНТЕРНЕТА ВЕЩЕЙ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ГИГИЕНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОКЛИМАТА В ЗАМКНУТЫХ ПОМЕЩЕНИЯХ                               |     |
| Чугунова В.В., Позднякова М.А., Жукова Е.С., Умнов А.Л., Полякова Л.В.  | 232 |

## **Раздел 3. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ И АЛГОРИТМЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

|  |     |
|--|-----|
| ВИРУЛОМ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ |     |
| Алексеева А.Е., Махова М.А., Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф.   | 237 |

|  |     |
|--|-----|
| СПОСОБ ПРОБОПОДГОТОВКИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ АСКАРИД<br>НА БАЗЕ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ   | 241 |
| Березинская И.С., Алешукина А.В., Нагорный С.А.  |     |
| СТРУКТУРА ГЕНОМА КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ<br><i>Mycoplasma hominis</i> , УСТОЙЧИВЫХ К МАКРОЛИДАМ   | 244 |
| Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф., Махова М.А., Алексеева А.Е.   |     |
| ИЗУЧЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНЫХ АНТИГЕННЫХ ДЕТЕРМИНАНТ<br>ШТАММОВ <i>Vibrio cholerae</i> R-ВАРИАНТ  | 249 |
| Левченко Д.А., Евдокимова В.В., Алексеева Л.П., Сизова Ю.В., Якушева О.А.  |     |
| МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЦИРКУЛЯЦИИ<br>ВИРУСА КОКСАКИ А5  | 254 |
| Леонов А.В., Пономарева Н.В., Селиванова С.Г., Зверев В.В., Голицына Л.Н.  |     |
| АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОСТРОЙ БРУЦЕЛЛЕЗНОЙ<br>ИНФЕКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ   | 259 |
| Лукашевич Д.Е., Пономаренко Д.Г., Ракитина Е.Л., Логвиненко О.В.,<br>Костюченко М.В.   |     |
| СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛЕНКООБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ<br>ПСЕВДОМОНАД НА БАЗЕ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ МЕТОДОМ<br>MALDI-TOF   | 262 |
| Мартюшева И.Б., Березинская И.С., Алешукина А.В.   |     |
| АНАЛИЗ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОДНЫХ ШТАММОВ<br>ХОЛЕРНЫХ ВИБРИОНОВ R-ВАРИАНТ  | 266 |
| Ренгач М.В., Селянская Н.А., Левченко Д.А., Горох А.М., Сокольская О.А.  |     |
| ГЕНОТИПИРОВАНИЕ РИККЕТСИЙ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ<br>УРОВНЕМ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СИБИРСКИМ КЛЕЩЕВЫМ ТИФОМ  | 271 |
| Санников А.В., Штрек С.В., Шпынов С.Н., Рудаков Н.В., Данчук Г.М.  |     |
| ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР<br>НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ БРУЦЕЛЛЕЗОМ   | 274 |
| Саркисян Н.С., Ковалевич Н.И., Калашникова М.В., Куличенко А.Н.,<br>Гитинова М.Д.  |     |
| MST-ТИПИРОВАНИЕ ДНК ИЗОЛЯТОВ <i>Coxiella burnetii</i> ,<br>ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ЛИХОРАДКОЙ КУ В СТАВРОПОЛЬСКОМ<br>КРАЕ В 2007 - 2021 ГГ.                        | 278 |
| Сирица Ю.В., Зайцева О.А., Гнусарева О.А., Васильева О.В., Волынкина А.С.  |     |
| ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ НА МОЛЕКУЛЯРНО-<br>БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА <i>Francisella tularensis</i>  | 281 |
| Сотникова М.А., Вахрамеева Г.М., Кравченко Т.Б., Хлопова К.В.  |     |
| АКТУАЛЬНОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ<br>В ДИАГНОСТИКЕ ЭХИНОКОККОЗОВ   | 286 |
| Теличева В.О., Нагорный С.А., Ермакова Л.А., Корниенко И.В.,<br>Черникова М.П.   |     |
| ПОДБОР УСЛОВИЙ КОНВЕРСИИ <i>in vitro</i> МИКРОМИЦЕТОВ РОДА<br><i>Soccidioides</i> ИЗ МИЦЕЛИАЛЬНОЙ В СФЕРУЛЬНУЮ ФАЗУ РОСТА  | 289 |
| Терешко Д.Л., Новицкая И.В.  |     |
| БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СТРУКТУРА ГЕНОМА ШТАММОВ<br>ВИРУСА КРЫМСКОЙ-КОНГО ГЕМОГГАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ,<br>ИЗОЛИРОВАННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ КГЛ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН      | 293 |
| Ткаченко Н.О., Волынкина А.С., Жирова А.А., Лисицкая Я.В.  |     |
| О РЕЗУЛЬТАТАХ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТИПИРОВАНИЯ <i>Brucella canis</i> ,<br>ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ЭПИЗООТИЧЕСКОГО ОЧАГА БРУЦЕЛЛЕЗА<br>СОБАК В РЕСПУБЛИКЕ САХА-ЯКУТИЯ В 2023 ГОДУ | 298 |
| Хачатурова А.А., Шапаков Н.А., Жаринова И.В., Даурова А.В.   |     |

#### Раздел 4. НОВЫЕ БИОТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

|   |     |
|---|-----|
| СОРБЕНТ ДЛЯ ОЧИСТКИ ИММУНОФЛУОРЕСЦИРУЮЩИХ КОНЪЮГАТОВ<br>ОТ СВОБОДНОГО КРАСИТЕЛЯ И ГЕТЕРОЛОГИЧНЫХ АНТИТЕЛ<br>Беседин А.Д., Жарникова Т.В., Жарникова И.В., Русанова Д.В., Жданова Е.В.   | 302 |
| РАЗРАБОТКА СХЕМ ПОЛУЧЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ОЛИКЛОНАЛЬНЫХ<br>КРОЛИЧЬИХ СЫВОРОТОК К О-АНТИГЕНАМ <i>VIBRIO CHOLERAЕ</i><br>Воробьева С.А., Громова О.В., Шамина О.А., Волох О.А.  | 306 |
| ОЦЕНКА СОЗРЕВАНИЯ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА<br>ПРИ АКТИВАЦИИ ХИМЕРНЫМИ ВИРУСОПОДОБНЫМИ ЧАСТИЦАМИ<br>ИЗ БЕЛКОВ НОРОВИРУСА И ЭНТЕРОВИРУСА<br>Воронина Е.В., Талаев В.Ю., Заиченко И.Е., Светлова М.В., Бабайкина О.Н.,<br>Новиков В.В., Новиков Д.В., Мелентьев Д.А., Лапин В.А., Жарова А.-М.Д. | 309 |
| ВЛИЯНИЕ ВЫСОКИХ ТЕМПЕРАТУР И ПАВ НА ЭЛЮЦИЮ<br>ТУЛЯРЕМИЙНОГО АНТИГЕНА С МАГНИТНОЙ МАТРИЦЫ<br>Геогджаян А.С., Жарникова И.В., Русанова Д.В., Семирчева А.А.   | 314 |
| БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ АНТИГЕНОВ БРУЦЕЛЛ<br>В РАЗРАБОТКЕ СУБЪЕДИНИЧНЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ БРУЦЕЛЛЕЗА<br>Жиров А.М., Ковалев Д.А.   | 316 |
| ПОЛУЧЕНИЕ ШТАММОВ <i>P. PASTORIS</i> , НЕСУЩИХ ГЕН VP7 РОТАВИРУСА<br>ЧЕЛОВЕКА<br>Зайцев Д.Е., Новиков Д.В., Цыганова М.И., Морозова О.В.  | 319 |
| СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ СЕРИЙ<br>ДИАГНОСТИКУМОВ ЛАТЕКСНЫХ АНТИГЕННЫХ БРУЦЕЛЛЕЗНЫХ<br>Курноскина М.М., Жарникова И.В., Русанова Д.В., Кошкидько А.Г.,<br>Жданова Е.В.   | 323 |
| ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АНТИТЕЛ КЛАССА IGM ПРОТИВ<br>РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА VP1 НОРОВИРУСА<br>Лапин В.А., Мелентьев Д.А., Мохонова Е.В., Манакова Э.А., Новиков Д.В.   | 326 |
| ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ АГНОИММУНОСОРБЕНТА<br>ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ СИБИРЕЯЗВЕННЫХ АНТИГЕНОВ<br>Никитина А.М., Новицкая И.В., Пушкарь В.Г.  | 331 |
| СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОГЕННОСТИ ТУЛЯРЕМИЙНОЙ<br>ВАКЦИНЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРЕДЫ ВЫРАЩИВАНИЯ<br>Пятидесятникова А.Б., Корытов К.М., Сынгеева А.К.   | 334 |
| ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧНОСТИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ,<br>НАПРАВЛЕННЫХ К АНТИГЕНАМ ДИМОРФНЫХ МИКРОМИЦЕТОВ<br>Рябинина Л.А., Новицкая И.В.   | 337 |
| УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ<br>ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ<br>Савенкова А.А., Генералов С.В., Абрамова Е.Г., Шульгина И.В.,<br>Лобовикова О.А.   | 339 |
| АКТИВНОСТЬ ВИРУСОПОДОБНЫХ ЧАСТИЦ ИЗ БЕЛКА VP1<br>НОРОВИРУСА В МОДЕЛЯХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ IN VITRO<br>Светлова М.В., Талаев В.Ю., Заиченко И.Е., Воронина Е.В., Бабайкина О.Н.,<br>Новиков В.В., Новиков Д.В., Жарова А.-М.Д., Лапин В.А., Мелентьев Д.А.  | 344 |
| РИСК-МЕНЕДЖМЕНТ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ<br>ХОЛЕРНОЙ СЫВОРОТКИ O139 СЕРОГРУППЫ<br>Феськова А.С., Овчинникова М.В., Шульгина И.В., Лобовикова О.А.,<br>Кириллова Т.Ю.  | 348 |

## **Раздел 5. СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ, ОЦЕНКА, АНАЛИЗ И УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ**

|  |     |
|--|-----|
| О ПРЕСЕЧЕНИИ ОБОРОТА ПРОДУКЦИИ С «ЦЕЛЕБНЫМИ» СВОЙСТВАМИ<br>Авдониная Л.Г., Гараева Л.Т., Серазетдинова Ф.И., Закирова О.М.   | 353 |
| ОЦЕНКА РАДИАЦИОННОГО РИСКА НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО<br>ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ<br>Ахматдинов Р.Р., Библин А.М.  | 358 |
| ПОРЯДОК ПОДГОТОВКИ ДАННЫХ МОНИТОРИНГА ДЛЯ ОЦЕНКИ<br>РИСКОВ ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ АТМОСФЕРНЫХ<br>ЗАГРЯЗНЕНИЙ<br>Воронова А.В., Кохан А.А.  | 361 |
| МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ПЛАНИРОВАНИИ И АНАЛИЗЕ ДАННЫХ<br>СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ВОДОИСТОЧНИКОВ<br>Гусев Ю.С., Эрднеев Л.П., Кошелева И.С.   | 366 |
| ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ<br>КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ СПИРТОВ КАК МЕТОД МОНИТОРИНГА<br>ВОЗДУХА РАБОЧЕЙ ЗОНЫ<br>Жаркова Е.М., Потапова И.А., Мельникова А.А., Калачева Е.С.                      | 371 |
| ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ МЫШЬЯКА В ПРОМЫСЛОВЫХ ВИДАХ РЫБ<br>АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ<br>Коробицына Р.Д., Сорокина Т.Ю.   | 376 |
| САНИТАРНО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ВОДНЫХ<br>ОБЪЕКТОВ ГОРОДА ТЮМЕНИ<br>Кошкарева И.И., Катаева Л.В., Степанова Т.Ф.  | 379 |
| ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ<br>НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОБРАЗЕ ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ<br>МЕГАПОЛИСА<br>Лаврентьева С.М., Позднякова М.А., Семисынов С.О., Савицкая Н.Н.,<br>Харыбин В.Г. | 384 |
| МОНИТОРИНГ ВИРУСОВ РОДА <i>ORTHONANTAVIRUS</i> СРЕДИ ПОПУЛЯЦИЙ<br>МЕЛКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ НА ЮГЕ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ<br>Охлопкова О.В., Столбунова К.А., Степанюк М.А., Юрченко Ю.А., Хайбуллина С.Ф.               | 390 |
| О ВОЗМОЖНОСТЯХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ<br>В ИССЛЕДОВАНИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ<br>НА ОРГАНИЗМ<br>Полякова Л.В., Позднякова М.А., Жукова Е.С., Умнов А.Л., Чугунова В.В.           | 393 |

## **Раздел 6. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ОЦЕНКИ И УПРАВЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ РИСКАМИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ**

|  |     |
|--|-----|
| ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ПРИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ: ТЕОРИЯ<br>ПАТОГЕНЕЗА<br>Астахова И.В., Шумихин А.Э.   | 399 |
| ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ ПЫЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ<br>ЛЕГКИХ<br>Будаш Д.С., Вострокнутова М.Ю., Мелентьев А.В.   | 401 |
| ИССЛЕДОВАНИЕ УСЛОВИЙ ТРУДА И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ<br>ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ МУЖЧИН-РАБОТНИКОВ<br>ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ<br>Вуйчик П.А., Федосеева Е.В. | 404 |

|   |     |
|---|-----|
| АНАЛИЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА ЦЕНТРА<br>ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ<br>Захарова А.В.  | 407 |
| ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ВИБРАЦИИ НА МАРКЕРЫ КОСТНОГО<br>МЕТАБОЛИЗМА У ГОРНОРАБОЧИХ<br>Климкина К.В., Лапко И.В.  | 410 |
| УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ КРИТЕРИИ АНГИОДИСТОНИЧЕСКОГО СИНДРОМА<br>АРТЕРИЙ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ<br>ПОЛИНЕВРОПАТИЯХ<br>Куприна Н.И.   | 414 |
| АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ СОТРУДНИКОВ АВИАСТРОИТЕЛЬНЫХ<br>ПРЕДПРИЯТИЙ РАЗЛИЧНЫХ ПРОФЕССИЙ<br>Мелентьев А.В.   | 417 |
| АНАЛИЗ ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МЕДИЦИНСКИХ<br>РАБОТНИКОВ<br>Острякова Н.А., Мелентьев А.В.   | 422 |
| РАЗРАБОТКА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ<br>ПО МИНИМИЗАЦИИ РИСКА НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ У РАБОТНИКОВ<br>НЕФТЕДОБЫВАЮЩЕГО ПРОИЗВОДСТВА КРАЙНЕГО СЕВЕРА<br>Полякова Е.М., Мельцер А.В.                             | 427 |
| СНИЖЕНИЕ ВРЕДНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ<br>НАНОЧАСТИЦ, ОБРАЗУЮЩИХСЯ ПРИ ВЫПЛАВКЕ АЛЮМИНИЙ-<br>ТИТАНОВЫХ ЛИГАТУР<br>Рябова Ю.В., Клинова С.В., Шабардина Л.В.  | 431 |
| ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА<br>У ВОДИТЕЛЕЙ СПЕЦТЕХНИКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА<br>ФУНКЦИОНАЛЬНОГО БИОУПРАВЛЕНИЯ<br>Телюпина В.П., Некрасова М.М., Васильева Т.Н., Скворцова В.А. | 436 |
| ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ МИОФИБРОЗ НА ФОНЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО<br>ОСТЕОАРТРИТА. ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ<br>Улановская Е.В., Ковшов А.А., Никанов А.Н., Куприна Н.И.                                    | 441 |
| РЕЖИМЫ ТРУДА НАЕМНЫХ РАБОЧИХ С ПОЗИЦИИ ОЦЕНКИ<br>ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ЗДОРОВЬЮ<br>Черникова Е.Ф., Скворцова В.А., Потапова И.А.  | 445 |

## **Раздел 7. БИОЛОГИЧЕСКАЯ, ХИМИЧЕСКАЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ**

|   |     |
|---|-----|
| ВЛИЯНИЕ ГЕРБИЦИДОВ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ<br>НА БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ<br>В ХРОНИЧЕСКОМ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ<br>Асланова Ю.С., Вострикова М.В., Ерастова О.В. | 451 |
| ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВОГО ЕОРГАНИЧЕСКОГО<br>СЕРНОГО УДОБРЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ<br>Багреева Д.И., Батенев Н.А., Мягкова С.Д.   | 455 |
| ОЦЕНКА ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ И СОТРУДНИКОВ ДЕТСКИХ<br>УЧРЕЖДЕНИЙ ЗА СЧЕТ ИНГАЛЯЦИИ ИЗОТОПОВ РАДОНА<br>Васильев А.С.   | 459 |
| АНАЛИЗ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ<br>ПРАВИЛ ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ РАДИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ<br>В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ЗА ПЕРИОД С 2010 ПО 2020 ГОДА<br>Громов А.В.                  | 463 |



|  |     |
|--|-----|
| РАДИАЦИОННЫЕ АВАРИИ И ИНЦИДЕНТЫ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ<br>В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2022 ГОДУ<br>Громов А.В.   | 467 |
| ПОЛИАРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ<br>РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ: ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ЗАГРЯЗНЕНИЯ И РИСКА<br>ЗДОРОВЬЮ<br>Долгина Н.А., Бондарук А.М., Мелентьев А.В.               | 472 |
| МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ОСТАТОЧНЫХ<br>КОЛИЧЕСТВ ФУНГИЦИДА ПИРИОФЕНОНА В ВИНОГРАДЕ<br>И ПРОДУКТАХ ЕГО ПЕРЕРАБОТКИ<br>Курпединов К.С., Сулова А.В.                            | 477 |
| ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО<br>ЭНДОКРИННОГО РАЗРУШИТЕЛЯ ФУНГИЦИДА ПИРИМЕТАНИЛА<br>Масальцев Г.В., Вещемова Т.Е.   | 481 |
| ОЦЕНКА, КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ И РЕГУЛИРОВАНИЕ<br>ЭНДОКРИННЫХ РАЗРУШИТЕЛЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ<br>Проскурина А.С.  | 485 |
| <br><b>Раздел 8. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫХ<br/>ПОДХОДОВ В ОБЕСПЕЧЕНИИ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО<br/>БЛАГОПОЛУЧИЯ НАСЕЛЕНИЯ И В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ<br/>ПОТРЕБИТЕЛЕЙ</b> |     |
| НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ<br>КОНТАМИНАЦИИ ОБЪЕКТОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ<br>Егоров И.А., Смирнова С.С.  | 488 |
| АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ОБСТАНОВКИ<br>В ОБЩЕСТВЕННЫХ ЗДАНИЯХ<br>Никитина В.Н., Калинина Н.И., Дубровская Е.Н.   | 492 |
| ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ ОТДЫХАЮЩИХ<br>ДЕТЕЙ В ЛАГЕРЕ ПАЛАТОЧНОГО ТИПА<br>Чуйко Е.В.  | 496 |

## **РАЗДЕЛ 1. АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

УДК: 579.61

### **ВЛИЯНИЕ НОРАДРЕНАЛИНА НА ВИРУЛЕНТНОСТЬ ШТАММОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С УРОИНФЕКЦИЯМИ**

Абидуллина А.А., Игнатова Н.И.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Минздрава России, г. Нижний Новгород

**Аннотация.** В связи с обширной распространенностью инфекций мочевыводящих путей, актуальной представляется цель: исследование влияния норадреналина (НА) на вирулентность уропатогенов. В работе исследовалось влияние НА на биомассу, формирование биопленки, продукцию матрикса, адгезию, подвижность и метаболическую активность уропатогенных штаммов *E. coli* и *S. aureus*. Для оценки влияния НА на продукцию биомассы и матрикса, 24-часовая биопленочная культура обрабатывалась НА и окрашивалась генцианфиолетовым или Конго красным соответственно. Оптическую плотность измеряли с помощью многоканального спектрофотометра. Под действием НА наблюдалось увеличение биопленкообразования за счет продукции матрикса и биомассы у всех исследуемых штаммах, способных к биопленкообразованию. Показано усиление подвижности, адгезии и метаболической активности под действием НА для штаммов *E. coli*.

**Ключевые слова:** норадреналин, *E. coli*, *S. aureus*, биопленкообразование, матрикс, биомасса.

Кишечные комменсалы, такие как *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, являются наиболее распространенными причинами энтерита и некоторых внекишечных заболеваний, таких как инфекции мочевыводящих путей (ИМП) [1]. Согласно статистическим данным, до 40% женщин и до 12% мужчин перенесли, по крайней мере, один эпизод ИМП в течение своей жизни. Помимо широкой распространенности, ИМП характеризуется тенденцией к рецидивированию (от 27% до 48%), что осложняется высокой устойчивостью штаммов к антибактериальным препаратам [2]. Образование биопленки является одной из наиболее частых причин формирования антибиотикорезистентности, образования внутрибольничных штаммов, хронизации инфекционного процесса [3]. Биопленки состоят из экзополимерного матрикса (до 85% объема) и бактериальных клеток, которые могут быть представлены моно- или поликультурой [4]. Активность факторов патогенности может зависеть как от самой

бактериальной клетки, так и от ее окружения, например, от гормонального состава биожидкости, в которой присутствуют бактерии. Обострение хронических заболеваний, высококалорийная диета, малоподвижный образ жизни, ожирение, гиперинсулинемия и изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [5] может приводить к увеличению концентрации норадреналина (НА) в биологических жидкостях и опосредованно влиять на факторы патогенности бактерий [4]. Выделение гормонов с мочой, предположительно, может подействовать и на факторы вирулентности уропатогенных бактерий. Целью работы являлось изучение влияния НА на активность факторов патогенности *E. coli* и *S. aureus*, ассоциированных с уроинфекциями.

**Материалы и методы.** Исследования проводились на 12 штаммах *E. coli* и 13 штаммах *S. aureus*, выделенных с поверхности конкрементов мочевыводящих путей и из образцов мочи пациентов с уроинфекциями, проходящих лечение в Нижегородской областной клинической больнице им. Н.А. Семашко. В качестве жидкой среды использовали питательный бульон. Для всех экспериментов использовали ночные культуры бактерий в логарифмической фазе роста, разведенные до 0,5 McFarland ( $1 \times 10^8$  КОЕ/мл). Конечная концентрация норадреналина (NE, Laboratoire Aguettant, Лион, Франция), использованная в исследовании, составила 0,052%, что соответствует среднему физиологическому уровню катехоламина в моче здоровых людей. Способность микроорганизмов образовывать биопленки предварительно определяли путем посева исследуемых штаммов на агар, содержащий Конго красный [3]. Для оценки влияния НА на продукцию биомассы, биопленки культивировали в полистирольных 96-луночных планшетах на питательном бульоне с концентрацией бактерий  $1 \times 10^8$  КОЕ/мл. НА добавляли в опытные лунки, контрольные не содержали гормонов. Планшеты с суспензией культивировали в течение 24 ч и 48 ч при 37°C. После инкубации биопленки трижды промывали фосфатно-буферным физиологическим раствором (PBS), фиксировали 96% этиловым спиртом в течение 15 мин и окрашивали 0,1% раствором генцианфиолетового (3 мин). Затем краситель элюировали 96% этиловым спиртом при постоянном встряхивании (10 мин) и измеряли оптическую плотность с помощью многоканального спектрофотометра при длине волны 570/640 нм. Для анализа влияния НА на выработку матрикса биопленки биопленки окрашивали концентрированным водным раствором Конго красного (15 мин) с последующим измерением плотности полученных растворов при длинах волн 497/500 нм. Для оценки адгезивной активности бактерии на полистирольных планшетах, культивировали в течение 15 мин, 30 мин, 45 мин, 60 мин, 3 ч или 5 ч в присутствии НА (опыт) и без него (контроль). Затем планшеты промывали и адгезивные клетки окрашивали генцианфиолетовым. Для количественной оценки результатов краситель элюировали 96%-ным этанолом в течение 10

мин и измеряли оптическую плотность при 570 нм. Для изучения подвижности бактерии высевали в полужидкий агар (0,5%) путем пункции среды. Диаметр выращенных колоний измеряли через 24 и 48 ч культивирования (37°C). Для выявления изменения метаболической активности использовали адаптированный для бактериальных клеток метод МТТ. Через 24 или 48 ч биопленки трижды промывали PBS и добавляли раствор МТТ. После 3-часовой инкубации (37°C) краситель заменили на 100 мкл диметилсульфоксида (ДМСО). Оптическую плотность полученных растворов измеряли с помощью считывателя микропланшетов при длинах волн 570 нм и 630 нм. Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft. Inc., Тусла, Оклахома, США). Использовался непараметрический U-тест Манна-Уитни.  $p$ -значения  $\leq 0,05$  считались статистически значимыми.

**Результаты.** Культивирование микроорганизмов на агаре с Конго красным показало, что 75% (9/12) штаммов *E. coli* способны образовывать биопленки, среди золотистого стафилококка 92% (12/13) штаммов были биопленкообразующими. При исследовании влияния НА на продукцию биомассы показано, что НА воздействовал на оба вида бактерий, но эффект проявлялся в разное время для *E. coli* и *S. aureus*. Статистически значимое влияние НА отмечалось после 48 ч культивирования для штаммов *E. coli*. Оптическая плотность опытных лунок, была больше контрольных в 2 раза ( $p < 0,05$ ). НА не стимулировал продукцию биомассы у штаммов, не обладающих бесплётной активностью. Для биопленкообразующих штаммов *S. aureus* максимум продукции биомассы отмечался через 24 ч культивирования и сохранялся через 48ч. При оценке влияния НА на продукцию матрикса через 24 ч значительные различия наблюдались только для штаммов *E. coli*. Через 48 ч синтез матрикса увеличивался и у штаммов *S. aureus*. Штаммы *E. coli* увеличивали адгезию в присутствии НА в течение всего периода наблюдения, но большие различиями отмечались через 3 ч культивирования. Для штаммов *S. aureus* НА снижал адгезию через 45 мин и не вызывал никаких изменений адгезии в течение оставшегося периода наблюдения. При исследовании подвижности диаметр колоний штаммов *E. coli* был в 1,2 раза больше в присутствии НА через 48 ч культивирования. На подвижность штаммов *S. aureus* НА не оказывал воздействия. При исследовании метаболической активности показано, что НА активизирует метаболизм штаммов *E. coli*, особенно через 24 ч культивирования; этот эффект сохранялся при 48-часовом культивировании. Норадреналин существенно не изменял метаболическую активность штаммов *S. aureus*. Истощение питательной среды приводило к снижению метаболической активности обоих видов через 48 ч.

**Выводы.** Метаболическая активность *E. coli* стимулируется НА, что приводит к увеличению синтеза факторов вирулентности, приводящих к образованию биопленки,

повышению адгезивной активности и подвижности. В то же время НА не активировал метаболизм штамма *S. aureus* и не изменял его адгезию или подвижность. Было показано, что НА не оказывает влияния на штаммы, не образующие биопленки. Таким образом, активность факторов вирулентности уропатогенных штаммов *E. coli* может быть изменена под действием НА мочи. НА может стимулировать колонизацию микроорганизмов в мочевыводящих путях, что, в свою очередь, приводит к персистирующей инфекции.

**Работа поддержана РНФ № 21-15-00371.**

#### **Литература:**

1. Environmental Escherichia coli: Ecology and public health implications – A review / J. Jang, H.G. Hur, M. Sadowsky et al. // Appl. Microbiol. 2017. № 123. P. 570 -581.
2. Kot B. Antibiotic Resistance Among Uropathogenic Escherichia coli. // Microbiol. 2019. № 68. P. 403-415.
3. Оценка потенциальной патогенности микроорганизмов, ассоциированных с конкрементами мочевыделительной системы/ Н.И. Игнатова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2022. № 6. С. 369-373.
4. The Impact of Norepinephrine on Mono-Species and Dual-Species Staphylococcal Biofilms / S.V.Mart'yanov, E.A. Botchkova, V.K. Plakunov et al. // Microorganisms. 2021. № 9. P. 1-10.
5. Inter-Kingdom Signaling of Stress Hormones: Sensing, Transport and Modulation of Bacterial Physiology / A.M. Boukerb, M. Cambroneil, S. Rodrigues et al. // Front. Microbiol. 2021. № 12. P. 1-18.

УДК: 616-036.22

### **ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРИНАТАЛЬНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПРИ ГЕПАТИТ В-ИНФЕКЦИИ**

Антипова О.В.<sup>1</sup>, Полянина А.В.<sup>1</sup>, Кашникова А.Д.<sup>1</sup>, Зубкова В.А.<sup>2</sup>, Ниманихина А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии  
и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Родильный дом № 1», г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Ведущей проблемой гепатита В (ГВ) при беременности является вертикальный путь передачи вируса. Инфицированность вирусом гепатита В беременных подвергает плод высокому риску заражения и может привести к неонатальному гепатиту. В результате проведенного исследования установлена значительная распространенность ГВ среди беременных и родильниц (0,43±0,1%). Высокая частота обнаружения ДНК ВГВ среди

ГВ-инфицированных беременных ( $69,5 \pm 9,2\%$ ) свидетельствует о риске внутриутробного инфицирования. Обследование детей, родившихся у женщин, инфицированных вирусом гепатита В, установило передачу вируса в  $36,2 \pm 9,0\%$  случаев.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит В, беременность, вертикальный механизм передачи.

На сегодняшний день гепатит В остается серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. Распространенность инфекции среди лиц молодого возраста неизбежно приводит к вовлечению в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста, в том числе беременных [3, 6]. Инфицированность ВГВ и беременность оказывают взаимоотягощающее влияние, приводящее к угрозе прерывания беременности, развитию плацентарной недостаточности, задержке роста и развития плода, угрозе инфицирования ребенка.

Уровень распространенности маркеров вируса ГВ (ВГВ) среди беременных варьирует от  $0,5 \pm 0,1\%$  до  $13,6 \pm 2,1\%$  в зависимости от региона проживания. В высоко эндемичных регионах наличие HBsAg у беременных выявляется в 9,9–13,6% случаев, в регионах со средней эндемичностью – 5,2–6,7%, с низкой эндемичностью – 0,7–0,9%. В России ГВ-инфекция выявляется у 0,5% беременных [1, 5].

Передача ВГВ от матери ребенку в 90,0–95,0% случаев осуществляется в интранатальном периоде. Риск перинатального инфицирования составляет от 70,0% до 90,0% у матерей с высокой вирусной нагрузкой ВГВ, и от 10,0% до 40,0% у матерей с низкой вирусной нагрузкой. Следствием перинатального инфицирования ВГВ детей в возрасте до 5 лет является формирование хронической инфекции, при этом риск формирования хронического ГВ у новорожденного достигает 90,0% [2, 4].

Своевременная иммунопрофилактика гепатита В, в соответствии с календарем профилактических прививок, является безопасным и достаточно эффективным средством профилактики вертикальной передачи вируса от матери ребенку, предупреждая инфицирование новорожденного и, соответственно, развития ХГВ в 90,0% случаев. Это подтверждает необходимость усиления мер по вакцинации детей грудного и младшего возраста [7].

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) охват детей трехкратной вакцинацией против ГВ во всем мире в 2019 г. достиг 85,0% против 30,0% в 2000 г. Предупреждение передачи ВГВ от матери ребенку является важным промежуточным этапом на пути к достижению целей Глобальной стратегии ВОЗ по борьбе с гепатитом, направленной на уменьшение числа новых случаев инфицирования [3].

Цель исследования заключалась в определении частоты обнаружения маркеров ВГВ у беременных для установления степени риска перинатальной передачи вируса.

На наличие маркеров ВГВ из банка сывороток крови было исследовано 34569 образцов от беременных, а также 105 образцов сывороток крови детей, родившихся у женщин, инфицированных ВГВ. С целью установления риска реализации вертикального механизма передачи ВГВ обследовано 46 пар «мать-ребенок».

**Материалы и методы.** Серологические маркеры ВГВ (HBsAg, anti-HBcore, anti-HBe IgG, anti-HBcore IgM, HBeAg) определяли методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест». HBsAg-позитивные образцы (n=149) исследованы на наличие ДНК ВГВ с последующим генотипированием вируса. Качественное выявление и генотипирование ДНК ВГВ проводили методом ПЦР в режиме «Real-time» с помощью дианостикумов фирмы ООО «ИнтерЛабСервис». Результаты интерпретировали в соответствии с инструкциями фирм-производителей.

**Результаты.** Возраст обследованных лиц варьировал от 18 до 49 лет и составил в среднем  $32 \pm 0,6$  года. Распространенность HBsAg среди беременных составила  $0,43 \pm 0,1\%$ . Следует отметить, что среди «условно здорового» населения Нижнего Новгорода превалентность HBsAg составляла  $1,23 \pm 0,11\%$ , что значительно (в 2,9 раза) выше аналогичного показателя среди беременных. У ВГВ-инфицированных пациенток выявлен HBsAg в сочетании с суммарными a/HBcore и a/HBeIgG в 100% случаев. Антитела класса IgM к HBcoreAg обнаружены у  $4,0 \pm 1,6\%$ , HBeAg выявлен у  $2,0 \pm 1,2\%$  HBsAg-позитивных женщин, что свидетельствует об активной репликации ВГВ.

В ходе проведенного исследования была установлена высокая частота обнаружения ДНК ВГВ ( $69,5 \pm 9,2\%$ ) среди HBsAg-серопозитивных беременных и родильниц, свидетельствуя о значительном риске внутриутробного инфицирования плода. Генотиповая структура ВГВ представлена 2 генотипами D и A с превалированием D-генотипа ( $68,7 \pm 11,1\%$ ), генотип-A обнаруживался у  $4,7 \pm 1,6\%$  обследованных лиц. Генотип не идентифицирован в  $23,4 \pm 10,2\%$  случаев, что, возможно, связано с низкой вирусной нагрузкой или редким для региона генотипом ВГВ.

Динамическое клинико-лабораторное обследование детей, родившихся у женщин, инфицированных ВГВ, установило перинатальную передачу вируса в  $36,2 \pm 9,0\%$  случаев: HBsAg определялся у 38 из 105 детей, родившихся у женщин с наличием ВГВ-инфекции.

**Выводы.** При обследовании 46 пар «мать-ребенок» установлена высокая степень риска передачи ВГВ от инфицированной матери ребенку: HBsAg выявлен у  $36,9 \pm 13,3\%$  новорожденных, HBeAg – в  $12,5 \pm 1,2\%$  случаев. Частота выявления ДНК оказалась высокой и

составила  $52,2 \pm 13,9\%$  у женщин и  $18,8 \pm 10,3\%$  у детей, что подтверждает значительную вероятность реализации вертикального механизма передачи ВГВ от матери ребенку.

Результаты проведенного исследования аргументируют важность скрининга на маркеры ВГВ женщин, планирующих беременность, беременных, рожениц и детей, рожденных от ГВ-инфицированных женщин, с использованием иммунохимических и молекулярно-генетических методов исследования в целях минимизации риска вертикальной передачи инфекции.

### **Литература:**

1. Брагина Т.В., Петров Ю.А., Спириденко Г.Ю. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин с вирусным гепатитом С // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021. С. 14-20.
2. Вольнец Г.В., Панфилова В.Н. Хронический вирусный гепатит В у детей и подростков: современный взгляд на проблему // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65. № 4. С. 47-60.
3. Всемирная организация здравоохранения. Гепатит В [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения // Информационный бюллетень. 2021. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
4. Горячева Л.Г., Венцловайте Н.Д., Грешнякова В.А. Вирусные гепатиты у детей: состояние и перспективы решения проблемы // Детские инфекции. 2021. № 4. С. 35-41.
5. Гепатит В и беременность: современные подходы к скринингу и профилактике вертикальной передачи инфекции / К.Б. Мозес [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. 2019. № 3. С. 10-17.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Нижегородской области в 2021 году: Государственный доклад. Нижний Новгород: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 210 с.
7. Gomes C., Wong R.J., Gish R.G. Global Perspective on Hepatitis B Virus Infections in the Era of Effective Vaccines // Clin Liver Dis. 2019. Vol.23, No 3. P. 383-399.



**РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОТЕОМНОГО АНАЛИЗА ШТАММОВ СЕРОВАРА  
*S. ENTERITIDIS*, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ**

Белова И.В.<sup>1</sup>, Садыкова Н.А.<sup>2</sup>, Точилина А.Г.<sup>1</sup>, Соловьева И.В.<sup>1</sup>, Молодцова С.Б.<sup>1</sup>,

Жирнов В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии  
и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей  
и благополучия человека по Нижегородской области, г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Данная работа посвящена проблеме эпиднадзора за сальмонеллезной инфекцией. В настоящее время широко использующийся метод серотипирования вследствие преимущественной циркуляции серотипа *S. Enteritidis* не обеспечивает решения основной задачи эпидрасследования: выявления источников и путей передачи инфекции, поэтому поиск альтернативных методов дифференциации сальмонелл является актуальной задачей. Целью работы стало проведение сравнительного анализа масс-спектров штаммов *S. Enteritidis*, выделенных из продуктов питания и от пациентов с ОКИ сальмонеллезной этиологии. Исследовано 62 штамма *S. enterica (I) enterica Enteritidis*, выделенных от больных и контактных лиц при расследовании случаев спорадической и групповой заболеваемости ОКИ сальмонеллезной этиологии, а также из продуктов питания в случаях пищевых токсикоинфекций и при плановом контроле продукции, реализуемой населению через торговые сети. Идентификацию бактерий проводили с помощью тест-систем для биохимической идентификации и серотипирования с использованием набора диагностических сывороток. Протеомный анализ сальмонелл осуществляли с помощью MALDI TOF масс-спектрометра Autoflex speed LRF Bruker, программа Biotyper. В результате сравнительного анализа масс-спектров исследуемых штаммов установлено, что в Нижегородском регионе циркулирует 5 вариантов серовара *S. Enteritidis*. Показана возможность использования MALDI TOF масс-спектрометрии в комплексе противоэпидемических мероприятий.

**Ключевые слова:** сальмонеллы, *S. Enteritidis*, MALDI TOF масс-спектрометрия, ОКИ.

Бактерии рода *Salmonella* широко распространены в природе и вызывают заболевания как у животных, так и у людей. В настоящее время эти микроорганизмы являются ведущим возбудителем острых кишечных инфекций (ОКИ) бактериальной этиологии. Ежегодно в мире возникают 93,8 млн случаев диарей сальмонеллезной этиологии, из них 155 тыс.

заканчиваются летально [2, 9]. Главным резервуаром и источником инфекции являются сельскохозяйственные животные и птицы.

Род *Salmonella* включает в себя более 2500 эпидемически потенциально опасных сероваров, но только несколько из них получили широкое распространение во всем мире. Так в странах Европейского союза и США в последние три десятилетия доминирующими возбудителями являются *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*, *S. Virchow*, *S. Hadar*.

В РФ в 60–70 гг. 20 века лидером среди возбудителей сальмонеллеза был серовар *S. Typhimurium*, распространяющийся преимущественно контактно-бытовым путем. В 1980–1990 гг. во всех возрастных группах населения лидирующие позиции занял серовар *S. Enteritidis*, распространяющийся преимущественно алиментарным (пищевым) путем, при употреблении инфицированного сальмонеллами мяса животных, птиц, рыбы, и др. [2, 4, 5] Причем инфицирование происходит как при жизни животного или птицы, так и после забоя – на различных этапах переработки, хранения и реализации скоропортящейся продукции.

В Нижегородской области заболеваемость сальмонеллезной инфекцией в последние десять лет имеет тенденцию к стабилизации. В государственном докладе Управления Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Нижегородской области в 2021 году» отмечено, что относительный показатель заболеваемости составил 17,7 на 100 тыс. населения. В этиологической структуре сальмонеллезной инфекции 89,3% принадлежит *S. Enteritidis*, 6,4% – *S. Typhimurium*, 2,5% – *S. Infantis*, 0,6% – *S. Virchow*.

В связи с тем, что в качестве возбудителя в последние годы с высокой частотой выделяется серовар *S. Enteritidis*, серотипирование не позволяет определить источник и установить пути передачи инфекции при эпидрасследованиях случаев сальмонеллезов. Для решения данной проблемы необходимо привлечение других методов анализа [1]. Например, предлагается использовать для внутривидового типирования методы молекулярно-генетического анализа: PFGE-типирование (гель-электрофорез в пульсирующем поле), MLVA-типирование (мультилокусный анализ числа переменных тандемных повторов), WGS (полногеномное секвенирование) [1, 7, 8]. Однако существуют работы, доказывающие, что протеомные методы типирования по разрешающей способности и чувствительности не уступают генотипическим методам, а по скорости анализа, стоимости расходных материалов, отсутствию влияния неспецифичной ДНК на результат обладают явным преимуществом перед ними [3, 6].

Целью работы стало проведение сравнительного анализа масс-спектров штаммов *S. Enteritidis*, выделенных из продуктов питания и от пациентов с ОКИ сальмонеллезной этиологии.

**Материалы и методы.** Объектом исследования стали 62 штамма *Salmonella spp.*, выделенных от лиц с ОКИ сальмонеллезной этиологии и из продуктов питания при расследовании случаев сальмонеллеза, а также при плановом производственном контроле продукции, реализуемой через торговые сети города. Поскольку методом масс-спектрометрии достоверная идентификация сальмонелл предусмотрена только до рода, видовую идентификацию сальмонелл проводили с использованием пластин биохимических, дифференцирующих энтеробактерии (ПБДЭ (ООО «НПО «Диагностические системы»)) по биохимическим признакам. Определение серотипа осуществляли с помощью набора диагностических сывороток (ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА РФ). Белковое профилирование и анализ масс-спектров сальмонелл проводили на MALDI TOF масс-спектрометре Autoflex speed LRF Bruker, программное обеспечение Biotyper. Для масс-спектрометрии отбирали типичные колонии сальмонелл, выращенные на висмут-сульфит-ГРМ агаре (Оболенск) в течение 48 часов при  $6\pm 1^\circ\text{C}$ . Пробоподготовка проводилась в соответствии со стандартным протоколом Bruker.

**Результаты.** В результате биохимической идентификации исследуемых штаммов был определен вид сальмонелл: *S. enterica (I) enterica*. В результате серотипирования было установлено, что все штаммы относятся к серовару *S. Enteritidis* с антигенной формулой – O:9 Hgm.

При масс-спектрометрии культур сальмонелл были получены масс-спектры с коэффициентами Score – от 1,7 до 2,56. В дальнейший анализ были включены масс-спектры *Salmonella spp.* со Score 2,035 – 2,56. Для сравнительного анализа в программе Biotyper была построена CCI-матрица (тепловая карта), где наиболее схожие масс-спектры микроорганизмов обозначаются малиново-красными цветами, а максимально непохожие – холодными оттенками от голубого до темно-синего цвета (рис. 1).

На полученной матрице отчетливо выделяются пять самостоятельных кластеров, объединяющих штаммы с наиболее похожими друг на друга белковыми спектрами. Три из получившихся кластеров содержат штаммы, выделенные как от заболевших людей, так и из продуктов питания. Сходные масс-спектры имеют штаммы №3655\_62/22644, выделенный из мороженого, №3755\_39/2360, выделенный из салата с майонезом, и 3656\_6703/1-140722, выделенный в частном хозяйстве. Этот вариант *S. Enteritidis* выделен также от 23 заболевших лиц (рис. 1, I кластер). Второй кластер объединяет 6 штаммов от больных людей и штамм № 3754\_37-2359, выделенный из шашлыка (рис. 1, II кластер). От 16 пациентов выделены штаммы, схожие по масс-спектрам со штаммами № 3668\_61/25461, №3669\_66/25460, №3667\_70/25464 выделенными в одном из кафе города из соусов и салата,

№3654\_282/17507, выделенным из голени цыпленка, №3757\_6/501, выделенным из яйца (рис. 1, III кластер).

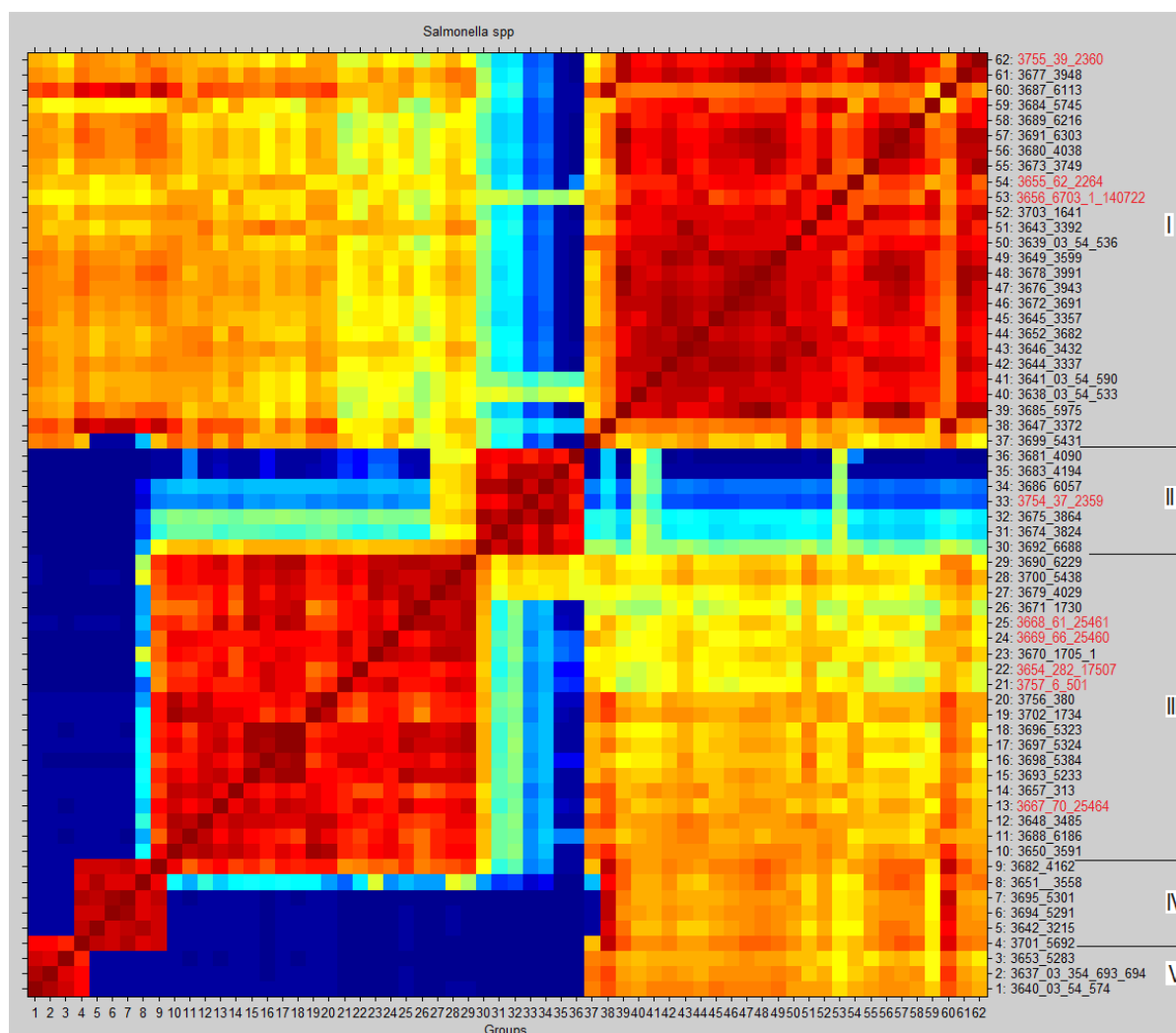


Рис. 1. Матрица сложного коэффициента корреляции, отображающая сравнение масс-спектров различных штаммов серовара *S. Enteritidis*

**Заключение.** Таким образом, проведенный анализ показал, что в регионе циркулирует пять вариантов *S. Enteritidis*, два из которых наиболее эпидемически значимы. Доказана возможность использования MALDI TOF масс-спектрометрии при эпидрасследованиях сальмонеллезной этиологии для выявления особенностей штаммов внутри серовара, объективизации и визуализации результатов.

### Литература

1. Генетическое профилирование штаммов *Salmonella enteritidis*, выделенных на территории Ставропольского края в 2016-2019 гг. / Е.В. Чекрыгина [и др.] // ЗНиСО. 2022. Т. 30, № 6. С. 66-71.

2. Егорова С.А. Мониторинг чувствительности бактерий рода *Salmonella* к антибиотикам с учетом молекулярных механизмов резистентности // дисс. докт. мед. наук, С-Пб., 2020. 292 с.
3. Шаров Т.Н. Разработка алгоритмов экспресс-идентификации и белкового профилирования *Coccidioides* spp. с использованием MALDI-TOF масс-спектрометрии / Т.Н. Шаров // Дисс. канд. мед наук, Волгоград, 2017. 118 с.
4. Changing epidemiology of *Salmonella* Enteritidis human infections in the Netherlands and Belgium, 2006 to 2019: a registry-based population study / L. Chanamé Pinedo, E. Franz, M. van den Beld, et al. // *Eurosurveill.* 2022. Vol. 27, No 38.
5. Dekker J.P, Frank KM. *Salmonella*, *Shigella*, and *Yersinia* // *Clin Lab Med.* 2015. Vol. 35, No 2. P. 225-246.
6. Development of a clinically comprehensive database and a simple procedure for identification of moulds from solid media by matrix assisted laser desorption ionization – time of flight mass spectrometry / A. Lau, S. Drake, L. Calhoun et al. // *J. Clin. Microbiol.* 2013. Vol. 51. P. 828-834.
7. Prospective use of whole genome sequencing (WGS) detected a multi-country outbreak of *Salmonella* Enteritidis / T. Inns, P.M. Ashton, S. Herrera-Leon, et al. // *Epidemiol Infect.* 2017. Vol. 145, No 22. P. 289-298.
8. Subtyping of Canadian isolates of *Salmonella* Enteritidis using Multiple Locus Variable Number Tandem Repeat Analysis (MLVA) alone and in combination with Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE) and phage typing / K. Ziebell, L. Chui, R. King et al. // *J Microbiol Methods.* 2017. Vol. 139. P. 29-36.
9. The global burden of non-typhoidal *Salmonella* gastroenteritis / S.E. Majowicz, J. Musto, E. Scallan et al. // *Clin Infect Dis.* 2010. Vol. 50, No 6. P. 882-889.

УДК: 577.2:579.852.11(470.344)

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ШТАММА *BACILLUS ANTHRACIS*,  
ВЫДЕЛЕННОГО ВО ВРЕМЯ ВСПЫШКИ В ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ  
В 2023 ГОДУ**

Бобрышева О.В., Писаренко С.В., Ковалев Д.А., Рязанова А.Г., Семенова О.В.

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** Представлены данные молекулярно-генетического анализа штамма *Bacillus anthracis*, выделенного во время вспышек сибирской язвы в Чувашской Республике.

Для проведения филогенетического анализа были использованы геномные последовательности 473 штаммов *B. anthracis*, включая 153 штамма, выделенных на территории России. В результате генетического анализа установлено, что изолят, вызвавший вспышку сибирской язвы в марте 2023 года в Чувашской Республике, наиболее близок со штамми *B. anthracis* 745/16 и *B. anthracis* 1328, выделенными в Воронежской (1985 г.) и Саратовской (2015 г.) областях

**Ключевые слова:** *Bacillus anthracis*, полногеномное секвенирование, полногеномный анализ однонуклеотидных полиморфизмов.

Сибирская язва – инфекция, которая ежегодно регистрироваться в мире повсеместно и представляет серьезную проблему для ветеринарии и здравоохранения многих стран [1]. Эндемичными считаются регионы Африки, Центральной Азии, Ближнего Востока и Южной Америки, в Европе и США случаи заболевания регистрируются редко [2].

Проблема сибирской язвы существует и в России, наиболее часто заболевают сельскохозяйственные животные, но регистрируются и случаи инфицирования среди населения. Чувашская Республика входит в состав Приволжского федерального округа, на территории которого зарегистрирована большая часть учтенных в стране стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов.

**Цель работы:** определение филогенетической принадлежности и вероятного региона происхождения изолята *B. anthracis* 1392, выделенного 26 марта 2023 года из мяса крупного рогатого скота во время вспышки сибирской язвы в д. Старое Акташево, Цивильского района Чувашской Республики.

**Материалы и методы.** Для выяснения происхождения штамма, вызвавшего вспышку, использовали метод филогенетической реконструкции на основе полногеномного SNP анализа. С этой целью были проанализировали 473 полногеномных последовательности штаммов *B. anthracis*, включая 153 штамма, выделенных на территории России, а также доступные геномные последовательности из международной базы данных NCBI.

Секвенирование генома проводили с использованием платформы для высокопроизводительного секвенирования DNBSEQG50RS (BGI, Китай). Для изолята *B. anthracis* 1392 была получена фрагментированная геномная последовательность длиной 5452701 п.н., состоящая из 26 контигов. Геном *B. anthracis* 1392 включает 1 хромосому и 2 плазмиды (pXO1, pXO2). В геноме исследуемого штамма было обнаружено 16 генов вирулентности, характерных для представителей вида *B. anthracis*, и 5 генов, ассоциированных с устойчивостью к антибактериальным препаратам: фосфомицину, ванкомицину и линкозамидам.

**Результаты.** На основе полученных данных проведен филогенетический анализ исследуемой выборки штаммов. Структура филогенетического дерева представлена тремя ветвями. Ветви соответствуют главным генетическим линиям А, В и С. Изолят *B. anthracis* 1392 относится к филогенетической ветви А.Br.125 главной генетической линии А. Наиболее близкими к исследуемому штамму являются штаммы *B. anthracis* 745/16 и *B. anthracis* 1328, выделенные в Воронежской (1985 г.) и Саратовской (2015 г.) областях. Из этого следует, что вспышка сибирской язвы в д. Старое Акташево, Цивильского района Чувашской Республики в марте 2023 г. вызвана штаммом *B. anthracis* 1392, характерным для европейской части Российской Федерации.

**Заключение.** Таким образом, проведенный wgSNP анализ штамма *B. anthracis*, выделенного на территории Чувашской Республики, позволил определить его филогенетическую принадлежность и наиболее вероятный регион происхождения.

### **Литература**

1. Сибирская язва вчера и сегодня / Л.И. Маринин [и др.]. Оболенск; Москва: Династия, 2022. 647 с.
2. Genotyping of *Bacillus anthracis* strains circulating in Albania / A. Peculi, E. Campese, L. Serrecchia L. et al. // J. Bioterror Biodef. 2015. Vol. 6, № 1. P. 215-223.

УДК: 575.113.2,51-76

## **СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ РИСКОВ РАЗВИТИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

Винокуров М.А., Миронов К.О.

ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва

**Аннотация.** Доказанным канцерогенным фактором рака шейки матки (РШМ) является инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). При этом у ВПЧ-положительных женщин частота РШМ составляет всего 0,015%, что позволяет предполагать существование генетической предрасположенности к данной патологии. Определение генетических рисков и математические расчеты для прогнозирования смогут помочь в решении задачи по оптимизации риск-ориентированного эпидемиологического надзора за РШМ. Цель исследования – сравнить методы машинного обучения для прогнозирования РШМ у ВПЧ-положительных женщин с использованием генетических факторов риска и выбрать наиболее оптимальный.

Для двух групп: ВПЧ-положительных женщин (120 человек) и женщин с РШМ (127 человек) было выполнено сравнение по взаимосвязи 14 типов ВПЧ ВКР и генотипам в

*rs55986091 (HLA-DQB1)*, *rs2516448 (MICA)* и *rs9271898 (HLA-DQA1)* с РШМ. Для прогнозирования РШМ использовались методы: логистическая регрессия, случайные леса, Gradient Boosting Machine (GBM), XGBoost и нейронная сеть.

При сравнении методик не было установлено статистически значимых различий между методами логистической регрессии, случайными лесами и GBM. Статистические значимые различия были установлены для метода XGBoost и нейронной сети. Использование нейронных сетей и XGBoost для прогнозирования исхода заболевания с оценкой генетических рисков показало наиболее точные результаты по сравнению с другими методами.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека высокого канцерогенного риска, однонуклеотидный полиморфизм, рак шейки матки.

**Введение.** Рак шейки матки (РШМ) является четвертым по встречаемости и смертности раком в мире среди женщин: в 2020 году зарегистрировано 604 тысячи новых случаев и более 340 тысяч смертельных исходов от данной нозологии, что составляет 7,7% всех смертей, связанных с опухолями [5]. Число случаев РШМ в России растёт: за 10 лет (с 2009 до 2019 г.) увеличилось практически на 22% (с 14 до 17 тыс.), что демонстрирует социальную значимость данного заболевания [3]. Доказанным канцерогенным фактором РШМ является инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР). Показано, что связь с ВПЧ и РШМ выше, чем связь между курением и раком лёгкого [9]. При этом у ВПЧ-положительных женщин частота РШМ составляет всего 0,015%, что позволяет предполагать о существовании генетической предрасположенности к данной патологии [4]. Определение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с заболеваниями, позволяет охарактеризовать возможную наследственную предрасположенность к развитию патологических состояний в досимптоматический период для своевременного назначения диагностических или профилактических мероприятий [1].

Определение аллелей ОНП, ассоциированных с РШМ, и математические расчеты генетических рисков смогут помочь в решении задачи по оптимизации риск-ориентированного эпидемиологического надзора за раком шейки матки, с целью своевременного назначения диагностических и профилактических мероприятий.

Наиболее подходящее решение данной задачи – использование машинного обучения и тестирования множества различных моделей, с выбором наилучшей, то есть с наименьшим количеством ошибочных предсказаний. Для регрессионного анализа это лассо-регрессия или гребневая регрессия, для метода дерева решений – это случайные леса, Gradient Boosting



Machine (GBM) и XGBoost [6], а также получившие популярность в эпидемиологических исследованиях нейронные сети [8].

При этом неизвестно, какой из данных методов наиболее подходит для прогнозирования в эпидемиологических исследованиях с анализом генетических рисков, которые не обладают сто процентной пенетрантностью.

Исходя из этого, была поставлена **цель данного исследования** сравнить методы машинного обучения для прогнозирования риска развития рака шейки матки у ВПЧ-положительных женщин с использованием генетических рисков и выбрать наиболее оптимальный.

**Материалы и методы.** Ранее были проанализированы ОНП, ассоциированные с риском РШМ [2], из полногеномных ассоциативных исследований и исследований случай-контроль с помощью мета-анализа. В данной работе были приведены частоты аллелей: rs55986091 в *HLA-DQB1*, rs2516448 в *MICA* и rs9271898 в *HLA-DQA1*, значимо отличающиеся между выборками женщин с РШМ и контрольной группой. Для анализа данных ОНП были подобраны праймеры и зонды для ПЦР-РРВ. ВПЧ-тестирование в рамках данного исследования проводилось наборами «АмплиСенс® ВПЧ ВКР скрин-титр-14-FL» (№ РНЗ 2017/5387).

Сформированы 2 группы: «ВПЧ-положительные» – женщины с положительными результатами выявления ВПЧ ВКР и негативными результатами в отношении интраэпителиального поражения или злокачественности (NILM) (120 человек), «РШМ» – женщины с положительными результатами выявления ВПЧ ВКР и гистологически подтвержденным CIS (127 человек).

Все статистические расчеты были выполнены в среде R. Логистическая регрессия с обучением выполнена с помощью пакета tidymodels. Случайные леса, GBM и XGBoost выполнены с помощью пакетов randomForest, gbm, xgboost, соответственно. Обучение нейронных сетей выполнялось с помощью neuralnet. Все модели сравнивались с помощью метода, описанного Moskowitz и соавторами [8].

**Результаты.** Из переменных: ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 типов и ОНП: rs55986091, rs2516448 и rs9271898, показали устойчивую ассоциацию: ВПЧ 16, 18, 45 типа и 3 ОНП ( $p$ -значение  $< 0,05$ , с поправкой Бенджамини-Хохберга).

Расчет логистической регрессии после 200 шагов обучения, на тестовом множестве показал точность равную 0,72. Положительную прогностическую ценность (ППЦ) равную 0,71 и отрицательную прогностическую ценность (ОПЦ) равную 0,75.

Для метода случайных лесов расчет на обучающем множестве показал, что использование больше, чем 200 деревьев, не снижает количество ошибок и переобучает

модель Проверка данной модели на тестовом множестве показала, что точность равна 0,75, ППЦ 0,7, ОПЦ 0,78.

Метод GBM с количеством деревьев: 2689, максимальным количество узлов: 5, сжатием: 0,3 и минимальным количество наблюдений в конечном узле: 5, на тестовом множестве, показал, что точность равна 0,73, ППЦ 0,71, ОПЦ 0,75.

Модель XGBoost состояла из 100 деревьев и показывала точность на тестовом множестве равным 0,88, ППЦ и ОПЦ 0,88.

Сеть искусственных нейронов класса многослойного персептрона выбрана путем тестирования различных вариантов и состояла из входного слоя, двух скрытых внутренних слоев по 6 и 3 нейрона, соответственно, и выходного слоя. Проверка модели на тестовом множестве показала, что точность равна 0,95, ППЦ 0,90, ОПЦ 0,98.

При сравнении методик прогнозирования не было установлено статистически значимых различий между методами логистической регрессии, случайными лесами и GBM ( $p > 0,05$ ). Получившиеся значения для логистической регрессии являлись референсными с которыми сравнивались остальные методики. Статистические значимые различия при сравнении со значениями логистической регрессии были установлены для метода XGBoost и нейронной сети.

**Заключение.** Были протестированы пять методов машинного обучения для прогнозирования РШМ у ВПЧ-инфицированных: логистическая регрессия, случайные леса, GBM, XGBoost и нейронная сеть класса многослойного персептрона. XGBoost и нейронная сеть показали наиболее хорошую точность прогнозов на использованной выборке ( $p$ -значение  $< 0,5$ ). Использование нейронных сетей и XGBoost рекомендуется для прогнозирования исхода заболевания с оценкой генетических рисков по сравнению с другими методами. Данный подход предполагается использовать для усовершенствования скрининга РШМ и других патологий, вызванных ВПЧ, а также для расчета риска других инфекционных и неинфекционных заболеваний.

### **Литература:**

1. Баранов В.С. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с.
2. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с раком шейки матки: систематический обзор / М.А. Винокуров [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. Т. 99, № 3. С. 353-361.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 237 с.

4. Duenas-Gonzalez A., Serrano-Olvera A., Cetina L. New molecular targets against cervical cancer // Coronel J International Journal of Women's Health. 2014. № 6. P. 1023-1031.
5. Ferlay J. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://gco.iarc.fr/today>, (дата обращения: 10.07.2022).
6. Mitchell T.M. Machine learning. New York: McGraw-hill, 2007. 409 p.
7. Moskowitz C.S., Pepe M.S. Comparing the predictive values of diagnostic tests: sample size and analysis for paired study designs // Clin Trials. 2006. Vol. 3, № 3. P. 272-279.
8. Motsinger-Reif A.A., Ritchie M.D. Neural networks for genetic epidemiology: past, present, and future // BioData Min. 2008. Vol. 1, № 1. P. 1-3.
9. Okunade K.S. Human papillomavirus and cervical cancer // Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2020. Vol. 40, № 5. P. 602-608.

УДК: 616.832.9-002.3

## **ЭТИОЛОГИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ НА ПРИМЕРЕ ГАУЗ МО «ХИМКИНСКАЯ ОБЛАСТНАЯ БОЛЬНИЦА»**

Власов П.В.<sup>1</sup>, Сабина Т.С.<sup>1,2</sup>, Кремплевская С.П.<sup>1,2</sup>, Королева М.А.<sup>1</sup>, Мелехина Е.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»

Роспотребнадзора, г. Москва

<sup>2</sup>ГАУЗ МО «Химкинская областная больница», г. Химки

**Аннотация.** Обследовано 62 ребенка (0–17 лет, 44 мальчика/18 девочек), госпитализированных с инфекционным менингитом в ГАУЗ МО «Химкинская областная больница» за период с января 2019 г. по декабрь 2022 г. В результате нашего исследования было установлено, что из 62 исследованных случаев гнойных бактериальных менингитов подтверждены лабораторно 26 (41,9%). Среди обследованных детей (возраст от 0 до 17 лет средний возраст 4,3; Ме=3) больше половины случаев (57,6%) ГБМ пришлось возраст младше 4 лет. Среди случаев ГБМ с подтвержденной этиологией, преобладают вакциноуправляемые патогены – менингококк, пневмококк и гемофильная палочка, наиболее часто гнойными менингитами болеют дети в возрасте младше 4 лет, преимущественно мальчики. Менингококковая инфекция, вызванная *Neisseria meningitidis* серогруппами А и W, занимает ведущую позицию в этиологической структуре гнойных бактериальных менингитов у детей.

**Ключевые слова:** медицина, наука, конференция, бактериальные менингиты, менингококковая инфекция, гемофильная инфекция, пневмококковая инфекция, вакцинопрофилактика.

Бактериальные менингиты представляет глобальную проблему для системы здравоохранения, экономики и общества в целом. По данным ВОЗ в 2017 году наблюдалось 5 миллионов случаев менингитов, 290 тыс. из которых привели к летальному исходу, из них основная доля приходилась именно на менингиты бактериальной этиологии. По данным Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора установлено: за период 2010-2021 гг. выявлено 28440 случаев ГБМ, в 84% подтвержденных случаев гнойных бактериальных менингитов этиологическими причинами оказались 3 патогена: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, из них половину случаев вызвал менингококк (48,1%), более трети случаев приходилось на возраст младше 5 лет.

**Цель исследования:** изучение этиологических особенностей бактериальных менингитов у детей.

**Материалы и методы.** Помимо стандартных методов лабораторного и инструментального обследования, части детей проводилось исследование ликвора бактериоскопическим методом и методом ПЦР с использованием двух наборов реагентов – АмплиСенс на ДНК *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Herpes simplex virus 1, 2*, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*, *Human herpes virus 6*, *Enterovirus*, и набор АмплиСенс для определения серогруппы *Neisseria meningitidis* (A,B,C,W) в лаборатории ПЦР Эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов.

**Результаты.** Обследовано 62 ребенка (0–17 лет, 44 мальчика/18 девочек), госпитализированных с инфекционным менингитом в ГАУЗ МО «Химкинская областная больница» за период с января 2019 г. по декабрь 2022 г. Из 62 исследованных случаев гнойных бактериальных менингитов подтверждены лабораторно 26 (41,9%). Среди обследованных детей (возраст от 0 до 17 лет средний возраст 4,3; Ме=3) больше половины случаев (57,6%) ГБМ пришлось на возраст младше 4 лет (дети до года 30,7%; дети от года до 3 лет 11 месяцев 26,9%). В группе этиологически подтвержденных бактериальных гнойных менингитов чаще болели мальчики – 69,2%, чем девочки – 30,8%, что прослеживается у всех менингитов, кроме единичного случая менингита, вызванным *Streptococcus agalactiae* (Д100%). Основным возбудителем среди этиологически подтвержденных случаев оказалась *Neisseria meningitidis*, данный патоген был выявлен у 57,7% детей (смешанная форма генерализованной менингококковой инфекции у 73% детей, менингококковый менингит – у 27%). При изучении серогрупповой характеристики менингококковых менингитов: серогруппы А и W встречались у 26,7% детей с установленной менингококковой инфекцией,

серогруппа В – у 20%, серогруппа С – у 6,7%, в 20% случаев серогруппа не была установлена, у данных детей диагноз был подтвержден бактериоскопическим методом. *Haemophilus influenzae* выявлена у 23,1% детей, единственный летальный случай среди детей с этиологически установленным патогеном, приходился на менингит вызванный гемофильной палочкой (летальность – 3,8%). У 15,4% детей выделен *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* – у 1 ребенка младше 1 года (3,8%). При изучении вакцинального анамнеза, ни один из детей не был привит от установленного патогена, вызвавшего течение ГБМ.

**Заключение.** В результате нашего исследования было установлено, что среди случаев ГБМ с подтвержденной этиологией, преобладают вакциноуправляемые патогены – менингококк, пневмококк и гемофильная палочка, наиболее часто гнойными менингитами болеют дети в возрасте младше 4 лет, преимущественно мальчики. Менингококковая инфекция, вызванная *Neisseria meningitidis* серогруппами А и W, занимает ведущую позицию в этиологической структуре гнойных бактериальных менингитов у детей. *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* также остаются значимыми. Эффективной профилактикой заболеваемости гнойными бактериальными менингитами остается вакцинация. На сегодня вакцинация от менингококковой инфекции входит в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям среди ограниченного контингента лиц, учитывая серогрупповое распределение менингококка, важно использовать для вакцинации с целью профилактики менингококковой инфекции многокомпонентные вакцины. На сегодняшний день вакцины от пневмококковой и гемофильной инфекции входят в Национальный календарь профилактических прививок РФ, но охват вакцинацией остается на достаточно низком уровне, что требует особого внимания к этой проблеме.

### **Литература:**

1. Гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации: эпидемиология и вакцинопрофилактика / М.А. Королева [и др.] // Здоровье населения и среда обитания-ЗНиСО. 2022. Т. 30. № 12. С. 73-80.
2. Менингококковая инфекция в Российской Федерации: десятилетнее наблюдение / М.А. Королёва [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2022. Т. 12. № 2. С. 6-11.

## **ЭФФЕКТ ПРОТИВОКОВИДНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ НА КОКЛЮШНУЮ ИНФЕКЦИЮ И ЕГО ОЦЕНКА С ПОМОЩЬЮ МОДЕЛИ ARIMA**

Высочанская С.О., Басов А.А., Затевалов А.М.

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии  
им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва

**Аннотация.** Введенные ограничительные мероприятия для предотвращения распространения COVID-19 оказали неспецифическое воздействие на все инфекционные заболевания, особенно с воздушно-капельным путем передачи. Определить влияние мер по ограничению распространения COVID-19 на заболеваемость коклюшем и выделить наиболее эффективные в предотвращении передачи возбудителя этой инфекции являлось целью исследования. Изучение динамики заболеваемости коклюшем проводилось в Москве с использованием квазиэкспериментального подхода с прерывистыми временными рядами. Математическое моделирование временных рядов заболеваемости проводилось методом регрессии с ошибками ARIMA. Показано, что меры неспецифической профилактики снизили заболеваемость коклюшной инфекцией на 37,1% по сравнению с прогнозируемой заболеваемостью без ограничительных мер. Проведенный анализ установил наиболее эффективные ограничительно-разобщающие мероприятия. Полученные результаты исследования могут быть использованы при выборе наиболее эффективных противоэпидемических мероприятий, в том числе и для снижения заболеваемости коклюшем и ограничения распространения эпидемического процесса данной инфекции.

**Ключевые слова:** COVID-19, коклюш, ограничительные мероприятия, ARIMA.

Коклюшная инфекция продолжает оставаться актуальной, несмотря на многолетнюю эффективную вакцинопрофилактику. Сохранение цикличности в многолетней динамике заболеваемости, сезонности коклюша, преобладание постинфекционного иммунитета над поствакцинальным на территории Российской Федерации указывают на необходимость проведения не только специфической, но и не специфической профилактики данного заболевания. В 2019 году, согласно данным Федеральных отчетных форм № 2 и № 1, на пике циклического подъема заболеваемости коклюшем, в России было зафиксировано 14407 заболевших. Высокая заболеваемость в первые три месяца 2020 года, сохранение структуры заболевших коклюшем в различных возрастных группах, при отсутствии за данный период времени значимого роста количества ревакцинирующих прививок среди подростков и взрослых указывают на то, что рост заболеваемости должен был продолжиться и

в 2020–2021 году. Однако, наблюдалось значимое снижение заболеваемости-практически в 2,5 раза, что наиболее вероятно связано с неспецифическими профилактическими мероприятиями, направленными на коронавирусную инфекцию COVID-19 [6, 3].

**Цель.** Основная цель исследования состояла в том, чтобы оценить влияние мер неспецифической профилактики COVID-19 на заболеваемость коклюшем и определить, какие из них были наиболее эффективными в предотвращении распространения этого заболевания.

**Материалы и методы.** Данные о заболеваемости в городе Москве за 2012–2022 гг. были получены из федеральных статистических форм № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (ежемесячная) и № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (ежемесячная и годовая). Хронология введения и отмены установленных мер по противодействию распространению COVID-19 в Москве в 2020–2022 годах получена из указов Мэра Москвы [4].

Для анализа эффекта неспецифических противоэпидемических мероприятий было выбрано 8 мероприятий, направленных на разрыв механизма передачи инфекции: «ограничение массовых мероприятий», «перевод образовательных учреждений на дистанционную работу», «режим самоизоляции для лиц пожилого возраста старше 65 лет и лиц с хроническими заболеваниями», «приостановка деятельности предприятий общественного питания, розничной торговли, парикмахерских и т. д.», «самоизоляция для всех граждан вне зависимости от возраста», «обязательное ношение масок и перчаток в общественном транспорте, такси и объектах торговли», «перевод на удаленную работу не менее 30% от общего числа сотрудников», «продление школьных каникул». Для прогноза заболеваемости коклюшем использовалась математическая интегрированная модель авторегрессии – скользящего среднего (ARIMA), моделирующая случайный процесс заболеваемости, учитывая меры воздействия [5]. Для определения порядков модели был использован автоматический алгоритм для языка R [1, 2]. Данный алгоритм осуществляет итеративный поиск среди потенциально подходящих моделей, выбирая из них ту, которая характеризуется наименьшим значением информационного критерия Акаике и Байесовского информационного критерия, таким образом определяя наиболее подходящие значения для порядков модели. Для моделирования эффекта мероприятий была выбрана модель ступенчатого изменения.

**Результаты и обсуждение.** Динамика показателя заболеваемости коклюшем в Москве имеет выраженную сезонность на протяжении года, с максимальными значениями в декабре и минимальными значениями в мае-июле. Для полученных данных по заболеваемости коклюшем оптимальной моделью, определенной алгоритмом, была регрессия с ошибками  $ARIMA(2,0,0) \times (0,1,1)_{12}$  с набором мер, включающим: «Перевод

образовательных учреждений на дистанционную работу», «Режим самоизоляции для лиц пожилого возраста старше 65 лет и лиц с хроническими заболеваниями», «Приостановка деятельности предприятий общественного питания, розничной торговли, парикмахерских и т. д.», АICс этой модели составил 1186,41. График остатков для выбранной модели, не показывает наличия очевидного паттерна или автокорреляции, при этом остатки имеют распределение, близкое к нормальному. P-value для остатков выбранной модели в тесте Льюнг-Бокса для 24 лагов было 0,4352, что свидетельствует о том, что нулевая гипотеза о случайности данных и отсутствии значимой автокорреляции не отвергается, и модель может подходить для описания данных исходного временного ряда.

Таблица 1.

Значения коэффициентов для мер в оптимальной модели

| Наименование   | Даты введения  | Значение  | СД       | Нижняя граница 95% ДИ | Верхняя граница 95% ДИ |
|--|--|-----------|----------|-----------------------|------------------------|
| Перевод образовательных учреждений на дистанционную работу   | 21.03.2020<br>09.06.2020<br>05.10.2020<br>18.01.2021<br>28.10.2021<br>07.11.2021 | -11.72930 | 26.46744 | -63.60453             | 40.145928              |
| Режим самоизоляции для лиц пожилого возраста старше 65 лет и лиц с хроническими заболеваниями          | 29.03.2020<br>09.06.2020<br>19.10.2021<br>03.03.2022                             | -45.40979 | 20.70268 | -85.98629             | -4.833295              |
| Приостановка деятельности предприятий общественного питания, розничной торговли, парикмахерских и т.д. | 28.03.2020<br>09.06.2020<br>28.10.2021<br>07.11.2021                             | -32.46065 | 34.39196 | -99.86764             | 34.946354              |

Для определения эффективности снижения заболеваемости коклюшем, используя регрессию с сезонными ошибками ARIMA, был построен прогноз заболеваемости без учета ограничительных мер. Результаты прогноза заболеваемости по данным до марта 2020 года отличаются от фактических значений, при этом 37,1% отклонения наблюдаемых значений от прогноза не объясняется ошибкой прогноза, а обусловлено влиянием дополнительных причин, таких как ограничительные мероприятия направленные на профилактику COVID-19.

**Выводы.** Установлено, что ограничительные мероприятия снизили заболеваемость коклюшной инфекцией по сравнению с прогнозируемой заболеваемостью без их использования на 37,1%. Проведенный анализ показал, что наиболее эффективными



мероприятиями были: «перевод образовательных учреждений на дистанционную работу», «режим самоизоляции для лиц старше 65 лет и лиц с хроническими заболеваниями» и «приостановка деятельности предприятий общественного питания, розничной торговли, парикмахерских и т. д.».

Полученные результаты исследования могут быть использованы при выборе наиболее эффективных противоэпидемических мероприятий, в том числе и для снижения заболеваемости коклюшем и ограничения распространения эпидемического процесса данной инфекции.

### **Литература:**

1. Forecast: Forecasting Functions for Time Series and Linear Models / R. Hyndman, G. Athanasopoulos, C. Bergmeir et al. // 2023 Available online: [cran.r-project.org/web/packages/forecast/forecast.pdf](https://cran.r-project.org/web/packages/forecast/forecast.pdf).
2. Hyndman R.J., Khandakar Y. Automatic Time Series Forecasting: The Forecast Package for R. J. Stat. Softw. 2008, 27, 1-22, doi:10.18637/jss.v027.i03.
3. Association between the COVID-19 Pandemic and Pertussis Derived from Multiple Nationwide Data Sources, France, 2013 to 2020. / S. Matczak, C. Levy, C. Fortas et al. // Eurosurveillance 2022, 27, 2100933, doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.25.2100933.
4. Moscow Mayor official website Available online: <https://www.mos.ru/en/> (accessed on 23 January 2023).
5. Schaffer A.L., Dobbins T.A., Pearson S.-A. Interrupted Time Series Analysis Using Autoregressive Integrated Moving Average (ARIMA) Models: A Guide for Evaluating Large-Scale Health Interventions. BMC Med. Res. Methodol. 2021, 21, 58, doi:10.1186/s12874-021-01235-8.
6. Amirthalingam, G. Impact of the COVID-19 Pandemic on Bordetella Pertussis Infections in England. / E. Tessier, H. Campbell, S. Ribeiro et al. // BMC Public Health 2022, 22, 405, doi:10.1186/s12889-022-12830-9.

УДК: 578.824.11:575.25:(477.61):(477.62):(470.61)

## **ГЕНОТИПИРОВАНИЕ ШТАММОВ ВИРУСА БЕШЕНСТВА, ВЫДЕЛЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ ЛНР, ДНР И РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Герасименко А.А., Водопьянов А.С., Олейников И.П., Водопьянов С.О., Писанов Р.В.

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора,

г. Ростов-на-Дону

**Аннотация.** Бешенство – природно-очаговое особо опасное заболевание, приводящее к гибели зараженного человека практически в 100% случаев. Целью работы явилось

изучение циркулирующих генотипов вируса бешенства на юге России в 2021–2023 гг. В ходе настоящей работы было секвенировано 2 пробы вируса бешенства, выделенных на территории ДНР и ЛНР в 2022–2023 гг. Сравнительный анализ с ранее выделенными штаммами из Ростовской области в 2021–2022 гг. и геномами из базы данных NCBI показал принадлежность исследуемых штаммов, выделенных на новых территориях, к общему очагу и представителям группы С – вирусам степного и лесостепного региона европейской части Российской Федерации.

**Ключевые слова:** бешенство, генотип, мутации, N ген, мониторинг.

Изучение молекулярно-генетических особенностей возбудителя бешенства позволяет выявлять маркеры эпидемиологических связей, эпидемического и эпизоотического неблагополучия. Стоит отметить, что именно молекулярно-генетический анализ помогает оценивать распространение различных вариантов вируса. Поэтому целью работы явился молекулярно-генетический анализ N гена штаммов вируса бешенства, выделенных на территории юга России в 2021–2023 гг.

На базе ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора в 2022-2023 гг. было проведено полногеномное секвенирование вируса бешенства, полученного из материала замороженного головного мозга трупа кошки, направленного вирусологическим отделом ГУ ЛНР «Республиканский государственный лабораторно-диагностический центр ветеринарной медицины», а также материала замороженного головного мозга (мозжечка) человека, направленного ЦГКБ № 1 г. Донецк.

Секвенирование было произведено на платформе MiSeq (Illumina, США) набором реагентов MiSeq Reagent Kit с использованием разработанных авторских праймеров. Сборку и анализ генома проводили с помощью пакета инструментов QVG [3] на референсную последовательность *Rabies lyssavirus* isolate RV201 (NCBI Accession Number KY860612.1). Покрывание генома составило 92,42% и 99,1% соответственно.

Поиск мутаций осуществляли с помощью модифицированного авторского скрипта [1]. В анализ также были включены штаммы, отсеквенированные на базе института в 2021–2022 гг. (табл. 1). В первом случае (проба из ЛНР), в значимом для классификации участке N гена идентифицировано 8 мутаций: D101T, I165T, V379M, N388H, V453I, \*455Q, I463V, Y465C. В пробе из ДНР идентифицировано 7 мутаций: D101T, V379M, N388H, V453I, \*455Q, I463V, Y465C. Найдены ключевые мутации D101T, N388H: по данным ранее проведенных исследований [2] выделенные штаммы относились к группе С – вирусам степного и лесостепного региона европейской части Российской Федерации.

Таблица 1.

Мутации в N гене штаммов вируса бешенства, выделенных на территории Ростовской области, ДНР и ЛНР

| Проба        | Мутации в N гене                                       | Страна | Регион |
|--------------|--|--------|--------|
| Rab1         | D101T, V379M, N388H                                    | Russia | Rostov |
| Rab2         | D101T, N388H   | Russia | Rostov |
| Rab4         | D101T, V379M, N388H                                    | Russia | Rostov |
| Rab5         | D101T, V379M, N388H, V453I, *455Q, I463V               | Russia | Rostov |
| Rab6         | D101T, N388H, *455H, L461P                             | Russia | Rostov |
| Rab_40_LNR   | D101T, I165T, V379M, N388H, V453I, *455Q, I463V, Y465C | Russia | LNR    |
| Rab_DNR-1044 | D101T, V379M, N388H, V453I, *455Q, I463V, Y465C        | Russia | DNR    |

Для проведения сравнительного анализа из базы данных NCBI были получены геномы вируса бешенства из образцов, выделенных на территории России и стран ближнего зарубежья. Проведение филогенетического анализа позволило установить, что исследуемые штаммы Rab-40 LNR и Rab DNR-1044 образуют единый кластер, при этом обе пробы группируются вместе с изолятами из ДНР, ЛНР и Ростовской области (рис. 1).

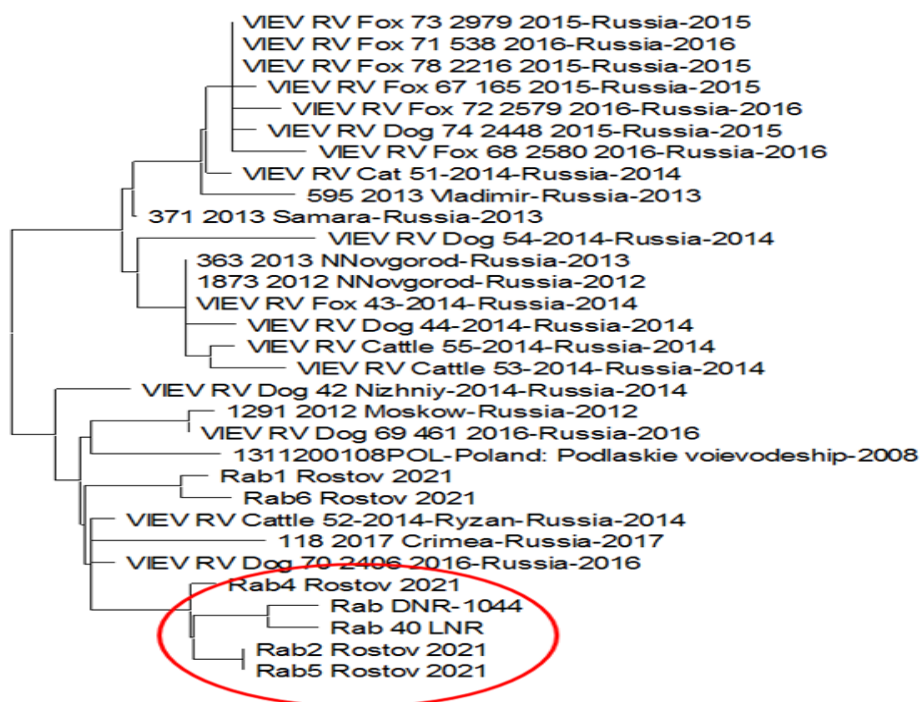


Рис. 1. Филогенетическое родство исследованных штаммов со штаммами из GenBank

Таким образом, проведенное молекулярно-генетическое исследование позволило установить сходство геномов исследуемых штаммов с геномами штаммов, секвенированных ранее и выделенных на территории Ростовской области, в связи с чем можно предположить существование общего очага у данных представителей.

#### **Литература:**

1. Герасименко А.А., Водопьянов А.С., Писанов Р.В. Типирование штаммов SARS-COV-2 с помощью новой компьютерной программы «CovAnalyzer» // Сборник статей XXXVII международной научно-практической конференции «Российская наука в современном мире». М., 2021. С. 19-22.
2. Основы молекулярно-генетического типирования вируса бешенства в Ростовской области / А.А. Герасименко [и др.] // Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора. М., 2022. С. 67-70.
3. Rapid genotyping of targeted viral samples using Illumina short-read sequencing data / A. Váradi, E. Kaszab, G. Kardos et al. // PloS one. 2022. Vol. 17, №. 9. P. e0274414.

УДК: 614.4:616.98:579.841.93(470.63)

### **АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОЙ ЭПИЗООТИЧЕСКОЙ И ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО БРУЦЕЛЛЕЗУ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ**

Германова А.Н.<sup>1</sup>, Пономаренко Д.Г.<sup>1</sup>, Лукашевич Д.Е.<sup>1</sup>, Абакин С.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

<sup>2</sup>ФГБНУ «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр», г. Михайловск

**Аннотация.** В работе представлена экспертная оценка ситуации и рассмотрены основные факторы риска возникновения эпидемиологических осложнений по бруцеллезу среди животных и населения в Ставропольском крае в 2022 году. Увеличение заболеваемости людей и животных связано с интенсивным ведением животноводства в крае, содержанием в личном хозяйстве не зарегистрированного в установленном порядке скота. Предложены профилактические меры по стабилизации ситуации.

**Ключевые слова:** Бруцеллез, эпидемиологическая ситуация, эпизоотологическая ситуация, мониторинг, факторы риска.

В Ставропольском крае проблема бруцеллеза продолжает оставаться весьма актуальной. За период с 2012 г. по 2021 гг. было зарегистрировано 419 неблагополучных пунктов (н.п.) по бруцеллезу крупного рогатого скота (КРС), в которых выявлено 6811 голов больных животных и 24 н.п. по бруцеллезу мелкого рогатого скота (МРС), 497 больных бруцеллезом овец и коз [2, 3].

Ставропольский край так же вносит наибольший вклад в общую заболеваемость бруцеллезом среди населения Северо-Кавказского федерального округа (СКФО). За период 2012–2021 г. было выявлено 659 случаев (сл.) бруцеллеза (65 сл. в год в среднем, 2,35 на 100 тыс. населения). В основном инфекция регистрировалась в январе, марте и в период с мая по декабрь, наибольшее количество случаев было установлено с июля по август (35–40%). Чаще заболевшие регистрировались в сельской местности (82–85%). Основная доля заболевших приходится на профессиональный контингент – 10–12%, индивидуальные владельцы 12–15%. Факторами передачи являлись пищевые продукты животного происхождения (75–80%), сырье от животных (22–26%). Основным путем передачи возбудителя инфекции был установлен пищевой (фекально-оральный механизм) [1].

В 2015–2017 и 2022 гг. в СК были зарегистрированы групповые вспышки бруцеллеза, при которых факторами передачи являлись молочные продукты, полученные от зараженного бруцеллами поголовья КРС и МРС [4].

**Цель:** проведение подробного анализа эпизоотической и эпидемической ситуации в Ставропольском крае в 2022 г.

**Материалы и методы.** Анализ эпизоотической и эпидемической ситуации в Ставропольском крае проведен на основе данных Управления ветеринарии Ставропольского края, Управления Роспотребнадзора по Ставропольскому краю о заболеваемости бруцеллезом сельскохозяйственных животных и людей, результатов эпидемиологических расследования случаев бруцеллеза в Ставропольском крае.

**Результаты.** В 2022 г. в Ставропольском крае было зарегистрировано 22 неблагополучных пункта (н.п.) по бруцеллезу КРС, в которых выявлено 463 головы больных животных, из них 279 голов КРС выявлены в ранее установленных неблагополучных пунктах по бруцеллезу и 2 н.п. по бруцеллезу МРС, 10 голов больных овец и коз, так же было выявлено 33 головы больных бруцеллезом собак. В сравнении с 2021 г. количество больного бруцеллезом скота увеличилось (КРС на 27,4%, 127 голов, МРС на 90%, 9 голов). В основном бруцеллез регистрировался в Ипатовском (22,7%) Благодарненском и Предгорном районах (18,2%).

В районах с подтвержденными случаями бруцеллеза среди населения и отсутствием официальной регистрации больного бруцеллезом скота, заражение могло происходить в

результате употребления в пищу мясной и молочной продукции со стихийных рынков, так же это может свидетельствовать о наличии скрытых активных эпизоотических очагов бруцеллеза.

В 2022 г. в СК был выявлен 71 сл. бруцеллеза среди людей (2,54 на 100 тыс. населения), что в несколько раз больше в сравнении с 2021 г. (5 сл., 0,18 на 100 тыс. населения). Случаи заболевания регистрировались в летне-осенний период (67–77% от общего количества случаев в СК) и в декабре-январе (20-23%). Среди заболевших преобладали мужчины – 68,2%, женщины – 31,7%, средний возраст – 39 лет. Индивидуальные владельцы животных составляют большую часть заболевших – 71–80%, другая часть приходится на профессиональный контингент – 17–19%. Из установленных случаев заболевания людей бруцеллезом источником инфекции был КРС (11–13% от всех случаев), МРС (2–3%), в 75–84% случаев источник не установлен. В 57–65% определен фекально-оральный механизм передачи инфекции, контактный – 12–14%. Основные факторы передачи инфекции – продукты животноводства (57–65%), биоматериал (10–13%) и сырье животного происхождения (1,4–2%). Бруцеллез регистрировался в 33 населенных пунктах СК, наибольшее количество заболевших было установлено в г. Ставрополе (14–16%), Левокумском (15–17%), Нефтекумском и Петровском районах (12–14%).

Вместе с тем в сентябре текущего года была зарегистрирована групповая вспышка бруцеллеза в Петровском районе, 2 км западнее с. Мартыновка на молочно-товарной ферме ООО «Хлебороб» где были выявлены 7 сл. заболевания людей бруцеллезом, все заболевшие работники фермы (дойрка и скотники), которые контактировали с больными животным и биоматериалом от них. По данным ветеринарной службы, эпизоотическая была обстановка по бруцеллезу в с. Мартыновка благополучная, случаи заболевания бруцеллезом не регистрировались более 10 лет. Возникновение эпизоотического очага и последующее заболевание людей бруцеллезом, очевидно, связано с завозом больных бруцеллезом животных в хозяйство.

**Заключение.** Увеличение заболеваемости людей и животных связано с интенсивным ведением животноводства в крае, содержанием в личном хозяйстве не зарегистрированного в установленном порядке КРС и МРС, несанкционированном вводе и выводе скота, продажей животных не установленным лицам. Основными факторами, обеспечивающими неблагополучие по бруцеллезу в СК являются отсутствие должного контроля со стороны органов местного самоуправления за регистрацией поголовья, несоблюдение ветеринарных требований при приобретении, реализации и содержании животных, несвоевременная сдача больных бруцеллезом животных на убой, несанкционированная продажа молочной и мясной продукции людям на стихийных рынках, низкий уровень знаний населения об инфекции.

Стабилизации ситуации по бруцеллезу в Ставропольском крае будут способствовать:

- усиление координации ветеринарной, санитарно-эпидемиологической служб и местных органов самоуправления при реализации мероприятий по профилактике бруцеллеза;
- усиление контроля со стороны заинтересованных ведомств за реализацией Комплексных планов по профилактике бруцеллеза и др. зоонозных инфекций на подконтрольной территории; актуализация действующих или разработка актуальных Комплексных планов по профилактике бруцеллеза;
- усиление органами местного самоуправления контроля за регистрацией и учетом поголовья эпидемиологически значимых видов животных на подконтрольной административной территории;
- максимальный охват поголовья лабораторными обследованиями на бруцеллез, внеплановое обследование скота (межсезонное) на неблагополучных по бруцеллезу территориях;
- внедрение в практику ветеринарного надзора оптимизированных (регламентированных) схем вакцинации против бруцеллеза поголовья КРС и МРС индивидуального сектора животноводства;
- активная с использованием всех информационных ресурсов разъяснительная работа среди контингентов риска и владельцев животных по вопросам профилактики бруцеллеза;
- усиление со стороны МВД и муниципальных органов контроля выполнения мероприятий по пресечению несанкционированной торговли мясомолочной продукцией в населенных пунктах;
- заблаговременное определение мясоперерабатывающего предприятия для убой больных бруцеллезом животных и переработки, полученной от них продукции;
- разработка действенных административных механизмов принуждения владельцев животных к проведению противобруцеллезных мероприятий в эпизоотических очагах, ликвидации больного бруцеллезом поголовья в установленные сроки. Ужесточение ответственности владельцев животных за нарушение ветеринарных требований при приобретении, реализации и содержании животных (в части профилактики зоонозных инфекций);
- совершенствование законодательства РФ в области страхования с/х животных (компенсация владельцу отчужденных животных в объеме не менее его рыночной стоимости).

## Литература:

1. Бруцеллез: тенденции развития ситуации в мире и прогноз на 2022 г. в Российской Федерации. / Д.Г. Пономаренко [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 2. С. 36-45.
2. Об эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по бруцеллезу в мире в 2011–2020 гг. и прогноз на 2021 г. в Российской Федерации. / Д.Г. Пономаренко [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2021. № 2. С. 41-51.
3. Онищенко Г.Г., Куличенко А.Н. Бруцеллез. Современное состояние проблемы. Ставрополь: Губерния, 2019. 336 с.
4. Особенности групповых вспышек заболеваний людей бруцеллезом в Российской Федерации в 2016 г. / Д.Г. Пономаренко [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2018. № 2. С. 140-147.

УДК: 579.842.14:575.25:(470.61)

## **ИЗУЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ШТАММОВ *SALMONELLA ENTERICA*, ИЗОЛИРОВАННЫХ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2022 ГОДУ**

Горох А.М.<sup>1</sup>, Герасименко А.А.<sup>1</sup>, Здесенко Е.В.<sup>2</sup>, Писанов Р.В.<sup>1</sup>, Водопьянов А.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>Филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области в Аксайском районе», г. Аксай

**Аннотация.** *Salmonella enterica* вызывает острое зооантропонозное инфекционное заболевание, характеризующееся развитием интоксикации и поражением желудочно-кишечного тракта. Целью работы было изучение штаммов *S. enterica*, полученных из различных районов Ростовской области в 2022 году. Проведено полногеномное секвенирование штаммов с последующим анализом сероваров полученных изолятов сторонними и разработанными авторами программами, их MLST- и INDEL-профилей, а также детерминация их по генам патогенности. Показано, что внутри одного серовара штаммы имеют идентичный MLST- и INDEL-профиль, отличаются между собой в зависимости от серовара, а также различаются генами патогенности внутри и между сероварами.

**Ключевые слова:** *Salmonella*, анализ, факторы патогенности.



Представители рода *Salmonella* обладают генетической пластичностью, легко находят экологические ниши и проникают в организм человека. Высокая заболеваемость сальмонеллезами, регистрируемая в большинстве стран мира, в том числе и в экономически развитых, существенное изменение в характере их распространения дают основание рассматривать сальмонеллезы как одну из серьезных современных проблем не только с медицинской точки зрения, но и с экономической. По мнению многих современных исследователей, истинное число заболеваний сальмонеллезами значительно больше того, которое обычно ежегодно регистрируется.

**Цель исследования** – изучение генетических особенностей штаммов *Salmonella enterica*, выделенных в Ростовской области в 2022 году.

**Материалы и методы.** Фенол-хлороформным методом было выделено ДНК 48-и штаммов, изолированных из проб клинического материала от больных острым гастроэнтеритом и из пищевой продукции. Полногеномное секвенирование произведено на базе MiSeq с набором реагентов Illumina, США. Сборка геномов осуществлена программой SPAdes [2]. Принадлежность к сероварам определена программой SISTR [3], MLST-профили определены с помощью программы mlst [1], гены патогенности и INDEL-маркеры найдены с помощью авторских программ Fragment Extractor и Salmonella Analyzer, написанных на языке Java. Штаммы были получены из лаборатории «Коллекция патогенных микроорганизмов» ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора.

В работе исследовали четыре группы: восемь штаммов, выделенных в марте 2022, пять из которых были изолированы от больных и три были получены из пищевых продуктов; 7 штаммов, изолированных из клинического материала от больных острым гастроэнтероколитом в августе 2022; 11 штаммов, изолированных в октябре, а также двадцать два штамма в ноябре 2022 года в Ростовской области.

**Результаты.** По детерминантным генам были установлены серовары исследуемых штаммов, с последующей интерпретацией результатов (табл. 1). Восемь штаммов принадлежали к одному серовару - *S. enterica* Enteritidis. Из семи штаммов, изолированных в августе, один был идентифицирован как *S. enterica* Bredeney, один как *S. enterica* Typhimurium, один как *S. enterica* Kottbus, и четыре штамма как *S. enterica* Enteritidis. Из одиннадцати штаммов, выделенных в октябре, восемь было идентифицировано как *S. enterica* Enteritidis и три как *S. enterica* Muenchen. В ноябре было выделено 22 штамма серовара *S. enterica* Enteritidis.

Таблица 1.

Наличие/отсутствие генов патогенности *rck*, *srgA*, *shdA* у штаммов *Salmonella enterica*

| Штамм   | Серовар     | Период выделения | <i>rck</i> | <i>srgA</i> | <i>shdA</i> |
|---|-------------|------------------|------------|-------------|-------------|
| Se-235  | Enteriditis | Март 2022 г.     | +          | +           | +           |
| Se-2, Se-481, Se-4, Se-592  | Enteriditis | Март 2022 г.     | -          | +           | +           |
| Se-516  | Enteriditis | Март 2022 г.     | +          | -           | +           |
| Se-543  | Enteriditis | Март 2022 г.     | +          | +           | -           |
| Se-6  | Enteriditis | Март 2022 г.     | -          | +           | -           |
| Salm-1597-1608  | Bredeney    | Август 2022 г.   | -          | -           | -           |
| Salm-1837-1848  | Enteriditis | Август 2022 г.   | +          | -           | +           |
| Salm-1981-1984  | Enteriditis | Август 2022 г.   | -          | +           | +           |
| Salm-2109-2120  | Enteriditis | Август 2022 г.   | +          | +           | -           |
| Salm-2169-2180  | Kottbus     | Август 2022 г.   | -          | -           | +           |
| Salm-2317-2328  | Typhimurium | Август 2022 г.   | +          | +           | -           |
| Salm-2381-2392  | Enteriditis | Август 2022 г.   | +          | +           | +           |
| S-ent-2965-2976, S-ent-3125-3136, S-ent-4581-4592, S-ent-4509-4520                                | Enteriditis | Октябрь 2022 г.  | -          | +           | +           |
| S-ent-3205-3216, S-ent-4377-4380, S-ent-5177-5188   | Muenchen    | Октябрь 2022 г.  | -          | -           | +           |
| S-ent-4229-4240   | Enteriditis | Октябрь 2022 г.  | -          | -           | +           |
| S-ent-4417-4428   | Enteriditis | Октябрь 2022 г.  | +          | -           | +           |
| S-ent-4521-4532   | Enteriditis | Октябрь 2022 г.  | +          | +           | +           |
| S-ent-4533-4544   | Enteriditis | Октябрь 2022 г.  | -          | +           | -           |
| S-ent-213, S-ent-237, S-ent-291, S-ent-292, S-ent-706, S-ent-707, S-ent-259, S-ent-279, S-ent-680 | Enteriditis | Ноябрь 2022 г.   | +          | -           | -           |
| S-ent-238, S-ent-247, S-ent-694, S-ent-711, S-ent-710, S-ent-708                                  | Enteriditis | Ноябрь 2022 г.   | +          | +           | -           |
| S-ent-287, S-ent-705, S-ent-709   | Enteriditis | Ноябрь 2022 г.   | +          | +           | +           |
| S-ent-289, S-ent-293, S-ent-296   | Enteriditis | Ноябрь 2022 г.   | +          | -           | +           |
| S-ent-341   | Enteriditis | Ноябрь 2022 г.   | -          | +           | +           |

В результате анализа встречаемости генов патогенности были взяты три гена для последующей дифференциации штаммов: *shdA* (регулирующий интенсивность выделения бактерии с фекалиями); *srgA* (отвечает за продукцию плазмид-кодируемых фимбрий) и *rck* (плазмидо-кодируемый ген, ответственный за инвазию в нефагоцитарные клетки). Серовар Bredeney показал отсутствие в своем геноме генов патогенности. Штаммы *Salmonella*

*enterica* Enteritidis разделились на 7 групп. Все штаммы серовара Muenchen и Kottbus имели генотип *rck-srgA-shdA*+. Изолят *Salmonella enterica* Typhimurium относился к генотипу *rck+srgA+shdA*-.

Проведенный INDEL-анализ и MLST-профилирование позволили выявить уникальные типы для каждого серовара, которые имели идентичные INDEL- и MLST-профили (табл. 2).

Таблица 2.

MLST и INDEL-анализ штаммов *Salmonella enterica*

| Серовар     | MLST<br>-тип | Аллель       |              |          |          |           |          |          |
|-------------|--------------|--------------|--------------|----------|----------|-----------|----------|----------|
| Bredeney    | 306          | aroC(111)    | dnaN(47)     | hemD(49) | hisD(16) | purE(41)  | sucA(15) | thrA(4)  |
| Kottbus     | 212          | aroC(10)     | dnaN(71)     | hemD(21) | hisD(12) | purE(15)  | sucA(20) | thrA(18) |
| Typhimurium | 313          | aroC(10)     | dnaN(7)      | hemD(12) | hisD(9)  | purE(112) | sucA(9)  | thrA(2)  |
| Muenchen    | 82           | aroC(41)     | dnaN(42)     | hemD(43) | hisD(12) | purE(9)   | sucA(12) | thrA(2)  |
| Enteritidis | 11           | aroC(5)      | dnaN(2)      | hemD(3)  | hisD(7)  | purE(6)   | sucA(6)  | thrA(11) |
|             |              |              |              |          |          |           |          |          |
| Серовар     | STY42<br>88  | STY3837      | STY1159      | STY0523  | STY0257  | STY2730   | STY3176  |          |
| Bredeney    | 85 п.о.      | не<br>найден | не<br>найден | 115 п.о. | 80 п.о.  | 105 п.о.  | 104 п.о. |          |
| Kottbus     | 85 п.о.      | 100 п.о.     | 74 п.о.      | 125 п.о. | 80 п.о.  | 105 п.о.  | 104 п.о. |          |
| Typhimurium | 85 п.о.      | 100 п.о.     | 74 п.о.      | 127 п.о. | 80 п.о.  | 99 п.о.   | 104 п.о. |          |
| Muenchen    | 85 п.о.      | 100 п.о.     | 74 п.о.      | 115 п.о. | 80 п.о.  | 105 п.о.  | 104 п.о. |          |
| Enteritidis | 97 п.о.      | 89 п.о.      | 92 п.о.      | 127 п.о. | 80 п.о.  | 105 п.о.  | 98 п.о.  |          |

В результате проведенной работы была дана генетическая характеристика 48 штаммов, выделенных из клинического материала от больных острым гастроэнтеритом и из пищевых продуктов в Ростовской области в 2022 году. Биоинформационным анализом подтверждено, что к серовару *Salmonella enterica* Enteritidis относились 42 изолята, три к *Salmonella enterica* Muenchen, и по одному к *Salmonella enterica* Typhimurium, Kottbus, Bredeney.

Штаммы одного серовара имели идентичные INDEL- и MLST-профили. Установлено, что DFR -анализ по трем генам патогенности позволил разделить на 7 геновариантов штаммы *Salmonella enterica* Enteritidis ранее не дифференцирующиеся стандартными методами генотипирования. Все штаммы серовара Muenchen и Kottbus имели генотип *rck-srgA-shdA*+, изолят *Salmonella enterica* Typhimurium относился к генотипу *rck+srgA+shdA*-.

**Заключение.** По предложенному методу выявлена высокая генетическая гетерогенность культур *Salmonella enterica* Enteritidis, что свидетельствует о нескольких различных источниках инфицирования, обусловивших вспышки ОКИ.

**Литература:**

1. Jolley K.A., Maiden M.C. BIGSdb: Scalable analysis of bacterial genome variation at the population level // BMC Bioinformatics. 2010. Vol. 11, № 1. P. 595.
2. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing / A. Bankevich, S. Nurk, D. Antipov et al. // J Comput Biol. 2012. Vol. 19, № 5. P. 455-477.
3. The Salmonella In Silico Typing Resource (SISTR): An Open Web-Accessible Tool for Rapidly Typing and Subtyping Draft Salmonella Genome Assemblies / C.E. Yoshida, P. Kruczkiewicz, C.R. Laing et al. // PLoS ONE. 2016. Vol. 11, № 1. P. e0147101.

УДК: 614.4: 616.9:616.61-002.151(470)

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ НА ЮГЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2022 ГОДУ**

Журавель М.А., Прислегина Д.А., Петровская В.В., Шульженко В.А.

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** В работе представлена характеристика эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом на юге России в 2022 г. С целью изучения интенсивности проявлений эпидемического процесса ГЛПС в 2022 г. были проведен анализ данных по заболеваемости ГЛПС, предоставленных Управлениями Роспотребнадзора в субъектах юга России. Всего было зарегистрировано 36 больных, что выше уровня предыдущего года в 7,2 раз. Проявления эпидемического процесса отмечались на территории 4 субъектов (77,8% – в Краснодарском крае). Болели взрослые лица трудоспособного возраста. Тяжелые формы составили 19,4% (зарегистрирован один летальный исход в Краснодарском крае). Поддержание эпидемиологического благополучия по этой особо опасной инфекции на территории юга России возможно только при условии эффективного планирования и своевременного проведении комплексных профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, заболеваемость населения, юг России.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – особо опасная инфекция, по уровню заболеваемости населения на протяжении последних нескольких лет занимает одно из ведущих мест в структуре природно-очаговых болезней, регистрируемых в Российской Федерации [1, 3, 5-6]. В 2022 г. в стране отмечен рост заболеваемости ГЛПС в три раза по сравнению с показателями 2021 г. [5]. Несмотря на то, что большинство больных ежегодно регистрируется в Приволжском федеральном округе, юг России также является эндемичной территорией по этой инфекции [4].

**Цель:** анализ заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на территории Южного и Северо-Кавказского федеральных округов и оценка интенсивности проявлений эпидемического процесса этой инфекции в 2022 г.

**Материалы и методы.** Эпидемиологический анализ был проведен на основе данных по заболеваемости ГЛПС за 2022 г., предоставленных Управлениями Роспотребнадзора в субъектах юга России, в рамках работы Научно-методического центра по мониторингу за возбудителями инфекционных и паразитарных болезней II-IV групп патогенности в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах.

**Результаты.** В 2022 г. на юге Российской Федерации было выявлено 36 больных ГЛПС, что выше уровня предыдущего года в 7,2 раз (в 2021 г. – 5 больных). Случаи инфекции были выявлены только на территории Южного федерального округа. В Волгоградской области было зарегистрировано 5 заболевших ГЛПС, по сравнению с 2021 г. заболеваемость возросла в 2,5 раза (5 и 2 соответственно). В Краснодарском крае было зарегистрировано 28 случаев (в 2021 г. – 1). В Республике Адыгея также, как и в прошлом году был выявлен 1 больной.

Случаи заболевания ГЛПС на юге России в 2022 г. регистрировались в мае (2,7%), июле (11,1%) и августе (16,6%), с максимумом в июне (22,2%).

Болели лица всех возрастных групп 20–29 лет (16,6%), 30–39 лет (27,8%), 40–49 лет (22,2%) преимущественно трудоспособного возраста, с преобладанием городских жителей (61,1%). Мужчины составили 77,8% заболевших.

Согласно данным эпидемиологического анамнеза 29 заболевших связывают инфицирование возбудителем ГЛПС с контактом с грызунами (5,5%) и объектами окружающей среды, контаминированными выделениями грызунов (75%). В 19,5% случаях источник и условия инфицирования установить не удалось. По 7 случаям ГЛПС сведения об источнике и условиях заражения не предоставлены.

Большинство больных за медицинской помощью обратились на 2–3 сутки и на 4–7 сутки после начала заболевания (39%). Поздняя госпитализация – после 7 суток отмечалась

у 5,5% от общего числа заболевших. Все случаи заболевания были подтверждены лабораторно, в 92% – ИФА, в 2,7% – РНИФ, в 2,7% – ПЦР.

Верный предварительный диагноз был поставлен 61,1% больных, 16,7% – «Острая кишечная инфекция», 11,1% – «Острое респираторное заболевание». В 58,3% случаев ГЛПС протекала в среднетяжёлой форме. Тяжелые формы составили 19,4% (зарегистрирован один летальный исход в Краснодарском крае). По 5 случаям информации о степени тяжести инфекции не предоставлено.

**Заключение.** Таким образом, в настоящее время эпидемиологическая ситуация по ГЛПС на юге Российской Федерации, по сравнению с другими субъектами страны, является относительно стабильной [5]. Однако отмечен рост заболеваемости, что свидетельствует о необходимости постоянного контроля выполнения комплексных (в том числе дератизационных) мероприятий. Также, как показывают результаты проведенного нами анализа, особого внимания требует организация информационно-разъяснительной работы по вопросам эпидемиологии и профилактики данной инфекции, о чем свидетельствует неверная постановка ошибочных предварительных диагнозов у половины заболевших, и недостаточная полнота сбора данных эпидемиологического анамнеза. Интерес представляет выполнение исследований по изучению генетических факторов, определяющих индивидуальные особенности течения этой инфекции и вероятность возникновения осложнений для своевременного определения тактики оказания медицинской помощи больным с целью снижения количества летальных исходов [6].

#### **Литература:**

1. Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2022 г. и прогноз ее развития на 2023 г. / Т.А. Савицкая [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2023. № 1. С. 85-95.
2. Влияние природно-климатических факторов на эпидемиологическую ситуацию по природно-очаговым инфекциям / Д.А. Прислегина [и др.] // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 5. С. 820-836.
3. Генетические факторы, определяющие индивидуальные особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Е.А. Тюгаева [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019. Т. 18, № 2, С. 113-122.
4. Прислегина Д.А., Василенко Н.Ф., Платонов А.Е. Современная эпидемиологическая ситуация по геморрагической лихорадке с почечным синдромом на юге российской федерации (2014–2018 гг.) // Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: материалы XI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора. 2019. С. 125-129.

5. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в 2020 г.: аналитический обзор. / А.Н. Куличенко [и др.]. Ставрополь; 2021. 91 с.

6. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в 2022 г.: аналитический обзор. / А.Н. Куличенко [и др.]. Ставрополь, 2023. 104 с.

УДК: 614.4:579.841.95(470.63)

## **АНАЛИЗ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ТУЛЯРЕМИИ В ПРИРОДНОМ ОЧАГЕ СТЕПНОГО ТИПА НА ТЕРРИТОРИИ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ**

Зайцев А.А., Агапитов Д.С., Остапович В.В., Белова О.А., Коняева О.А.

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** В статье приведен анализ эпидемического процесса степного тифа с 1938 г. по настоящее время на основе аналитического обзора отчетных форм Роспотребнадзора, а также достоверных литературных источников. Выделены особенности течения процесса и характеристики вспышек. Приведены направления профилактических мер.

**Ключевые слова:** природный очаг туляремии степного типа, эпидемиологический надзор.

С 1938 г. по 2002 г. периодически отмечали подъемы и спады эпизоотической и эпидемической активности, но они имели отличия от последнего периода (2003–2019 гг.) [1-5]. Анализ активности эпидемических проявлений 2003–2018 гг. позволил выявить ряд особенностей. По сравнению с осенне-зимними периодами 1952–1953 гг. и 1961–1962 гг. количество людей, заболевших туляремией во время подъема эпидемической активности за аналогичный период 2016–2017 гг., сократилось почти в 2,6 раза. Но по сравнению с 1988–1989 гг. и 1997–1998 гг. заболеваемость была выше на несколько случаев. По-видимому, при существующем объеме проводимых мероприятий специфической и неспецифической профилактики туляремии на территории очага степного типа в СК, максимально возможное количество больных туляремией при интенсивных эпизоотиях может достигать до 40 случаев.

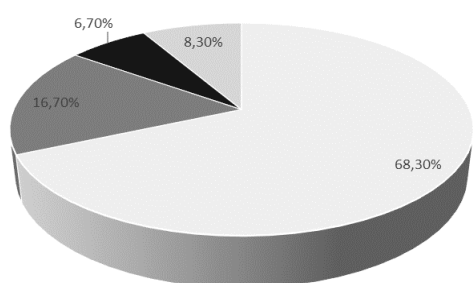
Эпидемиологические типы заболевания людей туляремией в прошлом имели значительно большее разнообразие. С 1947 по 1951 гг. определяли охотничье-пищевой (29,23%), производственный (26,15%), трансмиссивный (4,62%), сельскохозяйственный

(6,15%), бытовой (18,46%), продуктовый (13,85%) и водный (1,54%) эпидемиологические типы заболевания людей. Производственный эпидемиологический тип заболевания туляремии на мясокомбинатах и кожевенных предприятиях в 1948–1949 гг. был связан с контактным заражением от органов забитых животных и шкур [4].

С осени 1952 г. до весны 1953 г. преобладали сельскохозяйственный (68,3%), бытовой (16,7%) и охотничье-пищевой (6,7%) эпидемиологические типы заболевания людей. Более 60% всех заболевших было инфицировано при перевозке фуража из скирд и полевых станов. Многочисленные очаги локализации эпизоотических очагов туляремии, как правило, обнаруживались в скирдах соломы на полях и в полевых зернохранилищах временного типа, где скапливалось большое количество домовых мышей (*M. musculus*) и других грызунов. Миграция мелких млекопитающих (ММ) из эпизоотических очагов в населенные пункты отмечалась лишь в единичных случаях (рис. 1) [5].

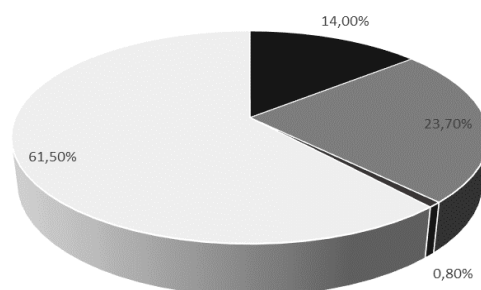
В ходе эпизоотического процесса произошел спад численности мышевидных грызунов и сдвиг видового состава популяции ММ в сторону более устойчивых к туляремии (*C. snaveolens* и *A. agrarius*) [4].

В период 1988–1989 гг. наблюдали эпизоотии на территориях Андроповского, Кочубеевского, Георгиевского и Изобильненского районов. При численности ММ до 24,7% доминирующими видами в открытых стациях были лесная мышь и обыкновенная полевка (*S. uralensis*, *M. socialis*), а в закрытых - домовая мышь и обыкновенная полевка (*M. musculus*, *M. socialis*). При серологическом исследовании ПХП в 28% случаев обнаруживали туляреминый антиген, что указало на имевшие место разлитые эпизоотии туляремии на отдельных территориях. Уровень ежегодно контролируемой иммунной прослойки в большинстве районов составлял от 88,5 до 98%. Последнее способствовало относительно не высокому уровню заболеваемости [3].



А- рис.

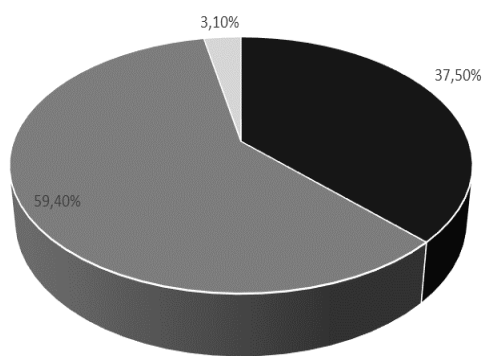
- 6,7 - Охотничье-пищевой тип
- 16,7 - Бытовой тип
- 68,3 - Сельскохозяйственный тип
- 8,3 - не установленный тип



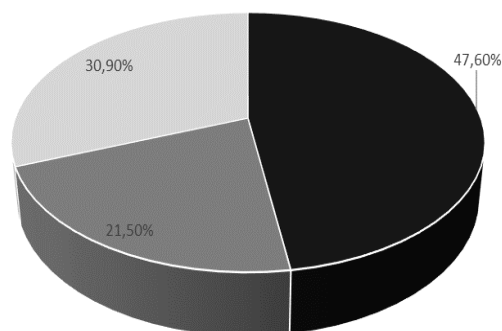
Б – рис.

- 14,0 - Охотничье-пищевой тип
- 23,7 - Бытовой тип
- 0,8 - Трансмиссивный тип
- 61,5 - Сельскохозяйственный тип





В-рис.  
 ■ 37,5 - Охотничье-пищевой тип  
 ■ 59,4 - Бытовой тип  
 ■ 3,1 - Промысловый тип



Г-рис.  
 ■ 47,6 - Охотничье-пищевой тип  
 ■ 21,5 - Бытовой тип  
 ■ 30,9 - Водный тип

*Рис. 1. Соотношение эпидемиологических типов заболевания людей туляремией на территории СК в осенне-зимние периоды за 1952–1953 гг. (А) [5], 1961–1962 гг. (Б) [4], 1988–1989 гг. (В) [3] и 1916–1917 гг. (Г) [2], в %*

В осенне-зимний период 1961-1962 гг. максимальное число заболеваний отмечалось в декабре 1961 г. (57,3%). В сумме с январскими заболеваниями 1962 г. оно составило 73,7%. В марте 1962 г. заболеваемость резко упала, составив 0,82%. Удельный вес заболеваний, связанных с эпизоотиями туляремии на мышах, составлял 75,4%, на зайцах 14,0%, от укуса клеща 0,8%. Заболеваемость в основном носила спорадический характер. Наибольшее число заражений имело место на территориях Предгорного, Шпаковского (Михайловский), Курсавского и Кочубеевского районов. Подавляющее число больных (61,5%) заразилось в процессе работы в сельском хозяйстве, что позволяет их отнести к сельскохозяйственному эпидемиологическому типу [4].

Изучение спорадических случаев заболевания туляремией в период 1988–1989 гг. позволило установить охотничье-пищевой (37,5%), бытовой (59,4%) и промысловый (3,1%) эпидемиологические типы заболевания людей туляремией. Основную часть составляли сельские жители Красногвардейского, Андроповского, Шпаковского, Грачевского и Минераловодского районов [3].

Сравнительный эпидемиологический анализ показал, что в настоящее время в осенне-зимний период перестал регистрироваться ранее доминирующий сельскохозяйственный эпидемиологический тип. Но во время локальных и разлитых эпизоотий продолжают встречаться спорадические случаи охотничье-пищевого и бытового эпидемиологических

типов, как и раньше. По-прежнему, большую угрозу представляют случаи водного эпидемиологического типа, где заражение происходит через инфицированную воду местных водопроводов.

Эпидемические проявления всегда были связаны с особенностями эпизоотической активности. Рост заболеваемости туляремией в 1961–1962 гг. совпал с эпизоотиями в Александровском, Курсавском, Курском, Кочубеевском, Предгорном, Минераловодском, Ипатовском, Изобильненском и Шпаковском районах. Вследствие сложившихся благоприятных агрометеорологических факторов на протяжении 1961 г. на всей территории края наблюдалось интенсивное нарастание численности ММ до 32,4%. Начало интенсивных эпизоотий туляремии на мышевидных грызунах (*M. musculus* и *M. arvalis*) в закрытых антропогенных станциях соответствовало середине октября. Своего максимума достигли в ноябре-декабре 1961 г. За этим следовала фаза спонтанного затихания эпизоотий на тех же станциях, которая закончилась в феврале 1962 г.

Таким образом, особенностью разлитых эпизоотий в I кв. 2017 г. было то, что они начались при средней численности ММ (13,2%) осенью 2016 г., а не высокой как в других случаях. Отмечено скачкообразное увеличение количества больных туляремией после их отсутствия в предыдущие два года. Результаты проведенного в 2015–2016 гг. мониторинга, подтвердили циркуляцию возбудителя туляремии в очаге и локальные эпизоотии, но не давали основания для прогноза на резкое повышение эпизоотической и эпидемической активности. Избежать значительно большего количества случаев заболевания туляремией удалось благодаря плановой вакцинации групп риска и местного населения. При повышении интенсивности эпизоотий до разлитых наблюдалось значительное усиление угрозы для случаев водного эпидемиологического типа заболевания людей туляремией.

В осенне-зимний период 2022–2023 гг. на фоне повышения общей численности ММ до 21,5%, зарегистрировано значительное увеличение случаев заболевания туляремией людей (более 70), в том числе водного эпидемиологического типа, связанного с употреблением воды из местных водопроводов в Петровском районе (более 20).

#### **Выводы:**

1. В природном очаге туляремии степного типа в СК продолжающаяся эпизоотическая активность позволяет прогнозировать почти ежегодную регистрацию спорадических и групповых случаев заболевания людей туляремией преимущественно в осенне-зимний период, несмотря на то, что охват иммунизацией населения в настоящее время достигает значений близких к необходимым.

2. Рост заболеваемости возможен в первую очередь за счет случаев охотничье-пищевого и бытового эпидемиологических типов. Значительное увеличение числа больных

туляремией может быть при возникновении водного эпидемиологического типа, а поэтому остается актуальной.

3. Необходимо осуществление ликвидации конструктивных недостатков водозаборных и очистных сооружений местных водопроводов с осуществлением профилактической дератизации.

### **Литература:**

1. Анализ динамики и прогноз интенсивности эпидемических проявлений туляремии в природном очаге степного типа на территории Ставропольского края / А.А. Зайцев [др.] // Национальные приоритеты России. 2021. № 3. С. 161-165.

2. Анализ эпидемиологических рисков заражения людей туляремией в природном очаге степного типа на территории Ставропольского края в 2003-2018 гг. и пути их минимизации / А.А. Зайцев [др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 3. С. 52-56. DOI:<http://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-324-3-52-56>.

3. Заболевания людей туляремией в природном очаге степного типа в Ставропольском крае / Н.И. Тихенко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2000. № 2. С. 15-16.

4. Зайцев А.А. Опыт эпидемиологических и эпизоотологических прогнозов туляремии в зоне Центрального Предкавказья // Туляремия и сопутствующие инфекции: материалы научной конференции. Омск, 1965. С. 82-85.

5. Мирошниченко М.А. Туляремия в Ставропольском крае: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 1961, 27 с.

УДК: 614.4

## **ЛИХОРАДКА ЗАПАДНОГО НИЛА В КРЫМУ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ И ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

Зарубин Н.А., Удовиченко С.К., Фомина В.К., Путинцева Е.В., Молчанова Е.В.

ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Волгоград

**Аннотация.** В работе проведен анализ проявлений эпидемического процесса лихорадки Западного Нила (ЛЗН) и результатов серологического и эпизоотологического мониторинга за возбудителем ЛЗН в Республике Крым в 2014–2022 гг. Представлены итоги энтомологического мониторинга, проведенного специалистами ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» в составе бригады СПЭБ Роспотребнадзора в 7 административных территориях Республики Крым. Показано

доминирование в загородных биотопах комаров видов *Aedes caspius* и *Culex modestus*, в урбанизированных биотопах (приусадебные участки) – *Aedes caspius*. Установлен высокий уровень инфицированности комаров урбанизированных биотопов, составивший 3,7%. Впервые на территории Крымского полуострова выделены изоляты вируса Западного Нила (ВЗН). По результатам работы определен перечень территорий, подлежащих мониторингу за возбудителем ЛЗН в приоритетном порядке, с целью районирования территории Республики Крым по степени риска заражения ВЗН.

**Ключевые слова:** Республика Крым, лихорадка Западного Нила, эпидемиологическая ситуация, мониторинг, районирование.

**Актуальность.** Уникальное географическое положение Крымского полуострова, определяющее значительную разобщенность наземной фауны от соответствующих материковых популяций, разнообразие природно-климатических условий – температуры воздуха, осадков, растительности, ландшафтов, послужили основой для формирования природных очагов зоонозных инфекционных болезней. При достаточной степени изученности в Крыму таких природно-очаговых инфекций как Крымская геморрагическая лихорадка, туляремия, клещевой вирусный энцефалит, данные о распространении лихорадки Западного Нила (ЛЗН) до 2013 г. полностью отсутствовали. При этом наличие благоприятных климатических условий на территории Республики Крым, широкого спектра переносчиков ВЗН, включая наиболее эффективных, расположение региона в месте пересечения глобальных путей миграции перелетных птиц и их концентрации определяют условия для активной циркуляции и передачи ВЗН. Риски осложнения эпидемиологической ситуации потенцирует совпадение сезонного подъема заболеваемости ЛЗН со временем интенсификации туристических потоков в регион.

**Цель исследования.** Оценка эпидемиологической и эпизоотологической ситуации по ЛЗН в Республике Крым.

**Материалы и методы.** В работе проанализированы официальные данные Межрегионального управления Роспотребнадзора по Республике Крым и городу федерального значения Севастополь, представленные в Референс-центр по мониторингу за возбудителем ЛЗН на базе ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, результаты собственных исследований и материалы научных публикаций.

**Результаты и обсуждение.** В Республике Крым циркуляция ВЗН впервые установлена в 2013 г., когда был подтвержден случай заболевания у 11-летнего ребенка, однако указанный больной не включен в статистическую отчетность. Официальная

регистрация случаев ЛЗН в Республике Крым проводится с 2018 г. [3]. С этого периода по настоящее время заболеваемость ЛЗН в регионе регистрируется на спорадическом уровне, за исключением 2019 г., когда было выявлено 10 больных. Вместе с тем, представленные данные о динамике количества заболевших и ежегодно обследуемых на ЛЗН пациентов медицинских организаций, свидетельствуют о возросшем объеме проведенных исследований в 2019 г., что и могло послужить причиной увеличения количества выявленных случаев ЛЗН.

Среди причин низкого уровня официально регистрируемой заболеваемости следует отметить недостаточно эффективное выявление случаев заболевания, в том числе связанных с низкой обеспеченностью средствами диагностики ЛЗН медицинских организаций.

Вместе с тем скрыто протекающий эпидемический процесс подтверждает неоднократная регистрация завозных случаев ЛЗН в других субъектах Российской Федерации, связанных с посещением Республики Крым (2019 г. – Тульская, Воронежская, Курская области, Республики Адыгея и Мордовия, 2022 г. – Ростовская область).

Территориальное распределение случаев характеризуется выявлением больных в южной части Крымского полуострова, включая города-курорты Феодосию и Севастополь.

Пик заболеваемости (92%) совпадает с периодом массового посещения региона туристами. Наибольший риск возникновения ЛЗН установлен у городских жителей (92,3%), контакт с возбудителем среди которых происходит в подавляющем большинстве случаев по месту их проживания (84,6%). По сравнению с Российской Федерацией в целом прослеживается более активное вовлечение в эпидемический процесс лиц старших возрастных групп (53,8 и 31,9% соответственно). В структуре клинических форм доминирует среднетяжелое течение ЛЗН (61,5%), без поражения центральной нервной системы (83,3%).

При оценке качества серологического мониторинга обращает внимание отсутствие ежегодно проводимых исследований: в 2014, 2015, 2017 и 2020 гг. изучение иммунной прослойки не осуществлялось. При этом выявленные в отдельные годы значения уровня популяционного иммунитета (5,5–16% – 2019 г., 15,6% – 2022 г.) сопоставимы с аналогичными показателями на территориях высокого эпидемиологического риска, что подтверждает недостаточно эффективное выявление больных ЛЗН.

Обобщенные результаты мониторинга подтверждают циркуляцию ВЗН в эпизоотическом цикле, в том числе в районах, активно посещаемых туристами. При этом единичные положительные находки маркеров ВЗН (в 2018, 2019 и 2022 гг.) могут быть связаны с низким объемом исследуемого зооэнтомологического материала, в первую очередь – от основных переносчиков, а также отсутствием обследований среди сельскохозяйственных животных, являющихся индикаторами возможного осложнения эпидемиологической обстановки. Следует также отметить, что в ходе энтомологического

мониторинга на территории полуострова подтверждено присутствие комаров вида *Aedes koreicus* [1] (в 2018 г. в гг. Симферополь и Севастополь), распространение стабильно воспроизводящейся популяции комаров *Ae. albopictus* [2], являющихся переносчиками таких вирусов, как японского энцефалита, чикунгунья, денге и др. В отношении ВЗН эффективность передачи этими видами переносчиков существенно выше, чем комарами рода *Culex*.

В 2022 г. с целью обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия на территории Республики Крым осуществлен выезд специалистов ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» в составе бригады СПЭБ Роспотребнадзора. В рамках мониторинга за природно-очаговыми инфекциями в период с 1 июля по 5 августа проводился отлов кровососущих комаров в 7 административных единицах: Краснопереконский, Симферопольский, Красногвардейский, Сакский, Раздольненский, Бахчисарайский районы и г. Симферополь. В урбанизированных биотопах сбор осуществляли в местах потенциального скопления переносчиков ВЗН – на приусадебных и дачных участках, в хлевах, птичниках и на кладбищах, в загородных биотопах – в окрестностях населенных пунктов, на природных водоемах, рисовых чеках и лесах.

Всего собрано и определено около 18,6 тыс. особей комаров 12 видов, подготовлено к исследованию 693 пробы. В урбанизированных биотопах отловлены комары 9 видов, в загородных биотопах – 11 видов. Общим доминантом в урбанизированных (приусадебные участки) и загородных биотопах являлся *Ae. caspius*, индекс доминирования которого составил 72,4% и 31,3% соответственно. Комары вида *Cx. modestus* были наиболее многочисленными на территории загородных биотопов (индекс доминирования – 48,4%). РНК ВЗН обнаружена в 14 пробах комаров, собранных в Краснопереконском районе: 9 – комаров *Ae. caspius*, 4 – *Cx. modestus*, 1 – *Cx. pipiens*. По результатам мониторинга установлена высокий уровень инфицированности комаров урбанизированных биотопов, составивший 3,7%. Из положительных на наличие РНК ВЗН проб специалистами ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» выделено 3 штамма ВЗН. Ранее штаммы ВЗН на территории Крымского полуострова не выделялись.

Учитывая полученные доказательства интенсивной циркуляции ВЗН в эпизоотологическом цикле, специалистами Референс-центра по мониторингу за возбудителем ЛЗН даны рекомендации органам и учреждениям Роспотребнадзора по усилению мероприятий эпидемиологического надзора и профилактических мер.

Обобщение данных мониторинга за возбудителем ЛЗН за период 2014–2022 гг. позволило провести оценочное районирование территории Крымского полуострова (рис. 1).

Установлено, что в 21 административном образовании циркуляция ВЗН до настоящего времени не подтверждена.

По результатам проведенной работы уточнен видовой состав потенциальных переносчиков ВЗН и впервые подтверждена циркуляция возбудителя ЛЗН на территории Краснопереконского района; впервые изолированы штаммы ВЗН в Республике Крым; определен перечень территорий, подлежащих приоритетному мониторингу за возбудителем ЛЗН с целью районирования территории Республики Крым по степени риска заражения ВЗН.

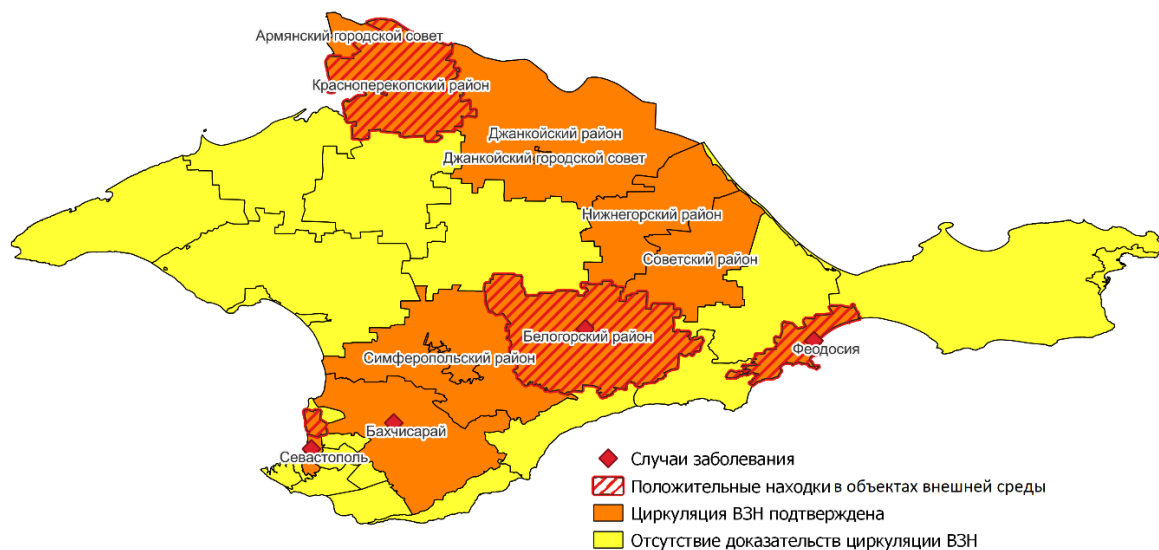


Рис. 1. Районирование территории Республики Крым по риску заражения ВЗН

### Литература:

1. Коваленко И.С., Тихонов С.Н. Обнаружение *Aedes koreicus* (Edwards, 1917) (Diptera, culicidae) на территории Крымского полуострова // Паразитология. 2019. Т. 53. № 2. С. 129-135.
2. О расширении ареала *Aedes albopictus* в Крыму / И.С. Коваленко [и др.] // Национальные приоритеты России. 2021. № 3 (42). С. 179-182.
3. Тихонов С.Н., Зинич Л.С., Якунин С.Н. О случае лихорадки Западного Нила в Крыму в 2018 г. // Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия в государствах-участниках СНГ. 2018. С. 369-371.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВРЕМЕННОГО ЗАКРЫТИЯ ШКОЛ САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ COVID-19**

Зиминова А.А., Куклев В.Е., Сафронов В.А.

ФКУН Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»

Роспотребнадзора, г. Саратов

**Аннотация.** Пандемия COVID-19 затронула системы образования во всем мире, что привело к массовому закрытию школ. Временное закрытие образовательных учреждений, в частности школ, может стать ключевой частью замедления распространения респираторных вирусных инфекций, в том числе и COVID-19. Цель исследования – количественная оценка эпидемиологической эффективности временного закрытия школ Саратовской области в комплексе противоэпидемических мероприятий на основе результатов мониторинга и фактических наблюдений. Анализ был проведен на основании статистических данных Управления Роспотребнадзора по Саратовской области по заболеваемости COVID-19, а также литературных данных. Оценка эффективности временного закрытия школ Саратовской области в период распространения COVID-19 была проведена в несколько временных периодов, соответствующих росту заболеваемости на региональном уровне. В ходе количественной оценки эпидемиологической эффективности временного закрытия школ Саратовской области в комплексе противоэпидемических мероприятий не наблюдалось закономерного снижения заболеваемости среди различных групп учащихся. В каждом из анализируемых временных периодов было выявлено статистически значимое увеличение заболеваемости среди лиц пожилого возраста, что немаловажно с точки зрения оценки риска смертельных исходов и ставит под вопрос целесообразность применения дистанционного обучения.

**Ключевые слова:** эпидемиология, эффективность мероприятий, образовательные учреждения, COVID-19.

Образовательные учреждения – это места скопления большого количества людей, находящихся в непосредственной близости друг от друга. В данных условиях респираторные инфекции могут легко распространяться как среди молодежи, так и среди взрослых. Временное закрытие образовательных учреждений, в частности школ, может стать ключевой частью замедления распространения респираторных вирусных инфекций, в том числе и COVID-19.



Пандемия COVID-19 затронула системы образования во всем мире, что привело к массовому закрытию школ. По состоянию на 20 марта 2020 года правительства в 135 странах объявили или осуществили закрытие школ, в том числе 124 страны закрыли школы по всей стране и 11 стран закрыли школы только в некоторых регионах. Закрытие школ по всей стране затронуло более 1,254 млрд учащихся во всем мире (72,9% учащихся в мире), в то время как закрытие школ в некоторых регионах затронуло более 283 млн учащихся [1].

Эпидемиологическая роль учреждений среднего образования в распространении COVID-19 в настоящее время недостаточно изучена. В условиях нынешней интенсивности передачи инфекции, которая характеризуется значительной долей бессимптомных носителей и зачастую недостаточной степенью охвата вакцинацией населения, особенно важно иметь четкое представление о роли детей и подростков в эпидемическом процессе.

Временное закрытие школ, как правило, считается эффективным способом замедления распространения респираторных инфекций, однако для четкой оценки воздействия COVID-19 требуется больше данных [2]. С одной стороны, несмотря на низкую заболеваемость COVID-19 среди детей, закрытие школ является одним из критически важных инструментов социального дистанцирования, предназначенных для замедления распространения инфекции и предотвращения ускорения роста числа случаев заражения, целью которого является снижение нагрузки на систему здравоохранения.

Поскольку закрытие учебных заведений, как правило, происходит одновременно с другими мерами, такими как запреты на массовые мероприятия, трудно оценить конкретное влияние данной меры на эпидемический процесс COVID-19 на определенной территории [4]. В данных условиях становится необходимым адекватное планирование профилактических и/или противоэпидемических мероприятий

С начала распространения COVID-19 в Саратовской области в апреле 2020 г. и до конца 2022 г. временный перевод учащихся средних общеобразовательных школ (далее – СОШ) на дистанционное обучение в связи с ухудшением эпидемиологической ситуации осуществлялся неоднократно, в соответствии с постановлениями регионального правительства.

**Цель исследования** – количественная оценка эпидемиологической эффективности временного закрытия школ Саратовской области в комплексе противоэпидемических мероприятий на основе результатов мониторинга и фактических наблюдений.

**Материалы и методы.** Анализ был проведен на основании статистических данных Управления Роспотребнадзора по Саратовской области по заболеваемости COVID-19, а также материалов опубликованных научных статей и интернет-ресурсов. В настоящем исследовании оценка потенциальной эффективности временного закрытия СОШ

Саратовской области в период распространения COVID-19 проводилась в несколько временных периодов: с 14 по 28 сентября 2020 г. (период 1), с 27 сентября по 11 октября 2021 г. (период 2) и с 11 по 25 февраля 2022 г. (период 3), соответствующих росту заболеваемости на региональном уровне.

**Результаты.** Вскоре после перехода на дистанционную форму обучения начал прослеживаться эффект от введенных мероприятий. При анализе периода 1 не было зафиксировано статистически значимого снижения заболеваемости COVID-19 среди учащихся всех возрастных групп. Однако, после внепланового перехода школ на дистанционное обучение количество заболевших среди лиц 65 лет и старше выросло на 24,4% за весь период наблюдения.

При анализе периода 2 снижение заболеваемости COVID-19 для школьников 7–14 лет носило менее выраженный характер, тогда как среди учащихся 15–17 лет наблюдался заметный рост заболеваемости (29,8%). После внепланового перехода СОШ на дистанционное обучение количество заболевших среди лиц старше 65 лет выросло на 38,3% за весь период наблюдения. Кроме того, наблюдался значительный рост заболеваемости в семейных очагах (71,8%).

Проведенный анализ периода 3 показал, что среди всех учащихся наблюдался значительный рост заболеваемости (82,1%), в частности среди школьников в возрасте 7–14 лет показатель возрос почти в 2 раза и составил 99,05%, а среди учеников в возрасте 15–17 лет уровень заболеваемости увеличился на 50%. Среди лиц 65 лет и старше уровень заболеваемости за анализируемый период также продемонстрировал заметное увеличение (74,2%). Кроме того, наблюдался значительный рост заболеваемости в семейных очагах (34%).

**Заключение.** Таким образом, в ходе количественной оценки эпидемиологической эффективности временного закрытия школ Саратовской области в комплексе противоэпидемических мероприятий не наблюдалось закономерного снижения заболеваемости среди различных групп учащихся. Однако в каждом из анализируемых временных периодов было выявлено статистически значимое увеличение заболеваемости среди лиц пожилого возраста. Увеличение заболеваемости среди лиц старше 65 лет имеет большое эпидемиологическое значение, так как именно эта возрастная категория подвержена тяжелому течению COVID-19, осложнениям и летальному исходу [3]. В связи с этим, такая мера как временный перевод учащихся на дистанционное обучение, должна быть взвешена относительно дополнительного риска, в частности для лиц в возрасте 65 лет и старше. Полученные результаты также свидетельствуют о том, что перевод школьников на дистанционное обучение представляет опасность для тех, кто проживает в семьях учащихся.

## Литература:

1. Влияние пандемии COVID-19 на образование. [Электронный ресурс] // Википедия: Свободная энциклопедия. URL: <https://ru.wikipedia.org/> (дата обращения: 30 марта 2023 г.).
2. Оборин М.С. Влияние пандемии COVID-19 на образовательный процесс // Сервис в России и за рубежом. 2020. Т. 14. № 5. С. 153-163. DOI: 10.24411/1995-042X-2020-10514.
3. COVID-19 – новая глобальная угроза человечеству./ Н.Ю. Пшеничная [и др.] // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. 2020; 10(1): 6-13 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.6-13> (дата обращения: 30 марта 2023 г.).
4. School closures and influenza: systematic review of epidemiological studies. DOI: 10.1136/BMJopen-2012-002149. Дата обращения: 11 апреля 2023 г.

УДК: 61.614

## СТРАТЕГИЯ МИНИМИЗАЦИИ РИСКА ЗАНОСА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ НА ТЕРРИТОРИЮ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Зубова А.А., Иванова А.В.

ФКУН Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»

Роспотребнадзора, г. Саратов

**Аннотация.** Риск заноса инфекционных заболеваний является актуальной угрозой санитарно-эпидемиологическому благополучию как на уровне отдельных стран и межгосударственных объединений, так и на уровне мирового сообщества в целом. Целью работы является комплексная оценка риска заноса инфекционных болезней на территорию России для раннего и эффективного реагирования на возникающие биологические угрозы. В работе использованы данные о структуре пассажиропотока и количестве лиц, прибывших на территорию России по данным портала Единой межведомственной информационно-статистической системы. Информация о заболеваемости инфекционными болезнями приведена по данным официальных региональных сайтов ВОЗ, региональных центров профилактики и контроля заболеваний (CDC), Министерств здравоохранения соответствующих стран. Риск заноса инфекционных болезней оценивался в баллах по разработанной при участии авторов оригинальной методике. В работе определена структура пассажиропотока через границы России и выявлены наиболее актуальные инфекционные болезни, представляющие риск заноса, а также страны, занос инфекций из которых является наиболее вероятным.

**Ключевые слова:** санитарная охрана, риск заноса, опасные инфекционные болезни.

В настоящее время в ряде стран мира сохраняется сложная эпидемиологическая обстановка по ряду инфекционных заболеваний, в том числе по болезням, регистрация даже единичных случаев заболевания которых может представлять собой чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения. В 2022 г. отмечено 2 вспышки болезни, вызванной вирусом Эболы (БВВЭ) в Демократической Республике Конго (ДРК) с общим количеством заболевших 6 человек. Кроме того, зарегистрирована вспышка БВВЭ на территории Республики Уганда, где болезнь не регистрировалась с 2019 г. (выявлено 142 подтвержденных случая, 55 из них закончились летально). В Гане, где ранее никогда не отмечалась регистрация случаев болезни, вызванной вирусом Марбург (БВВМ), в 2022 г. зарегистрировано трое заболевших жителей. Участилась регистрация случаев заболевания лихорадкой Ласса (2022 г. – 19 случаев в Гвинее, 156 – в Либерии, 8202 – в Нигерии, 20 – в Сьерра-Леоне, 1 – в Того, 1 – в ЮАР). Все чаще случаи заболевания лихорадкой Ласса отмечаются за пределами эндемичных территорий (2022 г. – 3 завозных случая в Великобритании). Сообщения о неблагоприятной ситуации по чуме поступают практически ежегодно (2022 г. – ДРК (615 случаев заболевания), Китай (3 случая), Монголия (2 случая), Мадагаскар (134 предполагаемых случая), 2023 г. – Мадагаскар (6 случаев). Кроме того, во многих странах мира сохраняется сложная эпидемиологическая обстановка по холере, малярии, лихорадке денге и другим инфекционным болезням, способным в считанные дни перерасти в глобальную угрозу мировому здравоохранению. При этом, развитие международного туризма, интеграция стран в крупные экономические объединения, рост миграционных потоков, развитие воздушного сообщения с совокупным пассажиропотоком более 2,3 млрд чел. в год (по данным Международной организации гражданской авиации), определяют высокую уязвимость границ перед лицом угроз санитарно-эпидемиологического характера [3-7].

В России с целью недопущения заноса инфекционных болезней на территорию страны осуществляется санитарно-карантинный контроль в пунктах пропуска через государственную границу, что является одним из направлений деятельности Роспотребнадзора в сфере реагирования на внешние угрозы [3, 5, 7].

В связи с вышесказанным, **целью данной работы** является комплексная оценка риска заноса инфекционных болезней на территорию России для раннего и эффективного реагирования на возникающие биологические угрозы.

**Материалы и методы.** В работе использованы данные о структуре пассажиропотока и количестве лиц, прибывших на территорию России по данным портала Единой межведомственной информационно-статистической системы. Информация о заболеваемости инфекционными болезнями приведена по данным официальных региональных сайтов ВОЗ,

региональных центров профилактики и контроля заболеваний (CDC), Министерств здравоохранения соответствующих стран. Риск заноса инфекционных болезней оценивался в баллах по разработанной при участии авторов оригинальной методике. В связи с тем, что пандемия COVID-19 резко снизила трансграничное перемещение населения всего мира, в работе рассмотрен «допандемийный» пассажиропоток, за период с 2015 по 2019 гг., отражающий наиболее реальные среднескользящие показатели.

**Результаты и обсуждение.** В период с 2015 по 2019 гг., пассажиропоток в 212 стран мира превысил 161 млн человек [1]. При этом, наибольшее количество приезжих на территорию России (более 55 млн) зафиксировано из таких государств, как Казахстан, Узбекистан, Китай, Таджикистан и Финляндия (34,2% пассажиропотока). Кроме того, серьезную угрозу заноса инфекционных болезней на территорию России представляют российские граждане, возвращающиеся из эндемичных по ряду инфекционных болезней стран. В период 2015–2019 гг. более 205 млн граждан Российской Федерации посетили 189 страны мира [2]. При этом, основной пассажиропоток из России отмечен в такие государства, как Турция, Абхазия, Финляндия, Казахстан и Китай, что составило более 42,9% выездного пассажиропотока (более 88 млн человек).

С целью выявления стран, риск заноса инфекционных болезней из которых наиболее вероятен, проведено ранжирование государств по величине актуального риска заноса болезней на территорию России (РЗ). Для вычисления РЗ использовались показатели заболеваемости на 100 тыс. населения (З) за текущий период (2022 г.), коэффициент болезни (Кб), рассчитанный в соответствии с механизмом передачи инфекции (аспирационный – 2 балла, другие – 1 балл) и коэффициент пассажиропотока (Кп), основанный на среднегодовом количестве прибывших лиц на территорию России на 100 тыс. человек.

Среднегодовое количество прибывших лиц на территорию России рассчитывалось как количество прибывших граждан за год (2015–2019 гг.) и вычислялось среднее значение за последние 5 лет. Коэффициент пассажиропотока соответствует значению в баллах от 1 до 13 в зависимости от количества приезжих на 100 тыс. населения.

После необходимых расчетов, вычисляется значение РЗ по формуле (1):

$$РЗ=Кб*З*Кп,$$

где: РЗ – актуальный риск заноса инфекционной болезни на территорию России, Кб – коэффициент инфекционной болезни, требующий проведения мероприятий по санитарной охране территории Российской Федерации, З – заболеваемость инфекционной болезнью на 100 тыс. населения за текущий год (2022 г.), Кп – коэффициент пассажиропотока.

Количественную (бальную) оценку показателей, определяющих величину РЗ, осуществляли с использованием методики их ранжирования. При дифференциации риска завоза инфекционного заболевания использовали четыре градации: минимальный (1–20 баллов), низкий (21–40 баллов), средний (41–100 баллов), высокий (101–190 баллов).

Применение разработанной методики показало, что наиболее вероятным является риск завоза следующих инфекций, представленных в табл. 1.

Таблица 1.

Риск завоза инфекций, случаи заболевания которыми зарегистрированы на территории стран в 2022 г., высокий риск

| Холера  | Лихорадка денге   | Малярия  |
|---|---|--|
| <p>- Регион Юго-Восточной Азии (Бангладеш);</p> <p>- Восточно-Средиземноморский регион (Афганистан, Пакистан, Сирия);</p> <p>- Африканский регион (Малави, Мозамбик);</p> <p>- Американский регион (Гаити).</p> | <p>- Регион Юго-Восточной Азии (Непал, Мальдивы, Шри-Ланка);</p> <p>- Западно-Тихоокеанский регион (Вьетнам, Лаос, Малайзия, Сингапур, Филиппины);</p> <p>- Американский регион (Бразилия, Гондурас, Колумбия, Коста-Рика, Никарагуа, Панама, Перу, Сальвадор).</p> | <p>- Восточно-Средиземноморский регион (Пакистан);</p> <p>- Африканский регион (Мадагаскар, Южный Судан);</p> <p>- Американский регион (Панама).</p> |

Но необходимо отметить, что даже высокая вероятность риска заноса инфекционной болезни, не имеющей потенциала к дальнейшему распространению на территории России, представляет меньшую угрозу по сравнению с минимальным риском заноса заболеваний, легко передающихся между людьми. В связи с чем, усиление мероприятий в рамках санитарной охраны требует дифференциации инфекционных заболеваний по уровню риска дальнейшего распространения инфекции на территории России.

Для вычисления уровня риска распространения (РР) инфекционных заболеваний на территории России использовалось базовое репродуктивное число (Ro) и полученный коэффициент риска завоза инфекции (РЗ) согласно формуле (2):

$$PP = PZ \cdot Ro,$$

где: РР – риск дальнейшего распространения инфекционной болезни на территории России, Ro – базовое репродуктивное число.

При дифференциации риска распространения инфекционной болезни на территории России использовались следующие градации: высокий риск (РР более 1) и минимальный или низкий риск (РР менее 1). Так, например, риск распространения чумы легочной формы из Китая является высоким (больше 1) и равен 12,6. В то время, как риск распространения бруцеллеза минимален, равен 0, в связи с тем, что больной человек эпидемиологической опасности не представляет.

Проведенная оценка позволила ранжировать внешние эпидемиологические угрозы для целенаправленного принятия управленческих решений по предупреждению заноса инфекционных заболеваний. Предложенная методика позволит научно обосновать основные направления организационных, профилактических и противоэпидемических мероприятий для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия. С 2022 г. в России на всех пунктах пропуска через государственную границу внедрена в эксплуатацию информационно-аналитическая система «Периметр», в задачи которой входит оказание экспертной помощи специалистам санитарно-карантинных пунктов в проведении оценки рисков, связанных с заносом опасных инфекционных болезней. В качестве расширения функционала информационной системы видится необходимым внедрение методики расчета риска заноса инфекционных болезней в АИС «Периметр».

#### **Литература:**

1. Въезд иностранных граждан в РФ. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/38479> (дата обращения: 01.11.2022).
2. Выезд граждан РФ. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.fedstat.ru/indicator/38480> (дата обращения: 01.11.2022).
3. Количественная оценка потенциальной эпидемической опасности массовых мероприятий с международным участием и ее апробация в условиях Универсиады-2013 / Г.Г. Онищенко [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. № 5. С.5-8.
4. Кутырев В.В. Актуальные проблемы особо опасных инфекционных болезней и санитарная охрана территории в современных условиях // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2008. № 1. С. 17-23.
5. Предупреждение и контроль чрезвычайных ситуаций биологического характера в условиях массовых международных мероприятий / Г.Г. Онищенко [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016. № 1 (14). С. 81-88.
6. Санитарная охрана территории в структуре обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения / А.Е. Шиянова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2015. № 2. С. 41-45.

7. Система мониторинга и реагирования на чрезвычайные ситуации в области общественного здравоохранения санитарно-эпидемиологического характера в странах СНГ / В.В. Кутырев [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 3. С. 95-106.

УДК: 616.98:578.8

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СНИЖЕНИЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

Иванова А.В.

ФКУН Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»

Роспотребнадзора, г. Саратов

**Аннотация.** Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) на протяжении нескольких десятилетий остается наиболее актуальной внутренней угрозой санитарно-эпидемиологическому благополучию населения Российской Федерации. Основная стратегия, направленная на целенаправленное снижение уровня заболеваемости ГЛПС должна основываться на дифференцированном подходе к организации и проведению профилактических мероприятий. Целью данной работы явилась разработка методических подходов к снижению эпидемиологического риска инфицирования ГЛПС, с использованием возможностей ГИС-технологий и апробация методики на модели вспышки ГЛПС в Республике Башкортостан 2022 года. Исследование проведено на аналитической платформе Deductor Professional и геоинформационная система ArcGIS. В ходе работы были установлены зоны на территории Республики, которые в первую очередь нуждались в проведении профилактических работ по снижению численности грызунов, а также были рассчитаны площади, подлежащие дератизационным обработкам.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, геоинформационные системы, районирование, профилактические мероприятия, эпидемиологический риск.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) остается наиболее актуальной внутренней угрозой санитарно-эпидемиологическому благополучию населения Российской Федерации, являясь наиболее распространенной природно-очаговой болезнью вирусной этиологии в стране [2, 7]. Высокая социальная и медицинская значимость проблемы ГЛПС в Российской Федерации обусловлена широким распространением этой инфекции (болезнь регистрируется во всех федеральных округах России; в 56 субъектах),



высокими показателями заболеваемости (за период с 2012 по 2022 гг. – 4,8 на 100 тыс. населения) с преимущественным поражением людей в трудоспособном возрасте (30–59 лет – 64% от общего числа заболевших), сопровождающейся длительным периодом утраты трудоспособности, значительной частотой тяжелых форм течения болезни и отсутствием специфических средств лечения и профилактики [6]. Экономический ущерб от высокой заболеваемости ГЛПС для бюджета страны исчисляется миллиардами рублей ежегодно. Только за последнее десятилетие в России зарегистрировано 78 958 случаев заболевания ГЛПС.

Наряду со стабильно напряженной эпидемиологической обстановкой по ГЛПС, при сочетании влияния определенных факторов, в отдельные годы происходят резкие подъемы заболеваемости [4]. Очередной рост заболеваемости ГЛПС в стране, в 3 раза, превышающий показатели предыдущего года, отмечен в 2022 году (зарегистрировано 6949 случаев заболевания ГЛПС – 4,74 на 100 тыс. населения), связанный с увеличением числа случаев ГЛПС в 3,2 раза во всех субъектах ПФО. При этом, наиболее сложная эпидемиологическая обстановка в округе сложилась в Республике Башкортостан. По итогам года, в целом по республике отмечен рост заболеваемости в 4,9 раза по сравнению с показателями 2021 г. Доля заболевших в Башкортостане составила 48%, от всех зарегистрированных случаев в ПФО – 2 993 случая заболевания ГЛПС (в том числе 227 случаев среди детей до 17 лет). Сложившаяся эпидемиологическая ситуация потребовала проведения экстренных противоэпидемических мероприятий, в том числе применения качественно новых, научно-обоснованных подходов к планированию мероприятий по стабилизации эпидемиологической обстановки [5].

**Целью данной работы** явилась разработка методических подходов к снижению эпидемиологического риска инфицирования ГЛПС с использованием возможностей ГИС технологий и апробация методики на модели вспышки ГЛПС в Республике Башкортостан 2022 года.

**Материалы и методы.** В работе была проанализирована персонифицированная информация о 2993 случаях заболевания ГЛПС на территории Республики Башкортостан за период с 1 января по 31 декабря 2022 года, полученная из экстренных извещений об инфекционном заболевании по форме 058/у. В качестве дополнительных информационных источников при изучении пространственной составляющей эпидемиологического риска использована электронная карта Республики Башкортостан в масштабе 1: 250000, полученная с сервера OpenStreetMap.

Основным методом исследования был эпидемиологический, с использованием возможностей современных информационных технологий. В качестве программного

обеспечения использовались аналитическая платформа Deductor Professional и геоинформационная система ArcGIS.

С целью точного представления о наиболее опасных территориях республики в плане заражения ГЛПС (территориях риска), проанализированы сведения о предполагаемых местах заражения каждого заболевшего ГЛПС в Республике Башкортостан, полученных в ходе сбора эпидемиологического анамнеза и указанных в сопроводительных документах.

Далее проведено определение географических координат всех точек, соответствующих каждому зарегистрированному случаю заболевания (геокодирование) на основании места предполагаемого заражения. Путем геокодирования все случаи заболевания ГЛПС были разнесены по карте Республики Башкортостан с точной пространственной привязкой по месту заражения. Методом вычисления величины плотности на единицу площади точечных объектов (ArcGIS10.5 в составе лицензии Spatial Analyst) были сгенерированы карты плотности мест заражения. По результатам экспертной оценки специалистом, визуализированной территории риска, установлены территории, нуждающиеся в первоочередном проведении профилактических мероприятий, вплотную прилегающие (или на удалении не более 500 метров) от идентифицированной плотности точек скопления мест предполагаемого заражения ГЛПС: лесной массив, лесополоса, береговая линия и другое. При работе в ArcCatalog созданы новые классы объектов-маршрутов: полигоны подлежащие дератизационной обработке (барьерная полоса – 200 м). Вычислены конкретные площади полигонов, подлежащие обработкам в гектарах. Полученные результаты были представлены в виде графического анализа и положены в основу планирования профилактических мероприятий.

**Результаты и обсуждение.** С целью пространственного анализа заболеваемости ГЛПС проведено ранжирование территории Республики Башкортостан по уровню заболеваемости ГЛПС в расчете на 100 тыс. населения, зарегистрированной в 2022 г. Отмечено, что в 15 административных единицах республики показатель заболеваемости превышала уровень 50 на 100 тыс. населения; в 21 административных единицах – от 20 до 50 на 100 тыс. населения. В 5 районах Республики – заболеваемость ГЛПС не регистрировалась.

Для определения наиболее опасных, в плане заражения ГЛПС территорий Республики Башкортостан, проведено ландшафтно-эпидемиологическое районирование территории республики в соответствии с анализом данных о местах предполагаемого заражения каждого заболевшего ГЛПС в 2022 г. Для пространственного анализа и повышения информативности визуализации построена карта плотности мест заражения ГЛПС, на которой места с наибольшим скоплением фактов заражения отображены, как наиболее яркие участки, характеризующие данную территорию, как участки высокой вероятности заражения населения ГЛПС [1, 3].

При анализе полученной информации по предполагаемым местам инфицирования населения Республики Башкортостан в разрезе административных территорий установлено, что свое заражение ГЛПС в 2022 г. заболевшие связывают с пребыванием на территориях 49 районов республики и 11 крупных городов. При этом, количество случаев заражения в разных административных единицах республики значительно варьировало. Так, к территориям, на которых произошли единичные (от 1 до 20) случаи заражения, отнесены 30 районов республики и 6 городов (13,7% от всех случаев заражения); от 20 до 50 случаев заражения произошли в 14 районах и 2 городах республики (21,5%) и свыше 50 случаев заражения на одной территориальной единице отмечено в 5 районах и 2 городах республики (64,8%). Таким образом, наиболее опасными территориями, в плане заражения ГЛПС являются территории административных районов: Уфимский, Благовещенский, Иглинский, Туймазинский, Чишминский, г. Октябрьский и г. Уфа, географически приуроченных к ландшафтной зоне лесостепи.

**Заключение.** Таким образом, в результате проведенной работы удалось установить конкретные территории республики, в первую очередь нуждающиеся в проведении профилактических работ по снижению численности грызунов и рассчитать площади, подлежащие дератизационным обработкам. Общая рекомендуемая площадь территорий высокого риска заражения ГЛПС, подлежащих дополнительным дератизационным обработкам составила 4369 Га. Полученные результаты представлены в виде графического анализа и послужили основой для разработки комплекса профилактических мероприятий, направленного на снижение рисков заражения ГЛПС.

Сохранение постоянно напряженной эпидемиологической ситуации по ГЛПС в целом по России и периодические крупные вспышки на отдельных территориях страны однозначно свидетельствуют о необходимости значительного повышения эффективности эпидемиологического надзора в природных очагах ГЛПС с целью снижения заболеваемости ГЛПС, за счет разработок качественно новых подходов к оценке территории с позиции эпидемиологического риска [8]. Дифференцированный подход к организации и проведению профилактических мероприятий на очаговых по ГЛПС территориях с различным уровнем эпидемиологического риска заражения – является перспективным компонентом стратегии, направленной на снижения уровня заболеваемости ГЛПС в стране.

#### **Литература:**

1. Выявление территорий высокого риска заражения ГЛПС в Республике Башкортостан с применением ГИС-технологий/ А.В. Иванова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2016. № 2. С. 40-44. doi: 10.21055/0370-1069-2016-2-40-44.

2. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения) / Е.А. Ткаченко [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15. № 3. С. 23-34. doi: 10.31631/2073-3046-2016-15-3-23-34.
3. Иванова А.В., Куклев Е.В., Попов Н.В. Современная стратегия повышения биологической безопасности энзоотичных по ГЛПС территорий ПФО // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2016. № 1. С. 102-107.
4. Компанец Г.Г., Иунихина О.В. К истории открытия и изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2021. № 5. С. 33-38. doi:10.35627/2219-5238/2021-338-5-33-38.
5. Носик Д.Н., Носик Н.Н. Борьба с вирусами. Дезинфекция. М.: Медицинское информационное агентство, 2018. 160 с.
6. Обзор хантавирусных инфекций в мире, эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2021 г. и прогноз на 2022 г. / Т.А. Савицкая [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 2. С:54-63. doi:10.21055/0370-1069-2022-2-54-63.
7. Скударева О.Н. Организация мероприятий по совершенствованию эпиднадзора по ГЛПС // Дезинфекционное дело. 2007. №4. С. 36-38.
8. Hantavirus: The Next Pandemic We Are Waiting For? / A. Khan, M. Khan, S. Ullah et al. // *Interdiscip Sci.* 2021;13(1):147-152. doi: 10.1007/s12539-020-00413-4.

УДК: 616.932:579.843.1:614.4:(470.61)

## **РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА ХОЛЕРЫ В ГОРОДЕ РОСТОВЕ-НА-ДОНУ ЗА ПЕРИОД С 1999 ПО 2022 ГОДЫ**

Ивлиева О.Н., Ежова М.И., Селянская Н.А., Кругликов В.Д.

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора,  
г. Ростов-на-Дону

**Аннотация.** Мониторинговые исследования проб воды поверхностных водоемов и сточных вод на контаминацию холерными вибрионами является неотъемлемой составляющей эпиднадзора за холерой на территории г. Ростова-на-Дону. Цель исследования: анализ результатов мониторинга водных объектов окружающей среды (ООС) г. Ростова-на-Дону на наличие холерных вибрионов за период 1999–2022 гг. по стационарным точкам отбора проб, закрепленным за ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора. Всего было выделено 113 штаммов холерных вибрионов O1/O139 серогрупп. Проведен анализ ежегодного выделения штаммов с

указанием наименьшего и наибольшего их числа. Проведенный анализ свидетельствует о практически ежегодном выделении штаммов холерных вибрионов O1 и неO1/неO139 серогрупп из водных ООС г. Ростова-на-Дону, что свидетельствует о благоприятных условиях для их циркуляции в воде поверхностных водоемов и сточных водах и риске распространения инфекции водным путем в случае завоза возбудителя холеры и контаминации водных экосистем.

**Ключевые слова:** эпидемиологический надзор, холера, мониторинг, штаммы *Vibrio cholerae*, объекты окружающей среды.

В связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой по холере в мире, возможен завоз данной инфекции на территорию любого субъекта Российской Федерации с вероятностью распространения посредством водного фактора передачи, в частности в г. Ростове-на-Дону. Водные объекты окружающей среды (ООС), а именно, поверхностные водоемы и сточные воды, могут быть резервуаром инфекции и представлять эпидемиологическую опасность вследствие их загрязнения хозяйственно-бытовыми сточными водами, контаминированными возбудителем холеры.

Для прогнозирования эпидемиологической обстановки по холере на конкретной территории и своевременного проведения соответствующих профилактических (противоэпидемических) мероприятий большое значение имеет количественная оценка результатов комплексных исследований водных ООС на вибриофлору. Представляется целесообразным проведение обобщения и повременного сопоставления данных микробиологических исследований о циркуляции холерных вибрионов в воде, полученных в процессе многолетнего мониторинга водных ООС.

**Цель исследования:** анализ результатов мониторинга водных ООС г. Ростова-на-Дону на наличие холерных вибрионов за период 1999–2022 гг. по стационарным точкам отбора проб, закрепленным за ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора.

**Материалы и методы.** Исследования проводили в соответствии с действующими нормативными документами [1-3]. Пробы воды поверхностных водоемов и сточных вод отбирали еженедельно с мая по сентябрь в период с 1999 по 2021 гг., а в 2022 г. отбор проб осуществляли с апреля по октябрь, что было обусловлено повышенными рисками осложнения эпидемиологической ситуации по этой инфекции, в том числе на территории Ростовской области.

**Результаты исследования.** В результате мониторинга холеры за анализируемый период исследовано 4173 пробы, из них 3792 (90,7%) пробы из поверхностных водоемов и

381 (9,3%) проба из сточных вод. В среднем в год исследовали  $173,88 \pm 9,21$  проб (из поверхностных водоемов –  $158 \pm 10,2$ , из сточных вод –  $15,8 \pm 7,82$ ). Наибольшее ежегодное количество проб из поверхностных водоемов (306) было отмечено в 2022 г., а из сточных вод – в 2000 г. (23). Наименьшее количество проб было отобрано в 1999 г. (133), из которых 114 из поверхностных водоемов и 19 из сточных вод. В 2016 г., 2017 г., 2021 г. и 2022 г. из сточных вод пробы не отбирали.

В результате мониторинговых исследований за изучаемый период всего было выделено 110 штаммов *V. cholerae* O1 El Tor, из которых 105 – из поверхностных водоемов и 5 – из сточных вод. Кроме того из речной воды в 1999 г. было изолировано три штамма *V. cholerae* O139. Всего за указанный период было выделено 113 штаммов холерных вибрионов O1/O139 серогрупп. Среднее количество штаммов холерных вибрионов O1/O139 серогрупп, выделяемых ежегодно из ООС, составило  $4,71 \pm 1,17$ . В поверхностных водоемах в среднем в течение года обнаруживалось  $4,5 \pm 1,17$  штаммов, а в сточных водах –  $0,21 \pm 0,12$ .

Количество нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1/O139 от общего числа штаммов, выделенных за период исследования, составило – 105, токсигенных – 8. Удельный вес токсигенных штаммов *V. cholerae* O1 равен 7,1%. Токсигенные штаммы были изолированы в 1999 г., 2000 г., 2003 г., 2011 г., 2014 г. – по 1 штамму, в 2001 г. – 3 штамма.

Наибольшее количество *V. cholerae* O1 (21 штамм), выделенных из воды поверхностных водоемов было зарегистрировано в 2022 г., а изолированных из стоков (два штамма) – в 2007 г. Штаммы *V. cholerae* O1 не выделяли из ООС как из поверхностных водоемов, так и сточных вод в 2011 г., 2012 г. и в 2007 г. Штаммы *V. cholerae* O1 в сточных водах не обнаружены в 2002–2006 гг. и 2008–2022 гг.

За весь анализируемый период наибольшее количество штаммов *V. cholerae* O1 выделено в августе и июле (36 и 32 штамма, соответственно). В августе удельный вес выделенных штаммов *V. cholerae* O1 составил 33% (рис. 1).

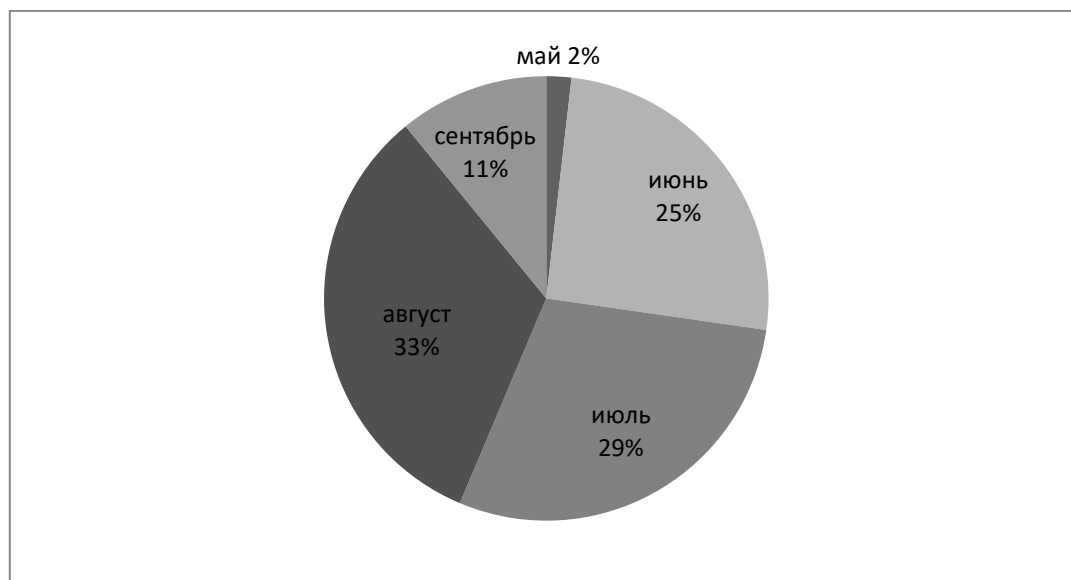
У большинства изолированных штаммов *V. cholerae* O1 установлена принадлежность к серовару Огава – у 90 (81,8%). К серовару Инаба принадлежало 18 (16,4%) штаммов, к серовару Гикошима – 2 (1,8%).

Всего за указанный период из ООС было выделено 2309 штаммов *V. cholerae* nonO1/nonO139, из которых 2233 были изолированы из поверхностных водоемов и 76 штаммов – из сточных вод. В среднем ежегодно из воды и стоков выделяли  $85,1 \pm 7,68$  штаммов ( $82,2 \pm 7,79$  и  $2,9 \pm 0,68$ , соответственно).

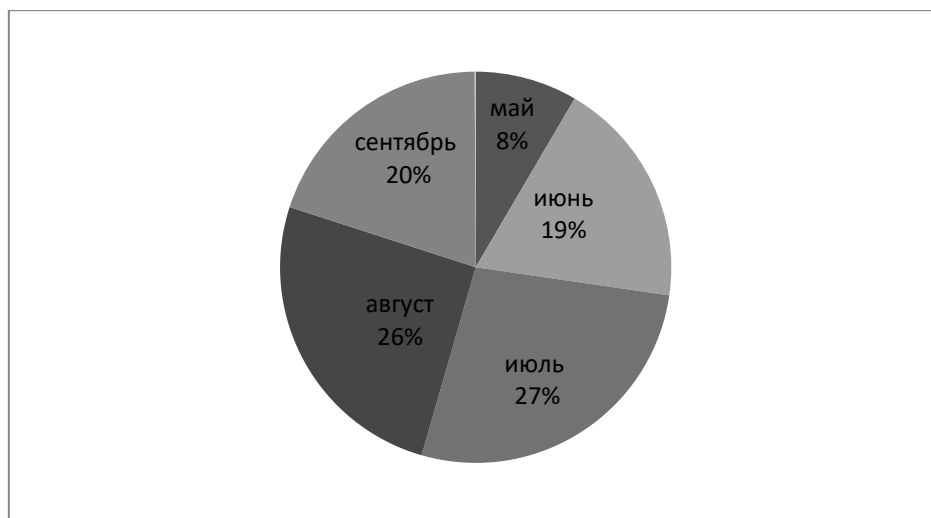
Наибольшее количество штаммов *V. cholerae* nonO1/nonO139, изолированных из поверхностных водоемов (196 штаммов) приходится на 2016 г., а из сточных вод (15 штаммов) – на 2019 г. Самый низкий уровень выделения *V. cholerae* nonO1/nonO139

наблюдался в 2000 г. (29 штаммов), из которых 24 было изолировано из поверхностных водоемов и 5 из сточных вод. В 1999 г. и 2014 г. штаммы *V.cholerae* nonO1/nonO139 выделены не были.

**Заключение.** Проведенный анализ свидетельствует о практически ежегодном выделении штаммов холерных вибрионов O1 и неO1/неO139 серогрупп из водных ООС г. Ростова-на-Дону. Многолетнее обнаружение указанных штаммов на данной территории свидетельствует о благоприятных условиях для их циркуляции в воде поверхностных водоемов и сточных водах, а также о риске распространения инфекции водным путем в случае завоза возбудителя холеры и контаминации водных экосистем.



*Рис. 1. Динамика выделения штаммов *V.cholerae* O1 в г. Ростове-на-Дону за период 1999–2022 гг. по месяцам*



*Рис. 2. Динамика выделения штаммов *V. cholerae* nonO1/nonO139 в г. Ростове-на-Дону за период 1999–2022 гг. по месяцам*

За изучаемый период наибольшее количество изолятов *V. cholerae* nonO1/nonO139 зарегистрировано в июле – 627 штаммов (27,6%) (рис. 2).

Таким образом, полученные данные ретроспективного анализа свидетельствуют о целесообразности проведения мониторинговых исследований в рамках эпиднадзора на конкретной административной территории с целью своевременного обнаружения возбудителя и проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий.

#### **Литература:**

1. Методы лабораторной диагностики холеры. Методические указания. МУК 4.2.3745-22. М.; 2022.
2. Организация и проведение лабораторной диагностики холеры в лабораториях различного уровня. Методические указания. МУК 4.2.3746-22. М.; 2022.
3. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней. Санитарные правила и нормы. СанПиН 3.3686-21. М.; 2021.

УДК: 61.616-036.2

### **ИКСОДОВЫЕ КЛЕЩЕВЫЕ БОРРЕЛИОЗЫ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ**

Кармоков И.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера» Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

**Аннотация.** Целью работы было выявить современные тенденции развития и особенности течения эпидемического процесса ИКБ на территории СЗФО в период с 2002 по 2021 гг. Динамика заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ) населения Северо-Западного федерального округа (СЗФО) изучена по показателям заболеваемости ИКБ, выкопированным из государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения» в 2002–2021 гг. Ранжирование субъектов СЗФО на группы низкой, средней и высокой эпидемической опасности проведено с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ) для среднесноголетнего показателя заболеваемости (СМПЗ) СЗФО в целом. Субъекты с СМПЗ ниже нижней границы ДИ отнесены к группе низкой опасности, с СМПЗ, укладывающимся в границы ДИ, отнесены к группе средней эпидемической опасности, а со значениями СМПЗ, превышающими верхнюю границу ДИ, – к группе высокой опасности: низкой степени соответствует СМПЗ ниже 6,5; средней – от 6,5



до 9,4; высокой степени – более 9,4. Полученные данные были обработаны стандартными методами вариационной статистики с применением пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016 и языка программирования R-studio. Тенденции развития эпидемического процесса были проанализированы методом линейной регрессии с вычислением коэффициента детерминации ( $R^2$ ) и проверкой значимости наклона линии регрессии с помощью p-value (уровень значимости  $\alpha=0,05$ ). Заболеваемость ИКБ в СЗФО в целом на протяжении изучаемого периода имеет тенденцию к снижению. Статистически значимое снижение заболеваемости выявлено в Вологодской, Калининградской, Ленинградской, Новгородской, и Псковской областях, а также в г. Санкт-Петербурге. В Республике Коми, в отличие от других субъектов СЗФО, наблюдалась тенденция к росту заболеваемости ИКБ.

**Ключевые слова:** заболеваемость, иксодовые клещевые боррелиозы, Северо-Западный федеральный округ.

**Целью работы** было выявить современные тенденции развития и особенности течения эпидемического процесса ИКБ на территории СЗФО в период с 2002 по 2021 гг.

**Материалы и методы.** Динамика заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами (ИКБ) населения Северо-Западного федерального округа (СЗФО) изучена по показателям заболеваемости ИКБ, выкопированным из государственных докладов «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения» в 2002–2021 гг. Ранжирование субъектов СЗФО на группы низкой, средней и высокой эпидемической опасности проведено с расчетом 95% доверительного интервала (ДИ) для среднесноголетнего показателя заболеваемости (СМПЗ) СЗФО в целом. Субъекты с СМПЗ ниже нижней границы ДИ отнесены к группе низкой опасности, с СМПЗ, укладывающимся в границы ДИ, отнесены к группе средней эпидемической опасности, а со значениями СМПЗ, превышающими верхнюю границу ДИ, – к группе высокой опасности: низкой степени соответствует СМПЗ ниже 6,5; средней – от 6,5 до 9,4; высокой степени – более 9,4. Полученные данные были обработаны стандартными методами вариационной статистики с применением пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016 и языка программирования R-studio. Тенденции развития эпидемического процесса были проанализированы методом линейной регрессии с вычислением коэффициента детерминации ( $R^2$ ) и проверкой значимости наклона линии регрессии с помощью p-value (уровень значимости  $\alpha=0,05$ ).

**Результаты.** Всего с 2002 по 2021 гг. на территории СЗФО было зарегистрировано около 22 тыс. случаев ИКБ (СМПЗ 7,9 (95% ДИ 6,5; 9,4) [1-9]. Случаи заболевания ИКБ регистрировались во всех 11 субъектах СЗФО, однако на территории Мурманской области и Ненецкого автономного округа были зарегистрированы лишь единичные завозные случаи

данных инфекций. В связи с этим, данные регионы не были учтены при проведении дальнейших расчетов.

На территории СЗФО в целом наблюдалась выраженная тенденция к снижению заболеваемости ИКБ ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). Среднегодовой темп снижения (Тсн.) составил 5,3%.

На протяжении анализируемого периода показатели заболеваемости ИКБ в СЗФО имели существенные различия. Так, минимальный показатель – 2,4 был зарегистрирован в 2020 г., а максимальный – 16,0 в 2003 г. [1-9].

За период с 2002 по 2021 гг. наибольшее количество случаев ИКБ было зарегистрировано в г. Санкт-Петербурге – около 7 тыс., что составляет 32% от всех зарегистрированных случаев ИКБ в СЗФО. На второй позиции - Вологодская область (6 тыс. случаев, 28%), а на третьей – Калининградская область (2,2 тыс. случаев, 10%) [2, 3, 9].

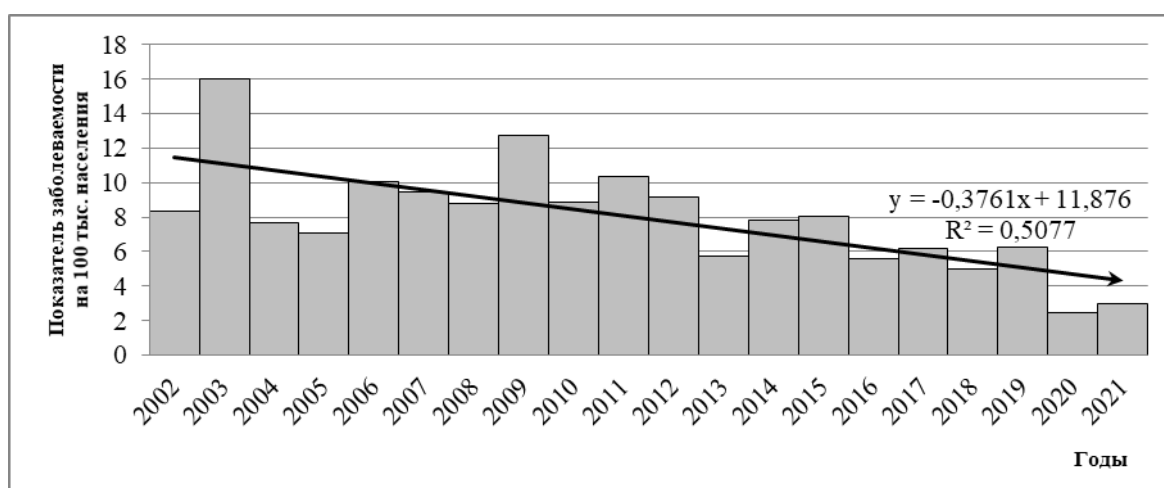


Рис. 1. Динамика заболеваемости ИКБ в СЗФО за период 2002–2021 гг.

По СМПЗ периода 2002–2021 гг. к субъектам с высоким уровнем эпидемической опасности по ИКБ относятся Вологодская, Калининградская и Псковская области. К субъектам со средним уровнем опасности – Новгородская область, г. Санкт-Петербург и Республика Карелия, а к субъектам с низким уровнем – Ленинградская и Архангельская области, а также Республика Коми.

Выраженная тенденция к снижению заболеваемости ИКБ на протяжении данного периода выявлена в Вологодской ( $p = 0,005$ ), Новгородской ( $p = 0,002$ ), Ленинградской ( $p = 0,001$ ) и Псковской ( $p < 0,001$ ) областях. Умеренная тенденция к снижению – в г. Санкт-Петербурге ( $p = 0,006$ ) и Калининградской области ( $p = 0,001$ ). Напротив, в Республике Коми была выявлена выраженная тенденция к росту заболеваемости ИКБ ( $T_{пр} = 11,9\%$ ,  $p = 0,04$ ). Для остальных субъектов СЗФО статистически значимые тенденции к изменению заболеваемости ИКБ на протяжении анализируемого периода отсутствуют.

В структуре заболевших ИКБ преобладает городское население. Так, в Вологодской области, доля городского населения среди всех зарегистрированных случаев ИКБ составила 68%, сельского – 32% ( $\pm 2,8\%$ ), а в Калининградской области 83% и 17% ( $\pm 3,5\%$ ) соответственно [2, 3]. Однако, при пересчете на количество городского и сельского населения, проживающего на территории субъекта, соотношение показателей заболеваемости в некоторых субъектах противоположное. Например, в Вологодской области для сельского населения СМПЗ ИКБ составил 23,1 (95% ДИ (15,2;30,9)), а для городского 19,6 (95% ДИ (13,4;25,8)) [2].

СМПЗ ИКБ детского населения ниже, чем взрослого. Так, в Калининградской области доля детей до 17 лет среди всех зарегистрированных случаев ИКБ за данный период времени составила около 7%, СМПЗ детского населения составил 3,6 (95% ДИ (2,0;5,2)), а взрослого – 11,7 (95% ДИ (8,4; 14,9)). Напротив, эти показатели были довольно близки в г. Санкт-Петербурге – 6,0 (95% ДИ (4,9;7,1) и 6,9 (5,6;8,1)) соответственно (доля детей до 17 лет составила около 14%) [3, 9].

В структуре клинических форм ИКБ выявлено преобладание эритемных форм над безэритемными. Так, в г. Санкт-Петербурге доля эритемных форм заболевания составила около 68% [9].

#### **Выводы:**

1. За период с 2002 по 2021 гг. на территории СЗФО наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости ИКБ, что, вероятно, объясняется ростом доли безэритемных форм в структуре клинических форм ИКБ и вследствие этого – гиподиагностики данной инфекции.
2. Установлено, что уровень заболеваемости сельского населения в некоторых регионах СЗФО выше уровня заболеваемости городского населения.
3. Уровень заболеваемости ИКБ среди детского населения ниже уровня заболеваемости взрослого населения.

#### **Литература:**

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Архангельской области. Государственный доклад. Архангельск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Архангельской области, 2002–2021.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Вологодской области. Государственный доклад. Вологда: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Вологодской области, 2002–2021.

3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Калининградской области. Государственный доклад. Калининград: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Калининградской области, 2002–2021.

4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Ленинградской области. Государственный доклад. Санкт-Петербург: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ленинградской области, 2002–2021.

5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новгородской области. Государственный доклад. Великий Новгород: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новгородской области, 2002–2021.

6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Псковской области. Государственный доклад. Псков: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Псковской области, 2002–2021.

7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Карелия. Государственный доклад. Петрозаводск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Карелия, 2002–2021.

8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Коми. Государственный доклад. Сыктывкар: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Коми, 2002–2021.

9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге. Государственный доклад. Санкт-Петербург: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу, 2002–2021.

УДК: 616.62-02:615.472.5

## **КАТЕТЕР-АССОЦИИРОВАННЫЕ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ: СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОФИЛЯ ПАЦИЕНТА**

Касьянова И.А., Ковалишенина О.В., Саперкин Н.В.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Минздрава России, г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Инфекции, ассоциированные с проведением процедуры катетеризации мочевого пузыря, занимают одну из лидирующих позиций в общей структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. В работе дана количественная оценка факторов, влияющих на развитие катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей (КА-ИМП). Для этого изучены случаи катетеризации мочевого пузыря у урологических и ожоговых пациентов, а также случаи развития КА-ИМП. Выявлена взаимосвязь между профилем катетеризированных пациентов; длительностью катетеризации и вероятностью возникновения КА-ИМП, Выполнена стратификация факторов риска КА-ИМП, а также получены новые данные о факторах, повышающих риск возникновения КА-ИМП: у урологических пациентов – мочекаменная болезнь, гипертоническая болезнь, значение индекса массы тела 25 и более; у ожоговых пациентов – локализация ожогов в области нижних конечностей, ягодиц и половых органов, анемия.

**Ключевые слова:** инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, катетер-ассоциированные инфекции мочевыводящих путей, уретральный катетер, катетеризация мочевого пузыря, факторы риска

**Введение.** Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) являются одной из актуальных форм инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [1, 5]. По данным Всемирной организации здравоохранения показатель плотности инцидентности ИМП у взрослых пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) колеблется в пределах 4,1 (95% ДИ: 3,7; 4,6) – 8,8 (95% ДИ: 7,4; 10,3) на 1000 катетеро-дней [8]. Среди всех ИМП около 80-90% приходится на случаи, связанные с проведением катетеризации мочевого пузыря [3, 7]. Каждому шестому пациенту, получающему медицинскую помощь в стационарных условиях, устанавливают уретральный катетер, который уже на следующие сутки эксплуатации контаминирован микроорганизмами [2]. Вероятность возникновения бактериурии у пациентов с уретральным катетером составляет 3–8% в сутки, возрастая с каждым днем присутствия катетера и достигая 100% к концу первого месяца лечения [4, 6].

**Цель исследования:** изучить заболеваемость катетер-ассоциированными инфекциями мочевыводящих путей, оценить и ранжировать факторы, влияющие на риск их возникновения среди урологических и ожоговых пациентов.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в двух взрослых многопрофильных стационарах. Основные объекты изучения – взрослые пациенты, госпитализированные в урологические и ожоговые отделения многопрофильных стационаров и катетеризированные уретральным катетером: всего 1123 пациента, в том числе 745 урологических и 378 ожоговых пациентов. Систематизация и обработка данных

выполнены на персональном компьютере с применением стандартных программ Microsoft Office 2010 и Statistica 7.0. Оценка силы связи между факторами риска и КА-ИМП дана путём расчёта отношения шансов (OR) и соответствующих доверительных интервалов (95% ДИ), регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса с расчётом регрессионного коэффициента (B), стандартной ошибки регрессионного коэффициента (SE) и показателя отношения угроз (ОУ). Различия показателей считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что распространенность проведения процедуры катетеризации мочевого пузыря у урологических пациентов составила  $49,6 \pm 2,8\%$ , у ожоговых пациентов –  $13,5 \pm 3,2\%$ . Инвазивная манипуляция в большинстве случаев проводилась в плановом порядке:  $97,7 \pm 0,8\%$  и  $100\%$  соответственно по отделениям. Средний возраст катетеризированных пациентов урологических отделений составил  $58,0 \pm 2,8$  лет (наименьший – 18 лет, наибольший – 92 года); ожоговых –  $42,8 \pm 4,6$  лет (наименьший – 18 лет, наибольший – 90 лет). Среднее время эксплуатации уретрального катетера в урологических отделениях –  $3,7 \pm 1,07$  дней, в ожоговых отделениях –  $12,6 \pm 3,11$  дней. Оценка частоты катетеризаций показала, что у урологических пациентов катетеризация мочевого пузыря чаще проводилась женщинам: 50,6 (95% ДИ: 22; 79,2) на 100 госпитализированных женщин, ( $\chi^2 = 0,163$ ,  $p > 0,05$ ), без различий по возрастным группам. У ожоговых пациентов не было различий частоты катетеризаций по гендерным группам, однако катетеризации чаще осуществлялись пациентам в возрасте старше 60 лет – 26,1 (95% ДИ: 18,7; 33,5) на 100 госпитализированных пациентов данного возраста ( $\chi^2 = 2,929$ ,  $p < 0,001$ ).

Рассчитана стратифицированная инцидентность КА-ИМП: у урологических пациентов составила 48,67 (95% ДИ: 42,97; 54,31) на 1000 катетеро-дней, у ожоговых пациентов – 20,1 (95% ДИ: 15,14; 25,06) на 1000 катетеро-дней. Полученные показатели превосходят данные по заболеваемости КА-ИМП, полученные при анализе медицинской документации в урологических отделениях в 1,5 раза, в ожоговых – в 2 раза.

Установлена роль клинического профиля пациента в возникновении КА-ИМП (OR=8,652 (95% ДИ: 2,36; 31,7),  $p = 0,001$ ). По результатам оценки силы действия факторов риска показано, что фактор – длительность катетеризации более 7-и дней имел большую силу действия у урологических пациентов с КА-ИМП в 4,6 раза (95% ДИ: 1,9; 11,0),  $p = 0,001$ , а у ожоговых пациентов с КА-ИМП в 11,5 раз (95% ДИ: 2,4; 54,2),  $p = 0,001$ . Общая медиана времени развития КА-ИМП для всех пациентов 15 дней (95% ДИ: 5; 24). Медианное время до появления КА-ИМП для женщин – 15 дней (95% ДИ: 4,92; 25,08), для мужчин – 14 дней (95% ДИ: 0; 35,5). У урологических пациентов дебют КА-ИМП был на  $6 \pm 1,5$  (95% ДИ: 3,86; 8,14) сутки; у ожоговых – на  $23 \pm 1,09$  (95% ДИ: 19,91; 26,09) день эксплуатации уретрального

катетера. Не установлено влияния пола и возраста на риск возникновения КА-ИМП у пациентов изучаемых профилей. Моделирование статистических взаимодействий показало, что вклад длительности проведения катетеризации в риск инфекции не зависит от возраста и пола пациента (урологические отделения  $p>0,05$ , ожоговые отделения  $p>0,05$ ).

По результатам аналитических исследований типа «случай-контроль» получены новые данные о факторах, повышающих риск возникновения КА-ИМП (табл. 1).

Таблица 1.

Факторы, влияющие на риск возникновения КА-ИМП

| Изучаемый признак   | Регрессионный коэффициент (B) | Стандартная ошибка (SE) | OR (95% ДИ)          | Значение p |
|---|-------------------------------|-------------------------|----------------------|------------|
| пациенты урологического профиля   |                               |                         |                      |            |
| Мочекаменная болезнь  | -1,390                        | 0,517                   | 0,25<br>(0,08; 0,64) | 0,0007     |
| Гипертоническая болезнь   | -0,395                        | 0,384                   | 0,67<br>(0,2; 1,44)  | 0,030      |
| Значение индекса массы тела – 25 и более                                  | -0,358                        | 0,396                   | 0,70<br>(0,32; 1,54) | 0,036      |
| пациенты ожогового профиля  |                               |                         |                      |            |
| Локализация ожогов в области нижних конечностей, ягодиц и половых органов | -0,497                        | 0,581                   | 0,61<br>(0,19; 1,98) | 0,039      |
| Анемия  | 1,149                         | 0,597                   | 3,16<br>(1,1; 10,19) | 0,05       |

Среди изучаемых групп спектр значимых факторов различен: у урологических пациентов – мочекаменная болезнь (OR=0,25 (95% ДИ: 0,08; 0,64)), гипертоническая болезнь (OR=0,67 (95% ДИ: 0,2; 1,44)), значение индекса массы тела 25 и более (OR=0,7 (95% ДИ: 0,32; 1,54)); у ожоговых пациентов – локализация ожогов в области нижних конечностей, ягодиц и половых органов (OR=0,61 (95% ДИ: 0,19; 1,98)), анемия (OR=3,16 (95% ДИ: 1,1; 10,19)).

**Заключение.** Полученные стратифицированные показатели заболеваемости КА-ИМП превосходят данные анализа медицинской документации в 1,5 и 2 раза соответственно по отделениям. У урологических пациентов инвазивная манипуляция чаще осуществлялась женщинами: 50,6 (95% ДИ: 22; 79,2) на 100 госпитализированных женщин ( $\chi^2=0,163$ ,  $p>0,05$ ), без различий по возрастным группам. У ожоговых пациентов не было различий частоты катетеризаций по гендерным группам, однако катетеризации чаще осуществлялись пациентам в возрасте старше 60 лет – 26,1 (95% ДИ: 18,7; 33,5) на 100 госпитализированных пациентов данного возраста ( $\chi^2=2,929$ ,  $p<0,001$ ). Установлена роль клинического профиля

пациента в возникновении КА-ИМП ( $OR=8,652$  (95% ДИ: 2,36; 31,7),  $p=0,001$ ). Стратификация основного фактора риска КА-ИМП – длительности катетеризации – для различных профилей пациентов продемонстрировала, что у урологических пациентов дебют КА-ИМП был на  $6\pm 1,5$  [95% ДИ 3,86-8,14] сутки; у ожоговых – на  $23\pm 1,09$  (95% ДИ: 19,91; 26,09) день эксплуатации уретрального катетера. Получены новые данные о факторах, повышающих риск возникновения КА-ИМП: у урологических пациентов – мочекаменная болезнь ( $OR=0,25$  (95% ДИ: 0,08; 0,64)), гипертоническая болезнь ( $OR=0,67$  (95% ДИ: 0,2; 1,44)), значение индекса массы тела 25 и более ( $OR=0,7$  (95% ДИ: 0,32; 1,54)); у ожоговых пациентов – локализация ожогов в области нижних конечностей, ягодиц и половых органов ( $OR=0,61$  (95% ДИ: 0,19; 1,98)), анемия ( $OR=3,16$  (95% ДИ: 1,1; 10,19)). Не установлено влияния пола и возраста на риск возникновения КА-ИМП у пациентов изучаемых профилей.

### Литература:

1. Актуальные вопросы эмпирической антимикробной терапии инфекции мочевыводящих путей со стратификацией пациентов по риску антибиотикорезистентности / М.В. Журавлева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. 2017. № 9-10. С. 34-39.
2. Васильев А.О., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. Катетер-ассоциированная инфекция: возможность применения «новой» модели уретрального катетера у пожилых пациентов с длительным дренированием мочевого пузыря // Клиническая геронтология. 2017. № 9-10. С. 9-10.
3. Нозокомиальные инфекции в урологическом стационаре / М.Н. Слесаревская [и др.] // Урологические ведомости. 2019. № Спецвыпуск. С. 85-87.
4. Catheter-associated urinary tract infections in adult intensive care units at a selected tertiary hospital, Addis Ababa, Ethiopia / H. Bizuayehu, A. Bitew, A. Abdeta et al. // PLoS ONE: electronic journal. 2022. Vol. № 17 (3). P. e0265102.
5. Identifying the risk factors for catheter-associated urinary tract infections: a large cross-sectional study of six hospitals / A.S. Letica-Kriegel, H. Salmasian, D.K. Vawdrey et al. // BMJ Open. 2019. Vol. № 9 (2). P. e022137.
6. Rubi H., Mudey G., Kunjalwar R.H. Catheter-Associated Urinary Tract Infection (CAUTI) // Cureus. 2022. Vol. № 14 (10). P. e30385.
7. Werneburg G.T. Catheter-Associated Urinary Tract Infections: Current Challenges and Future Prospects // Research and Reports in Urology. 2022. Vol. 4. P. 109-133.
8. Report on the burden of endemic health care associated infection Worldwide // WHO. 2011. Vol. № 1. P. 1-40.



## ИММУНОГЕННЫЕ СВОЙСТВА ЖИВОЙ ЧУМНОЙ ВАКЦИНЫ НА ФОНЕ ИММУНОМОДУЛЯЦИИ

Киселева Н.О., Татарникова В.В., Пятидесятникова А.Б.

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора,  
г. Иркутск

**Аннотация.** Работа посвящена исследованию актуальной проблемы подходов к специфической профилактике чумы. Перспективным иммуномодулятором, повышающим эффективность существующей вакцины *Yersinia pestis* EV НИИЭГ и снижающим ее побочные реакции, рассматривается селеноорганическое соединение 2,6-дипиридиний9-селенабицикло[3.3.1] нонан дибромид (974zh). В рамках исследования проведена оценка влияния данного препарата, в дозе 2 мг/кг на динамику показателей иммунокомпетентных клеток крови белых мышей, иммунизированных вакцинным штаммом *Y. pestis* EV в дозах  $10^3$  и  $10^4$  м.к., методом проточной цитофлуориметрии. Фенотип лимфоцитов определяли с использованием моноклональных антител к маркерам CD45, CD44, CD3, CD19, CD4, CD8, CD25, CD62L, I-A/I-E (МНС II). Работа выполнена на 100 беспородных белых мышах. Показано снижение  $CD3^+CD4^+CD8^-CD44^+CD62L^-$ -клеток на 3 сутки при введении вакцинного штамма *Y. pestis* EV в дозе  $10^3$  м.к. совместно с 974Zh ( $p=0,0295$ ). У экспериментальных животных, получивших *Y. pestis* EV  $10^4$  м.к. совместно с 974Zh, регистрировалось статистически значимое повышение содержания этих клеток на 14 сутки. Иммуномодулирующие свойства препарата 974Zh продемонстрированы на примере  $CD3^+CD4^+CD8^-CD44^+CD62L^-CD25^-$  и  $CD3^+CD4^+CD8^-CD44^-CD62L^+CD25^+$ -клеток, проявляющиеся в увеличении их содержания в разных группах экспериментальных животных:  $CD3^+CD4^+CD8^-CD44^+CD62L^-CD25^+$  – у белых мышей при сочетанном введении *Y. pestis* EV, независимо от дозы, с 974Zh;  $CD3^+CD4^+CD8^-CD44^-CD62L^+CD25^+$  – при иммунизации только *Y. pestis* EV в разных дозах. В связи с тем, что у экспериментальных животных при введении вакцинного штамма *Y. pestis* EV в дозе  $10^4$  м.к. и  $10^3$  м.к. в сочетании с 974zh существенных различий исследуемых показателей не выявлено, целесообразно рекомендовать применение иммунизирующей дозы  $10^3$  м.к. с целью минимизации бактериальной нагрузки.

**Ключевые слова:** профилактика, чума, селен, эксперимент.

Вакцинация играет одну из главных ролей в профилактике инфекционных заболеваний, в том числе чумы. Актуальным направлением является поиск средств

(адьюванты, иммуномодуляторы) повышающих эффективность существующей вакцины *Y. pestis* EV НИИЭГ и снижающих ее побочные реакции. Неоднократно продемонстрировано, что селен (в небольших дозах) и селеноорганические соединения обладают иммунотропными свойствами и повышают антиоксидантный потенциал организма [3], а также оказывают антидистрофический эффект и противоаллергическое действие. Многие селеноорганические соединения также характеризуются низкой общей токсичностью, что делает их перспективными для разработки новых средств метаболической коррекции вакцинального процесса [1, 2]. В связи с этим экспериментальное соединение 2,6-дипиридиний9-селенабицикло[3.3.1]нонан дибромид (974zh) представляет научный интерес.

**Цель работы** – изучение влияния селеноорганического соединения 974zh на динамику показателей иммунокомпетентных клеток крови белых мышей, иммунизированных вакцинным штаммом *Y. pestis* EV. в дозах  $10^3$  и  $10^4$  м.к.

**Материалы и методы.** В работе использовали экспериментальный селеноорганический препарат 974zh, синтезированный в лаборатории халькогенорганических соединений Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского. Препарат вводили животным в дозе 2 мг/кг. Предварительно было установлено, что препарат не проявляет токсичность у лабораторных животных в дозе 40 мг/кг.

Материалом для исследования служила гепаринизированная кровь 100 беспородных белых мышей обоих полов (18–20 г), которую получали по стандартной методике после умерщвления животных в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (22.09.2010 г.), и «Правил надлежащей лабораторной практики», утвержденных Приказом Минздрава № 199н от 01.04.2016 г. Экспериментальные животные были разделены на 5 групп: группа 1 –  $10^4$  м.к. *Y. pestis* EV, группа 2 –  $10^4$  м.к. в сочетании с 974zh, группа 3 –  $10^3$  м.к., группа 4 –  $10^3$  м.к. в сочетании с 974zh и группа 5 – контроль. Анализ образцов и учет результатов проводили на 3, 7, 14 и 21 сутки.

Иммунофенотипирование клеток крови проводили по стандартной методике на цитофлуориметре BD FACS Canto™ II в программе BD Diva 6.0. Фенотип лимфоцитов определяли с использованием моноклональных антител (МКАт, Becton Dickinson, США) к маркерам CD45, CD44, CD3, CD19, CD4, CD8, CD25, CD62L, I-A/I-E (MHC II).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью непараметрических методов анализа в пакете прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианы и межквартильных диапазонов (Me (Q1; Q3) %).

**Результаты.** При анализе показателей клеточного иммунитета установлено, что у белых мышей группы 4 (*Y. pestis* EV в дозе  $10^3$  м.к. совместно с 974 Zh) отмечалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение процентного содержания моноцитов на 7 сутки в 1,7 раза (2,1 (1,7; 2,7)%) и снижение лимфоцитов на 3 сутки в 1,2 раза (70,0 (69,3; 76,2)%) по сравнению с мышами группы 3 (3,5 (2,8; 4,4)% и 62,3 (55,5; 65,4)% соответственно). При использовании вакцинного штамма в дозе  $10^4$  м.к. (группа 1), так и при его сочетании с 974Zh (группа 2) зарегистрировано аналогичное изменение данных популяций на 7 сутки наблюдения, которое было на уровне значений, наблюдаемых у животных группы 4.

Статистически значимых различий содержания В-лимфоцитов, общей популяции Т-лимфоцитов, хелперных и цитотоксических Т-клеток между исследуемыми группами не отмечено. Тем не менее, на 3 сутки эксперимента выявлена тенденция ( $0,05 \leq p \leq 1,00$ ) к снижению В-лимфоцитов и повышению Т-лимфоцитов у экспериментальных животных группы 1 и 3.

При изучении экспрессии молекул адгезии CD44 и CD62L, дифференцирующих Т-лимфоциты мышей на клетки памяти и наивные лимфоциты, установлено статистически достоверное снижение популяции Т-лимфоцитов памяти ( $CD3^+CD44^+CD62L^-$ ) на 3 сутки в группе 4 в 1,7 раза (4,7 (4,2; 5,6)%,  $p = 0,0089$ ) по сравнению с контрольной группой – 8,1 (6,7; 9,0)%. Содержание популяции наивных Т-клеток ( $CD3^+CD44^-CD62L^+$ ) достоверно ниже на 21 сутки в группе 4 (77,9 (64,6; 78,1)%,  $p = 0,0120$ ) по сравнению с показателями крови экспериментальных животных группы 2 – 83,2 (80,3; 83,5)%. Изменений содержания наивных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти среди  $CD8^+$ -клеток не обнаружено. Выявлено достоверное снижение  $CD3^+CD4^+CD8^-CD44^+CD62L^-$ -клеток на 3 сутки при введении дозы вакцинного штамма *Y. pestis* EV  $10^3$  м.к. совместно с 974Zh (3,9 (3,7; 4,6)%,  $p = 0,0295$ ) по сравнению с контролем (6,4 (4,5; 6,9)%). У экспериментальных животных группы 2 регистрировалось статистически значимое повышение содержания этих клеток на 14 сутки в 1,3 раза (8,2 (7,4–10,6)%) по сравнению с контролем.

При изучении динамики содержания циркулирующих активированных хелперных Т-лимфоцитов на протяжении 14 дней наблюдения установлено снижение  $CD3^+CD4^+CD8^-CD25^+$ -клеток в среднем в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольными животными (1,7 (1,5; 2,7)%) независимо от дозы штамма *Y. pestis* EV (группы 1 и 3), что также наблюдается у мышей группы 2. При введении *Y. pestis* EV в дозе  $10^3$  м.к. с селеноорганическим препаратом данного снижения не наблюдалось. Стоит отметить, что содержание  $CD3^+CD4^+CD8^-CD25^+$ -клеток на 3 сутки у животных группы 2 (1,05 (0,9; 1,1)%) было в 2,1 раза ниже по сравнению с группой 4 (2,25 (2,05; 2,35)%), что может быть обусловлено повышенной бактериальной нагрузкой.

Активированные  $CD25^+$  Т-хелперные лимфоциты с фенотипом  $CD3^+CD4^+CD8^-CD44^+CD62L^-CD25^+$  и  $CD3^+CD4^+CD8^-CD44^-CD62L^+CD25^+$  достоверно снижаются в 3,4 и 1,6 раза на 3 сутки во всех исследуемых группах ( $p<0,05$ ) по сравнению с контрольными животными (2,2 (1,6; 2,6)% и 19,5 (15,7; 22,3)% соответственно). Обращает на себя внимание увеличение содержания активированных наивных Т-хелперных клеток у мышей, иммунизированных *Y. pestis* EV, на 14 сутки наблюдения независимо от дозы ( $p<0,05$ ). В тоже время, при сочетанном введении *Y. pestis* EV с 974Zh зарегистрировано увеличение хелперных Т-лимфоцитов памяти, экспрессирующих маркер активации  $CD25^+$ : группа 2 – на 14 сутки, группа 4 – на 7 сутки в среднем в 1,4 раза по сравнению со значениями группы 5 ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, в результате проведенного исследования продемонстрировано иммуномодулирующее влияние селеноорганического препарата синтетического происхождения (974Zh), которые сохранялись при снижении дозы вакцинного штамма *Y. pestis* EV с  $10^4$  до  $10^3$  м.к. В связи с тем, что у экспериментальных животных, иммунизированных *Y. pestis* EV в дозах  $10^4$  м.к. и  $10^3$  м.к. в сочетании с 974zh существенных различий исследуемых показателей не выявлено, целесообразно рекомендовать применение иммунизирующей дозы  $10^3$  м.к. с целью минимизации бактериальной нагрузки. Однако для дальнейшего понимания особенностей иммуномодулирующих свойств селеноорганического препарата 974Zh необходимы дополнительные исследования.

#### Литература:

1. Куркутов Е.О. Синтез новых селеноорганических соединений на основе пирокатехина и селена // Международный научно-исследовательский журнал. Химические науки. 2017. С. 104-107.
2. Русецкая Н.Ю., Бородулин Н.Ю. Биологическая активность селеноорганических соединений при интоксикации солями тяжелых металлов // Биомедицинская химия. 2015. Т. 61, № 4. С. 449-461.
3. Recent Advances in Organochalcogen Synthesis Based on Reactions of Chalcogen Halides with Alkynes and Alkenes / V.A. Potapov, M.V. Musalov, M.V. Musalova et al. // Current Organic Chemistry. 2016. Vol. 20, № 2. P. 136-145.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТИТА В В ДОВАКЦИНАЛЬНЫЙ И ВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПЕРИОДЫ НА ТЕРРИТОРИИ НИЖНЕГО НОВГОРОДА**

Корнева А.А.<sup>1</sup>, Полянина А.В.<sup>1</sup>, Кашникова А.Д.<sup>1</sup>, Арзеева А.Н.<sup>2</sup>, Садыкова Н.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»,

г. Нижний Новгород,

<sup>3</sup>Управление Роспотребнадзора по Нижегородской области, г. Нижний Новгород

**Аннотация.** В статье представлена эпидемиологическая характеристика гепатита В на территории Нижнего Новгорода в довакцинальный и вакцинальный периоды. Отображены данные многолетней динамики заболеваемости острой и хронической формами гепатита В как среди совокупного населения, так и в отдельных возрастных группах, а также районах города. Установлено значение вакцинопрофилактики в снижении заболеваемости гепатитом В на территории Нижнего Новгорода. Определены первостепенные задачи эпидемиологического надзора за инфекцией.

**Ключевые слова:** гепатит В, заболеваемость, вакцинопрофилактика.

Гепатит В (ГВ) остается одной из наиболее распространенных вакциноуправляемых инфекций в мире. Несмотря на значительное снижение заболеваемости острым ГВ (ОГВ), заболеваемость хроническим гепатитом В (ХГВ) в течение последних лет сохраняется на высоком уровне. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире регистрируется около 4 млн случаев ОГВ и 7 млн случаев ХГВ, более 800 тыс. погибают от инфекции, в основном, из-за развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1-5]. В Российской Федерации количество больных ХГВ составляет более 5 млн человек и, несмотря на наличие высокоэффективной вакцины, число первично инфицированных вирусом гепатита В ежегодно увеличивается.

**Целью исследования** явилась эпидемиологическая характеристика гепатита В в довакцинальный и вакцинальный периоды на территории Нижнего Новгорода (1990–2022 гг.)

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ГВ на территории города Нижнего Новгорода с 1990 по 2022 гг. Материалом послужили официальные статистические данные Роспотребнадзора (ф. №1,

ф. №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», ф. №5 «Сведения о профилактических прививках» ф. №6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний») за период 1990–2022 гг. Для статистической обработки результатов применялась прикладная программа Microsoft Office Excel и персональный компьютер.

**Результаты.** Анализируемый отрезок времени был поделен на два периода: довакцинальный – 1990–2001 гг. (вакцинация не проводилась) и вакцинальный – с 2001 г. по настоящее время. По результатам анализа многолетней динамики выявлено, что показатель заболеваемости ОГВ в довакцинальный период в среднем составлял  $39,3^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 28,4; 50,2), тогда как в вакцинальный –  $7,3^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 2,6; 12,0). Установлено, что в период, предшествующий плановой вакцинопрофилактики, наблюдалась тенденция ( $T_{пр.ср.}=+1,7\%$ ) к росту заболеваемости (с  $18,4^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 11,2; 25,6) в 1990 г. до  $45,1^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 33,6; 56,6) в 2000 г.). В период реализации программы вакцинопрофилактики отмечена тенденция к значительному снижению заболеваемости ОГВ ( $T_{пр.ср.}=-17,1\%$ ) с  $55,5^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 42,6; 68,4) в 2001 г. до  $0,15^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 0,1; 0,8) в 2022 г.

Многолетняя динамика заболеваемости ХГВ на территории Нижнего Новгорода оценивалась с начала его регистрации (с 1997 г.). Следует отметить, что с 1997 г. по 2002 г., наряду со снижением заболеваемости ОГВ, произошёл рост уровня инцидентности ХГВ с  $2,8^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 0,1; 5,7) до  $41,4^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 30,2; 52,6) соответственно, среднемноголетний показатель заболеваемости ХГВ составил  $5,8^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 1,6; 10,0). Данная ситуация связана с началом официальной регистрации хронических гепатитов, вследствие этого, с 1999 по 2002 гг. показатель инцидентности ХГВ закономерно возрастал, отражая улучшение диагностики и увеличение охвата диагностическими исследованиями населения региона. В последующие годы отмечено значительное снижение заболеваемости ХГВ с  $35,1^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 24,7; 45,5) в 2003 г. до  $5,3^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 0,1; 9,4) в 2022 г.

Для определения территорий риска в отношении ГВ-инфекции был проведен анализ заболеваемости в довакцинальный и вакцинальный периоды по районам города. Установлено, что самый низкий уровень заболеваемости ОГВ в довакцинальный период регистрировался в Нижегородском районе ( $33,2^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 23,2; 43,2)), максимальный показатель определялся в Канавинском районе –  $51,0^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 38,5; 63,5). С началом введения вакцинации против ГВ показатель заболеваемости ОГВ снизился во всех районах города в 6–7 раз, в т. ч. в Нижегородском районе с  $33,2^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 23,2; 43,2) до  $5,0^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 1,1; 8,9) и с  $51,0^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 38,5; 63,5) до  $7,1^{0}_{0000}$  (95% ДИ: 2,5; 11,7) в Канавинском районе.

На фоне низкой заболеваемости ХГВ в довакцинальном периоде наибольший показатель инцидентности был зарегистрирован в Московском районе ( $16,2^{0/0000}$  (95% ДИ: 9,2; 23,2)), наименьший в Автозаводском –  $4,0^{0/0000}$  (95% ДИ: 0,5; 75,5). В период введения иммунизации населения самый высокий показатель заболеваемости ХГВ регистрировался в Автозаводском районе ( $29,1^{0/0000}$  (95% ДИ: 19,7; 38,5)); наименьший – в Нижегородском ( $11,0^{0/0000}$  (95% ДИ: 5,2; 16,8)).

В результате проведенного анализа заболеваемости ОГВ по возрастным группам показано, что до начала реализации кампании по иммунизации против ГВ, высокий уровень заболеваемости регистрировался среди лиц старше 18 лет, составляя  $53,2^{0/0000}$  (95% ДИ: 40,5; 65,9), а также среди детей до 1 года –  $32,5^{0/0000}$  (95% ДИ: 22,6; 42,4). В период проведения плановой вакцинопрофилактики, в соответствии с календарем профилактических прививок, несмотря на снижение показателей инцидентности ОГВ, взрослое население ( $7,4^{0/0000}$  (95% ДИ: 2,7; 12,1)) и дети до 1 года ( $6,8^{0/0000}$  (95% ДИ: 2,3; 11,3)) доминировали в возрастной структуре заболеваемости.

Наибольший показатель заболеваемости ХГВ в довакцинальный период регистрировался среди детей в возрастной группе 3–6 лет ( $12,5^{0/0000}$  (95% ДИ: 6,3; 18,7)) и 7–14 лет –  $7,1^{0/0000}$  (95% ДИ: 2,5; 11,7). Важно отметить, что с введением вакцинации против ГВ заболеваемость хронической формой инфекции среди детей 3–6 лет снизилась в 10 раз с  $12,5^{0/0000}$  (95% ДИ: 6,3; 18,7)) до  $1,2^{0/0000}$  (95% ДИ: 0,7; 3,1), в возрастной группе 7–14 лет в 4 раза – с  $7,1^{0/0000}$  (95% ДИ: 2,5; 11,7) до  $2,0^{0/0000}$  (95% ДИ: 0,5; 4,5). Заболеваемость среди взрослого населения выросла с  $10,7^{0/0000}$  (95% ДИ: 5,0; 16,4) до  $24,0^{0/0000}$  (95% ДИ: 15,5; 32,5), что, вероятно, обусловлено улучшением диагностики ГВ-инфекции и увеличением охвата диагностическим тестированием различных групп населения.

Охват населения г. Нижнего Новгорода вакцинацией против ГВ проанализирован за период с 2001 по 2022 гг. Отмечен рост охвата вакцинацией населения Нижнего Новгорода и удельного веса привитых в общей популяции – с 7,7% в 2001 г. до 97,7% в 2022 г. и выраженная тенденция к снижению заболеваемости ОГВ, свидетельствующая о высокой эпидемиологической эффективности иммунопрофилактики.

**Заключение.** Таким образом, несмотря на выраженную тенденцию к снижению заболеваемости ОГВ в Нижнем Новгороде, инцидентность ХГВ остается высокой, особенно среди взрослого населения, что свидетельствует о значительной интенсивности скрыто протекающего компонента эпидемического процесса гепатита В. В условиях проведения плановой вакцинопрофилактики ГВ первостепенными задачами эпидемиологического надзора за инфекцией являются изучение своевременности и полноты охвата вакцинацией, в соответствии с национальным календарем профилактических прививок, населения

изучаемой территории и проведение выборочного серологического контроля за состоянием иммунитета для решения вопроса о необходимости ревакцинации групп повышенного риска инфицирования ВГВ.

*Авторы выражают благодарность директору ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора д.м.н. Зайцевой Н.Н. и ведущему специалисту отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Нижегородской области Бессарабовой М.Б. за помощь в проведении исследования и написании данной работы.*

#### **Литература:**

1. Информационный бюллетень ВОЗ. Гепатит В. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
2. Полянина А.В., Быстрова Т.Н. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса гепатита В в условиях массовой вакцинопрофилактики // Журнал МедиАль. 2019. № 2 (24). С. 10–39.
3. Ретроспективный анализ заболеваемости вирусным гепатитом В населения Российской Федерации с 2013 по 2017 г. в аспекте вакцинопрофилактики / Л.М. Хантимирова [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018. № 4 (18). С. 225–235.
4. Успехи и проблемы профилактики гепатита В у детей. Новые пути решения. / И.В. Шилова, Л.Г. Горячева, Н.А. Ефремова, Е.В. Эсауленко // Медицина экстремальных ситуаций. 2019. Т. 21, № 3. С. 403–409.
5. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. WHO; 2016. URL: <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016–2021/ghss-hep/en/>.

УДК: 616.995.122

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПИСТОРХОЗА ЧЕЛОВЕКА В ХАНТЫ-МАНСКИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ-ЮГРЕ**

Кошкарев Р.В., Степанова Т.Ф., Беляева М.И.

ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии»  
Роспотребнадзора, г. Тюмень

**Аннотация.** В статье представлены результаты ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости описторхозом населения ХМАО-Югры в 2013–2022 гг. по данным официальных статистических форм показателей первичной заболеваемости. Эпидемический процесс описторхоза характеризовался ярко выраженной



активностью, что подтверждается показателями заболеваемости ( $СМУ=282,4^0/0000$ ) многократно превосходящими средний показатель по Российской Федерации ( $12,7^0/0000$ ). Кроме того, на территории округа сохраняется высокий риск заражения населения описторхозом, обусловленный обилием в водоемах рыб семейства карповых и значительным уровнем их инвазированности личинками *O. felineus*.

**Ключевые слова:** описторхоз, заболеваемость, эпидемический процесс.

**Введение.** Описторхоз представляет собой важную социально-значимую проблему здравоохранения Российской Федерации. Среди биогельминтозов он характеризуется самыми высокими показателями заболеваемости. Средний многолетний уровень заболеваемости (СМУ) описторхозом по данным Роспотребнадзора за последние 10 лет составил 12,7 на 100 тыс. населения. Однако на гиперэндемичных территориях показатели заболеваемости описторхозом превышали СМУ по Российской Федерации в десятки раз. К таким территориям относится Ханты-Мансийский автономный округ-Югра (ХМАО-Югра), располагающийся на значительной части территории Обь-Иртышского бассейна. При анализе субъектов Российской Федерации с различной активностью эпидемического процесса ХМАО-Югра был определен в кластер с максимальным уровнем заболеваемости описторхозом [3].

**Методы.** Материалами для исследования послужили данные формы № 2 федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях». Материалы проанализированы и статистически обработаны с помощью *MS Excel* и лицензионного программного обеспечения *SPSS* версия 26.0.

**Результаты и обсуждение.** ХМАО-Югра входит в группу регионов с устойчиво высокими показателями заболеваемости описторхозом, на территории которого в 2013–2022 гг. регистрировалось до 25% случаев описторхоза (45683 случая), фиксированных в стране.

И.И. Козлова с соавторами сообщает, что в многолетней динамике заболеваемость описторхозом населения автономного округа снизилась в 3,5 раза, оставаясь при этом на крайне высоком уровне. Показатели варьировали в пределах от 996,6 на 100 тыс. населения в 2003 году до 272,5 на 100 тыс. населения в 2016 году [1]. Заболеваемость описторхозом жителей ХМАО-Югры в 2004–2018 гг. составила 590 на 100 тыс. населения, причем наибольшие показатели заболеваемости зарегистрированы в трех административных территориях: городе Югорске ( $1484,4^0/0000$ ), Советском ( $1227,3^0/0000$ ) и Белоярском ( $1208,3^0/0000$ ) районах [2].

Выполненный нами ретроспективный анализ заболеваемости описторхозом населения ХМАО-Югры в 2013–2022 гг. позволил определить выраженную тенденцию к снижению показателей заболеваемости. За десятилетний период темп прироста снизился на 18%. Причем резкое снижение заболеваемости произошло за последние 3 года (2020–2022 гг.). Так, если в 2019 году заболеваемость описторхозом регистрировалась на уровне 252,7 на 100 тыс. населения, то уже в 2020 году – 112,2<sup>0</sup>/0000; 2021 г. – 91,6<sup>0</sup>/0000; 2023 г. – 93,2 на 100 тыс. населения. Полагаем, что резкое снижение показателей заболеваемости связано с уменьшением числа паразитологических исследований во время пандемии COVID-19.

Несмотря на снижение заболеваемости, СМУ заболеваемости описторхозом в ХМАО-Югре оставался высоким – 282,3 на 100 тыс. населения и превысил в 22 раза средний показатель по Российской Федерации (12,7 на 100 тыс. населения).

Как и в предыдущее десятилетие, заболеваемость населения в округе значительно варьировала. Минимальный уровень заболеваемости – 91,6 на 100 тыс. населения зарегистрирован в 2021 г., максимальный – 591,0 на 100 тыс. населения в 2013 г.

Внутригодовая динамика эпидемического процесса описторхоза характеризовалась весенне-зимней сезонностью. Периоды подъема заболеваемости регистрировались в феврале-апреле и октябре-ноябре, где индекс сезонных колебаний был выше фона более чем на 13% весной и более 4% осенью (рис. 1).

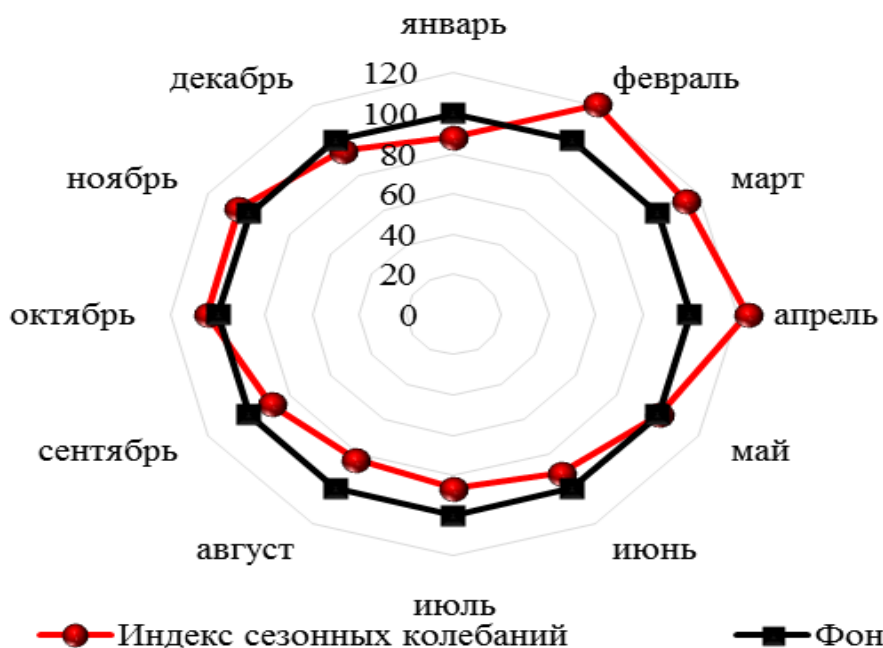


Рис. 1. Внутригодовая динамика заболеваемости описторхозом населения ХМАО-Югры в 2013–2022 гг. (по индексам сезонных колебаний)

Анализ заболеваемости описторхозом населения 9 районов и 13 городов окружного значения ХМАО-Югры показал выраженную дисперсию территорий, что свидетельствовало о различной активности эпидемического процесса (рис. 2).

На основе контрольной карты Шухарта административные территории были разделены на 3 группы. В первую группу, с экстремально высокими показателями, превысившими уровень верхнего контрольного предела ( $326,8^{0/0000}$ ), вошли 2 территории: Белоярский ( $547,8^{0/0000}$ ) и Советский районы ( $423,9^{0/0000}$ ).

Группу с высокими показателями, превышающими средний по округу ( $173,4^{0/0000}$ ), составили 6 муниципальных образований: Березовский ( $253,9^{0/0000}$ ) и Нижневартовский ( $225,1^{0/0000}$ ) районы, города окружного значения - Лангепас ( $265,5^{0/0000}$ ), Югорск ( $255,7^{0/0000}$ ), Пыть-Ях ( $193,7^{0/0000}$ ), Нягань ( $182,3^{0/0000}$ ).

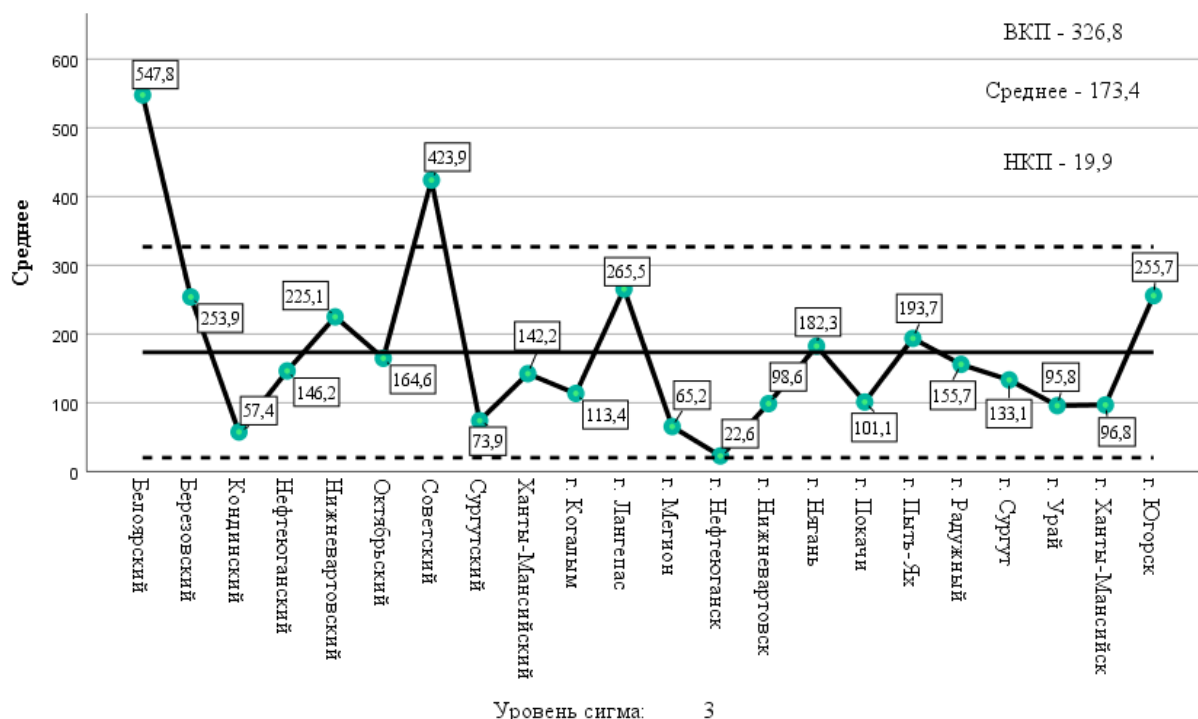


Рис. 2. Контрольная карта Шухарта, отражающая дисперсию административно-территориальных единиц ХМАО-Югры по среднемуголетним показателям заболеваемости населения описторхозом 2019–2022 гг. (на 100 тыс. населения)

В группу со средними значениями, не превышающими средний показатель по региону, вошли 14 городов и районов: Октябрьский район ( $164,6^{0/0000}$ ), г. Радужный ( $155,7^{0/0000}$ ), Нефтеюганский ( $146,2^{0/0000}$ ), Ханты-Мансийский ( $142,2^{0/0000}$ ) районы, города Сургут ( $133,1^{0/0000}$ ), Когалым ( $113,4^{0/0000}$ ), Покачи ( $101,1^{0/0000}$ ), Нижневартовск ( $98,6^{0/0000}$ ), Ханты-Мансийск ( $96,8^{0/0000}$ ), Урай ( $95,8^{0/0000}$ ), Сургутский район ( $73,9^{0/0000}$ ), г. Мегион ( $65,2^{0/0000}$ ), Кондинский район ( $57,4^{0/0000}$ ), г. Нефтеюганск ( $22,6^{0/0000}$ ).

В эпидемический процесс описторхоза вовлечено как городское, так и сельское население. За десятилетний период заболеваемость сельских жителей была выше городских. Среднеголетний показатель заболеваемости селян в 2013–2022 гг. составил 347,9 на 100 тыс. населения, горожан – 203,4 на 100 тыс. населения (табл. 1).

Случаи описторхоза регистрировались во всех возрастных группах, в том числе у детей до 1 года (табл. 2).

Заболеваемость взрослого населения значительно преобладала над заболеваемостью детей. Так, среднемноголетний показатель заболеваемости описторхозом взрослого населения составил 343,4 на 100 тыс. населения, детского – 88,2 на 100 тыс. детского населения.

Таблица 1.

Динамика заболеваемости описторхозом городского и сельского населения

ХМАО-Югры в 2013–2022 гг.

| Год  | Городское население |                       | Сельское население |                       | Все жители |                       |
|------|---------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|------------|-----------------------|
|      | абс.                | на 100 тыс. населения | абс.               | на 100 тыс. населения | абс.       | на 100 тыс. населения |
| 2013 | 8464                | 575,9                 | 830                | 639,1                 | 9294       | 591,0                 |
| 2014 | 6442                | 440,6                 | 928                | 722,1                 | 7370       | 463,3                 |
| 2015 | 5393                | 365,0                 | 631                | 496,15                | 6024       | 375,4                 |
| 2016 | 3954                | 264,9                 | 500                | 395,1                 | 4454       | 275,0                 |
| 2017 | 3880                | 256,9                 | 429                | 339,5                 | 4309       | 263,3                 |
| 2018 | 4616                | 302,9                 | 430                | 339,8                 | 5046       | 305,7                 |
| 2019 | 3873                | 252,6                 | 321                | 254,2                 | 4194       | 252,7                 |
| 2020 | 1732                | 112,2                 | 140                | 111,5                 | 1872       | 112,2                 |
| 2021 | 1444                | 92,4                  | 96                 | 76,8                  | 1540       | 91,6                  |
| 2022 | 1449                | 102,3                 | 131                | 105,4                 | 1580       | 93,22                 |
| СМУ  | -                   | 203,4                 | -                  | 347,9                 | -          | 282,3                 |

Таблица 2.

Динамика заболеваемости описторхозом разных возрастных групп населения

ХМАО-Югры в 2013–2022 гг.

| Годы | до 1 года |             | 1-2 лет |             | 3-6 лет |             | от 0-14 лет |             | от 0-17 лет |             | старше 18 лет |             |
|------|-----------|-------------|---------|-------------|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|-------------|
|      | абс.      | на 100 тыс. | абс.    | на 100 тыс. | абс.    | на 100 тыс. | абс.        | на 100 тыс. | абс.        | на 100 тыс. | абс.          | на 100 тыс. |
| 2013 | 0         | -           | 28      | 56,8        | 184     | 210,1       | 545         | 172,6       | 712         | 193,6       | 8582          | 708,0       |
| 2014 | 2         | 7,1         | 20      | 37,9        | 89      | 97,4        | 365         | 111,2       | 473         | 124,6       | 6897          | 569,5       |
| 2015 | 2         | 7,2         | 9       | 16,2        | 103     | 108,0       | 374         | 110,4       | 464         | 118,9       | 5560          | 457,9       |
| 2016 | 3         | 11,0        | 16      | 28,5        | 86      | 86,1        | 263         | 75,5        | 363         | 90,6        | 4091          | 335,7       |
| 2017 | 6         | 22,8        | 9       | 16,3        | 62      | 59,2        | 273         | 76,5        | 355         | 86,5        | 3954          | 322,5       |
| 2018 | 0         | -           | 14      | 26,0        | 67      | 61,7        | 246         | 67,9        | 337         | 80,7        | 4709          | 382,0       |
| 2019 | 0         | -           | 12      | 23,6        | 51      | 46,2        | 219         | 60,0        | 294         | 69,6        | 3900          | 307,0       |
| 2020 | 0         | -           | 4       | 8,4         | 30      | 27,4        | 117         | 32,0        | 169         | 39,7        | 1703          | 133,2       |
| 2021 | 0         | -           | 5       | 11,2        | 44      | 41,5        | 117         | 32,0        | 156         | 36,5        | 1384          | 108,4       |
| 2022 | 0         | -           | 4       | 9,5         | 37      | 36,5        | 130         | 35,6        | 178         | 41,6        | 1402          | 109,7       |
| СМУ  | -         | 4,8         | -       | 23,4        | -       | 77,4        | -           | 77,4        | -           | 88,2        | -             | 343,4       |

Важным фактором, отражающим степень эпидемиологического неблагополучия территории, является регистрация случаев описторхоза среди детского населения. Заболеваемость описторхозом детей в ХМАО-Югре регистрировалась во всех детских возрастных группах. Показатель заболеваемости у детей до 17 лет варьировал от 36,5 (2021 г.) до 193,6 (2013 г.) на 100 тыс. детского населения. За анализируемый период среди детей до 1 года зарегистрировано 13 случаев описторхоза (СМУ 4,8 на 100 тыс. населения). Следовательно, можно констатировать, что употребление необезвреженной рыбы семейства карповых, повлекшее заражение описторхозом, достаточно широко распространено в ХМАО-Югре как среди взрослых, так и среди детей, включая младшие возрастные группы. Обилие и доступность такой рыбы обуславливают большой риск заражения населения и сохранение высокого лоймопотенциала очаговой территории. Так, по данным Нижнеобского территориального управления Федерального агентства по рыболовству в 2018–2022 гг. в акватории округа было выловлено свыше 31 тыс. тонн рыбы, из которых язь составляет 53,4%, плотва – 33,8%, лещ – 8,8%, елец – 4,0%. Результаты исследования рыб семейства карповых бассейна Средней Оби, выполненные сотрудниками Тюменского НИИ краевой инфекционной патологии – Референс-центра по мониторингу за биогельминтозами, показали высокую их зараженность личинками возбудителя описторхоза.

Экстенсивность инвазии язя достигала 100%, ельца – 70%, плотвы – 43%, леща – 10% [4].

**Заключение.** Резюмируя результаты проведенных исследований, отмечаем, что эпидемическая ситуация по описторхозу на территории ХМАО-Югры остается напряженной. В 2013–2022 гг. эпидемический процесс описторхоза характеризовался выраженным снижением показателей первичной заболеваемости. Однако, несмотря на выявленную за десятилетний период общую тенденцию ( $T_{сн.}=18\%$ ) к снижению заболеваемости, эпидемический процесс описторхоза характеризовался ярко выраженной активностью, что подтверждается показателями заболеваемости ( $СМУ=282,4^{0/0000}$ ) многократно превосходящими средний показатель по Российской Федерации ( $12,7^{0/0000}$ ). Кроме того, на территории округа сохраняется высокий риск заражения населения описторхозом, обусловленный обилием в водоемах рыб семейства карповых и значительным уровнем их инвазированности личинками *O. felineus*.

#### **Литература:**

1. Особенности эпидемиологии описторхоза в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре на современном этапе / И.И. Козлова [и др.] // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье Югорчан – наш приоритет», посв. 95-лет. образования Государственной санитарно-эпидемиологической службы России. Ханты-Мансийск, 2017. С. 122-127.

2. Проявления эпидемического процесса описторхоза в гиперэндемичном регионе и его влияние на Отдельные показатели здоровья жителей Ханты-Мансийского автономного округа – Югры / А.В. Алимов [и др.] // Важнейшие вопросы инфекционных и паразитарных болезней: седьмой сборник научных работ. Ижевск: ООО «Принт», 2019. С. 16-19.

3. Степанова Т.Ф., Корначев А.С. Оценка результативности профилактики паразитарных заболеваний в Российской Федерации в 2010–2012 гг. Рекомендации по ее повышению: монография: в 2 ч. Ч. 1. // Тюмень: Изд-во государственного университета, 2013 г. 276 с.

4. Фаттахов Р.Г., Степанова Т.Ф., Ушаков А.В. Состояние очагов описторхоза на территории Западной Сибири // Инфекция и иммунитет. 2017. № 8. С. 93.

УДК: 61.616

## **ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ**

Крашенков О.П.<sup>1</sup>, Костин А.А.<sup>2</sup>, Коновалов О.Е.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ЦКБ Главного медицинского управления делами Президента РФ, г. Москва,

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»  
Минобрнауки России, г. Москва

**Аннотация.** В структуре заболевших злокачественными новообразованиями доля колоректального рака (КРР) составляет около 10%. Цель работы – исследовать гендерные особенности структуры заболеваемости данной патологии. Анализ распространенности КРР проведен на основе выкопировки сведений о выявленных заболеваниях злокачественными новообразованиями среди населения, прикрепленного к ЦКБ Главного медицинского управления делами Президента РФ. В ходе исследования были сделаны следующие выводы: в группе пациентов с КРР в анамнезе 46% приходится на полипы толстой кишки; у женщин достоверно чаще встречаются опухоли ободочной кишки, а у мужчин – опухоли прямой кишки; на момент выявления заболевания пациенты обоих полов имеют «II» стадию заболевания – 42%, «I» стадию – примерно пятая часть всех пациентов (19%).

**Ключевые слова:** колоректальный рак.

**Введение.** Указ Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» обозначил целевые показатели, достижение которых во многом зависит от вектора дальнейшего развития национальной системы здравоохранения [2]. Перед

онкологической службой страны поставлена беспрецедентная задача: при повышении ожидаемой продолжительности жизни населения до 78 лет (к 2030 г. – до 80 лет) достичь снижения показателя смертности от новообразований, в том числе от злокачественных, до 185 случаев на 100 тыс. населения.

В структуре заболевших злокачественными новообразованиями доля колоректального рака (КРР) составляет около 10%. По результатам масштабного эпидемиологического проекта Международного агентства по изучению рака (IARC) и Всемирной организации здравоохранения (GLOBOCAN), в 2018 году было зарегистрировано 614 тыс. женщин и 746 тыс. мужчин с впервые диагностированным колоректальным раком [1]. Необходимо отметить, что в последние годы наблюдается значительное «омоложение» КРР. Так, если ранее основным контингентом пациентов с КРР были пожилые (возраст старше 65 лет), то в настоящее время увеличивается частота КРР у лиц 50 лет и моложе.

**Цель работы:** проанализировать гендерные особенности структуры заболеваемости колоректальным раком.

**Материалы и методы.** Настоящее исследование проводилось в Главном медицинском управлении (ГМУ) Управления Делами Президента РФ, где численность прикрепленного населения составила к 2021 более 170 тысяч человек. По данным ГМУ за 2001–2020 гг. в было выявлено 18046 заболеваний злокачественными новообразованиями (ЗНО). В ходе исследования были отобраны 1553 пациента с колоректальным раком (рак ободочной кишки – 1121 больной, прямой кишки - 432 соответственно) и проведен анализ медицинской документации на них.

**Результаты.** В группе пациентов с КРР наибольшую долю в анамнезе занимают полипы толстой кишки (46%), злокачественные новообразования составляют около 20% больных. Наиболее часто опухоли локализовались в сигмовидном отделе (41,5%), далее в порядке уменьшения частоты: в восходящем отделе ободочной кишки (12,1%); в слепой кишке (10,2%); в поперечной и ободочной (7,8%); печеночном изгибе ободочной кишки (6,8%); нисходящем отделе (6,4%); в селезеночном изгибе ободочной кишки (5%), в ректосигмоидном отделе прямой кишки – 22,5%, поражение анального канала выявлено в 4,0%.

Основным критерием достоверности диагноза является процент морфологической верификации. Как при раке ободочной кишки, так и при раке прямой по нашим данным он составил 97%. Индекс соотношения мужчин и женщин при раке ободочной кишки составил 1,1; прямой – 0,9 ( $p > 0.05$ , различия статистически не достоверны). Средний возраст заболевших раком ободочной кишки – 67 лет, прямой – 65. В поликлинике было выявлено 69% больных раком ободочной и 83% – раком прямой кишки.

Проведенный анализ сопутствующей патологии у данной группы пациентов, показал, что наиболее значимыми из них явились полипы толстой кишки и рак другой локализации в анамнезе, что еще раз подчеркивает значимость и актуальность вторичной профилактики ЗНО.

При раке ободочной и прямой кишки основным методом лечения являлся хирургический: 76,4% и 51,4% соответственно.

Оценка гендерных различий показала, что у женщин достоверно чаще по сравнению с мужчинами встречались опухоли ободочной кишки, а у мужчин – опухоли прямой кишки. При диспансеризации в поликлинике рак прямой кишки выявлялся достоверно чаще – 53,0%, чем рак ободочной – 37,6% ( $p<0,05$ ).

Рак ободочной кишки у женщин имеет меньший удельный вес, чем у мужчин, занимая 7–8-е ранговые места в структуре онкопатологии, но при этом имеет тенденцию к росту с 4% до 5%. Доля рака прямой кишки у женщин, как и у мужчин, к настоящему времени снизилась с 4% до 2%.

Согласно полученным данным, большинство мужчин и женщин на момент выявления заболевания имеют «II» стадию заболевания (42%), а примерно пятая часть всех пациентов – «I» (19%). Различия заключаются в том, что среди мужчин гораздо больше пациентов с «IV» стадией заболевания (23% и 17% соответственно) ( $p<0,05$ ), а среди женщин гораздо больше пациентов с «III» стадией (23% и 13% соответственно) ( $p<0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение заболевших по стадиям от числа стадированных в зависимости от обстоятельств выявления в процентах (2001–2020 гг.,  $n=1553$ )

| Стадия | Ободочная кишка  |                        | Прямая кишка     |                        |
|--------|------------------|------------------------|------------------|------------------------|
|        | Активно выявлены | Выявлены при обращении | Активно выявлены | Выявлены при обращении |
| I      | 31,3             | 10,1                   | 28,6             | 17,5                   |
| II     | 37,4             | 34,2                   | 37,9             | 34,8                   |
| III    | 19,7             | 27,6                   | 21,0             | 20,0                   |
| IV     | 11,6             | 28,1                   | 12,5             | 27,7                   |
| Всего: | 100,0            | 100,0                  | 100,0            | 100,0                  |

Наряду с этим, статистически значимо различаются группы мужчин и женщин по диагностическим признакам: у женщин чаще встречается диагноз «Опухоль ободочной кишки» ( $p<0,05$ ), а у мужчин – диагноз «Опухоль прямой кишки» ( $p<0,05$ ).

При первично-множественной форме, как вторая по хронологии выявления опухоль, КРР диагностировался у большинства больных – 213 (89,5%), как третьи опухоли – у 19 (8%) больных, как четвертой – у 5 (2,1%) и пятой – в единичных наблюдениях.



### **Выводы:**

1. В группе пациентов с КРР в анамнезе 46% приходится на полипы толстой кишки.
2. У женщин достоверно чаще встречаются опухоли ободочной кишки, а у мужчин – опухоли прямой кишки.
3. Среди мужчин и женщин на момент выявления заболевания имели «II» стадию заболевания 42% больных, примерно пятая часть всех пациентов имели «I» стадию (19%).

### **Литература:**

1. Современные подходы к организации онкологической помощи больным колоректальным раком (обзор литературы). / О.П. Крашенков [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. 2021;10(1):17-29.
2. Указ Президента Российской Федерации от 07.05.2018 г. № 204 [Электронный ресурс] // URL: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/43027> (дата обращения: 05.05.2023).

УДК: 579.61

## **ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ БИОПЛЁНОК БАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ЛОР - ПАТОЛОГИЕЙ**

Кропотов В.С.<sup>1</sup>, Кряжев Д.В.<sup>1</sup>, Щербакова Е.Т.<sup>2</sup>, Закубанская Е.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им.академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Институт биологии и биомедицины,  
г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Данная работа посвящена исследованию биопленок *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, выделенных у пациентов с хронической ЛОР-патологией отоларингологического отделения многопрофильного детского стационара. Исследование динамики развития компонентов биопленки проводилось фотометрическим методом. Результаты оценки динамики изменения массы матрикса и клеточного вещества демонстрируют схожие тенденции у грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Полученные данные могут существенно дополнить базу знаний о биопленкообразующих свойствах бактерий, сформировать цельную картину событий, происходящих в процессе развития биопленки, уточнить и расширить знания о ее росте, изучать способы воздействия на биопленку и предложить варианты эффективной профилактики инфекций, вызываемых условно-патогенными бактериями при их хронизации.

**Ключевые слова:** биопленки, ЛОР-патология, матрикс.

В настоящее время общепринятой является концепция, согласно которой в естественных условиях подавляющее большинство микроорганизмов существует не в виде свободноживущих планктонных клеток, а в составе различных ассоциаций, прежде всего биопленок. Бактериальная биопленка (англ. biofilm) – это обладающая пространственной и метаболической структурой бактериальная популяция, заключенная в межклеточное вещество (матрикс) и расположенная на границе раздела сред (фаз). Биопленка может состоять из одного или нескольких видов бактерий, где микробные клетки прикреплены друг к другу и к субстратам [2].

В последнее время отмечается тенденция к росту удельного веса инфекций в общей массе заболеваемости. Растет количество случаев хорошо известных инфекций, регистрируются новые инфекционные заболевания. Значительная их часть приходится на долю хронических инфекций, причем более половины – у людей с ослабленной иммунной системой, у которых заболевания вызываются инфекционными агентами, вполне обычными для окружающей среды человека, так называемыми условно-патогенными бактериями. Сравнительно недавно было установлено, что один из механизмов хронического инфекционного процесса связан с образованием микроорганизмами биопленок. Значение биопленочных инфекций очень велико. Многие хронические инфекции (легочные, ушные, раневые), а также инфекции, возникновение которых связано с использованием медицинского имплантируемого оборудования – линз, катетеров, протезов, искусственных клапанов сердца – обусловлены бактериями, растущими в форме биопленок. По имеющимся данным, более 80% инфекций связаны с бактериальными биопленками, и их очень трудно диагностировать и лечить [5].

Неоспорима роль бактериальных биопленок в патогенезе хронических инфекций ЛОР-органов. Есть свидетельства, что биопленки в аденоидной ткани могут служить резервуаром для инфекций не только в среднем ухе, но и в других отделах дыхательной системы [3].

Известно, что бактерии в биопленках значительно более устойчивы к антибиотикам, иммунным системам хозяина, бактериофагам и многим другим неблагоприятным факторам, чем планктонные клетки. Механизмы такой устойчивости различны, и в их основе лежат структурные особенности организации биопленок. Современные рутинные методы оценки биопленкообразования не учитывают стадийность и динамику развития отдельных компонентов биопленки. Таким образом, задачей нашего исследования было охарактеризовать развитие отдельных компонентов биопленки (клеточный компонент, матрикс) и выделить стадийности.

**Материалы и методы.** В исследовании использовали культуры *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, выделенные у пациентов с хронической ЛОР-патологией отоларингологического отделения одного из многопрофильных детских стационаров Нижнего Новгорода. Идентификацию штаммов проводили классическими бактериологическими методами с использованием биохимических тест-систем, а также методом времяпролетной MALDI-TOF масс-спектрометрии на масс-спектрометре Autoflex speed (Bruker Daltonics, Германия) с использованием программного обеспечения MALDI Biotyper 3.0. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью статистического пакета программы Microsoft Excel 2013. Применялись методы описательной статистики – вычислялось среднее арифметическое (М) и стандартная ошибка среднего (m), критерий значимости Стьюдента (t), статистически значимой считалась 95% вероятность различий ( $p < 0,05$ ). Все эксперименты проводились в 4 повторах ( $n=4$ ).

Для экспериментов были взяты суточные культуры, выращенные на агаре Мюллера-Хинтона (HiMedia, Индия). Для всех культур определялась интенсивность биопленкообразования по классической методике определения степени биопленкообразования по адсорбции красителя Кристаллического фиолетового [4], согласно полученным результатам все они являлись биопленкообразующими.

Изучение динамики массы клеток и матрикса в составе формирующихся биопленок проводилась по методике, представленной в патенте РФ № 2770413 [1]. Изучали динамику изменения массы матрикса и клеток. В ходе проведенных исследований было выяснено, что масса матрикса нарастает линейно и достигает значений, превышающих массу клеточного вещества к 4–5 суткам у всех изученных нами культур (рис. 1, 2). Отличия наблюдались в массе матрикса после первых суток культивирования и тангенсе угла наклона графика по отношению к оси абсцисс т. е. скорости нарастания массы.

**Результаты.** У *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 1) при относительно низкой массе матрикса после первых суток культивирования нарастание происходит быстрее ( $tg=18,79$ ), чем у *Staphylococcus aureus* ( $tg=14,56$ ) (рис. 2). Однако уже ко вторым суткам культивирования разница не наблюдается, а к 7 суткам *Pseudomonas aeruginosa* демонстрирует более активный рост биопленки.

Динамика клеточной составляющей отличается у разных культур, имея общую тенденцию к снижению на седьмые сутки. Однако, если для *Pseudomonas aeruginosa* (рис. 1) сохраняется линейная зависимость, то для описания динамики *Staphylococcus aureus* необходимо применять полиномиальное уравнение (рис. 2).

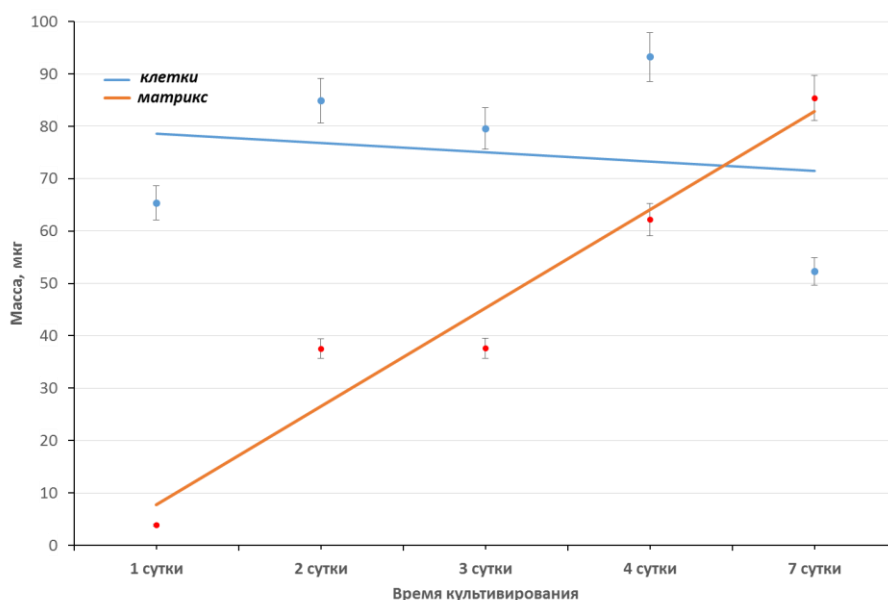


Рис. 1. Динамика изменения массы клеток и матрикса в биопленке *Pseudomonas aeruginosa*

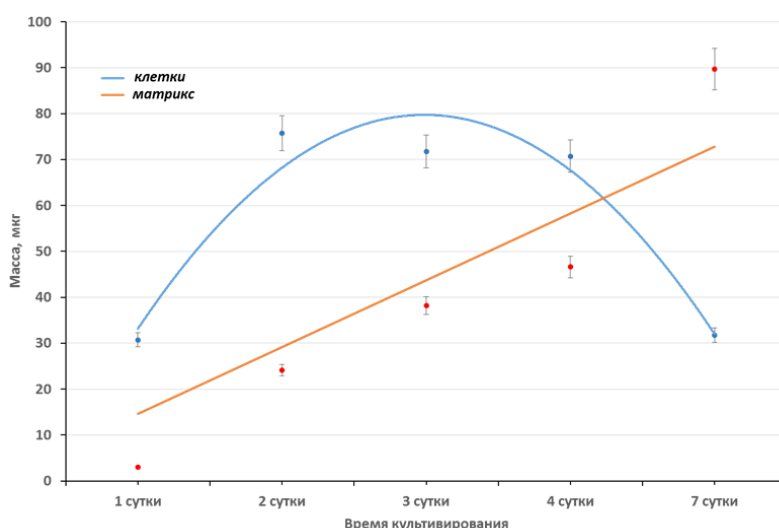


Рис. 2. Динамика изменения массы клеток и матрикса в биопленке *Staphylococcus aureus*

Установленная особенность формирования биопленки у *Pseudomonas aeruginosa* существенно отличается от данных, полученных при оценке биопленкообразующих свойств классическим фотометрическим методом, предложенным О’Toole [4]. Согласно данной методике коэффициент удельного биопленкообразования у изученного штамма *Pseudomonas aeruginosa* составляет 1,96, а у *Staphylococcus aureus* равен 6,2. Однако результаты, полученные при анализе данных, представленных на рис. 1 и 2, показывают, что *Pseudomonas aeruginosa* при дальнейшем культивировании активно формирует биопленку с большим количеством матрикса.

Полученные нами результаты указывают на то, что данных фотометрической оценки суточной биопленки, определяемой по прилипанию клеток к лункам пластикового планшета и интенсивности их окрашивания кристаллвиолетом, недостаточно для получения полного представления о биопленкообразующих свойствах того или иного штамма.

**Заключение.** В результате всего цикла проведенных нами экспериментов была подтверждена возможность выявлять процесс образования биопленки у различных видов условно-патогенных бактерий, выделяемых у пациентов с хроническими заболеваниями ЛОР-органов и регистрировать ее изменения во времени. Полученные результаты указывают на необходимость оценки биопленкообразующих свойств условно-патогенных бактерий, циркулирующих в медицинских стационарах, при осуществлении микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за актуальными инфекционными заболеваниями. Полученные в ходе мониторинга данные, позволят максимально приблизить стартовую антимикробную терапию к оптимальному варианту.

#### **Литература:**

1. Кряжев Д.В., Ермолина Г.Б., Кропотов В.С. Патент № RU 2770413 С1 Способ оценки бактериальной биопленки: № 2021124450; заявлено: 16.08.2021; опубликовано: 15.04.2022; правообладатель: ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора.
2. Современные методы исследования ультраструктуры бактериальных биопленок (обзор литературы) / В.С. Кропотов [и др.] // Проблемы медицинской микологии. 2022. Т. 24. № 4. С. 10-20.
3. Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease / L.K. Vestby, T. Grønseth, R. Simm et al. // Antibiotics. 2020. Vol. 9, No 2. P. 59.
4. O'Toole G.A. Microtiter Dish Biofilm Formation Assay // Journal of Visualized. Experiments. 2011. No 47. P. 2437.
5. The biofilm-associated bacterial infections unrelated to indwelling devices / R. Mirzaei, R. Mohammadzadeh, M.Y. Alikhani et al. // IUBMB Life. 2020. Vol. 72, No 7. P. 1271-1285.

## АКТИВНОСТЬ ФОРМИРОВАНИЯ ГРИБКОВО-БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК НА ПОВЕРХНОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Лисовская С.А.<sup>1,2</sup>, Филимонова Е.О.<sup>1</sup>, Стародубцева Л.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, г. Казань

<sup>2</sup>ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии»  
Роспотребнадзора, г. Казань

**Аннотация.** Вопросы микробной обсемененности поверхности стоматологических материалов, применяемых для замещения различных дефектов в ротовой полости, не теряют своей актуальности. Межмикробные взаимодействия *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* оказывают влияние на рост биопленки, усиливая или угнетая его. Контаминация поверхностей стоматологических материалов *S. aureus* и *C. albicans* имеет особенности, связанные с физическими и химическими свойствами материалов. Нами выявлено, что биопленка интенсивнее формируется на образцах наиболее часто применяемых в стоматологической практике (Charisma, Estelite, акрил). Эта зависимость объясняется большей биосовместимостью материалов с тканями ротовой полости, что делает их так же хорошим субстратом для роста микроорганизмов.

**Ключевые слова:** биопленка, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, ортопедические материалы, терапевтические материалы.

За последние десятилетия наблюдается значительный рост количества заболеваний, связанных с формированием биопленок в ротовой полости. Ротовая полость представляет собой «открытую систему роста». Слизистая ротовой полости подвергается непрерывному обновлению эпителия, что является эффективным защитным механизмом, поскольку предотвращает накопление больших масс микроорганизмов. Однако зубы, зубные протезы и имплантаты, обеспечивающие не осыпающуюся поверхность, позволяют формировать прочные биопленки. Неконтролируемое накопление, вследствие отсутствия должной гигиены полости рта, и метаболизм бактерий на твердых поверхностях является основной причиной кариеса, гингивита, периодонтита, периимплантита и стоматита. Кроме того, биопленки серьезно ограничивают срок службы стоматологических материалов.

По данным современной литературы, основными физическими факторами, способствующими формированию биопленки на стоматологических материалах, являются шероховатость и рельеф поверхности, поскольку увеличивается площадь контакта для

адгезии микроорганизмов [3]. Кроме того, важным фактором является размер клеток микроорганизма. Так, пористость акриловых базисных материалов, связанная с технологически несовершенным процессом полимеризации, плохая полируемость приводят к контаминации на его поверхности биопленки. Так же адгезия микроорганизмов имеет зависимость от гидрофобности стоматологических материалов. Гидрофобность поверхности клеток микроорганизмов зависит от структуры и состава соответствующих клеточных мембран: за гидрофобное поведение отвечают неполярные молекулы (липотейхоевые кислоты, тейхоевые кислоты и S-слой бактериальных клеток, и полисахариды и маннопротеиды грибов). Так, диоксид циркония, является гидрофобным материалом. Поскольку грамположительные бактерии и клетки грибов обладают гидрофобными свойствами, они будут притягиваться к этому материалу, в отличие от грамотрицательных бактерий, которые будут отталкиваться [1].

*Candida albicans* и *Staphylococcus aureus* являются наиболее распространенной грибково-бактериальной ассоциацией, выделяемой при инфекционных заболеваниях полости рта. Эти виды являются частью симбионтной микробной флоры, но могут вызывать различные стоматологические инфекционные заболевания, поскольку обладают высокой способностью к адгезии на слизистой оболочке полости рта. Межвидовые взаимодействия на клеточной поверхности между видами *C. albicans* и *S. aureus* значительно влияют на рост биопленки, лекарственную устойчивость и течение заболеваний. Так, например, было обнаружено, что физическое взаимодействие опосредовано гиф-белком *C. albicans* Als3, и планктон, лишенный этого адгезина, неспособен связывать *S. aureus in vitro* или вызывать стафилококковую инфекцию *in vivo* [2].

**Целью исследования** является моделирование грибково-бактериальных биопленок (*C. albicans* и *S. aureus*) *in vitro* с целью изучения особенностей межмикробного взаимодействия и их контаминации на поверхности стоматологических реставрационных материалов.

**Материалы и методы.** В ходе работы нами было проведено микробиологическое исследование обсемененности полости рта группы «условно-здоровые лица» представленной 27 студентами медицинского университета (3 курс). Собран анамнез по наличию пломб и ортодонтических конструкций в ротовой полости. Посев взятых образцов был выполнен на средах: МПБ, МПА, ЖСА, КА, среда Сабуро. Изучение пленкообразования проводили на штаммах *S. aureus* и *C. albicans* выделенных у студентов со слизистой оболочки полости рта (СОПР) в отсутствии клинических проявлений.

Моделирование моно- и полимикробных биопленок на стоматологических материалах *in vitro* проводили со штаммами *S. aureus* и *C. albicans*. Тестирование проводили на образцах

стоматологических материалов: Estelite, амальгама, Charisma, химическая пломба, нейлон, диоксид циркония, Protemp 4, акрил. Изучение образования биопленок на образцах материалов *in vitro* проводили в стерильных 12-луночных полистироловых планшетах. В каждую лунку обоих планшетов разливали по 2 мл модифицированной питательной среды Сабуро, затем вносили по 0,2 мкл взвеси свежеприготовленной суспензии штаммов с оптической мутностью 1 ед. по МакФарланду, в монокультуре (*S. aureus* и *C. albicans*) и в смеси. Затем помещали образцы стоматологических материалов. После засева планшеты встряхивали и помещали в термостат с температурой 37°C на 2–3 суток, до формирования зрелых биопленок. Определение количества биопленочных структур, образуемых *C. albicans* и *S. aureus*, проводили прямым подсчетом биопленок с помощью микроскопа Микмед-6 при увеличении 20х40, подсчитывали не менее 10 полей зрения. Качественная оценка сформирована, исходя из 4-х ступенчатой шкалы в баллах (от 0 до 4), при сравнении физических характеристик биопленки в присутствии изучаемых образцов. Созданная модифицированная методика опирается на ГОСТ 9.049-91.

Оценку влияния участников, искусственно созданной, микробной ассоциации (*S. aureus* (S) и *C. albicans* (C)) на способность к биопленкообразованию проводили на 96-луночном полистироловом микропланшете. Свежеприготовленные суспензии штаммов добавляли отдельно и парами С - S (в соотношениях 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, в общем объеме 40 мкл в 260 мкл модифицированный бульон Сабуро). Микропанели инкубировали 48 ч при 37°C. Затем промывали лунки и окрашивали генциан-виолетом. После удаления избытка красителя цветные биопленки культур фотографировали. Оптическую плотность фиксированных этанолом биопленок с красителем в лунках регистрировали на ридере с вертикальным лучом света с использованием светофильтра OD620 нм.

**Результаты.** Анализ микробиологических посевов с СОПР студентов 3 курса в группе «условно здоровых лиц» определил: *Streptococcus spp.* встретился у 100% студентов (27 человек) в количестве  $10^2$ – $10^3$  КОЕ. В  $10^4$  КОЕ у 2 студентов (7,4% от выборки), что относится к умеренно высоким показателям. *S. aureus* был выявлен у 12 студентов (44,5% от выборки) в количестве  $10^2$ – $10^3$  КОЕ, *Staphylococcus epidermidis* у 7 студентов (30% от выборки) в количестве  $10^2$  КОЕ. В 35% случаев (у 9 студентов) высевались грибы *C. albicans*, а также встретились *Candida tropicalis* – 11%, *Candida parapsilosis* – 15%, *Escherichia coli* – 7%, *Klebsiella spp.* – 7%, *Corynebacterium spp.* – 4%. Стоит отметить, что у 88,9% студентов, имеющих в составе микрофлоры ротовой полости *C. albicans*, помимо *Streptococcus spp.*, обнаруженного у всех респондентов, обнаруживались и другие виды бактерий. Вероятно, наличие *C. albicans* в составе микрофлоры ротовой полости способствует активному присоединению других микроорганизмов к биопленкообразованию. Кроме того, у 55,6%



одновременно с *C. albicans* высевался и *S. aureus*, с такой же частотой одновременно с *C. albicans* высевались и другие виды *Candida*. По результатам опроса: 24 человека (88,9% от выборки) имеют пломбы в количестве 3 и более, наличие ортодонтических конструкций (ретенеры) отметили 5 человек (18,5% от выборки). Исходя из результатов посевов нами была определена высокая обсемененность ротовой полости у студентов, имеющих более 6 пломб или ортодонтические конструкции, что говорит о наличии благоприятной среды для контаминации микроорганизмов.

В результате исследования биопленкообразования на стоматологических материалах было выявлено способность к формированию микст-биопленки *C. albicans* и *S. aureus*. Причем биопленки, сформированные в микст-культуре, образовывали количественно большую и плотную биопленку, особенно в соотношении 1:3 *C. albicans* и *S. aureus* соответственно, значительно превосходящую по устойчивости к антимикробным средствам в сравнении с монокультурой данных микроорганизмов (рис. 1).

В 62,5% случаев микст-биопленки на стоматологических материалах превосходили по площади и плотности моно-биопленки *S. aureus* и *C. albicans*, а в 25% микст-биопленки были такой же площади и плотности. Исключением стал диоксид цирконий, на котором отмечалось подавление роста микст биопленок и моно-биопленки из *S. aureus*.

Также была выявлена особенность *C. albicans* формировать псевдомицелий на акриле (рис. 2).

**Выводы.** Анализ формирования биопленок *S. aureus* и *C. albicans* в моно- и микст-культурах на планшете и на поверхности стоматологических материалов в условиях лаборатории показало, что биопленка при совместном культивировании превосходит по площади и плотности биопленки отдельных микроорганизмов, а при определенных условиях, например, на нейлоне и акриле или в соотношении *C. albicans* и *S. aureus* 1:3, микст-биопленка формируется еще активнее. Было установлено, что с увеличением количества искусственных поверхностей в полости рта растет частота встречаемости различных микроорганизмов. Так, наиболее часто *C. albicans* и *S. aureus* встречались в группе респондентов, имеющих более 6 пломб. Наличие дополнительных конструкций также служит фактором, предрасполагающим к образованию обильной биопленки.

Таким образом, при выборе материалов как для пломбирования, так и для протезирования необходимо учитывать факт и способность микроорганизмов образовывать биопленки, а при наличии уже большого количества искусственных поверхностей в ротовой полости необходимо информировать пациента о значимости гигиены конкретно в его случае, особенно, если известно, что у пациента обнаруживается в ротовой полости и *S. aureus*, и *C. albicans*.

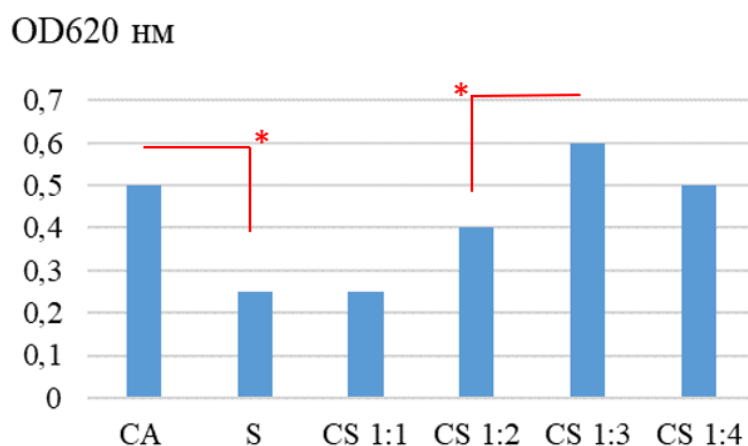


Рис. 1. Определение способности формирования биопленок клиническими штаммами *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. (CA) – штамм *C. albicans*; (S) – штамм *S. aureus*; (CS) – штаммы *C. albicans* + *S. aureus*. \*Достоверность различия ( $p < 0,05$ )

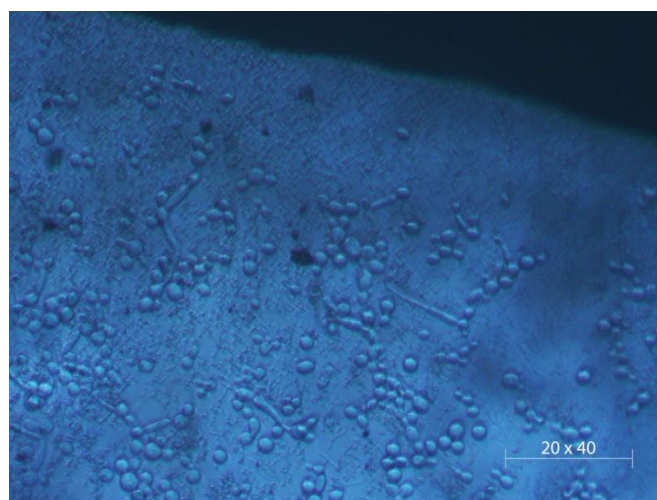


Рис. 2. Фото биопленки *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* на акриле (20x40), выполненное при световой микроскопии

### Литература:

1. Гветадзе Р.Ш., Дмитриева Н.А., Воронин А.Н. Особенности адгезии микроорганизмов к стоматологическим материалам, используемым для формирования контура десны при протезировании с опорой на дентальные имплантаты // Стоматология. 2019. Т. 98, № 5. С. 118-123.
2. Carolus H, Van Dyck K, Van Dijck P. *Candida albicans* and *Staphylococcus* Species: A Threatening Twosome. // Front Microbiology. 2019. Vol. 10. № 18.
3. Engel AS., Kranz H.T., Schneider M. Biofilm formation on different dental restorative materials in the oral cavity // BMC Oral Health. 2020. Vol. 20. № 162.

## АНАЛИЗ СИТУАЦИИ ПО СИБИРСКОЙ ЯЗВЕ В КАРАБУДАХКЕНТСКОМ РАЙОНЕ РЕСПУБЛИКИ ДАГЕСТАН

Логвин Ф.В.<sup>1</sup>, Герасименко Д.К.<sup>2</sup>, Рязанова А.Г.<sup>2</sup>, Аксенова Л.Ю.<sup>2</sup>, Писаренко С.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** Данная работа посвящена анализу эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по сибирской язве в Карабудахкентском районе Республики Дагестан, в двух населенных пунктах которого за период 2020–2022 гг. были зарегистрированы три вспышки сибиреязвенной инфекции с заболеванием трех голов крупного рогатого скота и семи человек. В ходе эпидемиологического расследования установлен факт выпаса сельскохозяйственных животных на территории пастбищ, имеющих неучтённые почвенные очаги сибирской язвы - старые сибиреязвенные захоронения. Случаи заражения людей были обусловлены контактом с больными животными при их вынужденном убое, разделке туш, кулинарной обработке мяса. Филогенетический анализ данных полногеномного секвенирования показал местное происхождение штаммов, выделенных в процессе вспышек. Стабилизация ситуации по данной инфекции зависит от полноценной реализации комплекса регламентированных профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** сибирская язва, вспышка, почвенный очаг, возбудитель сибирской язвы.

Сибирская язва животных и людей регистрируется в Российской Федерации ежегодно. На юге России, в Северо-Кавказском и Южном федеральных округах, в 1996–2022 гг. зафиксировано свыше 50% вспышек сибирской язвы от их общего количества по стране [2]. Наиболее неблагоприятная по данной инфекции ситуация отмечена в Республике Дагестан.

**Цель исследования** – анализ эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по сибирской язве в Карабудахкентском районе Республики Дагестан.

**Материалы и методы.** Для реализации поставленной цели в ходе работы было проведено: эпидемиологическое расследование, ретроспективный анализ, молекулярно-генетическое типирование и полногеномное секвенирование выделенных штаммов *Bacillus anthracis* и последующий филогенетический анализ.

**Результаты.** В 2020–2022 гг. в Карабудахкентском районе Республики Дагестан зарегистрированы три вспышки сибирской язвы среди сельскохозяйственных животных и людей. В 2020 г. в селе Какамахи заболела одна голова крупного рогатого скота (КРС), в результате контакта с ней сибирской язвой заразились пять жителей села. В с. Какашура в 2021 г. зафиксирован случай заболевания сибирской язвой человека после контакта с одной головой КРС. В 2022 г. в том же с. Какашура сибирская язва диагностирована у владельца заболевшего бычка.

Установлено, что заражение людей было обусловлено контактом с больным, не вакцинированным против сибирской язвы скотом, в процессе вынужденного убоя КРС, проведенного без ветеринарного осмотра, разделки их туш и полученного мяса. Заболевание людей протекало в кожной форме.

В ходе эпидемиологического расследования был определен факт выпаса сельскохозяйственных животных на пастбищах, общих для этих сёл, на которых имеются старые неучтённые захоронения животных, павших от сибирской язвы, являющиеся сибиреязвенными почвенными очагами.

На основании ретроспективного анализа выявлено, что оба села являются стационарно неблагополучными по сибирской язве пунктами с предыдущими проявлениями инфекции в 1948 г. (с. Какамахи) и в 1951–1952 гг. (с. Какашура) [1].

В ходе вспышек 2020 г. и 2022 г. из клинических образцов и материала от КРС были выделены культуры возбудителя сибирской язвы, идентификация которых показала обладание ими комплексом типичных для *Bacillus anthracis* свойств. Молекулярно-генетическое типирование установило идентичность MLVA15-генотипов изолированных штаммов. Анализ данных полногеномного секвенирования установил их принадлежность к субкладе TEA Br.008/011 основной генетической линии А. Филогенетический анализ показал, что штаммы имеют близкое родство с изолятами, ранее выделенными в процессе вспышек сибирской язвы на Северном Кавказе - в Республике Дагестан и Чеченской Республике [3].

**Заключение.** Таким образом, старые почвенные очаги сибирской язвы, образованные в результате стихийных захоронений животных в процессе вспышек сибирской язвы, произошедших более 70 лет назад, продолжают представлять эпизоотолого-эпидемиологическую опасность. С целью стабилизации ситуации необходимо выполнение комплекса профилактических мероприятий, включающих, в первую очередь, поголовную профилактическую вакцинацию сельскохозяйственных животных против сибирской язвы.

Авторы выражают благодарность специалистам лаборатории сибирской язвы ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора: Е.И. Еременко, О.В. Семеновой, Т.М. Головинской, Г.А. Печковскому,

а также лаборатории биохимии ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора: Д.А. Ковалеву, О.В. Бобрышевой, участвовавших в исследованиях в процессе эпидемиологического расследования вспышек сибирской язвы в Карабудахкентском районе Республики Дагестан в 2020–2022 гг.

#### **Литература:**

1. Кадастр стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации: справочник. М.: ИнтерСЭН, 2005. 829 с.
2. Сибирская язва на Северном Кавказе / А.Н. Куличенко [и др.]. Майкоп: Качество, 2016. 198 с.
3. Филогенетический анализ штаммов *Bacillus anthracis*, выделенных в Республике Дагестан / О.В. Бобрышева [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023. Т. 18, № 1. С. 29-32.

УДК: 61.616

### **СЕКВЕНИРОВАНИЕ ГЕНА Е ШТАММОВ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ПРИМОРСКОГО КРАЯ**

Лубова В.А., Кокарев А.С., Белик А.А., Шутикова А.Л., Щелканов М.Ю.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии  
им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, г. Владивосток

**Аннотация.** Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) является возбудителем смертельно-опасного для человека заболевания. Наибольшее функциональное значение имеет поверхностный гликопротеин Е, нуклеотидная последовательность которого используется для генотипирования ВКЭ. В настоящее время описаны пять генотипов этого вируса, из которых три – европейский, сибирский и дальневосточный – имеют эпидемическое значение. Цель работы – провести секвенирование и последующий филогенетический анализ гена Е штаммов ВКЭ, циркулирующих на территории Приморского края. Для исследования были взяты 20 мозговых суспензий штаммов ВКЭ из коллекции патогенных микроорганизмов ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора. Секвенирование проводили по методу Сэнгера. В ходе работы были определены нуклеотидные последовательности гена Е длиной 1488 п.н. Филогенетический анализ выявил наличие штаммов дальневосточного генотипа, принадлежащих трем генетическим группам: *Oshima*, *Sofjin* и *Senzhang*.

**Ключевые слова:** вирус клещевого энцефалита, ген Е, секвенирование, филогенетический анализ.

Вirus клещевого энцефалита (ВКЭ) (*Amarillovirales: Flaviviridae, Flavivirus*) является этиологическим агентом природно-очаговой инфекции, вызывающей смертельно опасный для человека энцефалит и передающейся иксодовыми клещами (*Acari, Parasitiformes: Ixodidae*) путем биологической трансмиссии или алиментарно при употреблении некипяченого молока инфицированных животных. Ареал ВКЭ включает умеренный климатический пояс Северной Евразии в пределах ареалов основных переносчиков этого вируса: *Ixodes persulcatus* и *I. ricinus* [1, 2, 3, 8, 9].

Вирион ВКЭ оболочечный, имеет сферическую форму диаметром 45–60 нм. Одноцепочечная несегментированная вирионная РНК положительной полярности длиной примерно 11000 п.н. упакована в икосаэдрический капсид, сформированный молекулами структурного белка С. Капсид окружен липидным бислоем, в котором заякорены белки Е и М. Наиболее значимым в функциональном отношении является белок Е, который принимает участие в связывании с клеточными рецепторами при проникновении в клетку-мишень и является медиатором слияния клеточной и вирусной мембран, а также целью для большинства вирус-нейтрализующих антител. Анализ нуклеотидных последовательностей белка Е, обладающего высоким уровнем генетической variability, лежит в основе генотипирования и выявления генетического полиморфизма ВКЭ [6, 7, 9].

В настоящее время, на основании филогенетического анализа генов Е и полноразмерных геномов ВКЭ выделяют три эпидемически значимых генотипа: дальневосточный (прототипный штамм ВКЭ/Sofjin), западноевропейский (ВКЭ/Neudoerfl), сибирский, или урало-сибирский (ВКЭ/Vasilchenko). Кроме того, были выявлены и охарактеризованы новые генотипы ВКЭ: подобные ВКЭ/178-79 и ВКЭ/886-84 [5].

Широкое внедрение в лабораторную практику методов молекулярно-генетического анализа и расшифровка секвенирование геномов штаммов ВКЭ стали важнейшим этапом в изучении его внутривидовых различий. Накопленный к настоящему времени массив информации о ВКЭ требует продолжения изучения генетической структуры этого вируса, механизмов ее фенотипической экспрессии и закономерностей циркуляции ВКЭ в природе.

**Цель работы** – провести секвенирование и последующий филогенетический анализ белка Е штаммов ВКЭ, циркулирующих на территории Приморского края.

**Материалы и методы.** Для исследования были взяты 20 штаммов из коллекции патогенных микроорганизмов ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора, выделенные на территории Приморского края [4]. В работе использовали 10% мозговую суспензию. РНК ВКЭ выделяли с использованием коммерческого набора реагентов РНК/ДНК «РИБО-преп» (ЦНИИ эпидемиологии, РФ), кДНК получали при помощи набора «Реверта-Л» (ЦНИИ эпидемиологии, РФ).

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с «горячим стартом» проводили с использованием коммерческого набора БиоМастер HS-Taq ПЦР (2×) («Биолабмикс», Новосибирск). Анализ полученных ПЦР-продуктов проводили методом электрофореза в 1,5% агарозном геле. Нуклеотидные последовательности референс-штаммов были взяты из международной базы генетических данных GenBank. Секвенирование гена Е ВКЭ проводили методом Сэнгера на капиллярном автоматическом секвенаторе Honor 1616 (Nanjing Superyears Gene Technology, КНР). Для выравнивания, анализа хроматограмм и поиска гомологии полученных нуклеотидных последовательностей с референсными использовали программу Mega v.7.0 (PSU, США). Кластерный анализ проводили методом «ближайшего соседа».

**Результаты исследования.** Для секвенирования гена Е его нуклеотидная последовательность была условно разделена на 2 перекрывающихся фрагмента с помощью двух пар праймеров. Далее, в процессе секвенирования были получены сиквенс-хроматограммы исследуемых фрагментов. После этого для каждого образца выстраивали консенсусную нуклеотидную последовательность. В результате были идентифицированы нуклеотидные последовательности гена, кодирующего полипротеин Е, длиной 1488 п.н. Из 20 исследованных образцов 4 были депонированы в международной базе GenBank: ВКЭ/Primorye-124 (ID GenBank ON872734), ВКЭ/Primorye-472 (ON838947), ВКЭ/Primorye-4152 (ON838948), ВКЭ/Primorye-4195 (ON838949). Для проведения филогенетического анализа полученных последовательностей были также использованы нуклеотидные последовательности данного фрагмента генома ряда штаммов ВКЭ, исследованных ранее на территории юга российского Дальнего Востока в период 1958–2010 гг., и прототипные штаммы дальневосточного генотипа: ВКЭ/Sofjin-1953 (KU761576), ВКЭ/Senzhang (JQ650523), ВКЭ/Oshima-5-10 (AB062063). В качестве внешней референс-последовательности был выбран ген Е штамма ВКЭ/Aina (JN003206) сибирского генотипа, выделенный в 1963 г. в Иркутской области. Оценка эволюционных дистанций с помощью метода p-distance показала относительную близость исследованных образцов к референсному варианту, характеризующему дальневосточный генотип, который распространен на территории Приморского края (рис. 1).

Дальнейший анализ дендрограммы выявил наличие трех генетических групп: Oshima (Pr-472, Pr-635, Pr-37м, Pr-4195, Pr-270, Pr-374-99, Pr-4152), Sofjin (Pr-2232, Pr-371, Pr-124, Pr-458, Pr-135, Pr-336, Pr-651, Pr-2701, Pr-119, Pr-814, Pr-653, Pr-4202) и Senzhang (Pr-2212).

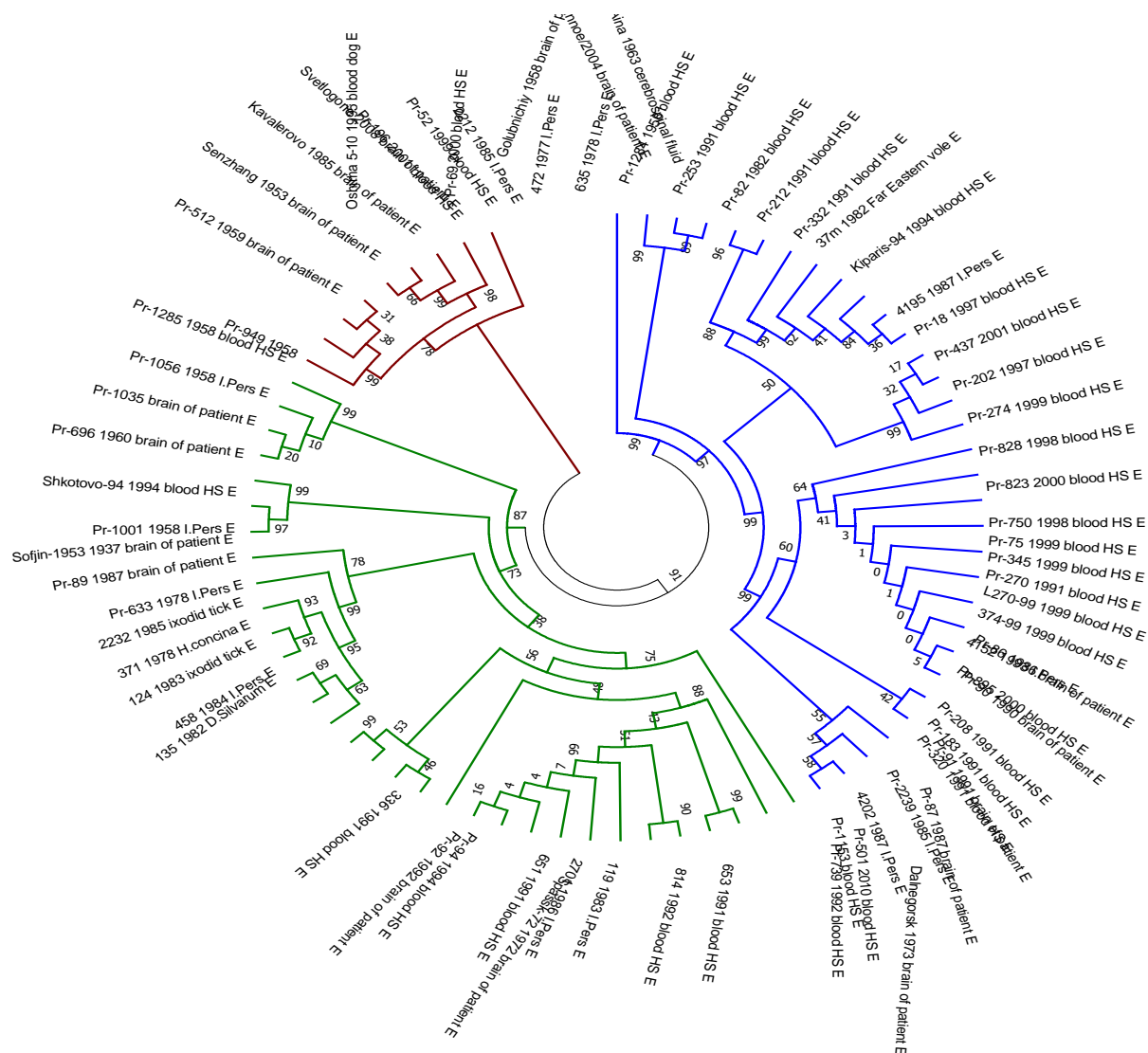


Рис. 1. Дендрограмма (двух-параметрическая модель Кимуры, метод «ближайшего соседа») нуклеотидных последовательностей гена E (1488 н.п) штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных на юге российского Дальнего Востока

**Заключение.** Изучение генетической структуры ВКЭ имеет не только фундаментальное, но и несомненное практическое значение, поскольку позволяет разрабатывать научно-обоснованные подходы к созданию диагностических тест-систем и вакцинных препаратов, а также планировать противоэпидемические мероприятия и совершенствовать систему эпидемиологического надзора за возбудителями природно-очаговых инфекций.

#### Литература:

1. 80 лет на страже биологической безопасности у восточных рубежей России // Т.С. Запорожец [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 5. С. 5-15.
2. Атлас распространения возбудителей природно-очаговых вирусных инфекций на территории Российской Федерации / Д.К. Львов [и др.] / М.: НПТМ МЗ РФ. 2001. 192 с.



3. Кучерук В.В., Иванова Л.М., Неронов В.М. Клещевой энцефалит // В кн.: География природно-очаговых болезней в связи с задачами их профилактики. М. 1969. С. 171-217.
4. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит в Дальневосточном очаговом регионе Евразийского континента // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. № 2. С. 150-158.
5. Микрюкова Т.П. Молекулярно-генетическая оценка возбудителей клещевых инфекций и их переносчиков в природных очагах Западной Сибири и Северо-Восточного региона Европейской части России: специальность 03.01.03: диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. 2012. 133 с.
6. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита: монография / В.И. Злобин [и др.] / Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН. 2003. 271 с.
7. Плетнев А.Г., Ямщиков В.Ф., Блинов В.М. Нуклеотидная последовательность генома и полная аминокислотная последовательность полипротеина вируса клещевого энцефалита // Биоорганическая Химия. 1989. Т. 15. № 11. С. 1504-1521.
8. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных / Ред.: Д.К.Львов. / М.: МИА. 2013. 1200 с.
9. Zoonotic viruses of Northern Eurasia: Taxonomy and Ecology / Lvov D.K., Shchelkanov M.Yu., Alkhovsky S.V., Deryabin P.G. // Academic Press. 2015. P. 452.

УДК: 578.224

## **ОПТИМИЗАЦИЯ СИНТЕЗА И ОЧИСТКИ РЕКОМБИНАНТНЫХ БЕЛКОВ**

### ***ECHOVIRUS 30***

Мелентьев Д.А., Новиков Д.В., Лапин В.А., Мохонова Е.В., Зайцев Д.Е.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии

и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора,

г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Echovirus 30 (E30) является вирусом, вызывающим асептический серозный менингит. В ННИИЭМ проводятся работы по созданию прототипа вакцины для профилактики инфекции, вызываемой энтеровирусами вида В. В связи с этим, существует необходимость разработки и оптимизации методов получения рекомбинантных белков, формирующих капсид вируса E30. Цель работы: оптимизация процессов синтеза, выделения, очистки рекомбинантных белков VP1, VP2 и VP3 вируса E30. Методы: компьютерный анализ нуклеотидных и аминокислотных последовательностей, методы молекулярного

клонирования, методы культивирования микроорганизмов, очистка белков методом металлоаффинной хроматографии, электрофорез белков в ПААГ. Результаты: отработаны биотехнологические подходы, позволяющие получать очищенные рекомбинантные белки VP1, VP2 и VP3 в препаративных количествах, достаточных для изучения их свойств и исследования их антигенных свойств.

**Ключевые слова:** серозный менингит, энтеровирус, Echovirus 30, рекомбинантные белки.

Вирус ЕСНО30 (E30) является одним из этиологических агентов энтеровирусного менингита с высоким уровнем летальности. Анализ результатов многолетнего мониторинга случаев энтеровирусной инфекции и циркуляции энтеровирусов показал, что риски роста заболеваемости энтеровирусным менингитом обусловлены, в первую очередь, возможным возобновлением циркуляции вируса E30 [1]. В связи с этим приобретает актуальность разработка вакцин для профилактики энтеровирусного менингита. Настоящее сообщение является фрагментом работ по получению и характеристике прототипа вакцины для профилактики энтеровирусного менингита, вызываемого вирусом E30 [2].

Ранее нами были получены штаммы *E. coli* – продуценты рекомбинантных белков VP1, VP2 и VP3 вируса E30 [3]. **Целью настоящей работы** явилась оптимизация процессов синтеза, выделения, очистки рекомбинантных белков. Получение рекомбинантных белков VP1, VP2 и VP3 в препаративных количествах необходимо не только для работ по получения прототипа энтеровирусной вакцины, но и для сероэпидемиологических исследований.

**Материалы и методы.** В работе использовали штаммы *E. coli* Rosetta 2 (F-ompT hsdSB(rB- mB-) gal dcm (DE3) pRARE2 (CamR)), Novagen (Германия). Штаммы-продуценты белков вируса E30 получали путем трансформации клеток *E. coli* Rosetta 2 (DE3) полученными ранее плазмидами pET22-VP1, pET22-VP2 или pET22-VP3 методом электропорации с использованием электропоратора Eppendorf Eporator (Eppendorf).

Синтез белка индуцировали путем добавления изопропил-β-D-1-тиогалактопиранозида (IPTG) (Sigma-Aldrich, США) до конечной концентрации 0,1, 0,25 или 0,5 мМ. Клетки инкубировали в шейкере-инкубаторе в течение 6 ч при +30°C, 250 об/мин, после чего клетки осаждали центрифугированием. Для фракционирования белков *E. coli* использовали BugBuster Protein Extraction Reagent (Novagen, США) согласно инструкции производителя. При выделении белков для лизиса клеток использовали буферный раствор, содержащий 25 мМ Трис HCl (pH 7,5), 1М хлорида натрия, 10,0% глицерина, 1,0% Triton X-100, ДНКазыI (10 мкг/мл), РНКазыА (10 мкг/мл) и лизоцима (50 мкг/мл), 0,2 мМ PMSF, после чего суспензию клеток замораживали и оттаивали 3 раза, затем центрифугировали в

течение 30 мин при 15000 g. Для полного растворения осадка использовали буфер, содержащий 25 мМ Трис HCl (pH 7,5), 1М хлорид натрия, 10,0 % глицерин, 6М гуанидин гидрохлорид, 5мМ имидазол и 2мМ 2-меркаптоэтанол. Раствор инкубировали при +4°C в течение 16 часов и центрифугировали при температуре +4°C 20 мин при 14000 g. Очистку белков проводили с использованием сефарозы Ni-NTA Superflow (GE Healthcare) согласно рекомендациям производителя. Рекомбинантные белки ренатурировали диализом против различных буферных растворов. Удаление липополисахаридов проводили с использованием сорбента Detoxi-Gel Endonoxin Removing Gel (Pierce, США). Стерилизацию проводили продавливанием раствора через мембранный фильтр из полиэфирсульфона с диаметром пор 0,22 мкм (Corning, США).

Белковые растворы анализировали методом электрофореза в 10,0% полиакриламидном геле с последующей окраской Coomassie R250 (Bio-Rad, США). Оценку относительного уровня окрашивания белков проводили методом непрямой компьютерной денситометрии изображений гелей для количественной оценки экспрессии белков. Измерение интенсивности окрашивания проводили с использованием компьютерной программы C-DiGit® (LI-COR inc., США). Относительный уровень окрашивания рассчитывали, как отношение значений интенсивности окрашивания рекомбинантного белка к референсному.

**Результаты и обсуждение.** На первом этапе работы с целью оптимизации продукции VP1, VP2 и VP3 клетками штамма-продуцента исследовали влияние различных концентраций IPTG на уровень экспрессии белка в течение 6 часов (рис. 1). Установлено, что все использованные концентрации IPTG вызывали синтез VP1, VP2 и VP3, но с разной эффективностью. Сравнение графиков накопления белков показало, что наибольший уровень экспрессии белка VP1 наблюдался на третий час при концентрации IPTG 0,5 мМ. Для VP2 наибольший уровень экспрессии наблюдался на третий час культивирования клеток при всех концентрациях IPTG. Был сделан вывод, что для наработки рекомбинантного белка VP2 оптимальной является концентрация IPTG, равная 0,1 мМ, то есть наименьшая из концентраций, использованных для индукции экспрессии. Сравнение графиков накопления для VP3 показало, что наибольший уровень экспрессии рекомбинантного белка наблюдался на шестой час при индукции экспрессии с помощью 0,5 мМ IPTG.

Все исследуемые рекомбинантные белки вируса E30 синтезировались в клетках штамма-продуцента в нерастворимой форме. После предварительной очистки белка проводили аффинную хроматографию в денатурирующих условиях с получением чистых фракций VP1, VP2 и VP3 и затем подбирали условия для ренатурации путем диализа против различных растворов. Для осуществления рефолдинга и перевода полученных белков в

растворимую форму были проведены эксперименты по подбору условий с применением набора растворов, имеющих разный солевой состав, разное значение pH, разную ионную силу, различные концентрации детергентов, аминокислот, разной концентрацией сахарозы, мочевины и других органических соединений.

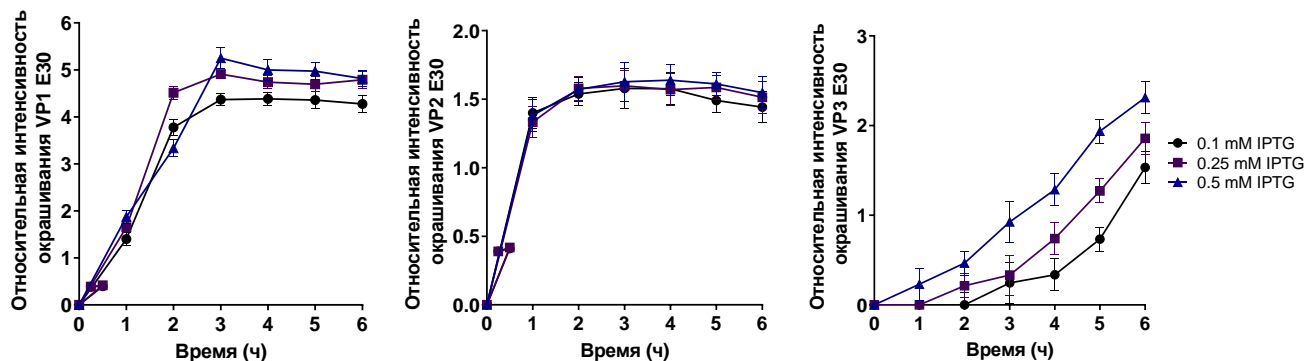


Рис. 1. Сравнение уровней экспрессии VP1<sub>E30</sub>, VP2<sub>E30</sub> и VP3<sub>E30</sub> при разных концентрация IPTG

По итогам проведенных работ ренатурацию рекомбинантного VP1 проводили диализом против раствора следующего состава: 50mM трис HCl, 150mM NaCl, 4M мочевины, pH 7,5. Использование данного буфера позволило ренатурировать 96,2% исходного белка. Ренатурацию рекомбинантного VP2 осуществляли диализом против буферного раствора следующего состава: 50mM трис HCl, 150mM NaCl, 5,0% сахароза, pH 7,5. Использование буфера с 5% сахарозой позволяет ренатурировать более 93,5% белка. Для VP3 наибольшее количество растворимого белка (73,4% от исходного количества) регистрировалось в буферном растворе, содержащем 50 mM трис HCl, 150 mM NaCl, 20,0% сахарозы и 10 mM EDTA, pH 7,5.

Для последующей оценки иммунобиологических свойств полученных рекомбинантных белков была проведена их очистка от эндотоксинов и стерилизация белковых растворов. После проведения данного этапа количественные потери белка, рассчитанные по измерению оптической плотности раствора при 280 нм, для VP1 составили 25%, для VP2 – 15%, а для VP3 - 20% от исходного количества. Несмотря на потери белка при очистке от примесей разной природы количество получаемого рекомбинантного белка VP1 составило 5,2 мг, для рекомбинантного белка VP2 – 7,3 мг, а для VP3 – 2,6 мг на 1 литр культуры.

**Заключение.** В ходе проведенной работы были оптимизированы методики синтеза, выделения и очистки рекомбинантных белков VP1, VP2 и VP3, а также получены чистые препараты белков. Разработанная лабораторная технологическая схема позволяет очищать полученные белки E30 из биомассы штамма-продуцента с возможностью масштабирования

процесса и включает синтез белков в клетках-продуцентах, осаждение клеток центрифугированием, лизис и разрушение клеток лизоцимом и замораживанием, выделение нерастворимых белков центрифугированием, их очистку методом аффинной хроматографии в денатурирующих условиях, ренатурацию, очистку полученных препаратов от эндотоксинов и стерилизацию фильтрованием.

*Авторы статьи выражают особую благодарность руководителю исследования Новикову В.В., а так же Цыгановой М.И. за помощь в исследовании.*

#### **Литература:**

1. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции: информационный бюллетень / Н.А. Новикова [и др.] / Н. Новгород, 2021. 13 с. URL: <https://www.nniiem.ru/file/publicat/2022/nniiem-inf-byulleten-evi-za-2021-n9.pdf> (дата обращения: 02.06.2023).
2. Получение вирусоподобных частиц норовируса (Caliciviridae: Norovirus), содержащих белок VP1 энтеровируса ECHOVIRUS 30 (Picornaviridae: Enterovirus: Enterovirus B) / Д.В. Новиков [и др.] // Вопросы вирусологии. 2021. № 5. С. 383-389.
3. Получение штаммов E. coli – продуцентов рекомбинантных белков вируса ECHO30 (E30) / Д.А. Мелентьев [и др.] // Биосистемы: организация, поведение, управление: материалы 75-й Всерос. с международным участием школы-конференции молодых ученых. Н. Новгород. 2022. С. 149.

УДК: 616-036.22

### **ОЦЕНКА ПРЕВАЛЕНТНОСТИ МАРКЕРОВ ВИРУСА ГЕПАТИТА В СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ НИЖЕГОРОДСКОГО РЕГИОНА**

Новоселова А.А., Полянина А.В., Залесских А.А.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора,  
г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Россия является страной с умеренно низкой распространенностью гепатита В (ГВ), однако значительное число HBsAg-положительных лиц диктует необходимость мониторинга инфекции с целью слежения за динамическими изменениями эпидемиологической ситуации в стране. В результате проведенного исследования установлена значительная частота обнаружения маркеров вируса гепатита В (ВГВ) среди населения региона, особенно среди лиц 40-49 лет, и преобладание хронической формы инфекции над острой. ДНК ВГВ у HBsAg-положительных лиц детектировалась в  $67,6 \pm 3,3\%$ , при этом D-генотип являлся преобладающим ( $74,8 \pm 3,9\%$ ). Полученные данные свидетельствуют

об интенсивной циркуляции ВГВ и наличии значительного числа источников данной инфекции среди населения Нижегородского региона.

**Ключевые слова:** гепатит В, распространенность, генотип, молекулярно-эпидемиологическая характеристика.

Несмотря на наличие эффективной вакцинопрофилактики, на сегодняшний день ВГВ является одним из основных этиологических факторов заболеваний печени. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 2 миллиардов человек являются серопозитивными в отношении инфекции, вызванной ВГВ. Показатели распространенности гепатита В значительно варьируют в зависимости от региона мира [2, 7]. Россия относится к регионам с умеренно низкой распространенностью ГВ (2,0–4,0% совокупного населения страны) [1, 3-6]. На территории РФ отмечается гетерогенность показателя превалентности: в западной части страны серологические маркеры ВГВ детектируются у 2,0% жителей, в восточной части – у 10,0%. Несмотря на значительное снижение показателей инцидентности острым и хроническим ГВ (ОГВ и ХГВ) в последнее десятилетие, на территории страны сохраняется высокая инфицированность населения, что диктует необходимость своевременного скрининга для выявления особенностей эпидемического процесса ГВ.

**Цель исследования:** оценка превалентности маркеров ВГВ среди условно здорового населения Нижегородского региона в 2018–2021 гг.

**Материалом** для скринингового определения HBsAg ВГВ послужили сыворотки из банка крови (n=32702), полученные от условно здорового населения Нижегородского региона в 2018-2021 гг. Все HBsAg-позитивные образцы (n=427) тестировали на наличие маркеров ВГВ: HBeAg, anti-HBeIgG, anti-HBcore IgM, anti-HBcore IgG и ДНК ВГВ. Определение серологических маркеров ВГВ проводили с использованием коммерческих тест-систем АО «Вектор-Бест». Качественное определение ДНК ВГВ среди серопозитивных жителей Нижегородского региона проводили с использованием коммерческой тест системы «АмплиСенс HBV-FL». Анализ генотиповой структуры ВГВ, циркулирующего среди условно здорового населения, проводили с использованием набора «АмплиСенс HBV-генотип-FL». Для ретроспективного анализа заболеваемости ОГВ и ХГВ использовали отчеты по форме №1 и №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии по Нижегородской области». Полученные в ходе работы данные подвергались статистической обработке с помощью прикладных программ Microsoft Office Excel.

**В результате** проведенного ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости и серомониторинга установлено, что пик заболеваемости ОГВ в России был

зарегистрирован в 1999 г. ( $43,8^{0}/_{0000}$ ). Однако, начиная с 2000 г., отмечалось снижение показателя заболеваемости ОГВ: с  $42,5^{0}/_{0000}$  в 2000 г. до  $0,31^{0}/_{0000}$  в 2021 г. Следует отметить, что наряду со снижением инцидентности ОГВ с 2000 г., заболеваемость ХГВ увеличилась (в 1999 г. –  $8,9^{0}/_{0000}$ , 2000 г. –  $14,2^{0}/_{0000}$ ). Регистрация новых случаев ХГВ в период 2001–2010 гг. на территории РФ была стабильной и составляла от 16 до  $13^{0}/_{0000}$  (в среднем  $14,5^{0}/_{0000}$ ), с 2011 г. наблюдалось снижение показателя инцидентности и в 2021 г. он составил  $4,45^{0}/_{0000}$ . В Нижнем Новгороде также отмечалась тенденция к уменьшению числа новых случаев ОГВ, наиболее высокий показатель заболеваемости зарегистрирован в 1995 г. ( $67,4^{0}/_{0000}$ ). В последующие 25 лет показатель инцидентности ОГВ значительно снизился, достигнув в 2021 г. минимального значения ( $0,16^{0}/_{0000}$ ). Показатель заболеваемости ХГВ на территории Нижнего Новгорода в 2021 г. составил  $3,04^{0}/_{0000}$ , что в 13,6 раза меньше, чем в 2002 г. ( $41,4^{0}/_{0000}$ ).

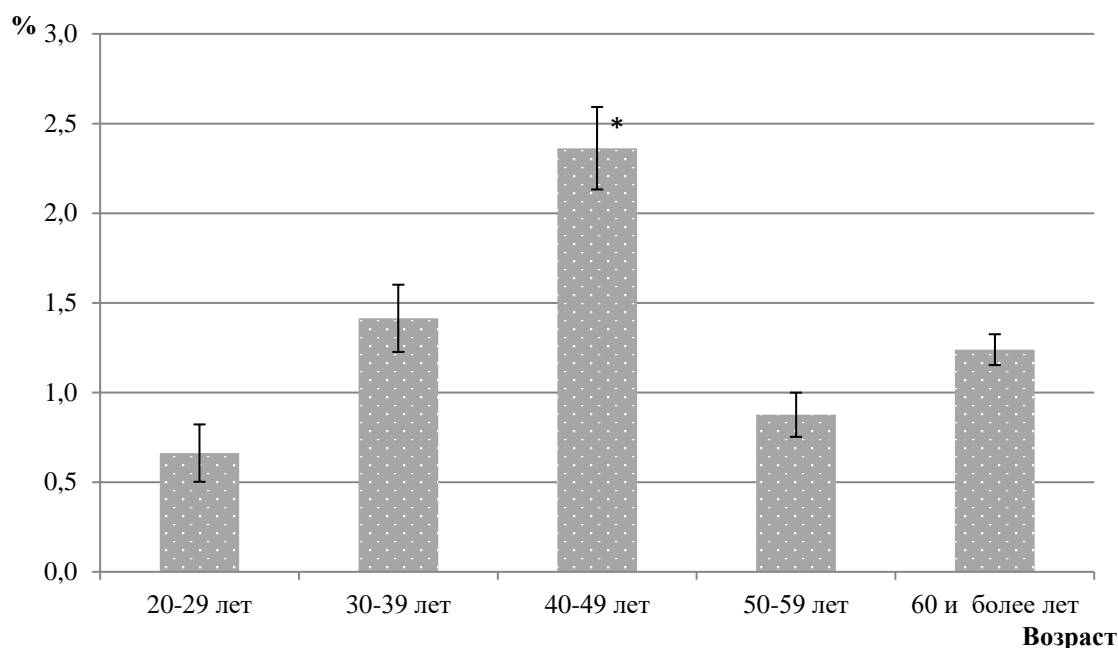
Установлено, что среди условно здорового населения серологические маркеры ВГВ были выявлены в  $1,3 \pm 0,1\%$  случаев, что позволяет отнести Нижегородский регион к территории с низкой распространенностью ГВ-инфекции. Среди ВГВ-инфицированного населения НВsAg детектировался в  $97,9 \pm 6,7\%$  случаев, у подавляющего большинства ГВ-позитивных жителей региона определялись anti-НВcore IgG ( $99,5 \pm 0,3\%$ ) и anti-НВеIgG ( $98,1 \pm 0,6\%$ ). НВеAg, являющийся маркером репликационной активности вируса, был обнаружен у  $2,8 \pm 0,8\%$ . Anti-НВcore IgM, обнаружение которого в сыворотке крови свидетельствует о начальном этапе развития инфекции или обострении хронического течения, регистрировался в  $5,6 \pm 1,1\%$  случаев. Таким образом, острая форма течения ГВ-инфекции встречалась значительно реже хронической.

Анализ возрастной структуры лиц, у которых в крови обнаружены маркеры ВГВ, выявил достоверные различия между возрастными группами: среди лиц 20–29 лет НВsAg детектировался значительно реже ( $0,7 \pm 0,2\%$ ), чем среди жителей 30–39 и 40–49 лет ( $1,4 \pm 0,2\%$  и  $2,4 \pm 0,2\%$  соответственно) (рис. 1).

Среди НВsAg-позитивных лиц ДНК ВГВ детектировалась в  $67,6 \pm 3,3\%$  случаев. Развитие эпидемического процесса в 2018–2021 гг. на территории Нижегородского региона обусловлено преобладанием в циркуляции D-генотипа ВГВ ( $74,8 \pm 3,9\%$ ), A-генотип детектировался в  $3,4 \pm 1,6\%$  случаев. Доля негенотипированных образцов составила  $21,8 \pm 3,8\%$ , что возможно связано с низкой вирусной нагрузкой, характерной для ХГВ, или редким для изучаемой территории генотипом вируса.

Таким образом, несмотря на снижение официально регистрируемой заболеваемости как острым, так и хроническим ГВ в Нижегородском регионе, полученные данные свидетельствуют о значительной распространенности инфекции и вовлеченности в

эпидемический процесс ГВ лиц трудоспособного возраста. Результаты проведенного исследования аргументируют необходимость обязательного включения определения ДНК ВГВ в алгоритм обследования серопозитивных лиц на всех этапах выявления ГВ-инфекции.



*Рис. 1. Превалентность HBsAg ВГВ среди разных возрастных групп условно здорового населения Нижегородского региона в 2018–2021 гг. (в %)*

\* – имеются достоверные различия между возрастными группами ( $p < 0,05$ )

### **Литература:**

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: аналитический обзор / Е.В. Эсауленко [и др.]; под ред. Покровского В.И., Тотоляна А.А. СПб., 2018. 112 с.
2. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ. – Текст: электронный // Всемирная организация здравоохранения [сайт]. 2023. URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets> (дата обращения: 20.04.2023).
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Нижегородской области в 2021 году: Государственный доклад. Нижний Новгород: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 210 с.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.



5. Полянина А.В., Быстрова Т.Н. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса гепатита В в условиях массовой вакцинопрофилактики // Медиаль. 2019. № 2 (24). С. 10-38.

6. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. Изд. 2., испр. и. доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 304 с.

7. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013 / A.Schweitzer, J. Horn, R.T. Mikolajczyk et al. // Lancet. 2015. № 386. P. 1546-1555.

УДК: 579.253.4

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ВОЗБУДИТЕЛЯ ГОНОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Носов Н.Ю., Шпилева М.В., Козлова И.В., Шагабиева Ю.З.

ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии»

Минздрава России, г. Москва

**Аннотация.** В данное исследование включен 91 российский клинический изолят *Neisseria gonorrhoeae*, выделенный в период 2021–2022 гг. Целью данного исследования было провести филогенетический анализ российских клинических изолятов *N. gonorrhoeae* для оценки происходящих изменений в популяционной структуре. Для проведения молекулярного типирования и филогенетического анализа применяли метод капиллярного и полногеномного секвенирования на платформах Applied biosystems 3130 и MiSeq Illumina, для биоинформатического анализа полученных данных применили специализированное программное обеспечение parsnp 1.6, gng 1.3 и MEGA11 на ОС Ubuntu 16. Полученные результаты позволяют утверждать о распространении на территории Российской Федерации штаммов *N. gonorrhoeae*, относящихся к геногруппе NG-MAST 1407, для которой свойственно наличие генетических детерминант множественной лекарственной устойчивости. Штаммы данной геногруппы широко распространены в странах Европейского союза и до 2022 г. крайне редко встречались на территории нашей страны.

**Ключевые слова:** *Neisseria gonorrhoeae*, филогенетический анализ, антибиотикорезистентность, гонококковая инфекция.

Гонорея является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, передающихся половым путем. Возбудитель данного заболевания грамотрицательная бактерия *Neisseria gonorrhoeae* входит в специальный перечень ВОЗ из 12 патогенов, для

которых требуется незамедлительное проведение исследований по разработке новых антимикробных препаратов, в связи с наличием генетических механизмов множественной лекарственной устойчивости [1, 3]. Генетический аппарат данного микроорганизма обладает высокой пластичностью и относительно быстро накапливает новые мутации, преимущественно единичные нуклеотидные замены при сравнительно небольшом размере генома в 2,2 млн п.н. Данная особенность выражается в активном процессе внутривидовой эволюции *N. gonorrhoeae* и огромном количестве новых молекулярных типов, регистрируемых исследователями по всему миру каждый год [5]. Благодаря своевременно поступающей информации о генетической изменчивости гонококка на территории той или иной страны, возможно проведение молекулярно-эпидемиологических исследований, позволяющих устанавливать состав местной популяционной структуры, которая в отличие от многих других бактериальных возбудителей инфекционных болезней может существенно изменяться в короткие сроки.

Для структуры российской популяции *N. gonorrhoeae* на протяжении долгого периода времени, вплоть до 2020, было характерно широкое распространение изолятов, относящихся к молекулярным типам NG-MAST 807, 1993 и 228, для которых не характерно наличие большого количества генетических детерминант антимикробной резистентности [2, 4]. Однако ретроспективный анализ фенотипической устойчивости клинических изолятов гонококка, показал, что тренд на восстановление доли штаммов, чувствительных к действию тетрациклинов, макролидов, фторхинолонов и пенициллина, сменился ростом доли резистентных к данным препаратам штаммов с появлением, в том числе мультирезистентных штаммов.

**Целью настоящего исследования** было определить причину происходящих изменений в тренде на восстановление фенотипической чувствительности к макролидам, фторхинолонам, макролидам и пенициллину на территории Российской Федерации при помощи комплексного биоинформатического анализа данных капиллярного и полногеномного секвенирования.

**Материалы и методы.** В данном исследовании был включен 91 клинический изолят *N. gonorrhoeae*, выделенный на территории России за 2021–2022 гг. Для получения данных о молекулярных типах исследуемых изолятов применили капиллярное секвенирование высоковариабельных генов *tbpB* и *porB*, входящих в схему типирования NG-MAST. Полногеномное секвенирование отдельных изолятов проводили на платформе MiSeq Illumina. Биоинформатический анализ полученных данных секвенирования проводили при помощи специализированного программного обеспечения parsnip 1.6, ginger 1.3. и seaview на операционной системе Ubuntu 16.

**Результаты.** Проведенное молекулярное типирование изолятов 2021–2022 гг. показало значительное снижение изолятов молекулярных типов NG-MAST 807, 1993 и 228 с параллельным ростом и распространением на территории страны изолятов гонококка, входящих в геногруппу молекулярного типа NG-MAST 1407, ранее единично встречавшегося на территории Российской Федерации. Для изолятов этого молекулярного типа характерно наличие множественной лекарственной устойчивости, за счет большого количества мутаций в генах системы эффлюкса *mtrCDE*, а также в гене репрессоре транскрипции *mtrR*, что способствует выведению антимикробных препаратов из бактериальной клетки. Полученные последовательности полных геномов российских изолятов гонококка, относящихся к геногруппе молекулярного типа NG-MAST 1407 были использованы для проведения глобального филогенетического анализа с использованием генетических профилей единичных нуклеотидных замен коровой части генома. Данный анализ показал, что российские изоляты *N. gonorrhoeae* сформировали отдельный субкластер внутри геногруппы молекулярного типа NG-MAST 1407, преимущественно представленного изолятами, выделенными из стран Европейского союза. Следует отметить, что для ряда российских изолятов было характерно наличие намного большего количества единичных нуклеотидных замен в генах системы эффлюкса, чем для остальных изолятов, представлявших данную геногруппу на филогенетическом дереве. Геногруппа молекулярного типа NG-MAST 1407 расположена на значительной генетической дистанции от геногруппы молекулярного типа NG-MAST 807, что позволяет рассуждать о завозной природе данных случаев гонококковой инфекции на территории России.

**Заключение.** Полученные результаты подчеркивают важность проведения комплексных лабораторных исследований клинических изолятов *N. gonorrhoeae* при проведении мониторинга по предупреждению распространения антимикробной резистентности на территории нашей страны.

#### **Литература:**

1. Устойчивость *Neisseria gonorrhoeae* к антимикробным препаратам и средства терапии гонококковой инфекции: вчера, сегодня, завтра / А.А. Кубанов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. 2022. Т. 98. № 3. С. 15-23.
2. Azithromycin Susceptibility Testing and Molecular Investigation of *Neisseria gonorrhoeae* Isolates Collected in Russia, 2020–2021 / I. Kandinov, B. Shaskolskiy, D. Kravtsov et al. // Antibiotics (Basel). 2023 № 12 (1).
3. Biochemical Atypia in Russian *Neisseria gonorrhoeae* Clinical Isolates Belonging to the G807 NG-MAST Genogroup/ST1594 MLST / N. Nosov, A. Kubanov, V Solomka et al. // Microorganisms 2022. № 10 (2271).

4. Genetic diversity of *Neisseria gonorrhoeae* multi-antigen sequence types in Russia and Europe / B. Shaskolskiy, E. Dementieva, I. Kandinov et al. // Int J Infect Dis. 2020. № 93. P. 1-8.
5. Unemo M., Shafer W.M. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future // Clin Microbiol Rev. 2014. № 27 (3). С. 587-613.

УДК: 371.72

## **ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОДАРЕННЫХ ПОДРОСТКОВ НИЖНЕГО НОВГОРОДА**

Олюшина Е.А., Романова Е.М., Котова Н.В., Максименко Е.О.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Минздрава России, г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Исследование посвящено изучению физического здоровья одаренных подростков и установлению взаимосвязей показателей в системе «физическое развитие – функциональные резервы – показатели биоимпеданса». В ходе углубленного медицинского осмотра проведено исследование физического здоровья обучающихся 10–11 классов инновационной образовательной организации. Выявлены гендерные особенности физического развития, уровня функциональных резервов и компонентного состава тела подростков. Установлены взаимосвязи между показателями физического здоровья, свидетельствующие о лучших результатах выполнения функциональных проб при отсутствии отклонений в физическом состоянии лицеистов. Обоснован комплексный подход при оценке физического здоровья детей и подростков, позволяющий выявлять уязвимые категории и проводить с ними оздоровительные мероприятия, сохраняя здоровье подрастающего поколения.

**Ключевые слова:** физическое здоровье, подростки, образовательные организации.

Важнейшим направлением профилактической медицины на современном этапе является изучение «резерва здоровья», возможностей его поддержания при адаптации к постоянно изменяющимся условиям среды [3, 4]. В рамках национального проекта «Демография» истинной ценностью рассматривается здоровье детей и подростков, которые составляют для будущего развития любой страны ее трудовой, интеллектуальный, военный и популяционный потенциал. В связи с нарастающей тенденцией ухудшения состояния здоровья детей школьного возраста актуальна оценка физического здоровья подрастающего поколения [1, 2, 5].

**Целью работы** являлась оценка физического здоровья одаренных подростков и установление взаимосвязей показателей в системе «физическое развитие – функциональные резервы - показатели биоимпеданса».

**Материалы и методы.** В ходе углубленного медицинского осмотра исследовали здоровье учащихся 10 и 11 классов ГБОУ «Лицей – интернат «Центр одаренных детей» (ЦОД) г. Нижнего Новгорода. Физическое развитие (ФР) изучили на основе антропометрии; функциональные резервы – с помощью функциональных проб (ФП) с нагрузкой согласно учебно-методического пособия «Функциональные резервы организма детей и подростков. Методы исследования и оценки» (Чекалова Н.Г., Силкин Ю.Р., Матвеева Н.А., Кузьмичев Ю.Г.; 2010 г.); биоимпедансный анализ (БИА) состава тела – с использованием прибора и программного обеспечения «Медасс АВС-01». Объем выборки – 319 человек, из которых 107 (33,54%) юношей, 212 (66,46%) девушек. Статистическую обработку данных провели с помощью программы Statistica v.22. Различия принимали за статистически значимые при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Провели оценку физического развития (ФР) старшеклассников как одного из ведущих показателей состояния здоровья растущего организма по антропометрическим показателям. При анализе распределения подростков по группам ФР выявлено, что большинство старшеклассников относятся к группе нормального ФР – 70,2%. Высокая длина тела (ДТ) отмечается в основном у юношей – 8,4% против 0,9% у девушек. Низкая ДТ характерна для девушек – 1,9%, что в 2,1 раза выше, чем у юношей – 0,9%. Повышенную массу тела (МТ) наблюдаем у 15,7% учащихся. Пониженную МТ отмечаем у 10,8% девушек против 5,6% у юношей.

Для диагностики функциональных систем лицеистов оценили уровень функциональных резервов (УФР) по скрининговой оценке. Анализ результатов показал, что чуть более половины юношей и девушек 56,1% и 54,7% соответственно получили оценку «удовлетворительно». Каждый третий учащийся имеет хороший УФР (девушки 34,9% и 33,6% юноши). Отличную оценку получили только 0,9% девушек. Значима доля подростков с неудовлетворительным УФР, которая составила 10,3% юношей и 9,0% девушек.

Провели оценку компонентного состава тела старшеклассников, определили их пищевой статус (ПС). Выявили, что большинство учащихся как юноши, так и девушки имеют нормальный ПС – 74,0%. Недостаточный ПС характерен в среднем для 9,7% обследованных, а избыточный – для 16,7% учащихся. Гендерных различий по данному показателю не отмечено.

Проанализировали взаимосвязи в системе «физическое развитие – функциональные резервы – показатели биоимпеданса» одаренных подростков. Установили: среди учащихся

ЦОД, которые получили неудовлетворительные оценки в пробе Мартине-Кушелевского, характеризующей функциональные показатели кардио-респираторной системы (КРС) на малые нагрузки, больше представительство подростков с отклонениями в ПС – с избыточным и недостаточным состоянием питания соответственно 45,2% и 38,5% ( $p=0,031$ ). В то время как хорошую оценку получили 14,4% лицеистов с нормальным ПС, только 3,8% – с повышенным ПС и таких подростков не было в группе с недостаточным статусом питания. Это свидетельствует о лучшем функционировании КРС у подростков с нормальными показателями ФР и соответственно с нормальным физическим здоровьем.

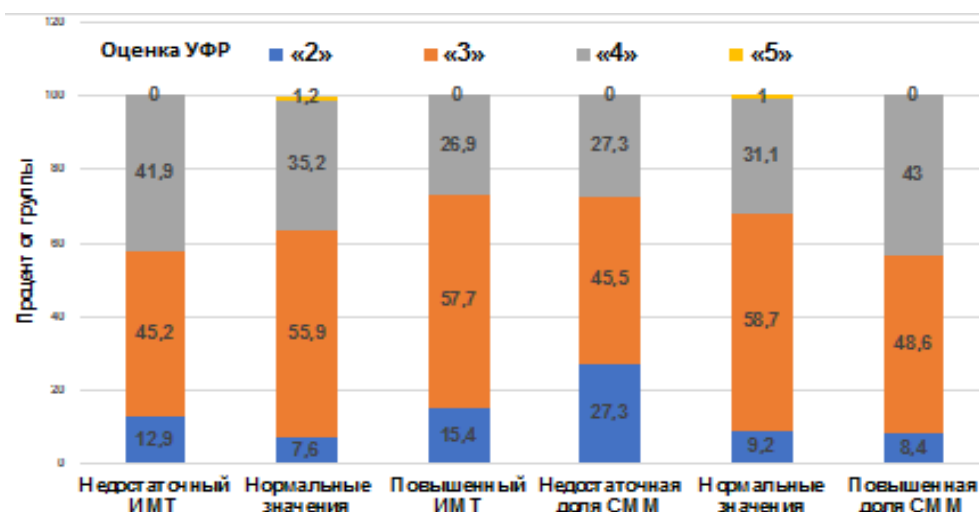
Результаты выполнения координаторной пробы, характеризующей состояние вестибулярного аппарата, в зависимости от состояния питания лицеистов отражают аналогичную закономерность. Установлена взаимосвязь данных функциональных проб с такими показателями БИА, как активная клеточная масса (АКМ), являющаяся маркером достаточности белкового питания, доля АКМ, служащая коррелятом физической нагрузки, и скелетно-мышечная масса (СММ), свидетельствующая о физическом развитии, а также с физиометрическими показателями – жизненной емкостью легких (ЖЕЛ) и динамометрией. Лучшие результаты демонстрируют те, в чьем рационе питания содержится достаточное количество белка, у кого выше физическая активность и кто характеризуется лучшим развитием мускулатуры. Так в группе с повышенным содержанием доли АКМ процент отличных оценок в координаторной пробе показали 55,6% против 30,8% в группе с пониженным показателем ( $p=0,040$ ). Оценку «хорошо» в пробе Мартине-Кушелевского получили только 2,8% лицеистов из группы с неудовлетворительными значениями динамометрии правой кисти (ДПК), в то время как представительство таковых в группах с удовлетворительными и высокими значениями ДПК составили 12,2% и 13,5% соответственно ( $p=0,007$ ).

Анализ результатов выполнения клино-ортостатической пробы, представляющей вегетативную нервную систему, и дыхательных проб Штанге и Генчи не выявил зависимости от ПС, однако установлена их взаимосвязь с аналогичными показателями БИА и физиометрическими показателями ФР.

При анализе скрининговой оценки уровня функциональных резервов (УФР) отличный результат установлен исключительно в группе подростков с нормальным ПС, выше оценки у обучающихся с нормальным и повышенным развитием СММ, удовлетворительными и высокими показателями ЖЕЛ (рис. 1).

Распределение подростков с разными характеристика кардиопоказателей - пульса и артериального давления (АД) при выполнении ФП оказалось неоднозначным.

**Заключение.** Таким образом, физическое здоровье детей и подростков зависит от множества факторов и определяется разными показателями, которые, в свою очередь, взаимосвязаны между собой. Выявленные взаимосвязи указанных показателей свидетельствуют о лучших результатах выполнения функциональных проб при отсутствии отклонений в физическом состоянии подростков. При оценке физического здоровья



*Рис. 1. Результаты скрининговой оценки УФР в зависимости от пищевого статуса обучающихся (в %)*

необходим комплексный подход, позволяющий выявлять уязвимые категории и проводить с ними оздоровительные мероприятия, сохраняя здоровье подрастающего поколения.

### **Литература:**

1. Гелашвили О.А., Хисамов Р.Р., Шальнева И.Р. Физическое развитие детей и подростков // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 3. С. 50.
2. Кучма В.Р., Поленова М.А. Научные исследования по гигиене и охране здоровья детей и подростков: достижения, планы и перспективы // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2020. № 3. С. 4-13.
3. Ошуркевич А.Ю., Борисевич Я.Н. К вопросу о формировании резервов здоровья подрастающего поколения // Современные аспекты здоровьесбережения: сборник материалов юбилейной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 55-летию медико-профилактического факультета УО «БГМУ». 2019. С. 88-94.
4. Резервы повышения общего уровня здоровья учащихся / В.Л. Алешкевич [и др.] // Актуальные научные исследования в современном мире. 2019. № 1-5 (45). С. 10-12.

5. Тихвинский С.Б., Козлов А.К. Количественные показатели физического здоровья здоровых детей и подростков в зависимости от их конституциональных особенностей // Донозоология и здоровый образ жизни. 2020. № 1 (26). С. 97-104.

УДК: 314.612

## **ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ БОЛЕЗНЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В МОСКВЕ, ЦФО И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Пак В.И., Коновалов О.Е.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Минобрнауки России, г. Москва

**Аннотация.** Целью работы было проанализировать динамику первичной и общей заболеваемости болезнями системы кровообращения (БСК) в г. Москве в сравнении с Центральным федеральным округом (ЦФО) и Российской Федерацией (РФ) в целом. Анализ проведен по статистическим материалам Росстата, форм №12 с учетом влияния коронавирусной инфекции COVID-19. Исследование показало, что в динамике с 2015 по 2019 гг. в Москве показатели первичной и общей заболеваемости БСК по обращаемости существенно не менялись, а с 2019 г. уменьшились примерно на 10%, что, вероятно, обусловлено снижением числа обращений, диспансеризаций и диагностических процедур.

**Ключевые слова.** Хронические неинфекционные заболевания, заболеваемость.

**Введение.** В настоящее время на мировом уровне приоритетными признаны хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), включая болезни системы кровообращения, новообразования, сахарный диабет 2-го типа, хроническая обструктивная болезнь легких [1]. ХНИЗ наносят значительный ущерб обществу, связанный с временной и стойкой потерей трудоспособности, большими затратами на профилактику, лечение и реабилитацию больных, а также с преждевременной смертностью. При этом особо важное медико-социальное значение имеют болезни системы кровообращения (БСК).

**Цель работы:** проанализировать динамику первичной и общей заболеваемости БСК в г. Москве в сравнении с Центральным федеральным округом (ЦФО) и Российской Федерацией (РФ) в целом.

**Материалы и методы.** Проводился отдельный анализ показателей за период 2015–2019 гг. и 2020–2021 гг. с использованием данных Росстата, форм №12. При этом учитывалось влияние на заболеваемость населения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Применялся метод аппроксимации, который является одним из вариантов



выявления генеральной тенденции и позволяет сделать обобщение для используемых эмпирических результатов. Решение задач аппроксимации проводилось с использованием метода наименьших квадратов.

**Результаты.** Установлено, что за период 2015–2019 гг. впервые выявленная заболеваемость БСК в г. Москве в отличие от РФ в целом и ЦФО имела более низкие показатели и в результате значительных колебаний по годам осталась практически на уровне 2015 г., коэффициент аппроксимации был на нуле ( $R^2 = 0,0081$ ). В РФ и ЦФО при моделировании трендов были получены более значимые коэффициенты – соответственно 0,8229 (сильно выраженная связь) и 0,2991 (умеренная связь) (рис. 1).

В структуре первичной заболеваемости БСК населения г. Москвы в 2015 году, первые места занимали такие нозологические формы как болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, ишемические болезни сердца, гипертензивная болезнь сердца (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца), цереброваскулярные болезни.

Далее следовали варикозное расширение вен нижних конечностей, флебит и тромбофлебит, эндартериит, тромбангиит облитерирующий. Другие нозологические формы БСК составляли незначительную долю. К 2019 г. данная структура заболеваний в основном сохранилась, имели только небольшие (в пределах одного ранга) перемещения (табл. 1).

Установлено, что общая заболеваемость БСК в г. Москве в отличие от РФ в целом и ЦФО имела более низкие показатели и в результате значительных колебаний по годам осталась практически на уровне 2015 г. в сравниваемых территориях она повысилась на 11,3% и 9,6% соответственно.

При моделировании трендов коэффициент аппроксимации общей заболеваемости БСК приближался к нулю ( $R^2 = 0,0432$ ). В РФ и ЦФО были получены более значимые коэффициенты роста (очень сильная связь) – соответственно 0,9685 и 0,9074 (рис. 2).

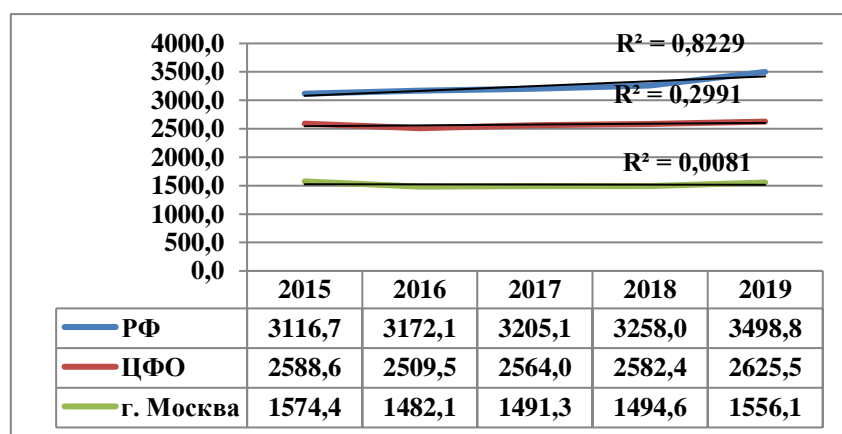


Рис. 1. Первичная заболеваемость БСК в РФ, ЦФО и г. Москве (на 100 тыс. населения)

Таблица 1.

Структура первичной заболеваемости БСК в г. Москве (на 100 тыс. населения)

| Нозологическая форма по МКБ-10   | 2015   | ранг | 2019   | ранг |
|--|--------|------|--------|------|
| Всего  | 1574,4 |      | 1556,1 |      |
| Острая ревматическая лихорадка   | 0,04   | 22   | 0,02   | 22   |
| Хронические ревматические болезни сердца   | 1,4    | 19   | 0,8    | 19   |
| Эссенциальная гипертензия  | 88,5   | 8    | 60,1   | 9    |
| Другие болезни сердца  | 92,1   | 7    | 113,0  | 7    |
| Острый и подострый эндокардит  | 0,42   | 20   | 0,35   | 20   |
| Кардиомиопатия   | 3,0    | 16   | 2,5    | 15   |
| Цереброваскулярные болезни   | 296,5  | 4    | 293,4  | 4    |
| Гипертензивная болезнь сердца (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца)                 | 360,2  | 3    | 417,6  | 2    |
| Гипертензивная болезнь почки (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек)                   | 2,0    | 17   | 0,9    | 17   |
| Гипертензивная болезнь сердца и почек (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек) | 1,7    | 18   | 0,8    | 18   |
| Ишемические болезни сердца   | 373,5  | 2    | 330,9  | 3    |
| Острый миокардит   | 0,33   | 21   | 0,3    | 21   |
| Субарахноидальное кровоизлияние  | 3,28   | 15   | 1,1    | 16   |
| Внутричерепное и другое внутричерепное кровоизлияние   | 4,44   | 14   | 5,0    | 12   |
| Инфаркт мозга  | 56,0   | 9    | 66,2   | 8    |
| Инсульт, не уточненный, как кровоизлияние или инфаркт  | 9,67   | 12   | 4,4    | 13   |
| Закупорка и стеноз прецеребральных, церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга                     | 4,84   | 13   | 3,1    | 14   |
| Другие цереброваскулярные болезни  | 214,7  | 5    | 208,5  | 5    |
| Эндартериит, тромбангиит облитерирующий  | 35,2   | 11   | 27,0   | 11   |
| Флебит и тромбофлебит  | 43,8   | 10   | 45,8   | 10   |
| Тромбоз portalной вены   | 0,03   | 23   | 0,02   | 23   |
| Варикозное расширение вен нижних конечностей   | 185,6  | 6    | 146,2  | 6    |
| Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением   | 452,3  | 1    | 479,4  | 1    |

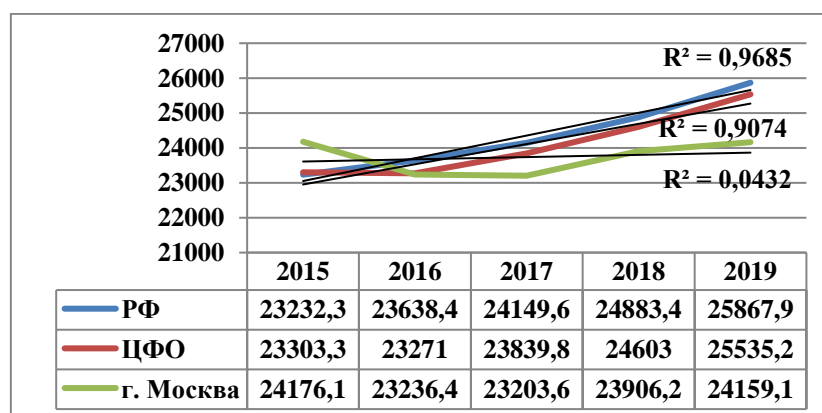


Рис. 2. Общая заболеваемость БСК в РФ, ЦФО и г. Москве (на 100 тыс. населения)

Таблица 2.

## Структура общей заболеваемости БСК в г. Москве (на 100 тыс. населения)

| Нозологическая форма по МКБ-10   | 2015    | ранг | 2019   | ранг |
|--|---------|------|--------|------|
| Всего  | 24176,1 |      |        |      |
| Острая ревматическая лихорадка   | 0,04    | 23   | 0,02   | 23   |
| Хронические ревматические болезни сердца   | 43,5    | 12   | 35,5   | 12   |
| Эссенциальная гипертензия  | 545,2   | 7    | 463,3  | 8    |
| Другие болезни сердца  | 410,0   | 8    | 633,1  | 7    |
| Острый и подострый эндокардит  | 0,42    | 20   | 0,35   | 20   |
| Кардиомиопатия   | 17,5    | 15   | 20,4   | 14   |
| Цереброваскулярные болезни   | 5693,3  | 4    | 5664,9 | 4    |
| Гипертензивная болезнь сердца (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца)                 | 7665,4  | 2    | 7998,9 | 2    |
| Гипертензивная болезнь почки (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек)                   | 35,8    | 14   | 18,7   | 15   |
| Гипертензивная болезнь сердца и почек (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек) | 39,7    | 13   | 28,6   | 13   |
| Ишемические болезни сердца   | 7350,8  | 3    | 6766,9 | 3    |
| Острый миокардит   | 0,35    | 21   | 0,3    | 21   |
| Субарахноидальное кровоизлияние  | 3,28    | 19   | 1,1    | 19   |
| Внутричерепное и другое внутричерепное кровоизлияние   | 4,44    | 18   | 6,53   | 17   |
| Инфаркт мозга  | 56,0    | 11   | 66,2   | 11   |
| Инсульт, не уточненный, как кровоизлияние или инфаркт  | 9,67    | 16   | 4,4    | 16   |
| Закупорка и стеноз прецеребральных, церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга                     | 6,29    | 17   | 4,5    | 18   |
| Другие цереброваскулярные болезни  | 5610,0  | 5    | 5578,6 | 5    |
| Эндартериит, тромбангиит облитерирующий  | 383,6   | 9    | 393,5  | 9    |
| Флебит и тромбофлебит  | 116,8   | 10   | 117,1  | 10   |
| Тромбоз портальной вены  | 0,07    | 22   | 0,02   | 22   |
| Варикозное расширение вен нижних конечностей   | 1525,5  | 6    | 1582,  | 6    |
| Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением   | 8286,2  | 1    | 8509,4 | 1    |

В структуре общей заболеваемости БСК населения г. Москвы в 2015 г, первые места занимали такие нозологические формы как болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, гипертензивная болезнь сердца (гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца), ишемические болезни сердца, цереброваскулярные болезни. Далее следовали варикозное расширение вен нижних конечностей, эндартериит, флебит и тромбофлебит, тромбангиит облитерирующий. Другие нозологические формы БСК составляли незначительную долю. К 2019 г. данная структура заболеваний в основном сохранилась, имели только небольшие (в пределах одного ранга) перемещения (табл. 2).

**Заключение.** В 2020 году различные службы России работали в сложных условиях в связи с широким распространением коронавирусной инфекции (COVID-19) среди населения.

Были значительно ограничены возможности обращения пациентов за диагностической медицинской помощью, приостановлено проведение мероприятий диспансеризации определенных групп населения, увеличена нагрузка на систему оказания кардиологической помощи в целом. В связи с тем, что заболеваемость населения регистрируется по обращаемости, указанные изменения в условиях пандемии привели к снижению показателей заболеваемости БСК за счет снижения выявляемости данной патологии. Общая заболеваемость БСК в РФ, ЦФО и г. Москве существенно снизилась (в среднем на 10%) в 2020 г. и в 2021 г. не вернулась к уровню 2019 г.

#### **Литература:**

1. Приоритетные направления формирования и поддержания здорового образа жизни в условиях мегаполиса / О.Е. Коновалов [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2021. Т. 29, № 3. С. 421-425. DOI 10.32687/0869-866X-2021-29-3-421-425. EDN SSPIDC.

УДК: 616.98:578.833.29(470.6)

### **ЭПИЗООТОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ В СЕВЕРО-КАВКАЗСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2022 ГОДУ**

Петровская В.В., Журавель М.А., Махова В.В., Василенко Н.Ф., Таран Т.В.

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** В работе представлен анализ эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке в субъектах Северо-Кавказского федерального округа за 2022 год, включающий сведения о заболеваемости, клиникоэпидемиологическую характеристику больных, а также результаты эпизоотологического мониторинга природного очага инфекции. Эпидемиологический анализ был проведен на основе сведений из карт эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания (ф. № 357/у). Лабораторные исследования клещей на наличие РНК вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки выполнялись методом ПЦР, антигена – ИФА. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о сохраняющейся высокой активности природного очага Крымской геморрагической лихорадки.

**Ключевые слова:** Крымская геморрагическая лихорадка, Северо-Кавказский федеральный округ, эпидемиологический и эпизоотологический надзор.

Для эпидемиологического благополучия населения юга Европейской части России серьезную угрозу представляет Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) – особо опасная арбовирусная инфекция, множественные случаи заболевания которой в течение последних двадцати лет ежегодно регистрируются на эндемичной территории Северо-Кавказского федерального округа [2, 3, 5].

Эпидемиологический анализ был проведен на основе сведений из карт эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания (ф. № 357/у). Лабораторные исследования клещей на наличие РНК вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) выполнялись методом ПЦР, антигена – ИФА.

В 2022 году эпидемические проявления КГЛ зарегистрированы в 2 субъектах СКФО – в Ставропольском крае (27,1% от всех зарегистрированных больных) и в Республике Дагестан (20,3%). В Ставропольском крае случаи заболевания (16) регистрировались в 8 районах с максимальным числом в Ипатовском – 5 случаев (1 летальный) и Апанасенковском – 4. В 2021 г. в Ставропольском крае было зарегистрировано 19 случаев КГЛ.

В Республике Дагестан количество больных КГЛ в 2022 году составило 12 случаев, большинство из которых выявлено в г. Махачкале – 4 и Гумбетовском районе – 4 (1 летальный).

Случаи заболевания регистрировались во всех возрастных группах, кроме детей до 14 лет. Заболевания КГЛ, как и прежде, чаще имели место у сельских жителей. Инфицирование людей происходило при реализации трансмиссивного и контактного механизмов передачи вируса ККГЛ. Лабораторно диагноз был подтвержден у 100% больных методами ПЦР и ИФА. У 78,6% больных заболевание протекало в среднетяжелой форме, проявления геморрагического синдрома отмечались в 42,9%. Летальные исходы составили 10,7%: 2 – в Ставропольском крае и 1 – в Республике Дагестан.

Эпизоотологический мониторинг возбудителя КГЛ в 2022 году проводился в 6 субъектах СКФО (за исключением Республики Ингушетия). В Ставропольском крае циркуляция возбудителя КГЛ установлена на территории 11 административных районов из 22 обследованных – Изобильненском, Апанасенковском, Александровском, Труновском, Левокумском, Буденновском, Арзгирском, Андроповском, Красногвардейском, Георгиевском, Предгорном, а также в городах Невинномысске и Пятигорске. Большинство положительных проб обнаружено в пулах клещей *Hyalomma marginatum*. Зараженность полевого материала вирусом ККГЛ составила 3,5%.

В Республике Дагестан эпизоотологическим обследованием было охвачено 65,8% от всей территории. Антиген вируса ККГЛ выявлен на территории г. Махачкалы и 3 районов – Курахского, Хунзахского и Буйнакского. Положительные пробы составили 0,9%.

Наиболее обширная территория была охвачена эпизоотологическим обследованием в Кабардино-Балкарской Республике. Мониторинг возбудителя КГЛ проведен на территории всех 10 административных районов и г. Нальчика. При исследовании методом ИФА маркеры возбудителя КГЛ обнаружены на территории 2 районов – Зольского и Лескенского. Инфицированность клещей составила 4,4%

На территории Республики Северная Осетия – Алания, Карачаево-Черкесской и Чеченской Республик положительных результатов не получено.

Таким образом, анализ эпидемиологической и эпизоотологической обстановки по КГЛ в Северо-Кавказском федеральном округе свидетельствуют о сохраняющейся высокой активности природного очага КГЛ [6, 7]. Для поддержания эпидемиологического благополучия по этой опасной инфекции особое внимание следует уделять составлению риск-ориентированных прогнозов и заболеваемости для последующего научно-обоснованного планирования профилактических мероприятий и применению современных информационных технологий для результатов анализа эпизоотологического мониторинга ее возбудителя [1, 4].

*Авторы выражают признательность заместителю директора по научной и противоэпидемической работе ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, д.м.н., проф. О.В. Малецкой за оказанную помощь при написании настоящей статьи.*

#### **Литература:**

1. Крымская геморрагическая лихорадка в Северо-Кавказском федеральном округе: обзор эпидемиологической ситуации и совершенствование методики прогнозирования заболеваемости / Д.А. Прислегина [и др.] // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12, № 2. С. 357-365.
2. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Крымская геморрагическая лихорадка / О.В. Малецкая [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 4. С. 75-80.
3. Прислегина Д.А. Клещевые трансмиссивные инфекции в Северо-Кавказском федеральном округе: современная эпидемиологическая ситуация, связь заболеваемости с климатическими факторами // Молодые ученые – медицине: материалы XX научной конференции молодых ученых и специалистов с международным участием. Владикавказ, 2021. С. 333-337.

4. Прислегина Д.А. Природно-очаговые инфекции в Северо-Кавказском федеральном округе: современная эпидемиологическая ситуация и совершенствование мониторинга на основе современных информационных технологий // Молодые ученые в решении актуальных проблем науки: материалы IX Международной научно -практической конференции. Владикавказ, 2019. С. 127-131.

5. Прислегина Д.А. Современные особенности эпидемиологической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке на территории Северо-Кавказского федерального округа (2016–2020 гг.) // Шаг в науку – 2021. Материалы Всероссийской (с международным участием) научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Нальчик, 2021. С. 254-256.

6. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в 2022 г. (Аналитический обзор). / А.Н. Куличенко [и др.]. Ставрополь, 2023. 104 с.

7. Эпидемиологическая ситуация по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации в 2021 г. / А.С. Волынкина [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 2. С. 6-11.

УДК: 616.24-002

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ В МОКРОТЕ БОЛЬНЫХ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

Полищук И.С., Иванова С.Н., Радина Е.Р., Наумова М.А.

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии»  
Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону

**Аннотация.** Проведена ПЦР диагностика мокроты больных с внебольничной пневмонией (ВП) на наличие РНК SARS-CoV-2. Определены две группы исследования: 1-я группа (SARS-CoV-2+; n=46 (45%)), 2-я (SARS-CoV-2-; n=57 (55%)). Целью исследования было выявление изменений в системе цитокинов в мокроте у больных внебольничной пневмонией. Приоритетными в исследовании были показатели IL-4, IL-6, IL-10, IFN $\gamma$ . У больных с ВП отмечается гиперпродукция IFN $\gamma$  в группах. Достоверной разницы показателей в мокротах у 1-й группы (SARS-CoV-2+) и 2-й группы (SARS-CoV-2-) не наблюдалось.

**Ключевые слова:** внебольничные пневмонии, SARS-CoV-2, цитокины, IL-4, IL-6, IL-10, IFN $\gamma$ .

Внебольничные пневмонии (ВП) остаются одной из наиболее актуальных проблем в современной медицины в связи со стабильно высокой заболеваемостью. В Российской Федерации за последние 30 лет показатель увеличился в 3 раза (с 5 до 15 заболевших на 1000 человек в год) и составляет около 400 тыс. больных ВП в год [5]. В настоящее время пневмонии занимают 4–5-е место в мире в структуре причин смерти [7]. При этом летальность у госпитализированных пациентов с тяжелой формой заболевания колеблется от 14 до 40% и возрастает среди больных старше 60 лет [6]. Одной из ведущих причин осложненного и затяжного течения пневмонии в настоящее время является изменение иммунологической реактивности организма [8]. Вместе с тем, характер нарушений иммунитета на отдельных этапах воспалительного процесса изучен недостаточно полно и трактуются неоднозначно. Изменение концентрации цитокинов в крови и аспирате трахеобронхиального дерева отражает интенсивность отдельных иммунных процессов, что может послужить прогностическим фактором течения пневмонии. В 2014 г. V. Groveretal. продемонстрировали, что уровень IL-1 $\beta$  в бронхоальвеолярном лаваже в совокупности с другими клеточными и растворимыми (IL-6, IL-8) маркерами, позволяет с высокой чувствительностью оценить наличие пневмонии у больных, пребывающих на ИВЛ [2]. M. Raatsetal сопоставил плазменные концентрации различных цитокинов и тяжесть заболевания у пациентов с внебольничной пневмонией. Оценка тяжестизаболевания производилась при помощи валидированных шкал PSI и CRB-65. Уровни факторов IL-6, -8, -10, -1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-22, IL-17A и IL-4 определяли в бронхоальвеолярном лаваже, а также в сыворотке крови у указанной категории пациентов при поступлении, а также на седьмой и тридцатый день с момента прибытия в стационар. Уровни IL-6, IL-8 и IFN- $\gamma$  были значимо выше в аспирате трахеобронхиального дерева у больных с внебольничной пневмонией по сравнению со здоровыми людьми, однако корреляции с тяжестью заболевания обнаружено не было. Концентрации IL-6, IL-10 и IFN- $\gamma$  в сыворотке крови были выше среди пациентов с тяжелой формой внебольничной пневмонии, чем у больных с легкой формой внебольничной пневмонии и здоровых людей. Кроме того, была обнаруженавыраженная корреляция уровня IL-6, IL-10 и IFN- $\gamma$  с индексом тяжести пневмонии. Литературные данные указывают на возможность использования концентрации цитокинов в качестве маркера тяжести заболевания [3].

**Цель настоящего исследования** – выявление изменений в системе цитокинов в мокроте у больных внебольничной пневмонией.

**Материалы и методы.** Обследовано 103 пробы мокроты больных внебольничной пневмонией, находившихся в стационарах или на амбулаторном лечении в моноковидных госпиталях г. Ростова-на-Дону и РО. Критерии включения в исследование: возраст старше



18 лет, установленный диагноз внебольничной пневмонии (J 18.9) согласно Российским национальным рекомендациям по внебольничной пневмонии (2019), информированное согласие пациента на участие в исследовании. Сбор, транспортирование и исследование биоматериала соответствовали требованиям нормативной документации МР 4.2.0114-16 и МУК 4.2.3115-13.

Молекулярно-генетическое исследование образцов мокроты проводили методом ПЦР-realtime. Исследование клинического материала осуществляли при помощи коммерческих наборов реагентов: «РИБО-преп», «Реверта-L» (ФБУН «ЦНИИЭ», Россия), «ВекторПЦРrv-2019-nCoV-RG» (ГНЦ «Вектор», Россия). Исследование выполнено на базе ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора в лабораториях: «Микробиологии, вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования» и «Диагностики ВИЧ инфекции и ЗППП».

Определение цитокинов в мокроте проводили методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных коммерческих наборов реактивов «ИЛ-8-ИФА-БЕСТ», «ИЛ-4-ИФА-БЕСТ», «ИЛ-6-ИФА-БЕСТ», «ИЛ-10-ИФА-БЕСТ», «IFN $\gamma$ -ИФАБЕСТ» (ЗАО «Вектор-бест», Новосибирск). Исследование проводилось по методикам, приложенным к тест-системам, Учет результатов проводили на ИФА анализаторе с инкубатором Multiskan FC (США) результаты выражались в пг/мл. Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Excel 2020.

**Результаты и обсуждения.** На первом этапе исследования был проведен ПЦР анализ на наличие вируса SARS-CoV-2 в пробах мокрот. Пациенты были разделены на две группы: первую группу составили (SARS-CoV-2+; n=46 (45%)), вторую (SARS-CoV-2-; n=57 (55%)). В мокроте пациентов с ВП в обеих группах исследования преобладала грамположительная кокковая флора, представленная в основном бактериями рода *Streptococcus* и *Staphylococcus*. Не классическими возбудителями пневмоний являлись грибы рода *Candida* [1]. Выявлен характерный для каждой группы уровень ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, IFN $\gamma$  сопоставимый с описанными в литературе данными (табл. 1).

Анализ цитокинового профиля показал, что в образцах мокроты пациентов 1-й группы уровень ИФ- $\gamma$  составил  $89,5 \pm 26,5$  пг/мл, а во 2-й –  $119,1 \pm 21,8$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). В доступной литературе встречаются исследования, где максимальные значения уровня  $\gamma$ -ИФ выявляются при начальных стадиях заболевания. Это, вероятно, объясняется тем, что  $\gamma$ -ИФ является основным провоспалительным цитокином, продуцируемым макрофагами, который поддерживают повреждение клеток и активность воспалительной реакции на начальных стадиях заболевания [4]. Уровень ИЛ-4 –  $3,6 \pm 0,85$  и  $3,8 \pm 1,52$  пг/мл, ( $p > 0,05$ ). ИЛ-6 –  $23,8 \pm 6,44\%$  и  $37,3 \pm 8,79$  пг/мл ( $p > 0,05$ ). ИЛ-10 –  $22,1 \pm 6,19\%$  и  $14,6 \pm 3,96$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). При

внебольничной пневмонии выявлена гиперпродукция  $IFN\gamma$ . Отмечено, что, несмотря на значительное повышение показателей цитокинов, достоверной разницы показателей в мокротах у 1-й группы (SARS-CoV-2+) и 2-й группы (SARS-CoV-2-) не наблюдалось.

Таблица 1.

Цитокиновый профиль в мокроте больных внебольничной пневмонией

| Цитокины    | Группа обследованных лиц                    |   |
|-------------|---|---|
|             | 1-группа<br>(SARS-CoV-2+; n=46 (45%)) пг/мл | 2-я группа<br>(SARS-CoV-2-; n=57 (55%)) пг/мл |
| IL-4        | 3,6±0,85                                    | 3,8±1,52                                      |
| IL-6        | 23,8±6,44%                                  | 37,3±8,79                                     |
| IL-10       | 22,1±6,19%                                  | 14,6±3,96                                     |
| $IFN\gamma$ | 89,5±26,5                                   | 119,1±21,8                                    |

**Выводы.** Предположительно изменение уровня цитокинов в мокроте обеих групп носит системный характер, свойственный изменениям в организме при остром воспалительном процессе вследствие ВП. Уточнение роли про- и противовоспалительных цитокинов является перспективным направлением в исследовании механизмов прогрессирования воспаления при пневмонии.

#### Литература:

1. Деятельность ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора в период пандемии COVID-19 / Т.И. Твердохлебова [и др.] // Главный врач Юга России. 2021. № 1 (76). С. 4-8.
2. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и функции // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. № 2. С. 16-22.
3. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis / A.G. Laing, A. Lorenc, I. Del Molino Del Barrio et al. // J. Nat. Med. 2020. Vol. 26. №. 10. P. 1623-1635.
4. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus / W. Li, M.J. Moore, N. Vasilieva et al. // Nature. 2003. Vol. 426. № 6965. P. 450-454.
5. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions / M. Kox, N.J.B. Waalders, E.J. Kooistra et al. // JAMA. 2020. Vol. 3. №. 324 (15). P. 1565-1567.
6. Serum Flt3 ligand variation as a predictive indicator of hematopoietic stem cell mobilization / J.H. Haidar, A. Bazarbachi, R. Mahfouz et al. // J. Hematother. Stem Cell Res. 2002. Vol. 11. №. 3. P. 533-538.

7. STCP-1 (MDC) CC chemokine acts specifically on chronically activated Th2 lymphocytes and is produced by monocytes on stimulation with Th2 cytokines IL-4 and IL-13 / D.P. Andrew, M.S. Chang, J. McNinch et al. // J. Immunol. 1998. Vol. 161. № 9. P. 5027-5038.

8. Revisiting IL-2: biology and therapeutic prospects / A.K. Abbas, E.R. Trotta, D. Simeonov et al. // J. Sci. Immunol. 2018. Vol. 3. №. 25. P. eaat1482.

УДК: 616.9

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНОГО МИКОПЛАЗМОЗА У ДЕТЕЙ В ПОСТКОВИДНЫЙ ПЕРИОД

Преображенская Д.В.<sup>1</sup>, Мелехина Е.В.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»

Роспотребнадзора, г. Москва

<sup>2</sup>ГАУЗ МО «Химкинская областная больница» МЗ МО, г. Химки

**Аннотация.** Респираторный микоплазмоз (РМ), является одной из наиболее частых причин стойкого кашля и рекуррентных респираторных инфекций у детей. В связи с внедрением ограничительных мер во время пандемии COVID-19, отмечалось снижение заболеваемости РМ. Спустя 4 года, прошедшие с начала пандемии, отмечается увеличение регистрации инфекции, вызванной *M. pneumoniae*. Отсутствие своевременной этиологической расшифровки заболевания и подбора рациональной терапии приводит к развитию лекарственной устойчивости, рецидивам бронхообструктивного синдрома, формированию стойких семейных очагов инфекции.

На базе детского инфекционного отделения Химкинской областной больницы за период с января по июнь 2023 г. респираторный микоплазмоз выявлен у 74 детей. Активную форму микоплазменной инфекции устанавливали на основании выявления в сыворотке крови пациентов IgM к *M. pneumoniae*. Основную группу (ОГ) составили 42 ребенка с внебольничной пневмонией (ВП) микоплазменной этиологии, группу сравнения (ГС) – 32 ребенка с РМ по типу острой респираторной инфекции (острые бронхиты и ларинготрахеиты). Таким образом, доля детей с внебольничными пневмониями микоплазменной этиологии составила 56,8%, заболевание по типу ОРИ протекало у 43,2%. Чаще РМ как в ОГ, так и в ГС болели дети возрастной группы с 3 лет до 6 лет 11 мес. 43,7% и 38,0% соответственно. У пациентов младше 1 года преобладал РМ по типу ОРИ (18,8% и 2,4%,  $p=0,045$ ), а у детей 7 лет и старше – РМ по типу ВП (31,0% и 12,5%,  $p=0,045$ ). В ОГ медиана возраста составила 4,45 лет, в группе ОРИ – 3,0 года,  $p=0,019$ . Бронхообструктивный синдром чаще регистрировался в группе ОРИ, чем в группе ВП

25,0%&2,4%,  $p=0,004$ . РМ у детей протекает не только в форме атипичных пневмоний, а также в форме ОРИ практически в половине случаев. Разработка и внедрение вакцин против инфекций, вызванных *M. pneumoniae* перспективна, и в этом есть необходимость ввиду возрастающего значения инфекции.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, дети, микоплазма пневмонии.

Респираторный микоплазмоз (РМ) является одной из наиболее частых причин стойкого кашля и рецидивирующих респираторных инфекций у детей. Инфекция, вызванная *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), протекает в различных клинических формах: как с респираторными симптомами, так и внелегочными проявлениями (менингоэнцефалит, синдром Гийена-Барре, миокардит, нефрит, синдром Стивенса-Джонсона и т.д.) связанными как с аутоиммунными реакциями, так и с прямой инвазией возбудителя [3]. Число детей с тяжелой микоплазменной пневмонией с каждым годом увеличивается. Тяжелое течение пневмонии по-прежнему остается одной из основных причин смерти детей в возрасте до 5 лет в развивающихся странах, особенно среди детей грудного и раннего возраста [5]. Также, существует связь обострений бронхиальной астмы (БА) у детей с инфицированием РМ [7]. По данным проведенного в 2021 году метаанализа, РМ рассматривается в качестве возможного фактора риска возникновения и прогрессирования БА [4].

Характерен ежегодный подъем РМ в осенне-зимний период. В Европейском регионе характерен эпидемический подъем заболеваемости каждые 3–4 года. В связи с внедрением ограничительных мер во время пандемии COVID-19, отмечалось снижение заболеваемости. Однако спустя 4 года, прошедшие с начала пандемии, существует вероятность эпидемического подъема [9]. По данным BIOFIRE Diagnostics 2023, за период с февраля 2021 года по июнь 2023 года наблюдались подъемы заболеваемости РМ в июле 2021 г., июле 2022 г., январе 2023 г. [2]. Выявление *M. pneumoniae* в разных странах прямыми методами в период с апреля 2020 г. по март 2021 г. было значительно ниже уровней неэпидемического периода. Однако по данным непрямых методов, снижение числа обнаружений не наблюдалось. Это объясняется длительным характером циркуляции специфических антител против *M. pneumoniae* и подтверждает их более высокую точность диагностики [6].

Сложность клинической диагностики связана с неспецифическими проявлениями заболевания, подтверждение лабораторными методами также затруднено. Золотым стандартом является выделение ДНК возбудителя методом ПЦР в материале от больного. Однако, исследование крови методом ПЦР малоинформативно, так как инфекция, вызванная *M. pneumoniae*, имеет короткий период антигенемии. При исследовании мазков из ротоглотки, детекция микоплазмы возможна и при здоровом носительстве. Исследование

материала аспиратов из нижних дыхательных путей методом ПЦР является наиболее информативным, но травматичным методом исследования, поэтому это не всегда оправдано при среднетяжелом течении инфекции, и неосуществимо в амбулаторных условиях. Специфические антитела к возбудителю сохраняются значительно дольше, чем ДНК возбудителя в верхних дыхательных путях. Длительность обнаружения ДНК в мазках из ротоглотки составляет в среднем 4–7 недель, до 2–3 мес. IgM выявляются не ранее 7 дня, циркулируют до 6 недель. У детей раннего возраста в ряде случаев наработка специфических IgM не происходит или они появляются поздно. IgG появляются на 2–3 неделе от начала болезни, длительно сохраняются (в течение месяцев или лет) на низком уровне [1]. В связи с этим, в настоящий момент для верификации этиологического диагноза необходимо использовать сочетание прямых и непрямых методов исследования.

Несвоевременная диагностика инфекции, вызванной *M. pneumoniae*, приводит к увеличению курсов антибактериальной терапии: как количества, так и длительности. Приводит к неверной стартовой терапии, так как согласно клиническим рекомендациям по лечению инфекций дыхательных путей в Российской Федерации, антибактериальными препаратами первой линии являются бета-лактамы. *M. pneumoniae* обладает природной нечувствительностью к данным препаратам, однако они воздействуют на микробиом, что приводит к формированию антибиотикорезистентности в популяции. Препаратами выбора для лечения инфекции, вызванной *M. pneumoniae* в педиатрической практике являются макролиды. Но широкое использование данной группы препаратов в Китае привело к особенно высокому уровню резистентности, что привело к увеличению уровня смертности в последние годы. Резистентные к макролидам штаммы часто ассоциированы с большим количеством внегочных осложнений и с более тяжелым клиническим течением [8].

В настоящее время официально зарегистрированной, одобренной с точки зрения эффективности и безопасности вакцины не существует, однако такие разработки ведутся. Наиболее изученными являются инактивированные, живые аттенуированные, субъединичные и ДНК-рекомбинантные вакцины для подкожного и интраназального введения. Перспективными вариантами считаются вакцины на основе белков адгезии микоплазмы (P30, P116 и P1). Разработка сопряжена с рядом технических трудностей и, недостатков- например, необходимость в многократной иммунизации, низкий уровень иммуногенности, возможность развития иммунных нарушений при повторном заражении *M. pneumoniae* [8]. Все эти проблемы необходимо преодолеть в будущем для разработки эффективных и безопасных вакцин.

**Материалы и методы.** На базе детского инфекционного отделения Химкинской областной больницы было проведено исследование, целью которого являлся анализ клинического течения РМ у детей в возрасте от 5 месяцев до 16 лет. Было обследовано 74 ребенка, госпитализированных с диагнозом РМ за период с января по июнь 2023 года. Основную группу составили 42 ребенка с внебольничной пневмонией – ВП микоплазменной этиологии, медиана возраста в данной группе составила 4,45 года. Группу сравнения 32 ребенка с РМ, протекающим по типу острой респираторной инфекции – ОРИ (острые бронхиты в том числе с обструктивным синдромом, и острые ларинготрахеиты в том числе со стенозом гортани), медиана возраста составила 3 года. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

По **результатам** исследования основная группа (ОГ) составила 56,8%, группа сравнения (ГС) 43,2%. ВП, вызванная *M. pneumoniae*, чаще встречалась у девочек, чем у мальчиков 52,4%&47,6%,  $p=0,203$ . Инфекцией, вызванной *M. pneumoniae*, протекающей по типу ОРИ, чаще болели мальчики, чем девочки 62,5%&37,5%,  $p=0,203$ . Чаще РМ как в ОГ, так и в ГС болели дети возрастной группы с 3 лет до 6 лет 11 мес. 43,7%&38,0% соответственно. Различия уровней медиан возраста в сравниваемых группах были статистически значимы: в группе ВП медиана составила 4,45 лет, в группе ОРИ 3,0 года,  $p=0,019$ . Важно отметить, что младше 1 года преобладал РМ по типу ОРИ (18,8%&2,4%,  $p=0,045$ ), а в возрастной группе старше 7 лет РМ по типу ВП (31,0%&12,5%,  $p=0,045$ ). Дети, перенесшие РМ по типу, ОРИ были младше, чем дети из группы ВП, различия были статистически значимы. В ОГ чаще регистрировались такие жалобы со стороны респираторного тракта, как продуктивный кашель 33,3%&12,5%,  $p=0,039$ , что было статистически значимо. В ГС чаще были жалобы на насморк (81,2%&64,3%,  $p=0,162$ ), сухой кашель (81,2%&64,3%,  $p=0,109$ ) и одышку (28,1%&4,8%,  $p=0,007$ ). Наиболее часто, помимо жалоб со стороны органов дыхания, отмечались жалобы на нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Бронхообструктивный синдром достоверно чаще регистрировался в группе ОРИ, чем в группе ВП 25,0%&2,4%,  $p=0,004$ . Медиана уровня длительности лихорадки составила 4,0 дней в группе ОРИ (Q1-Q3 3–7 дней), и 5,0 дней в группе ВП (Q1-Q3 4–7 дней),  $p=0,153$ . По данным осмотра в обеих группах выявлена лимфаденопатия, гиперемия задней стенки глотки и небных дужек, зернистость задней стенки глотки, конъюнктивит встречались с сопоставимой частотой в ОГ и в ГС (21,4%&25,0%,  $p=0,784$ ; 95,2%&93,8%,  $p=1,000$ ; 4,8%&3,1%,  $p=1,000$ ; 2,4%&6,2%,  $p=0,575$  соответственно). Аускультативно в ОГ преобладали влажные хрипы 16,7%&9,4% в ГС,  $p=0,838$ . Сухие хрипы и сочетание сухих и влажных хрипов, а также затруднение носового

дыхания отмечалось встречались в группах ВП и ОРИ с сопоставимой частотой (28,6%&31,2%,  $p=0,838$ ; 9,5%&9,4%,  $p=0,838$ ; 78,6%&65,6%,  $p=0,214$  соответственно).

**Заключение.** Таким образом, доля детей с внебольничными пневмониями микоплазменной этиологии составила 56,8%, заболевание по типу ОРИ протекало у 43,2%. Чаще РМ как в ОГ, так и в ГС болели дети возрастной группы с 3 лет до 6 лет 11 мес. 43,7%&38,0% соответственно. У пациентов младше 1 года преобладал РМ по типу ОРИ (18,8%&2,4%,  $p=0,045$ ), а у детей 7 лет и старше – РМ по типу ВП (31,0%&12,5%,  $p=0,045$ ). В ОГ медиана возраста составила 4,45 лет, в группе ОРИ – 3,0 года,  $p=0,019$ . Бронхообструктивный синдром чаще регистрировался в группе ОРИ, чем в группе ВП 25,0%&2,4%,  $p=0,004$ . РМ у детей протекает не только в форме атипичных пневмоний, а также в форме ОРИ практически в половине случаев.

Отсутствие своевременной этиологической расшифровки заболевания и подбора рациональной терапии приводит к развитию лекарственной устойчивости, рецидивам бронхообструктивного синдрома, формированию стойких семейных очагов инфекции. Разработка и внедрение вакцин против инфекций, вызванных *M. pneumoniae* перспективна, и в этом есть необходимость ввиду возрастающего значения инфекции.

#### **Литература:**

1. Спичак Т.В. Респираторная микоплазменная инфекция у детей: насколько мы продвинулись в решении проблем? // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2015. № 6.
2. BIOFIRE Diagnostics 2023/ [Электронный ресурс] // [сайт]. URL: <https://syndromictrends.com> (дата обращения: 07.06.2023).
3. L'infection extrapulmonaire à *Mycoplasma pneumoniae* [Extrapulmonary infections due to *Mycoplasma pneumoniae*]. / J.M. Garnier, G. Noël, K. Retornaz et al.//Arch Pediatr. 2005 Apr;12 Suppl 1:S2-6. French. doi: 10.1016/s0929-693x(05)80002-8.
4. *Mycoplasma pneumoniae* infection and risk of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. / X. Liu, Y. Wang, C. Chen et al. // Microb Pathog. 2021 Jun;155:104893. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104893.
5. *Mycoplasma pneumoniae* beyond the COVID-19 pandemic: where is it? / P.M. Meyer Sauter, V.J. Chalker, C. Berger et al // Lancet Microbe. 2022 Dec;3(12):e897. doi: 10.1016/S2666-5247(22)00190-2.
6. *Mycoplasma pneumoniae* detections before and during the COVID-19 pandemic: results of a global survey, 2017 to 2021. / P.M. Meyer Sauter, M.L. Beeton, S.A. Uldum et al. // Euro Surveill. 2022 May;27(19):2100746. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.19.2100746.
7. *Mycoplasma pneumoniae* infection and asthma in children / S. Kumar, R.D. Roy, G.R. Sethi et al.//. Trop Doct. 2019 Apr;49(2):117-119. doi: 10.1177/0049475518816591.

8. *Mycoplasma pneumoniae* Infections: Pathogenesis and Vaccine Development / Z. Jiang, S. Li, C. Zhu et al. // *Pathogens*. 2021 Jan 25;10(2):119. doi: 10.3390/pathogens10020119

9. Wang X., Lin X. Analysis of Clinical Related Factors of Severe *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children Based on Imaging Diagnosis...// *Comput Math Methods Med*. 2022 Feb 27;2022:4852131. doi: 10.1155/2022/4852131.

УДК: 579.61

## **ОСОБЕННОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ 2Н-АЗИРИН-2-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫЕ БАКТЕРИИ ГРУППЫ *ESKAPE***

Рогачева Е.В., Краева Л.А.

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург

**Аннотация.** Данная работа посвящена исследованию актуальной проблемы антибактериальной устойчивости нозокомиальных патогенов. Патогены *ESKAPE* (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter species*), устойчивые к антимикробным препаратам, представляют собой глобальную угрозу для здоровья человека, которая все больше материализуется благодаря проявлению устойчивости у многих видов бактерий. Цель исследования: подтвердить или опровергнуть наличие антибактериальных свойств 2Н-азиринов в отношении бактерий группы *ESKAPE*: *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecalis*. Антибактериальную активность исследовали с помощью фенотипических тестов. Оценку антибактериальных свойств проводили в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и в соответствии с Европейским комитетом по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST). Исследованные в работе антибактериальные вещества могут быть предложены для дальнейшей химической оптимизации и рассмотрения в качестве кандидатов для лабораторных исследований на биологических моделях.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, устойчивость, антибиотики, *ESKAPE*.

В последние десятилетия чрезмерное и неправильное использование антибиотиков, а также социальные и экономические факторы, ускорили распространение устойчивых к антибиотикам бактерий, сделав лечение ими неэффективным [3]. Более того, в последние



3 года наблюдается пандемия устойчивости к антибиотикам, которая усилилась из-за повсеместного и бесконтрольного использования антибиотиков при терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [4].

Устойчивость к антибиотикам прогнозируется как одна из самых больших угроз для здоровья человека. По расчетам CDC, если ситуация не изменится коренным образом, то общее число смертей от бактериальных инфекций с множественной лекарственной устойчивостью к 2030 году составит около 10 миллионов, что превышает общее число смертей в совокупности из-за сердечных и онкологических заболеваний на данный момент [2].

Группой исследователей подсчитано, что в 2019 г. было зарегистрировано 4,95 млн смертей, связанных с устойчивостью к антибактериальным препаратам [1, 5]. При этом шесть возбудителей были ответственны за более чем 250000 смертей, связанных с устойчивостью к антибиотикам: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*. Распространение резистентных штаммов наблюдается повсеместно. Однако наибольшую обеспокоенность вызывает распространение в Российской Федерации штаммов *A. baumannii* и *K. pneumoniae*. При осложненных формах COVID-19 в 30-50% случаев у пациентов, находившихся в отделениях интенсивной терапии, выделялись штаммы *A. baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-AB), которые практически не поддаются лечению [6].

В связи с этим необходимо обеспечить систематический поиск и создание новых антибактериальных препаратов, эффективных в отношении приоритетных полирезистентных патогенов.

**Цель исследования:** подтвердить или опровергнуть наличие антибактериальных свойств 2Н-азиринов в отношении бактерий группы *ESKAPE*: *Enterobacter cloacae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecalis*.

**Материалы и методы.** Исследовали антибактериальную активность 15 синтезированных образцов в отношении 6 эталонных штаммов бактерий группы *ESKAPE* из коллекции ATCC, а также 60 клинических штаммов (от амбулаторных и стационарных пациентов) с помощью фенотипических тестов (определение чувствительности диско-диффузионным методом и определение минимальной ингибирующей концентрации МИК). Оценку антибактериальных свойств проводили в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и в соответствии с Европейским комитетом по тестированию чувствительности к противомикробным препаратам (EUCAST).

**Результаты.** Все протестированные дипептиды и депсипептиды, за исключением соединений 2zb, zc, полученных из бензальанилина, влияют на рост по крайней мере одного

из патогенов ESKAPE. Напротив, соединения 7 и 8, которые отличаются от соединения 2 наличием пиррольного и имидазольного фрагмента вместо азиринового, оказались неактивными. Этот факт указывает на то, что азириновое кольцо является ключевым структурным фрагментом, ответственным за нарушение антибактериальной активности соединений. В то же время модификация периферии соединения 2 может увеличивать или уменьшать активность. После проведения качественного скрининга антибактериальной активности и определения соединений-лидеров, для веществ 2b, d, e, l, z, чувствительность была оценена путем определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) и сравнения с сульфаметоксазолом, используемым в качестве положительного контроля.

Наибольшая антибактериальная активность была обнаружена в отношении *Enterococcus faecium* (соединение 2e, МИК 16 мкг/мл) и *Staphylococcus aureus* (соединения 2b и 2e, МИК 9 и 16 мкг/мл, соответственно). Примечательно, что соединение 2b подавляло рост *Staphylococcus aureus* в концентрации даже ниже, чем сульфаметоксазол. Сравнение этих результатов с показателями лидера 1a позволяет сделать вывод о более низкой антибактериальной активности азиринсодержащих дипептидов и депсипептидов.

**Выводы.** Полученные азирины проявляют антибактериальную активность против патогенов ESKAPE, особенно грамположительных штаммов бактерий (*E. faecium* – МИК 16 мкг/мл, *S. aureus* – МИК 9 мкг/мл). Исследованные в работе антибактериальные вещества могут быть предложены для дальнейшей химической оптимизации и рассмотрения в качестве кандидатов для лабораторных исследований на биологических моделях.

### Литература

1. Acinetobacter baumannii outbreaks: a global problem in healthcare settings / MNL Kurihara, RO Sales, KED Silva et al // Rev Soc Bras Med Trop. 2020. Vol. 53. P. 1-13.
2. Antibiotic resistance: A rundown of a global crisis / B. Aslam, W. Wang, M.I. Arshad et al. // Infect. Drug Resist. 2018. Vol. 11. P. 1645-1658.
3. Collignon P., Beggs J.J. Socioeconomic Enablers for Contagion: Factors Impelling the Antimicrobial Resistance Epidemic // Antibiotics. 2019. Vol. 8. P. 86.
4. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis / Antimicrobial Resistance Collaborators // The Lancet. 2022. P. 629-655.
5. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections in COVID-19 patients hospitalized in intensive care unit / A. Russo, F. Gavaruzzi, G. Ceccarelli et al. // Infection. 2021. Vol. 50. P. 83-92.
6. Viehman JA, Nguyen MH, Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant and extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infections // Drugs – 2014. Vol. 74. P.1315-133.

## КЛЕЩЕВОЙ ВИРУСНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ. АКТУАЛЬНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ

Рябико Е.Г.

ФБУН «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»,  
г. Санкт-Петербург

ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет  
имени И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

**Аннотация.** Данная работа посвящена изучению заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом (КВЭ) населения Северо-Западного федерального округа (СЗФО) в 2002–2021 гг. Цель – выявить современные тенденции развития и особенности течения эпидемического процесса КВЭ на территории СЗФО в период с 2002 по 2021 гг. Показатели заболеваемости КВЭ проанализированы на основании официальных данных Роспотребнадзора, опубликованных в государственных докладах. Для деления субъектов СЗФО на группы эпидемической опасности, был произведен расчет 95% доверительного интервала (ДИ) по среднегодовому показателю заболеваемости (СМПЗ) СЗФО в целом. Субъекты с СМПЗ ниже нижней границы ДИ отнесены к группе низкой опасности. Субъекты с СМПЗ, укладывающимся в границы ДИ, отнесены к группе средней эпидемической опасности, а со значениями СМПЗ, превышающими верхнюю границу ДИ, – к группе высокой опасности: низкой степени соответствует СМПЗ ниже 1,9; средней – от 1,9 до 2,7; высокой – более 2,7. Полученные данные обработаны стандартными методами вариационной статистики с применением пакетов прикладных программ Microsoft Excel и языка программирования R-studio. Тенденции развития эпидемического процесса были проанализированы методом линейной регрессии с вычислением коэффициента детерминации ( $R^2$ ) и проверкой значимости наклона линии регрессии с помощью p-value (уровень значимости  $\alpha=0,05$ ). Исследование показало, что на территории СЗФО за анализируемый период было зарегистрировано более 6 тыс. случаев КВЭ, заболеваемость КВЭ в целом имеет выраженную тенденцию к снижению. Статистически значимое снижение было выявлено в Республике Карелия, Новгородской и Ленинградской областях, а также в г. Санкт-Петербурге. В Республике Коми, в отличие от других субъектов СЗФО наблюдалась выраженная тенденция к росту заболеваемости КВЭ.

**Ключевые слова:** заболеваемость, клещевой вирусный энцефалит, Северо-Западный федеральный округ.

В период с 2002 по 2021 гг. на территории СЗФО было зарегистрировано более 6 тыс. случаев КВЭ (СМПЗ 2,3 ( $1,9 \div 2,7$ )) [1-9]. В Мурманской области и Ненецком автономном округе были зарегистрированы лишь единичные завозные случаи КВЭ, поэтому данные субъекты не были учтены в дальнейших расчетах.

**Цель исследования** – выявить современные тенденции развития и особенности течения эпидемического процесса КВЭ на территории СЗФО в период с 2002 по 2021 гг.

**Материалы и методы.** Показатели заболеваемости КВЭ проанализированы на основании официальных данных Роспотребнадзора, опубликованных в государственных докладах «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения» в 2002–2021 гг. [1-9]. Для деления субъектов СЗФО на группы низкой, средней и высокой эпидемической опасности, был произведен расчет 95% доверительного интервала (ДИ) по среднемноголетнему показателю заболеваемости (СМПЗ) СЗФО в целом. Субъекты с СМПЗ ниже нижней границы ДИ отнесены к группе низкой опасности. Субъекты с СМПЗ, укладывающимся в границы ДИ, отнесены к группе средней эпидемической опасности, а со значениями СМПЗ, превышающими верхнюю границу ДИ, – к группе высокой опасности: низкой степени соответствует СМПЗ ниже 1,9; средней – от 1,9 до 2,7; высокой – более 2,7. Полученные данные были обработаны стандартными методами вариационной статистики с применением пакетов прикладных программ Microsoft Excel и языка программирования R-studio. Тенденции развития эпидемического процесса были проанализированы методом линейной регрессии с вычислением коэффициента детерминации ( $R^2$ ) и проверкой значимости наклона линии регрессии с помощью p-value (уровень значимости  $\alpha=0,05$ ).

**Результаты.** На протяжении анализируемого периода на территории СЗФО в целом наблюдалась выраженная тенденция к снижению заболеваемости КВЭ ( $p<0,001$ ). Среднегодовой темп снижения ( $T_{сн.}$ ) составил 5,7%.

Показатели заболеваемости КВЭ в СЗФО имели существенные различия на протяжении анализируемого периода. Так, минимальный показатель – 0,8 был зарегистрирован в 2021 г., а максимальный – 4,5 в 2003 г. (рис. 1) [1-9].

Наибольшее количество случаев КВЭ зарегистрировано в Архангельской и Вологодской областях (более 1,3 тыс. случаев в каждой из областей, что составляет по 21% от всех зарегистрированных случаев в СЗФО), в г. Санкт-Петербурге (около 1,2 тыс. случаев (19%)) и в Республике Карелия (более 850 случаев (14%)).

К субъектам с высоким уровнем эпидемической опасности по КВЭ относятся Республика Карелия, Архангельская и Вологодская области. К субъектам со средним уровнем опасности – Псковская и Ленинградская области, а к субъектам с низким уровнем – Новгородская и Калининградская области, Республика Коми, а также г. Санкт-Петербург.

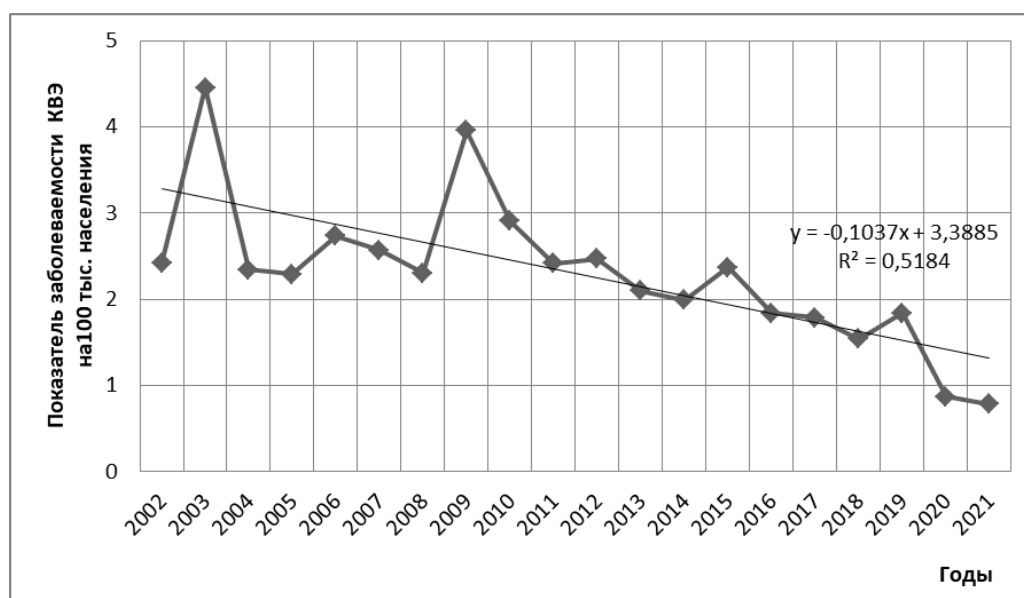


Рис. 1. Динамика показателя заболеваемости КВЭ в СЗФО за период 2002–2021 гг.

Выраженная тенденция к снижению заболеваемости КВЭ на протяжении данного периода выявлена в г. Санкт-Петербурге ( $p=0,001$ ), Республике Карелия ( $p<0,001$ ), Новгородской ( $p=0,001$ ) и Ленинградской областях ( $p=0,009$ ). Напротив, в Республике Коми была выявлена выраженная тенденция к росту заболеваемости КВЭ ( $T_{пр}=11,4\%$ ,  $p=0,01$ ). Для остальных субъектов СЗФО статистически значимые тенденции к изменению заболеваемости КВЭ на протяжении анализируемого периода отсутствуют.

СМПЗ детского населения КВЭ ниже, чем взрослого. Так, в Республике Карелия, доля детей до 17 лет среди всех зарегистрированных случаев КВЭ за этот период составила около 9%, СМПЗ детского населения составил 2,3 (95% ДИ: 1,0; 3,5), взрослого – 5,0 (95% ДИ: 4,0; 6,1); в г. Санкт-Петербурге – около 11% (0,9 (95% ДИ: 0,5; 1,2) и 1,2 (95% ДИ: 1,0; 1,4) соответственно) [7, 9].

В структуре клинических форм КВЭ преобладают лихорадочная и менингеальная. Так, в Ленинградской области, доля больных с лихорадочной формой составила около 63%, менингеальной – 35%, а в г. Санкт-Петербурге – 35% и 40% соответственно [4, 9]. Регистрировались также и микст-инфекции (КВЭ в сочетании с иксодовыми клещевыми боррелиозами). Так, в Ленинградской области доля смешанных форм составила 18% [4]. Несмотря на абсолютное преобладание трансмиссивного пути передачи вируса КЭ, были зарегистрированы и случаи заражения КВЭ алиментарным путем (например, в г. Санкт-Петербурге, Ленинградской и Псковской областях) [4, 6, 9].

### Литература:

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Архангельской области. Государственный доклад. Архангельск: Управление Федеральной

службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Архангельской области, 2002–2021.

2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Вологодской области. Государственный доклад. Вологда: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Вологодской области, 2002–2021.

3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Калининградской области. Государственный доклад. Калининград: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Калининградской области, 2002–2021.

4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Ленинградской области. Государственный доклад. Санкт-Петербург: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ленинградской области, 2002–2021.

5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новгородской области. Государственный доклад. Великий Новгород: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новгородской области, 2002–2021.

6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Псковской области. Государственный доклад. Псков: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Псковской области, 2002–2021.

7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Карелия. Государственный доклад. Петрозаводск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Карелия, 2002–2021.

8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Республике Коми. Государственный доклад. Сыктывкар: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Коми, 2002–2021.

9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Санкт-Петербурге. Государственный доклад. Санкт-Петербург: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу, 2002–2021.

## МИКРОБНЫЕ МАРКЕРЫ В БИОСРЕДАХ ОРГАНИЗМА ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

Садеков Т.Ш.<sup>1</sup>, Омарова М.А.<sup>2</sup>, Затевалов А.М.<sup>1</sup>, Жиленкова О.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии  
и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА, г. Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет  
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

**Аннотация.** Данная статья представляет собой результаты исследования концентрации микробных маркеров у пациентов с рассеянным склерозом. Рассеянный склероз (РС) – хроническое иммуноопосредованное воспалительное и нейродегенеративное неврологическое заболевание, приводящее к снижению качества жизни и инвалидизации лиц молодого возраста. Целью работы было сравнение концентраций микробных маркеров в венозной крови и ликворе пациентов с разными типами течения РС. Проведено исследование микробных маркеров в крови и ликворе пациентов с разными типами течения РС, среди которых пациенты с ремиттирующим РС в стадии обострения, в стадии ремиссии, с первично-прогрессирующим РС, лица с радиологически изолированным синдромом (РИС) и контрольной группы. Исследование крови проведено методом газовой хроматографии масс-спектрометрии. В работе было определено достоверное увеличение содержания микробиоты в ликворе у пациентов с РС в стадии ремиссии по сравнению с контрольной группой. Особый интерес вызывает то, что содержание различных микробных маркеров в ликворе увеличено у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой, в то время как их содержание в цельной крови не изменяется. Это позволяет говорить об изменении показателей микробиотической нагрузки именно на уровне ЦНС, не на уровне всего организма.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, метаболиты микроорганизмов, микробиота, ликвор, кровь, ГХ-МС.

Рассеянный склероз (РС) – хроническое иммуноопосредованное неврологическое заболевание с периодами ремиссий и обострений, либо с неуклонно прогрессирующим течением без четких ремиссий, в основе которого лежит демиелинизация и последующая нейродегенерация [4]. Клиническое течение рассеянного склероза различно, более чем у 80% пациентов наблюдается ремиттирующее течение, когда инвалидизация сменяется периодами

частичного или полного выздоровления (обострение-ремиссия), в то время около 15% пациентов имеют первично прогрессирующее течение без ремиссии [8].

Большее внимание привлекают результаты исследований молекулярной диагностики (16S – секвенирование, ПЦР), и на сегодняшний день остается актуальным поиск значимых маркеров рассеянного склероза методами ОМИК-технологий. Сегодня методы метаболомики позволяют идентифицировать и количественно определять сотни низкомолекулярных веществ в биологических средах. Для определения спектра метаболитов в сыворотке крови используют метод газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС).

Кишечная микробиота, как пусковой механизм иммунного ответа, может быть одной из причин повышения риска рассеянного склероза (РС) [5]. Считается, что нарушенная микробиота кишечника имеет пусковой механизм в патогенезе и способна запустить аутоиммунный процесс рассеянного склероза через ось «кишечник-иммунитет-мозг» [7, 9]. Ось «кишечник-иммунитет-мозг» определяется, как путь двусторонней связи между иммунной и нервной системой и кишечной микробиотой, опосредованный метаболитами микроорганизмов, действующими на системном уровне, вовлекая нервную и эндокринную системы [1, 3, 10]. ЦНС обладает способностью регулировать перистальтику кишечника, а также управлять местным иммунитетом с помощью нейромедиаторов посредством гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и блуждающего нерва. В свою очередь, пищеварительная система может регулировать нейropsychологические функции, оказывая влияние на настроение или аппетит [10].

**Целью работы** была оценка уровня микробных маркеров в венозной крови и ликворе пациентов с разными типами течения РС, лиц с радиологически изолированным синдромом (РИС) и контрольной группы.

**Материалы и методы.** В данном исследовании была проведена оценка микробных маркеров в крови и ликворе пациентов с впервые диагностированным РС ( $n = 79$ ; средний возраст  $35 \pm 7$  лет), ранее не получавших терапию препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), среди которых: пациенты с ремиттирующим РС в стадии обострения ( $n=35$ ), в стадии ремиссии ( $n=27$ ), с первично-прогрессирующим РС ( $n=7$ ), лица с радиологически изолированным синдромом (РИС) ( $n=10$ ) и контрольной группы ( $n=47$ ). Исследование крови проведено методом газовой хроматографии масс-спектрометрии. Для проведения анализа, аналиты образцов использовали в количестве 150 мкл в системе ГХ-МС Maestro 7820 А с масс-селективным детектором. Статистическая обработка данных для определения дифференциально представленных метаболитов в анализируемых группах проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Достоверность результатов выборок оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни.



**Результаты.** Получены пики ионов хроматограмм от 68 микробных маркеров, среди которых: жирные кислоты, гидроксикислоты, спирты, альдегиды, стерины. Согласно полученным данным, наибольшая значимость отмечена для следующих соединений: изолауриновой кислоты, 2-гидроксилауриновой кислоты, 9,10-пентадеценовой кислоты, циклонадекановой кислоты, 11-эйкозановой кислоты, 7,8-тетрадеценовой кислоты, арахидоновой кислоты, 3-гидроксилауриновой кислоты, изомиристинового альдегида, антеизодекановой кислоты, изомирамистиновой кислоты, 9,10-пентадеценовой кислоты, цис-вакценовой кислоты, 11-октадеценового альдегида, 11,12-гексадеценовой кислоты, антеизопентадекановой кислоты, а также маркеров вируса Эпштейна-Барр. Выявленные изменения носили разнонаправленный характер: обращает внимание значимое снижение концентраций изолауриновой кислоты, копростанола в группе РРС в стадии ремиссии, при повышении концентраций остальных микробных маркеров по сравнению с контрольной группой. Наибольшее количество статистически значимых различий в содержании маркеров по сравнению с контрольной группой выявлено у пациентов с РС в стадии ремиссии. Помимо этого, характерна тенденция к повышению кампестерола, вероятным источником которого являются кампестерол-продуцирующие микрогрибы.

По разнообразию увеличения микробных маркеров пациенты с РИС находятся на втором месте после пациентов с РРС в стадии ремиссии. Так, у пациентов с РИС выявлено статистически значимое увеличение уровня маркеров вируса Эпштейна-Барр, изопентадеканового альдегида, а также *Pseudomonas*, *Moraxella* и *Acinetobacter*. Увеличение маркера 3h12, характерного для *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Acinetobacter* показано нами для пациентов всех групп, за исключением группы пациентов с РС в стадии обострения.

У пациентов с РС в стадии ремиссии обнаружено статистически значимое увеличение содержания эндотоксина и плазмалогена, источником которых могут быть различные виды микроорганизмов. Так, уровень плазмалогена у пациентов с РРС в стадии ремиссии повышен более, чем в 4,5 раза по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, увеличение уровня плазмалогена и эндотоксина, как правило, свидетельствует об увеличении содержания различных типов микроорганизмов.

Помимо анализа уровня микробных маркеров в ликворе, нами выполнен анализ микробных маркеров в цельной крови пациентов с РС в стадии ремиссии, обострения и контрольной группы. Мы не обнаружили статистически значимых различий между указанными группами и контрольной группой. Также в настоящей работе нами выявлено увеличение микробных маркеров, характерных для вируса Эпштейна-Барр, в ликворе у пациентов с РС в стадии ремиссии. В литературе показана высокая распространенность вируса Эпштейна-Барр, ассоциированная с РС. В недавнем исследовании выдвинуто

предположение, что хроническая инфекция вирусом Эпштейна-Барр является основной причиной РС. Риск РС увеличивался в 32 раза после инфицирования вирусом Эпштейна-Барр, но не увеличивался после заражения другими вирусами, включая цитомегаловирус, передающийся аналогичным образом [9].

**Заключение.** Таким образом, нами показано достоверное увеличение содержания микробных маркеров в ликворе пациентов с РС по сравнению с контрольной группой. Особый интерес вызывает то, что содержание различных микробных маркеров в ликворе увеличено у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой, в то время как содержание этих микробных маркеров в цельной крови не изменяется. Это позволяет говорить об изменении показателей микробиотической нагрузки именно на уровне ЦНС, но не на уровне всего организма.

#### **Литература:**

1. Bacterial neurotoxic metabolites in multiple sclerosis cerebrospinal fluid and plasma. / A. Ntranos, P. Hye-Jin, M. Wentling et al. // Brain. 2022. Vol. 145, № 2. P. 569-583.
2. Boussamet L., Rajoka M.S.R., Berthelot L. Microbiota, IgA and Multiple Sclerosis. // Microorganisms. 2022. Vol. 10, № 3. P. 617-622.
3. Castillo-Álvarez F., Marzo-Sola M.E.. Role of the gut microbiota in the development of various neurological diseases. // Neurología. 2022. Vol. 37, № 6. P. 492-498.
4. Fitzner D., Simons M. Chronic progressive multiple sclerosis-pathogenesis of neurodegeneration and therapeutic strategies. // Curr Neuroparmacol. 2010. Vol. 8, № 3. P. 305-315.
5. Gut microbiome of multiple sclerosis patients and paired household healthy controls reveal associations with disease risk and course. / X. Zhou, R Baumann., X. Gao et al. // Cell. 2022. Vol. 185, № 19. P. 3467-3486.
6. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. / K. Bjornevik, M. Cortese, B.C. Healy et al.// Science. 2022. Vol. 375, № 6578. P. 296-301.
7. Microbiome in MS; where are we, what we know and do not know. / M.K. Boziki, E. Kesidou, P. Theotokis et al. // Brain Science 2020. Vol. 10, № 4. P. 113-117.
8. Multiple sclerosis – candidate mechanisms underlying CNS atrophy. / V. Siffrin, J. Vogt, H. Radbruch et al. // Trends Neurosci 2010. Vol. 33, № 4. P. 202-210.
9. The gut microbiota in multiple sclerosis varies with disease activity / F. Thirion, F. Sellebjerg, Y. Fan et al. // Genome Medicine. 2023. Vol. 15, № 1. P. 15-20.
10. The influence of interferon  $\beta$ -1b on gut microbiota composition in patients with multiple sclerosis / F. Castillo-Álvarez, P. Pérez-Matute, J.A. Oteo et al. // Neurología. 2021. Vol. 36, № 7. P. 495-503.

## ФИЛОДИНАМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ НИЖЕГОРОДСКИХ ШТАММОВ ROTAVIRUS A НА ОСНОВЕ ГЕНА VP7

Сашина Т.А.<sup>1</sup>, Великжанина Е.И.<sup>1,2</sup>, Морозова О.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии  
и микробиологии им. Академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный  
университет им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Целью исследования явилась филодинамическая характеристика ротавирусов на основе гена VP7. Анализ проводили с использованием байесовского подхода в пакете программ BEAST. Разнообразие ротавирусов было представлено 12 кластерами в пределах разных филогенетических линий и сублиний генотипов G1, G2, G3, G4, G6, G8, G9 и G12. Доминирующие в Нижнем Новгороде реассортантные ротавирусы генотипа G3P относились к линии G3-1, включающей аналогичные ротавирусы, выявленные в Москве, Новосибирске, Китае, Таиланде, Вьетнаме, Японии, Испании, Словакии, Чехии в 2015–2020 гг. Ближайший общий предковый штамм данного кластера циркулировал в 2005 году, уровень накопления мутаций в его пределах не отличался от среднего значения.

**Ключевые слова:** ротавирус A, G[P]-генотипирование, генетическое разнообразие, линии и сублинии, филодинамический анализ.

Ротавирус A (РВА, вид *Rotavirus A*, сем. *Sedoreoviridae*) является наиболее важным этиологическим агентом тяжелого гастроэнтерита у детей в возрасте до 5 лет. К настоящему времени в мире накоплены обширные знания о строении вириона ротавируса, функциях генов и белков [7]. Несмотря на это, широкая распространенность патогена и его способность к генетическим перестройкам делают актуальным изучение генетического разнообразия РВА, циркулирующих локально. В Нижнем Новгороде такие многолетние исследования проводятся с 1984 года, однако необходимо регулярное обновление и дополнение имеющихся сведений, а также применение современных методов анализа данных.

**Целью настоящей работы** явилась филодинамическая характеристика ротавирусов, выявленных на территории Нижнего Новгорода в 2021–2022 гг. и ранее, на основе гена VP7.

**Материалы и методы.** РВА-содержащие образцы стула детей, госпитализированных с диагнозом ОКИ в детский инфекционный стационар Нижнего Новгорода, исследовали методами G/P/I/E-генотипирования и РНК-ПААГ. Нуклеотидные последовательности генов

VP7 штаммов разных G-генотипов определяли методом секвенирования по Ф. Сэнгеру на приборе Нанофор 05 (Синтол, Россия). Анализ нуклеотидных последовательностей проводили в программах MEGA X и BEAST.

**Результаты.** Как показано с использованием ПЦР-генотипирования, в 2021–2022 гг. в Нижнем Новгороде преобладали штаммы генотипа *G3P[8]* (53,0%), при этом всего было выявлено 11 G[P]-комбинаций: *G1P[8]*, *G2P[4]*, *G2P[8]*, *G3P[4]*, *G3P[6]*, *G3P[8]*, *G3P[9]*, *G6P[9]*, *G8P[8]*, *G9P[8]* и *G9P[4]*. В 88,8%, 13,0% и 62,5% случаев штаммы генотипов *G3P[8]*, *G9P[8]* и *G8P[8]*, соответственно, имели гены *VP4* и *VP7* первой (*Wa*-подобной) геногруппы, а остальные гены – второй (*DS-1*-подобной) геногруппы, и таким образом, являлись реассортантными.

Для филогенетической реконструкции были взяты 78 нуклеотидных последовательностей гена *VP7* нижегородских ротавирусов, выявленных в 2022 году и ранее, а также 99 последовательностей штаммов, циркулировавших в других городах России и других странах. Исследуемые штаммы вошли в состав 12 кластеров, находящихся в пределах разных филогенетических линий и сублиний генотипов *G1*, *G2*, *G3*, *G4*, *G6*, *G8*, *G9* и *G12* (рис. 1).

Шесть штаммов генотипа *G1* относились к филогенетической линии *G1-II*, сублинии *C* [3]. Их ближайшими родственниками были ротавирусы из Нижнего Новгорода (2016 г.), Москвы (2019–2020 гг.), Новосибирска (2009–2017 гг.), Турции (2016 г.), Бразилии (2019 г.) и Германии (2008 г.). Ближайший общий предок (tMRCA) представителей кластера, включающего ротавирусы из Нижнего Новгорода, циркулировал в 2004 году (95% HPD 1999–2008).

Шесть штаммов генотипа *G2* были представителями сублинии *G2-IVa-3* [4]. Вместе с ними туда вошли ротавирусы из Нижнего Новгорода (2017–2019 гг.), Москвы (2019–2020 гг.), Новосибирска (2018 г.) и Японии (2018 г.). Время циркуляции их ближайшего общего предка датировано 2011 годом (95% HPD 2008–2015).

Тринадцать штаммов РВА генотипа *G3P[8]*, выявленные в 2020–2022 гг., относились к отдельному кластеру внутри филогенетической линии *G3-I* [6]. Их родственниками были реассортантные *DS-1*-подобные ротавирусы из Москвы, Новосибирска, Чехии, Словакии, Индии и Таиланда (2015–2019 гг.). Предковый штамм данного кластера циркулировал в 2005 году (95% HPD 1994–2012).

Пять штаммов генотипа *G3P[9]* относились к сублинии *G3-3-e* линии *G3-3*. Наибольшее филогенетическое родство они имели с РВА, выявленными в Нижнем Новгороде (2011–2017 гг.), Москве (2010–2018 гг.), Новосибирске, Омске (2006–2007 гг.), Белоруссии (2013 г.) и Италии (2011 г.). Ближайший общий предок кластера, включающего

данные штаммы, по расчетам, встречался в популяции в 1993 году (95% HPD 1983–2000). В целом, ротавирусы генотипа *G3P[9]*, циркулировавшие в Нижнем Новгороде в период 1998–2020 гг., были консервативны и имели высокий уровень гомологии нуклеотидных последовательностей [1].

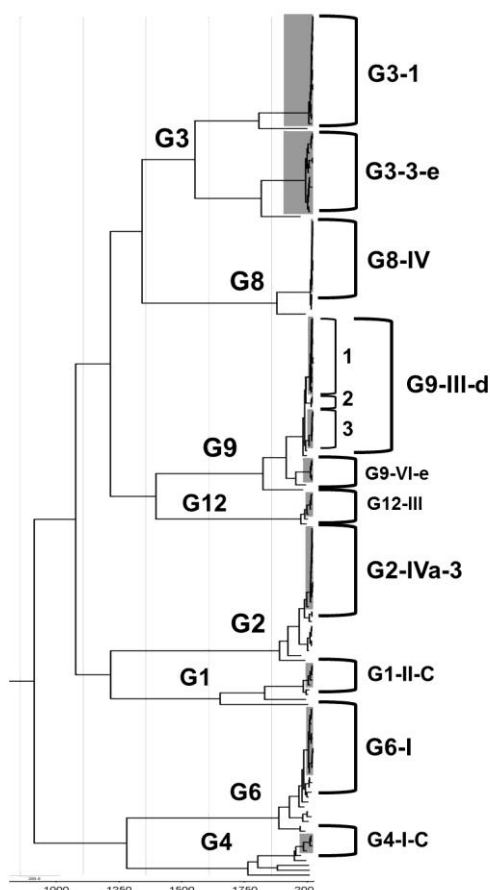


Рис. 1. Филогенетическое дерево, построенное на основе нуклеотидных последовательностей гена *VP7* ротавирусов разных *G*-генотипов  
\*Серым цветом отмечены кластеры, включающие нижегородские штаммы

Нижегородский штамм РВА генотипа *G4P[8]*, обнаруженный в 2021 г., относился к сублинии *G4-I-c* [2]. Ему были родственны ротавирусы из Нижнего Новгорода (2019 г.) и Новосибирска (2018 г.). Общий предковый штамм их общего кластера циркулировал в 2009 году (95% HPD 2001–2016). В Нижнем Новгороде РВА сублинии *G4-I-c* занимали доминирующее положение на протяжении периода 2007–2015 гг., однако к настоящему времени утратили свою эпидемическую значимость [7].

Один штамм генотипа *G6P[9]* группировался в составе линии *G6-I* со штаммами генотипа *G6P[8]* из Бразилии (2017–2019 гг.) и *G6P[9]* из Италии (2011 г.). Рассчитанное время циркуляции общего предка данного кластера – 2002 год (95% HPD 1994–2009). Штаммы данного генотипа являются редкими для территории России [1].

Девять штаммов РВА генотипа *G8P[8]* относились к сублинии *G8-IV* и были филогенетически близки реассортантным РВА, циркулировавшим в Нижнем Новгороде ранее (2019 г.), а также аналогичным штаммам из Китая, Сингапура, Чехии, Таиланда и Японии (2016–2021 гг.). Ближайший общий предок кластера циркулировал в 2014 году (95% HPD 2013–2018).

Нижегородские ротавирусы генотипа *G9P[8]* характеризовались генетической гетерогенностью и группировались с представителями двух филогенетических линий (III и VI) [5]. Пять штаммов, вошедшие в состав линии *G9-III* (сублиния *d*), группировались с ротавирусами из Нижнего Новгорода (2016–2019 гг.), Москвы (2019 г.), Новосибирска (2017–2018 гг.), Франции (2017 г.) и Туниса (2015 г.). Общий предок всех этих штаммов датирован 2011 годом (95% HPD 2007–2014). Второй кластер, куда вошел один изолят из Нижнего Новгорода, включал ротавирусы из Новосибирска (2018 г.) и Таиланда (2017 г.). Их предковый штамм циркулировал в 2014 году (95% HPD 2011–2017). В состав третьего кластера помимо четырех нижегородских штаммов вошли изоляты из Москвы (2020 г.), Чехии (2018 г.) и Индии (2019 г.). По расчетам, ближайший общий предок представителей данного кластера присутствовал в популяции в 2016 году (95% HPD 2015–2018). Один штамм был представителем линии *G9-VI* (сублиния *e*) вместе с ротавирусами из Нижнего Новгорода (2019 г.), Новосибирска (2018 г.) и Японии (2018 г.). Расчетное время циркуляции ближайшего общего предка данных штаммов – 2011 год (95% HPD 2006–2016).

Нижегородский штамм генотипа *G12* относился к линии *G12-III*, и сформировал отдельный кластер со штаммом, выявленным на территории Нижнего Новгорода ранее (2016 г.), и ротавирусами из Пакистана и Китая, выделенными в 2015 г. и 2019 г. Рассчитано, что общий предковый штамм представителей данного кластера присутствовал в популяции в 2010 году (95% HPD 1988–2003).

Проведен анализ скорости накопления замен нуклеотидов в структуре гена *VP7*. Средняя скорость мутаций по всей выборке была  $5,208E-4$ . Для разных кластеров, включавших нижегородские штаммы, уровень накопления мутаций составил от  $3,290E-4$  до  $8,110E-4$ . Наибольшей скоростью накопления мутаций характеризовался кластер 1 сублинии *G9-III-d*, наименьшей – кластер, включающий штамм генотипа *G4*. Уровень накопления замен нуклеотидов в пределах кластера, содержащего реассортантные штаммы генотипа *G3P[8]*, не отличался от среднего значения по выборке и составил  $5,560E-4$ .

**Заключение.** Таким образом, охарактеризовано разнообразие и рассчитаны филодинамические характеристики ротавирусов на основе гена *VP7*. В сезон 2021–2022 гг. выявлены РВА 11-ти *G[P]*-генотипов с доминированием *G3P[8]* (53,0%). В 88,8% случаев ротавирусы генотипа *G3P[8]* были реассортантными. По результатам филодинамического

анализа они относились к кластеру в пределах линии *G3-1*, включающему штаммы, выделенные в России и других странах в 2015–2020 гг. Ближайший общий предковый штамм данного кластера циркулировал в 2005 году, уровень накопления мутаций не отличался от среднего значения по выборке (5,560Е-4).

#### **Литература:**

1. Молекулярный мониторинг ротавирусов (Reoviridae: Sedoreovirinae: Rotavirus: Rotavirus A), циркулирующих в Нижнем Новгороде (2012–2020 гг.): обнаружение штаммов с новыми генетическими характеристиками / Т.А. Сашина [и др.] // Вопросы вирусологии. 2021. Т. 66. № 2. С. 140-151.
2. Bok K., Matson D.O., Gomez J.A. Genetic variation of capsid protein VP7 in genotype G4 human rotavirus strains: simultaneous emergence and spread of different lineages in Argentina // J. Clin. Microbiol. 2002. Vol. 40, No 6. P. 2016-2022.
3. Detection and genetic characterization of group A rotavirus strains circulating among children with acute gastroenteritis in Japan / T.G. Phan, P. Khamrin, T.D. Quang et al. // J. Virol. 2007. Vol. 81, No 9. P.4645-4653.
4. Evolution of DS-1-like human G2P[4] rotaviruses assessed by complete genome analyses / G.M. Giammanco, F. Bonura, M. Zeller et al. // J. Gen. Virol. 2014. Vol. 95. P. 91-109.
5. Genetic heterogeneity, evolution and recombination in emerging G9 rotaviruses / T.G. Phan, S. Okitsu, N. Maneekarn, et al. // Infect. Genet. Evol. 2007. Vol. 7, No 5. P. 656-663.
6. Molecular epidemiology and genetic evolution of the whole genome of G3P[8] human rotavirus in Wuhan, China, from 2000 through 2013 / Y.H. Wang, B.B. Pang, S. Ghosh et al. // PLoS. One. 2014. Vol. 9, No 3. P. e88850.
7. Rotaviruses. In Fields virology / M.K. Estes, A.Z. Kapikian, B. N. Fields, et al. Philadelphia, 2007. P. 1917-1973.

УДК: 613.2

### **О ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ СТРУКТУРЫ ПИТАНИЯ РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ**

Семенихина М.В., Романенко С.П.

ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора,  
г. Новосибирск

**Аннотация.** В статье представлены данные о возможности и эффективности обогащения рационов питания витаминами и минеральными веществами работников Арктической зоны. Представленные данные могут улучшить структуру питания работающих

в условиях Крайнего Севера, что потенциально снижает риски здоровью, обусловленные синдромом полярного напряжения.

**Ключевые слова:** Арктическая зона, синдром полярного напряжения, дефицит витаминов и минеральных веществ, улучшение рационов питания.

Северные территории России являются важным источником природных ресурсов, активное освоение которых неразрывно связано с притоком большого числа различных групп населения, в том числе работающего [5].

Длительное проживание в условиях Крайнего Севера приводит к увеличению функциональных нагрузок на организм, вследствие чего появляется риск нарушения и утраты здоровья. Объективные показатели здоровья северян хуже, чем у жителей более южных регионов. Кроме того, фиксируется ряд тенденций для населения Арктической зоны России: особенности питания, отрицательная демографическая динамика и миграционный отток жителей Севера [1, 3, 6].

Арктическая зона относится к дискомфортным территориям, как для постоянного, так и временного проживания, характеризуется высокой продолжительностью экстремально высоких значений жесткости погоды, обусловленной низкими температурами, сильным ветром, высокой влажностью воздуха, недостатком кислорода, а также выраженной геомагнитной напряженностью и аномальной светопериодичностью в отдельные сезоны года, оказывающей неблагоприятное воздействие на гормональный фон и иммунную систему. Зависимость состояния здоровья человека от климатогеографических и экологических особенностей места проживания доказана и не вызывает сомнений [4]. У населения, проживающего в Арктической зоне, повышаются риски формирования болезней системы кровообращения; эндокринной и иммунной систем, опорно-двигательного аппарата, причем данные риски более выражены среди работающих во вредных условиях, в том числе в контакте с неблагоприятными метеорологическими факторами. Комплексное воздействие специфических для арктической зоны факторов приводит к формированию так называемого синдрома полярного напряжения, характеризующегося перестройкой метаболических процессов с переключением энергетического обмена с углеводного на липидный, что определяет повышенную потребность в витаминах и минеральных веществах для обеспечения гомеостаза и фенотипической устойчивости органов и систем. При этом, несвоевременное поступление отдельных витаминов и минеральных веществ создает предпосылки к формированию «северных» иммунодефицитов и общему снижению резистентности организма, метаболические показатели, характеризующие гомеостаз, выходят за границы общепринятых нормативов, отмечается снижение усвояемости белка,



витаминов и минеральных веществ [3, 7]. Происходит нарастание дефицита водо- и жирорастворимых витаминов. (выраженный дефицит  $\alpha$ -токоферола у жителей Европейского Севера России, недостаточное потребление  $\beta$ -каротина, витаминов А и группы В) [6]. Сложная логистика к месту вахтовой службы и долгое хранение пищевых продуктов сокращает в них количество витаминов и минералов, что также обуславливает актуальность изучения возможности обогащения рационов питания работающих витаминами и минеральными веществами.

**Целью исследования** является изучение перспективы включения в рационы питания работающих в условиях Арктической зоны рецептур блюд и готовой продукции, обогащенных витаминами и минеральными веществами.

**Материалы и методы.** Для реализации данной цели были разработаны и отработаны технология рецептур первых блюд, гарниров, запеканок, блюд из мяса и рыбы, а также технические условия для готовых продуктов на примере хлеба и мясных полуфабрикатов. В процессе отработки изучались вопросы сочетаемости продуктов, расчет количества сырья, которое не оказывает негативного воздействия на органолептические свойства продуктов, а также обеспечивающие безопасность.

**Результаты.** В состав изучаемого витаминно-минерального комплекса входят витамины (С,  $\beta$ -каротин, витамин Е, витамины группы В1, В2, В3, В6, В9, В12); минеральные вещества (железо, цинк, йод), пищевые вещества (белки, жиры и углеводы).

Были разработаны типовые меню с включением рецептур блюд содержащих витаминно-минеральный комплекс для организованного питания работников Арктической зоны с учетом фактических энерготрат, обусловленных особенностями трудового процесса, а также было проведено нутритивное профилирование разработанных меню. Содержание микроэлементов и витаминов, поступающих с блюдами, в состав которых входит витаминно-минеральный комплекс с учетом витаминов и микроэлементов, поступающих с основным рационом питания, в полном объеме покрывает физиологическую потребность [3], что не происходит при обычном рационе питания, который характеризуется дефицитами витаминов С, Е, В3 и цинка.

**Заключение.** Обогащение рационов питания витаминами и минеральными веществами в условиях Арктической зоны может обеспечить физиологическую полноценность питания и быть фактором защиты от неблагоприятного воздействия окружающей среды, снизить риски здоровью, обусловленные синдромом полярного напряжения. Ожидаемая эффективность, предложенной модели будет изучена в ходе планируемых исследований, которые будут проводится в дальнейшей перспективе.

## Литература:

1. Влияние климатогеографических факторов Ямало-Ненецкого автономного округа на здоровье населения (обзор) // В. И. Корчин [и др.] // Журнал медико-биологических исследований. Т. 9, № 1. С. 77-88 2021. doi: <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z046>
2. Влияние широты проживания в условиях Севера на организм подростков / Ю. Г. Солонин [и др.] // Физиология человека. 2012. Т. 38, № 2. С. 107-112.
3. МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22 июля 2021г.) URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402716140/?ysclid=leqkfodi2171337284>.
4. Никифорова Н.А., Карапетян Т.А., Доршакова Н.В. Особенности питания жителей Севера (обзор литературы) // Экология человека. 2018. № 11. С. 20–25. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-pitaniya-zhiteley-severa-obzor-literatury/viewer>.
5. Питание и север: гигиенические проблемы арктической зоны России (обзор литературы) / А.В. Истомин [и др.] // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 6. С. 557-563. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-6-557-563>.
6. Соколова Ф.Х. Этнодемографические процессы в Российской Арктике // Арктика и Север. 2015. № 21. doi: 10.17238/issn2221-2698.2015.21.151.
7. Хаснулин В.И. Синдром полярного напряжения // Медико-экологические основы формирования, лечения и профилактики заболеваний у коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа. Новосибирск, 2004. С. 24-35.

УДК: 614.76

## ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО В ВОЗДУХЕ СВИНЦА КАК ФАКТОРА РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сидорова Е.А., Гурова Т.С., Троян Е.А., Жернов Ю.В., Митрохин О.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

**Аннотация.** Рак молочной железы является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний среди женщин. В обзоре рассмотрен один из факторов риска этого онкологического заболевания - свинец, являющийся широко используемым тяжелым металлом. Цель исследования: изучить зависимость между уровнем воздействия свинца на человека и риском возникновения рака молочной железы. Проанализировано 1063

релевантных источников. Поиск проводился по ключевым словам «рак молочной железы», «онкологическое заболевание», «загрязнение атмосферного воздуха», «металлы» и «свинец». Рассмотрены оригинальные исследования, опубликованные за последние 15 лет. Была выявлена прямая корреляция между содержанием свинца в воздухе и возникновением новообразований в молочных железах.

**Ключевые слова:** свинец, тяжелые металлы, рак молочной железы, злокачественное новообразование.

Рак молочной железы (далее – РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире и является главной причиной смерти женщин от новообразований. Ежегодно по всей планете регистрируется более полумиллиона летальных исходов. Заболеваемость и смертность от РМЖ неуклонно возрастает, несмотря на успехи отдельных стран с высоким уровнем дохода в снижении относительной величины смертей [5].

Изучение причин возникновения злокачественных новообразований молочной железы является основой для дальнейшей разработки мер профилактики этого заболевания и снижения летальности. Исследованию влияния свинца на риск возникновения РМЖ уделяется недостаточно внимания, хотя имеется достаточно данных, свидетельствующих о том, что воздействие взвешенных частиц, в состав которых входят аэрозоли металлов, значительно коррелирует с развитием различных онкологических заболеваний [2].

Учитывая повсеместное распространение свинца как в промышленности, так и в быту изучение его воздействия на молочную железу представляет из себя актуальную задачу, которую мы попытались решить в этом исследовании.

**Цель исследования:** изучить зависимость между уровнем воздействия свинца на человека и риском возникновения РМЖ.

**Материалы и методы.** Проанализировано 1063 релевантных документов из PubMed, РИНЦ, Web of Science, eLIBRARY.RU, EMBASE, ScienceDirect и Google Scholar. Поиск проводился по ключевым словам «рак молочной железы», «онкологическое заболевание», «загрязнение атмосферного воздуха», «металлы» и «свинец». Рассмотрены оригинальные исследования, опубликованные за последние 15 лет, в которых были взяты в расчет такие факторы риска развития РМЖ, как генетическая предрасположенность, использование гормональных контрацептивов, возраст менархе, рождения первого ребенка и начало грудного вскармливания, социально-экономическое положение, пост- или пременопаузальный период, наличие вредных привычек, хронических заболеваний, индекс массы тела более 25.

**Результаты.** В соответствии с классификацией Международного агентства по изучению рака свинец относится к группе 2В вероятно канцерогенных веществ, что свидетельствует о недостаточном изучении влияния этого металла на возникновение злокачественных новообразований. 35–40% попавшего в легкие вместе с атмосферным воздухом свинца оседают на стенках альвеол и затем попадают в кровоток. Этот металл в дальнейшем депонируется, преимущественно, в костях, зубах, ногтях и волосах, поэтому в течение десятилетий элиминируется из организма, что может быть опасно при превышении предельно допустимых концентраций свинца в окружающей среде.

Свинец может вызывать анемию, изменять проницаемость сосудов, тормозить синтез коллагена, изменять силу иммунного ответа, вызывая аутоиммунные реакции и иммунодефицит на фоне гибели гранулоцитов, мешать нормальному метаболизму кальция. Высокие уровни свинца в крови у девушек ассоциированы с поздним менархе [3]. Свинец может оказывать влияние на возникновение РМЖ как индивидуально, так и совместно с другими поллютантами (тяжелые металлы, диоксид азота, диоксид углерода), усугубляя его.

Свинец способен образовывать реактивные радикалы, повреждающие такие структуры клетки, как ДНК и плазматическая мембрана [4]. Он имеет сродство к тиоловым группам, входящим в состав большинства важных ферментов, а также выступает в качестве неполноценного кофактора, подражая свойствам других металлов – кальция, железа и цинка. Таким образом, он нарушает многие важные метаболические процессы: синтез АТФ, цикл трикарбоновых кислот, окислительное фосфорилирование, транскрипцию ДНК, сохранение целостности плазматической мембраны. В конечном счете это приводит к оксидативному стрессу, дефициту энергии клетки, накоплению патогенных мутаций и ее некрозу или злокачественной трансформации. В работе Mielke H. W. et al. показана прямая зависимость между уровнем Pb в крови населения и содержанием его в атмосферном воздухе. Необходимо уделять большое значение контролю концентраций свинца в окружающей среде, в том числе почве и воде, из которых свинец может мигрировать в атмосферный воздух [6]. Исследование White A. J. et al. показало, что более высокие концентрации свинца в воздухе связаны с большей маммографической плотностью. Ксеноэстрогенный потенциал свинца повышает его значимость как фактора риска развития РМЖ. Повышенный уровень свинца чаще связан с поздней, постменопаузальной, манифестацией этого онкологического заболевания, что может свидетельствовать о значимости длительного воздействия малых доз тяжелых металлов на женский организм [7]. В публикации Vu V. et al. было установлено, что женщины, которые имели более высокие концентрации металлов, в особенности свинца, в воздухе места жительства подвергались повышенному риску эстроген-рецептор-положительного РМЖ [10]. Близость к зеленым

насаждениям оказывает благоприятное влияние на больных раком молочной железы [8], тогда как проживание в регионах с сильно развитой промышленностью является фактором риска возникновения данного злокачественного новообразования в связи с большим количеством выбросов в атмосферу различных металлов-поллютантов [9]. Высокая заболеваемость РМЖ в промышленных городах России подтверждает опасность техногенного загрязнения атмосферы [1].

**Заключение.** Проведенный обзор показал положительную связь между циркуляцией в воздухе свинца и риском возникновения РМЖ при прочих равных факторах риска. Необходимо дальнейшее исследование выявленной корреляции, установление выраженных причинно-следственных связей между воздействием свинца и развитием РМЖ. Рекомендовано последующее изучение сочетанных воздействий свинца и других металлов, тщательное нормирование содержания свинца в воздухе, разработка и принятие мер по уменьшению его пагубного влияния на организм человека для более эффективной первичной профилактики РМЖ. Рекомендуемыми способами предотвращения развития свинец-индуцированных заболеваний является поиск нетоксичных заменителей свинца и его соединений, используемых в промышленности и авиационном топливе; строгое соблюдение гигиенических нормативов; регулярное прохождение группами риска по этому заболеванию медицинских осмотров; прием препаратов, содержащих антагонисты свинца (кальций, железо, селен); повышение грамотности населения относительно опасности тяжелых металлов и их соединений.

#### **Литература:**

1. Ревич Б.А., Харькова Т.Л., Кваша Е.А. Некоторые показатели здоровья жителей городов федерального проекта «Чистый воздух» // Анализ риска здоровью. 2020. № 2. С. 16-27.
2. Association between ambient air pollution and breast cancer risk: the multiethnic cohort study / I. Cheng, C. Tseng, J. Wu et al. // International journal of cancer. 2020. Т. 146. № 3. С. 699-711.
3. Endocrine disruptors and abnormalities of pubertal development / G. Schoeters, E.D. Hond, W. Dhooze et al. // Basic & clinical pharmacology & toxicology. 2008. Т. 102. № 2. С. 168-175.
4. Flora S.J., Mittal M., Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy // Indian Journal of Medical Research. 2008. Т. 128. № 4. С. 501-523.
5. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 / J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam et al. 2021.

6. Lead in Air, Soil, and Blood: Pb Poisoning in a Changing World / H.W. Mielke, C.R. Gonzales, E.T. Powell et al. // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022. T. 19. № 15. С. 9500.
7. Metallic air pollutants and breast cancer risk in a nationwide cohort study / A.J. White, K.M. O'Brien, N.M. Niehoff et al. // Epidemiology (Cambridge, Mass.). 2019. T. 30. № 1. С. 20.
8. Residential proximity to green spaces and breast cancer risk: The multicase-control study in Spain / C. O'Callaghan-Gordo, M. Kogevinas, M. Cirach et al. // International journal of hygiene and environmental health. 2018. T. 221. № 8. С. 1097-1106.
9. Risk of breast cancer and residential proximity to industrial installations: New findings from a multicase-control study / J. Garcia-Perez, V. Lope, B. Perez-Gomez et al. // Environmental Pollution. 2018. T. 237. С. 559-568.
10. Vu V., Navalkar N., Wei Y. Endocrine-disrupting metals in ambient air and female breast cancer incidence in US // Gynecological Endocrinology. 2019.

УДК: 613.5:616.9:578.834.1

## **ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ ДЕЙСТВИЙ ПЕРСОНАЛА ИНФЕКЦИОННОГО ГОСПИТАЛЯ ТРЕБОВАНИЯМ ПО АНТИСЕПТИКЕ РУК В ПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД**

Стагильская Ю.С.<sup>1</sup>, Смирнова С.С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром»

Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Екатеринбург

**Аннотация.** Применение антисептиков является одним из основных методов профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), в медицинской практике. Существует множество причин, препятствующих правильному использованию антисептиков в медицинских организациях, и одна из самых важных – отношение к антисептике самих медицинских работников. Представлялось интересным провести оценку отношения персонала инфекционного госпиталя к антисептике рук в пандемический период (2021 г.). Для оценки приверженности к гигиене рук и уровня знаний персонала было проведено анонимное анкетирование сотрудников инфекционного госпиталя (100 чел.) с одновременным исследованием уровня вирусно-бактериальной контаминации наружной пары перчаток во время работы (46 проб). В исследовании применяли

эпидемиологический (описательно-оценочный и аналитический), молекулярно-биологический (ОТ-ПЦР), бактериологический и статистический методы исследований. Установлено, что суммарный уровень приверженности антисептике рук составил 72,6%. Частота контаминации наружной поверхности перчаток была 28,3% ,в т.ч. у врачей – 38,9%, медицинских сестер – 21,1%, уборщиков помещений – 22,2%. На поверхностях перчаток был обнаружен генетический материал SARS-CoV-2 и условно-патогенные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Pantoea agglomerans*. В 2-х пробах была выявлена вирусно-бактериальная ассоциация SARS-CoV-2 и *E.faecalis*. Анкетирование показало преимущественно положительное отношение большинства респондентов к антисептике. Результаты смывов с наружных поверхностей перчаток продемонстрировали значительный уровень вирусно-бактериальной контаминации, что подтверждает роль чистоты рук персонала медицинских организаций как основного фактора риска передачи возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

**Ключевые слова:** антисептика, приверженность, персонал, инфекционный госпиталь, пандемия, COVID-19.

Персонал инфекционных госпиталей занимает одно из ключевых мест в борьбе с инфекционными заболеваниями, в том числе и во время пандемии. Критически важным моментом в работе инфекционных госпиталей является соблюдение всех мер антисептики и гигиены для минимизации риска распространения инфекций.

Существует множество причин, препятствующих правильному использованию антисептиков в медицинских организациях, и одна из самых важных – отношение к антисептике самих медицинских работников, которая играет важную роль в поддержании профессионализма и влияет на эффективность лечения пациентов [2].

Исследования, проведенные в пандемический период, свидетельствуют о необходимости коррекции отношения медицинского персонала в отношении гигиены рук, при этом важным элементом остается обучение медицинского персонала правильной гигиене рук при оказании помощи пациентам [3, 4].

**Цель исследования:** оценить отношение персонала инфекционного госпиталя к антисептике рук в пандемический период.

**Материалы и методы.** Исследование проведено в рамках реализации НИР (рег. № НИОКТР 121040500099-5). В исследование были включены сотрудники, инфекционного госпиталя, которые дали добровольное согласие на участие в исследовании. Для оценки приверженности к гигиене рук и уровня знаний персонала было проведено анонимное анкетирование медицинских работников с одновременным исследованием

вирусно-бактериальной контаминации верхней пары перчаток. В исследовании приняли участие 100 чел. трудоспособного возраста от 19 до 60 лет: врачи – 40%, медицинские сестры – 49%, санитарки/уборщицы – 9% и другой персонал – 2%. Стаж работы по специальности: до 1 года – 13%, 1–5 лет – 25%, 6–10 лет – 17%, более 10 лет – 45%. Основную часть составили женщины - 75%. В ходе исследования было отобрано 46 смывов с наружной поверхности 2-ой пары перчаток персонала инфекционного госпиталя на SARS-CoV-2 и условно-патогенную микрофлору в соответствии с запатентованной авторами «Схемой отбора проб смывов с объектов внешней среды для одновременной оценки вирусно-бактериальной контаминации» (патент на промышленный образец № 132971 от 05.09.2022) [1]. В исследовании применяли эпидемиологический (описательно-оценочный и аналитический), молекулярно-биологический (ОТ-ПЦР), бактериологический и статистический методы исследований.

**Результаты.** По результатам анонимного анкетирования персонала инфекционного госпиталя получены следующие данные: 98% в процессе своей профессиональной деятельности проводят гигиеническую антисептику и 47% – хирургическую, но при этом лишь 23% анкетированных указали на выполнение бытового уровня обработки рук (например, мытье рук после посещения туалета).

Большинство респондентов в вопросе об оценке частоты обработки рук в течение рабочей смены выбирали ответ «не считал, но очень часто» (60%). Остальные указывали кратность более конкретно: до 30 раз/смену (6%), до 20 раз/смену (19%), до 10 раз/смену (16%). Низкую кратность гигиенической антисептики в течение рабочей смены (2–3 раза) указал 1,0% респондентов.

Ведущее место среди источников получения информации об антисептике рук занимали нормативные документы (74%), образовательные программы учебных заведений (56%) и образовательные мероприятия на рабочих местах (69%). Также анкетированные указывали на получение информации из специальной медицинской литературы (37%), от коллег (31%) и из интернет-источников (23%).

В качестве ведущих факторов передачи инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, анкетированные указывали руки медицинского персонала (96%), медицинский инструментарий (68%) и лекарственные растворы (11%). Наиболее загрязненными и труднообрабатываемыми участками кожи рук по результатам анкеты считали подногтевые пространства (89%), ладонь (47%) и околоногтевые валики (44%).

Согласно руководству ВОЗ по гигиене рук в здравоохранении [2], необходимым для качественной обработки рук количеством антисептика является 5 мл. Такой вариант ответа выбрали большинство анкетированных (59%). В вопросе о продолжительности нанесения на



кожу антисептика при гигиенической обработке правильный ответ (30 сек.) выбрали 42% респондентов.

В рекомендациях ВОЗ указано [2], что правильно однократно вымыть руки с мылом, осушить, обработать антисептиком в течение 30 сек., надеть перчатки. Этот вариант выбрали 53% анкетированных. В период пандемии значительная часть анкетированных (47%) считали необходимым наносить антисептик на наружную поверхность перчаток.

При оценке состояния кожи рук и факторов на нее влияющих большинство респондентов (47%) указали на отсутствие проблем. Остальные отметили сухость кожи (41%), ломкость и слоистость ногтей (27%), постоянные заусенцы (18%), дерматит, экземы (5%). Уход за руками (применение кремов, массажа и т. д.) осуществляли 35% анкетированных. Остальные респонденты не ухаживали за кожей рук (10%), либо считают, что делают это не достаточно (20%), либо делают это от «случая к случаю» (35%).

Во время пандемии COVID-19, когда медицинские работники столкнулись со значительной нагрузкой и риском заражения, было важно оставаться на связи с коллегами и координировать свои действия. В ходе анкетирования отмечено, что 58% респондентов берут сотовый телефон на рабочее место, из них 42% – отвечают на звонок только после окончания работы с пациентом, 10% – всегда берут трубку телефона. При этом отмечено, что обработку личного сотового телефона проводили 71,7% респондентов (51,5% – да; 20,2% – иногда), остальные либо не обрабатывали телефон (16,2%), и даже не задумывались об этом (12,1%).

При оценке регламентированных ситуаций, требующих проведения обработки рук персонала получены следующие данные: 96% считают необходимым проводить обработку рук до и после контакта с пациентом; 80% – и после посещения туалета; 76% – после контакта с секретами или экскретами организма и перед выполнением инвазивных процедур; 73% – после снятия медицинских перчаток; 44% – при переходе от более к менее контаминированному участку. Суммарный уровень приверженности антисептике рук в инфекционном госпитале в период пандемии COVID-19 составил 72,6%.

Одновременно с анкетированием было проведено исследование уровня вирусно-бактериальной контаминации наружной поверхности верхней пары перчаток. Частота контаминации наружной поверхности перчаток была 28,3%, в т. ч. у врачей – 38,9%, медицинских сестер – 21,1%, уборщиков помещений – 22,2%. На поверхностях перчаток был обнаружен генетический материал SARS-CoV-2 и условно-патогенные микроорганизмы: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Pantoea agglomerans*. В 2-х пробах была выявлена вирусно-бактериальная ассоциация SARS-CoV-2 и *E. faecalis*.

В завершении исследования персоналу инфекционного госпиталя было предложено выбрать фразу об антисептике, наиболее соответствующую их личному отношению к ней.

Согласно результатам 71% анкетированных выбрали фразу «Это безусловно необходимо», 19% – «Антисептики портят кожу рук, но профессия обязывает», что характеризует положительным отношением к антисептике большинства персонала инфекционного госпиталя. Остальные выбрали фразы: «Необходимость частой обработки рук антисептиком – это выдумка эпидемиологов» (9%), «От антисептиков рук больше вреда, чем пользы» (1%).

**Заключение.** Суммарный уровень приверженности антисептике рук в пандемический период составил 72,6%. Анкетирование показало преимущественно положительное отношение большинства респондентов к антисептике, но также отмечен рост доли неоднозначных оценок, формированию которых способствовали стаж работы по специальности менее 10 лет, отсутствие практики обработки личного телефона и навыков ухода за кожей рук.

Результаты смывов с наружных поверхностей перчаток работников инфекционного госпиталя продемонстрировали значительный уровень вирусно-бактериальной контаминации, что подтверждает значение рук персонала как основного фактора передачи возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

*Авторы выражают искреннюю благодарность д.б.н., директору ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора Семенову Александру Владимировичу за помощь в реализации исследования.*

#### **Литература:**

1. Патент на промышленный образец № 132971 Российская Федерация. Схема отбора проб смывов с объектов внешней среды для одновременной оценки вирусно-бактериальной контаминации: № 2022501675 : заявл. 13.04.2022 : опубл. 05.09.2022 / С.С. Смирнова [и др.]. 3 с.: ил. Текст: непосредственный.
2. Руководство ВОЗ по гигиене рук в здравоохранении: Резюме [Электронный ресурс]. World Health Organization (WHO). 2013. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70126/WHO\\_IER\\_PSP\\_2009.07\\_rus.pdf?sequence=21](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70126/WHO_IER_PSP_2009.07_rus.pdf?sequence=21) (дата обращения: 26.04.2023).
3. COVID-19 outbreak and healthcare worker behavioural change toward hand hygiene practices. / F. Huang, M. Armando, S. Dufau et al. // J Hosp Infect. 2021. Vol. 111. P. 27-34. DOI: 10.1016/j.jhin.2021.03.004.
4. The COVID-19 pandemic as a factor of hospital staff compliance with the rules of hand hygiene: assessment of the usefulness of the «Clean Care is a Safer Care» program as a tool to enhance compliance with hand hygiene principles in hospitals. / M. Kielar, R. Depurbaix, M. Agnyziak et al. // Journal of preventive medicine and hygiene. 2021. Vol. 62. P. e25-e32. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2021.62.1.1603.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО УКУСАМ ЖИВОТНЫХ В ГОРОДЕ ДЗЕРЖИНСК И ВОЛОДАРСКОМ РАЙОНЕ НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ**

Труфанова К.М.<sup>1,2</sup>, Стражнова О.А.<sup>1</sup>, Хораськина Е.А.<sup>2</sup>, Саперкин Н.В.<sup>2</sup>, Рыжова М.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области в Автозаводском, Ленинском районах города Нижнего Новгорода, городском округе город Дзержинск, Богородском, Павловском, Вачском, Сосновском, Володарском районах»,  
г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»  
Минздрава России, г. Нижний Новгород

**Аннотация** Бешенство не теряет своей актуальности как угроза общественному здоровью и здравоохранению. Эпидемиологический надзор за данной инфекцией должен носить комплексный характер, требует получения полноценных данных и тесного взаимодействия учреждений Роспотребнадзора, ветеринарной службы и Минздрава. Проведено описательно-оценочное эпидемиологическое исследование, данные выгружали из программ «АС СГМ Криста» и «ЕИАС». Цель исследования заключалась в оценке эпидемиологической ситуации по бешенству в г.о. город Дзержинск и Володарском районе за 2014–2022 годы, а также 5 месяцев 2023 года. На примере территории, расположенной вблизи областного центра, выявлена напряженная эпизоотическая ситуация по бешенству, сохранение потенциального риска заражения человека, в т. ч. в рамках профессиональной деятельности. Отмечено, что за 9 лет удельный вес инфицированных вирусом бешенства домашних животных (владельческие собаки и кошки) возрос.

**Ключевые слова:** бешенство, лиссавирусы, эпизоотия, эпидемиологический надзор.

Как известно, в России за последние годы (1995–2022 гг.) ярко проявилась тенденция непрерывного подъема эпизоотии. Происходит расширение ареала болезни. Острая обстановка складывается в центральной части Европейской России, в Поволжье, на Урале, в Южном и Северо-Кавказском регионе. Эти территории являются зонами наибольшей степени риска заражения человека и животных бешенством, на них приходится более 85% всех случаев заболевания животных бешенством [1, 3, 4]. Эпизоотическая ситуация по заболеваемости бешенством животных в Нижегородской области в 2022 году имеет тенденцию к ухудшению [2]. Число случаев бешенства среди животных увеличилось с 54 случаев в 2021 году до 63 случаев в 2022 году. Случаи были зарегистрированы в 21 районе

области и г. Нижнем Новгороде (в 2021 г. – в 24 районах). Наибольшее количество случаев бешенства животных отмечено в следующих районах области: Павловском (14 случаев), Богородском (6 случаев), Арзамасском и Кстовском по 4 случая, Воротынском, Лукояновском и г. Нижнем Новгороде по 3 случая. Эпизоотическая ситуация поддерживается за счет лисиц, на долю которых приходится 37% от общего количества заболевших животных. Активизация природных очагов бешенства способствует вовлечению в эпизоотический процесс домашних и сельскохозяйственных животных. Заболевания регистрировались прежде всего среди собак (в 43% случаев), заболеваемость среди сельскохозяйственных животных составила 2%, на долю остальных животных приходится 3%.

**Цель исследования** – дать оценку эпидемиологической ситуации по бешенству в г.о. город Дзержинск и Володарском районе за 2014–2023 годы.

**Материалы и методы.** Проведено дескриптивное эпидемиологическое исследование, данные выгружали из программ «АС СГМ Криста» и «ЕИАС». Были проанализированы сведения о числе лиц, получивших назначение на проведение курса специфического антирабического лечения; изучены данные о числе лиц, получивших повреждения опасной локализации, либо нанесенные дикими плотоядными животными, летучими мышами, грызунами, в т. ч. с подтвержденным бешенством; проанализирована информация о лицах с незаконченным курсом антирабических прививок, самовольно прекративших прививки и отказавшихся от вакцинации; дана оценка результатам профилактической вакцинации против бешенства лиц, входящих в профессиональную группу риска; а также изучены данные о видах животных, наносивших повреждения лицам, обратившимся за антирабической помощью. Статистический анализ проводили в R4.1.2(RStudio). Использованы описательные статистики, параметрические и непараметрические критерии. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Установлено, что за 20 лет в Нижегородской области зарегистрировано 5 случаев гидрофобии среди людей, в том числе 1 летальный случай, в связи с тем, что пострадавший самовольно прекратил курс антирабического лечения. По ретроспективным данным (за периода с 2003 по 2015 гг.) установлено, что возраст заболевших колебался от 27 до 76 лет ( $55,6 \pm 18,7$  лет). Из 5 случаев женщины составили 60%. В трех заболеваниях в анамнезе значился укус лисой, в одном – укус коровой, в одном случае сведений о животном нет. В 80% случаев диагностированы укусы в кисть, в одном – в лицо. В качестве иллюстрации отметим, что последний случай произошел в Голышево Володарского муниципального округа Нижегородской области (16.02.2023 г.), от покуса домашней собакой (беспородной). При этом пострадали мужчина (57 лет) и женщина (64 лет). Выявлен контакт

инфицированного животного с не привитой домашней собакой у гражданки (механизм передачи возбудителя бешенства – контактный, ослонение раны). Был осуществлен весь комплекс организационных и эпизоотолого-эпидемиологических мероприятий.

Домашние животные преобладали по видам животных, наносивших повреждения лицам, которые обратились за помощью – от 335 до 519 случаев (в среднем,  $414 \pm 95,9$  случаев), со статистически значимыми различиями от других видов животных ( $p=0,0001$ ). Бездзорные собаки оказались преобладающим видом домашних животных, наносивших повреждения лицам, обратившимся за помощью за весь период наблюдения в Дзержинске и Володарском районе – от 174 до 285 укусов, в среднем  $218 \pm 36,4$  случаев ( $p=0,002$  по сравнению с другими видами домашних животных). От лиц, обратившихся за медицинской помощью, получены указания на грызунов (мыши, крысы) как преобладающий (77%) вид диких животных, наносивших вред человеку. При этом в 21% ситуаций фигурировали лисы, по 1% приходилось на ондатру и белку. Отметим, что к 2022 году возросло число лиц, получивших повреждения опасной локализации, либо нанесенных диким животным (достигнув значения 121). Это обстоятельство потребовало нарастить назначение комбинированного лечения в виде антирабического иммуноглобулина + КоКАВ (от 22 больных в 2014 г. до 121 пациента в 2022 г.). За 5 месяцев 2023 года подобная тактика уже применена в отношении 35 человек. Отмечено снижение в 1,98 раза числа лиц с незаконченным курсом профилактических прививок – с 289 до 146 человек. установлено, что число лиц, самовольно прекративших начатый курс вакцинации, оставалась низким на протяжении всего периода наблюдения (в среднем,  $63,2 \pm 45,7$ ), при этом в 2020 году оно достигало максимума (176 человек). К сожалению, на постоянной основе отмечались случаи отказа от прививок, достигнув в 2022 году 34 человек, а с января по май 2023 г. – 49 человек. Среди всех профессиональных группы риска вакцинацией было охвачено 36% охотников, 36% ветеринаров, 26% лесников и только 2% приходилось на собаководов.

**Заключение.** Таким образом, несмотря на редкость заболеваний бешенством среди людей, инфекция не утратила своего клинико-эпидемиологического значения. Применяемые профилактические мероприятия, не позволяют добиться полной ликвидации заболевания среди людей. Эпизоотическая ситуация по заболеваемости бешенством животных на территории г.о. г.Дзержинск и Володарского района остается напряженной; сохраняется потенциальный риск заражения человека, в т. ч. в рамках профессиональной деятельности. За 9 лет удельный вес инфицированных вирусом бешенства домашних животных (домашние (владельческие) собаки и кошки) возрос. Результаты исследования свидетельствуют о значимости организационно-методической работы, интенсификации гигиенического воспитания и обучения населения (пропагандирование своевременного обращения за

помощью после укусов в лечебно-профилактические учреждения для получения антирабической помощи; соблюдение правил содержания своих домашних питомцев (своевременная вакцинация против бешенства, выводит собак на прогулки только на коротком поводке, бойцовых или крупных собак – в наморднике); при любом заболевании животного – обращение в ветеринарную станцию; избегать контактов с безнадзорными, бродячими, животными. Крайне важно обеспечивать эффективное взаимодействие между учреждениями Роспотребнадзора и ветеринарной службой. Особое значение имеет использование современных информационных технологий при эпидемиолого-эпизоотологическом надзоре за бешенством (ГИС-решения и пр.), а также применение концепции One Health для устранения риска летального исхода бешенства у человека.

### **Литература:**

1. Ботвинкин А.Д. Смертельные случаи заболевания людей бешенством в Евразии после контактов с рукокрылыми. (обзор литературы) // Plecotus et al. 2011. № 14. С. 75-86.
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологическом благополучии населения в Нижегородской области в 2022 год», 204 с.
3. Информационно-аналитический центр ФГБУ «федеральный центр охраны здоровья животных» <https://www.arriah.ru/> Дата доступа: 22.06.2023 г.
4. Global burden of rabies in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019 / H. Gan, X. Hou, Y. Wang et al. // Int J Infect Dis. 2023. Vol. 126. P. 136-144.

УДК: 616.9-036.2+616.61

## **ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ПРИВОЛЖСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19**

Тузова И.Н.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

**Аннотация.** В статье представлены результаты анализа влияния пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) на развитие эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и организацию и проведение диспансерного наблюдения (ДН) и обследования ВИЧ-инфицированных лиц в Приволжском федеральном округе (ПФО) в 2020–2022 гг. Объект исследования: эпидемический процесс ВИЧ-инфекции, диспансеризация лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ). Цель исследования: проанализировать эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции, осуществление ДН и обследования ВИЧ-инфицированных лиц в ПФО в условиях

пандемии НКИ. Используемые методы и подходы: выполнен эпидемиологический анализ показателей эпидемического процесса ВИЧ-инфекции – охват тестированием, а также показатели охвата ДН и обследованием ВИЧ-инфицированных, доли ЛЖВ, получающих антиретровирусную терапию (АРТ). Основные результаты: 2020 г. характеризовался снижением по сравнению с 2019 г. среднеокружного показателя инцидентности до  $48,5^{0/0000}$  (против  $64,1^{0/0000}$ ), доли лиц, протестированных на ВИЧ-инфекцию, до 24,0% (против 27,2%), охвата регламентированным обследованием состоявших под ДН ВИЧ-инфицированных пациентов (93,3% против 95,7%), что, вероятно, связано с введением противоэпидемических мероприятий против НКИ. Частичное и, в дальнейшем, полное снятие ограничительных мероприятий в 2021 г. и в 2022 г. привело к росту охвата тестированием населения округа до 28,4% и 31,9%, соответственно. Среднеокружной показатель заболеваемости был практически на одном уровне в 2021 г. и 2022 г. – ( $49,6^{0/0000}$  и  $49,0^{0/0000}$ , соответственно). За трехлетний период пандемии отмечалась стабильность охвата ДН больных ВИЧ (в 2022 г. – 93,1%, 2021 г. – 92,4%, 2020 г. – 92,3%), а также рост доли ЛЖВ, получающих АРТ, от общего числа ВИЧ-инфицированных лиц в 2022 г. – 80,1%, в 2021 г. – 76,2%, в 2020 г. – 72,3%.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, новая коронавирусная инфекция, заболеваемость, диспансерное наблюдение.

ВИЧ-инфекция – актуальная инфекционная патология человека, являющаяся глобальной проблемой мирового здравоохранения, характеризуется пандемическим распространением и хроническим латентным течением [3]. Распространение ВИЧ-инфекции непосредственно снижает продолжительность жизни населения, повышает смертность, ухудшает общие социально-экономические показатели страны [4]. Обобщенные данные отчетной формы мониторинга Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» свидетельствуют, что к 31.12.2022 г. в ПФО, кумулятивное число ВИЧ-инфицированных лиц составило 338 671, из них 212 919 человек подлежали ДН. Показатель пораженности в округе составил 738,2 на 100 000 населения, с превышением его значения в Пермском крае ( $1394,9^{0/0000}$ ), Самарской ( $1330,5^{0/0000}$ ), Оренбургской ( $1096,3^{0/0000}$ ) и Ульяновской ( $1034,4^{0/0000}$ ) областях. Ежегодно наблюдается рост данного показателя в ПФО: 2017 г. –  $592,4^{0/0000}$ , 2018 г. –  $665,9^{0/0000}$ , 2019 г. –  $690,4^{0/0000}$ , 2020 г. –  $703,5^{0/0000}$ , 2021 г. –  $717,1^{0/0000}$ . Таким образом, 0,74% населения округа в настоящее время имеют положительный ВИЧ-статус [1].

Новый вариант коронавируса (SARS-CoV-2), обнаруженный в декабре 2019 г. в китайском городе Ухань, положил начало одной из крупнейших пандемий в мире. В соответствии с данными Роспотребнадзора, на 31.12.2022 кумулятивно в РФ зарегистрировано 21792982 случаев заболевания НКИ, из которых 16,6% (3 616 814) – в ПФО. В 2022 г. в округе зафиксировано 2120694 случая COVID-19, что в 1,9 раза больше ( $p \leq 0,05$ ), чем в 2021 г., и в 5,7 раза ( $p \leq 0,05$ ), чем в 2020 г. (1123603 и 372517 случаев, соответственно). Показатель инцидентности, в целом по округу, в 2022 г. составил  $7352,2^0/0000$ , являясь наибольшим за весь анализируемый период (2021 г. –  $3863,0^0/0000$ , 2020 г. –  $1280,7^0/0000$ ) [5].

Таким образом, в настоящее время, параллельно развиваются две пандемии, вызванные распространением возбудителей COVID-19 и ВИЧ-инфекции, что обуславливает актуальность изучения динамики и особенностей их течения, а также вероятностью влияния друг на друга.

**Цель исследования:** проанализировать эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции, осуществление ДН и обследования ВИЧ-инфицированных лиц в ПФО в условиях пандемии НКИ.

**Материалы и методы.** выполнен эпидемиологический анализ показателей эпидемического процесса ВИЧ-инфекции – охват тестированием, а также показатели охвата ДН и обследованием ВИЧ-инфицированных, доли ЛЖВ, получающих антиретровирусную терапию (АРТ).

**Результаты.** Медицинское освидетельствование населения на маркеры ВИЧ направлено на раннее выявление больных, привлечение их к ДН и назначению АРТ. В первый год пандемии (2020 г.) в ПФО показатель охвата населения обследованием на ВИЧ-инфекцию составил 24,0%/7 039 901 человек, с колебаниями от 20,6% в Удмуртской Республике до 26,8% в Пензенской области, и был ниже уровня 2018 г. и 2019 г. (25,1%/7421787 человек и 27,2%/7993757 человек, соответственно). Данный показатель снизился во всех регионах, кроме Оренбургской области, где он остался практически на прежнем уровне (2020 г. – 24,9%, 2019 г. – 25,0%). Наибольшее снижение доли протестированных лиц в 2020 г. по сравнению с 2019 г. отмечалось в Пензенской (26,8% и 32,6%, соответственно,  $p \leq 0,05$ ) и Кировской (24,2% и 29,4%, соответственно,  $p \leq 0,05$ ) областях. Целевой показатель (ЦП) Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ до 2030 года (Стратегия) (29%) достигнут не был. Данная ситуация, вероятно, была связана с перепрофилированием значительной части медицинских организаций в 2020 г. на оказание амбулаторной и стационарной помощи больным COVID-19, а также введением ограничительных мероприятий в целях снижения



рисков распространения данного заболевания [2]. Закономерным следствием явилось выявление заболевания у меньшего количества больных в округе и регистрация наибольшего отрицательного значения темпа прироста числа новых зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции, начиная с 2011 г (-24,5%) (рис. 1).

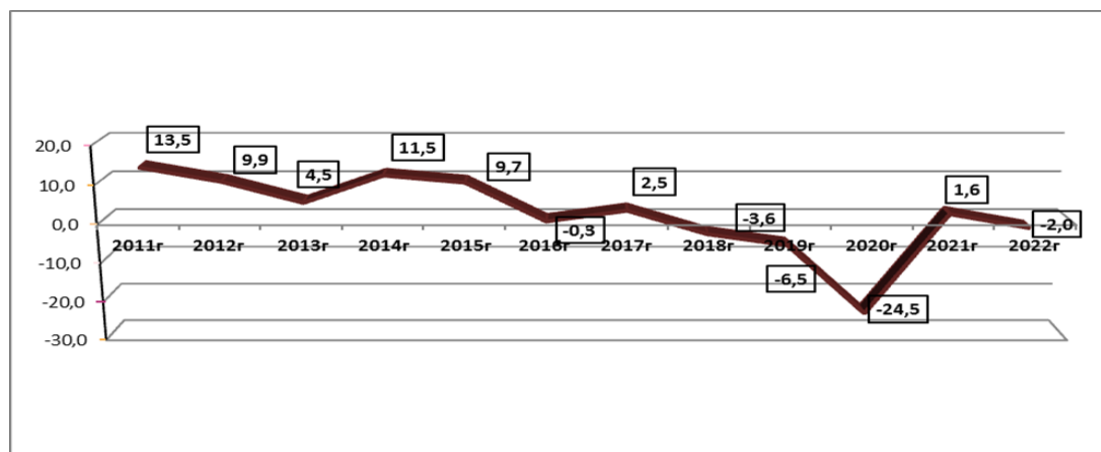


Рис. 1. Темп прироста числа новых случаев ВИЧ-инфекции в ПФО за период 2011–2022 гг. (в %)

Следует отметить и снижение показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2020 г. по сравнению с 2019 г. во всех субъектах округа. Среднеокружной показатель инцидентности в 2020 г. составил  $48,5^0/0000$ , что ниже (в 1,3 раза) значения 2019 г. ( $64,1^0/0000$ ). Наибольшее снижение заболеваемости (в 1,5 раза) регистрировалось в Республике Мордовия и Нижегородской области ( $13,9^0/0000$  и  $21,4^0/0000$ ,  $45,4^0/0000$  и  $69,5^0/0000$ , соответственно).

В 2021 г. наблюдалось увеличение доли населения, протестированного на маркеры ВИЧ до 28,4%/8246949 человек. Возможно, это явилось следствием частичной отмены ограничительных мероприятий, а также большого количества госпитализаций в медицинские организации больных COVID-19, в том числе имеющих показания для тестирования. Рост удельного веса случаев НКИ с тяжелой степенью тяжести заболевания в округе (с 3,1% в 2020 г. до 5,0% в 2021 г.), вероятно, был связан с появлением в структуре циркулирующих штаммов и последующей активной циркуляцией более вирулентного штамма Delta вируса SARS-CoV-2, что, явилось причиной увеличения количества больных НКИ, нуждающихся в стационарной медицинской помощи. Наибольший рост доли протестированных лиц (в 1,3 раза) в 2021 г. по сравнению с 2020 г. отмечался в Республике Марий Эл (28,3% и 21,8%, соответственно), на территории которой регистрировался и рост инцидентности с  $25,6^0/0000$  до  $31,8^0/0000$ , а также в двух регионах с наибольшими значениями пораженности ВИЧ-инфекцией и случаев COVID-19 – Пермском крае (29,5% и 22,2%, соответственно) и

Самарской области (31,1% и 24,8%, соответственно). Среднеокружной показатель инцидентности незначительно превысил уровень 2020 г. ( $49,6^0/0000$ ).

В 2022 г. охват тестированием населения ПФО составил 31,9%/9 195 188, превысив ЦП Стратегии (31%), который после снятия ограничений в 2022 г. был достигнут во всех регионах, кроме Удмуртской Республики (26,5%), Ульяновской области (28,2%) и Чувашской Республики (30,2%). Заболеваемость, в среднем по округу, осталась на уровне 2021 г. и составила  $49,0^0/0000$ .

В 2022 г. на ДН в округе состояло 198 130 ЛЖВ. В течение последних четырех лет показатели охвата наблюдением ВИЧ-инфицированных оставались стабильными (в 2022 г. – 93,1%, 2021 г. – 92,4%, 2020 г. – 92,3%, в 2019 г. – 91,9%). Охват обследованием состоявших под наблюдением пациентов в 2022 г. составил 95,2%, превысив показатели 2021 и 2020 гг. (94,8% и 93,3%, соответственно) и приблизившись к показателям «допандемического» 2019 г. (95,7%). Влияние на осуществление диспансеризации ограничительных мероприятий в связи с пандемией COVID-19 выразилось в снижении доли ЛЖВ, прошедших регламентированное обследование, зарегистрированное в 2020 г. в девяти из 14 субъектов ПФО. Однако, уже в 2021 г. в 10 субъектах округа было отмечено увеличение охвата пациентов обследованием по сравнению с 2020 г., а в восьми из них (Удмуртская Республика, Республика Мордовия, Кировская, Оренбургская, Пензенская, Самарская, Саратовская и Ульяновская области) данный показатель превысил значения 2019 г. Снижение напряженности эпидемиологической ситуации по НКИ отразилось также на показателе числа обследований ВИЧ-положительных на туберкулез. В 2022 г. увеличился охват данным видом обследования, составив 95,7% от числа прошедших диспансеризацию (в 2021 г. – 93,5%, в 2020 г. – 87,9%). В 2022 г. охват АРТ пациентов, находившихся под наблюдением, был выше показателей последних трех лет (2021 г. – 82,5%, 2020 г. – 78,2%, 2019 г. – 68,8% г.), составив в среднем по округу 86,1%. За три года наблюдения, доля ЛЖВ, получающих АРТ, от общего числа ВИЧ-инфицированных лиц, сведения о которых внесены в Федеральный регистр лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, имела тенденцию к росту и достигла ЦП Стратегии: в 2022 г. – 80,1% (80%), в 2021 г. – 76,2% (75,4%), в 2020 г. – 72,3% (72%) [1].

**Заключение.** Таким образом, пандемия НКИ стала серьезным вызовом для современного общества, в том числе для ВИЧ-инфицированных и для учреждений здравоохранения, службы профилактики ВИЧ/СПИД. 2020 г. характеризовался отрицательным темпом прироста числа новых зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции, снижением показателей инцидентности, доли протестированного населения округа на маркеры ВИЧ, охвата обследованием состоявших под наблюдением ВИЧ-положительных пациентов. Можно предположить связь сложившейся ситуации с введением ограничительных

профилактических и противоэпидемических мероприятий в связи с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по COVID-19. Начиная с момента частичного (2021 г.) и далее полного (2022 г.) снятия ограничений, регистрировался рост данных показателей. Вместе с тем, охват ДН и лечением ВИЧ-инфицированных в полной мере соответствовали имеющимся потребностям в части соблюдения протоколов и стандартов лечения.

### **Литература:**

1. ВИЧ-инфекция в Приволжском федеральном округе в 2022 году: информационный бюллетень № 90 / Н.Н. Зайцева [и др.] [Электронный ресурс] // Н. Новгород, 2023. 52 с. <https://nniem.ru/file/razrabotki/2023/nniem-inf-byulleten-n-90-po-vich-infektsii-za-2022.pdf> (дата обращения: 21.04.2023).
2. Влияние пандемии COVID-19 на охват населения тестированием на ВИЧ-инфекцию в Приволжском Федеральном округе в 2020–2021 гг. / И.Н. Тузова [и др.] // «Покровские чтения»: материалы II интернет-конференции по инфекционным болезням. М., 2022. С. 46-47.
3. Зайцева Н.Н. Комплексный подход к совершенствованию системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией на основе молекулярно-генетических методов и геоинформационных технологий : автореферат дис. ... доктора мед. наук : 14.02.02. Казань, 2018. 40 с.
4. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Покровская А.В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни // Демографическое обозрение. 2017. Т. 4, № 1. С. 65-82.
5. Эпидемиологический мониторинг COVID-19 в субъектах Приволжского федерального округа в 2022 г. : информационный бюллетень № 3 / Н.Н. Зайцева [и др.] [Электронный ресурс] // Н. Новгород, 2023. 30 с. <https://nniem.ru/file/razrabotki/2023/nniem-inf-byulleten-n-3-po-covid-19-za-2022.pdf> (дата обращения: 21.04.2023).

УДК: 57.087

## **ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МНОГОФАКТОРНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЗАИМОСВЯЗИ ГЕНОВАРИАНТОВ ВОЗБУДИТЕЛЯ И КЛИНИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ (НА ПРИМЕРЕ ВЭБ-МОНОНУКЛЕОЗА)**

Филатова Е.Н., Попкова М.И., Брызгалова Д.А., Сахарнов Н.А., Уткин О.В.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии  
и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, Нижний Новгород

**Аннотация.** Молекулярно-генетические характеристики возбудителей инфекционных заболеваний могут влиять на клиническое течение болезни. Для выявления клинических особенностей заболевания, обусловленных инфицирующим геновариантом возбудителя,

требуется проанализировать значительный объем информации о каждом пациенте, что является сложной статистической задачей. Перспективным является применение метода многофакторного анализа, позволяющего из совокупности признаков выделить те, которые определяют различия исследуемых выборок. С помощью многофакторного анализа была выполнена оценка 32 лабораторных и клинических признаков инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), у детей 1–17 лет. Были выявлены признаки, наиболее значимые для стратификации пациентов, инфицированных различными геновариантами вируса. У пациентов, инфицированных вирусом с генетическим профилем *ВЭБ-1/B95-8*, в частности, *ВЭБ-1/B95-8/E214D*, было выявлено более легкое течение инфекции по совокупности некоторых признаков (концентрация гемоглобина, увеличение лимфоузлов, беспокойство, отечность лица, снижение аппетита, нарушение сна, вялость, уровень глюкозы, увеличение селезенки и количество моноцитов) и проявлению синдрома интоксикации. Более тяжелое течение заболевания было характерно для пациентов с профилем вируса *ВЭБ-1/Med-*, *ВЭБ-1/Med-/L338S*, *ВЭБ-1/Med-/S229T*, *ВЭБ-1/China1/L338S* и *ВЭБ-1/NC/S229T*.

**Ключевые слова:** многофакторный анализ, ВЭБ, геноварианты, степень тяжести, инфекционный мононуклеоз.

Внедрение современных молекулярно-генетических методов идентификации микроорганизмов позволило накопить значительный объем информации об их генетическом разнообразии. На сегодняшний день установлено множество геновариантов таких распространенных возбудителей инфекционных заболеваний человека, как ВИЧ, вирусы гепатита В и С, вирус гриппа, вирус SARS-CoV-2, возбудителей острых кишечных инфекций (ОКИ) и др., а молекулярно-генетический мониторинг уже является неотъемлемой компонентой эпиднадзора за этими инфекциями.

Данные многолетних наблюдений свидетельствуют, что молекулярно-генетические характеристики возбудителей инфекционных заболеваний во многом определяют динамику эпидпроцесса. Для некоторых возбудителей инфекционных заболеваний, например, для ВИЧ, вируса гепатита С, возбудителей ОКИ, установлена взаимосвязь геноварианта инфицирующего агента с клиническими особенностями течения заболевания. Однако для многих других возбудителей инфекционных заболеваний с высокой медико-социальной и экономической значимостью оценка взаимосвязей до сих пор не проводилась [1].

Как правило, для выявления клинических особенностей заболевания, обусловленных инфицирующим геновариантом возбудителя, требуется проанализировать значительный объем информации о каждом пациенте, включающий: перечень наблюдаемых симптомов,

степень их выраженности, динамика возникновения и исчезновения; результат лабораторных и инструментальных исследований; коморбидность; сведения о выбранной тактике лечения и степени приверженности пациента лечению; анамнез жизни пациента; индивидуальные характеристики пациента (пол, возраст, образ жизни и пр.); сведения об исходе заболевания и возникших осложнениях. Анализ указанной информации затруднен вследствие того, что данные:

1. Не стандартизированы. Физиологические нормы для многих клинических и лабораторных показателей зависят от пола и возраста пациента. Такие показатели не должны быть использованы в одной выборке без предварительной стандартизации.

2. Относятся к статистическим шкалам разного типа: количественной (интервальной и относительной), качественной (номинальной и порядковой) и временным рядам. Большинство статистических методов не предназначено для работы с данными разного типа.

3. Имеют разную периодичность. В массиве могут быть представлены данные однократных, повторных и регулярных наблюдений. При необходимости сохранения полного массива информации, данные совмещают методами агрегирования и интерполяции. Часто периодичностью данных можно пренебречь, ограничившись характеристиками пациента в одной временной точке (на дату начала заболевания, поступления в стационар и т. д.).

4. Избыточны. Для больших массивов данных характерна проблема множественной корреляции переменных, препятствующая расчету многих статистических коэффициентов. При наличии коррелирующих переменных следует применять устойчивые статистические методы, либо удалять избыточные переменные в ходе предварительной обработки данных.

5. Неполные. В большом массиве данных могут отсутствовать некоторые сведения об отдельных пациентах. Отсутствующие данные восполняют (например, усредненным значением по выборке), либо удаляют неполные переменные из анализа.

Таким образом, поиск взаимосвязи между геновариантами возбудителя и клиническими особенностями течения инфекции, является сложной статистической задачей, требующей применения адекватного алгоритма обработки и анализа данных.

Перспективным является применение метода многофакторного анализа, предназначенного для анализа разнородных данных, в которых события (пациенты) описаны несколькими наборами переменных (клинико-лабораторных признаков), структурированными в группы. Анализ сочетает в себе метод главных компонент и метод множественного анализа соответствий. Метод устойчив к избыточным и неполным данным, и позволяет среди большого количества переменных обнаружить те, которые определяют

различия анализируемых событий. В дальнейшем найденные переменные можно анализировать с помощью методов классической статистики.

В данной работе с применением многофакторного анализа была проведена оценка взаимосвязи клинических особенностей течения одного из наиболее распространенных заболеваний – ВЭБ-моноклеоза – с установленными геновариантами вируса у детей 1–17 лет [1]. Клиническое течение ВЭБ-моноклеоза разнообразно и характеризуется различной степенью выраженности таких типичных синдромов, как лихорадка, поражение ротоглотки, лимфатических узлов, печени и селезенки, а также нарушениями клеточного состава крови. Идентифицировано множество геновариантов ВЭБ, различающихся, в том числе последовательностью С-концевой области гена латентного мембранного протеина 1 (*LMP-1*). Белок, кодируемый *LMP-1*, является онкогеном, и на сегодняшний день роль геновариантов ВЭБ наиболее изучена в контексте ВЭБ-ассоциированных онкологических заболеваний [3].

Российскими авторами разработаны критерии оценки степени тяжести инфекционного моноклеоза у детей, учитывающие 25 клинических и лабораторных показателей заболевания [2]. В критериях в форме бальной оценки учтена степень выраженности количественных и качественных признаков. Разработанный авторами подход достаточно универсален и, после некоторых модификаций, может быть использован для оценки влияния геноварианта ВЭБ на клиническое течение заболевания.

Материалом для исследования послужили биологический материал и клинко-лабораторные данные 69 детей в возрасте 1–17 лет с ВЭБ-моноклеозом, проходивших лечение в ГБУЗ НО «Детская инфекционная больница № 8 г. Нижнего Новгорода». Для каждого пациента путем секвенирования последовательности фрагмента гена *LMP-1* в образцах лейкоцитов крови и слюны был определен геновариант *LMP-1*. Для каждого пациента была получена совокупность характеризующих течение инфекции клинко-лабораторных данных – 32 признака, объединенных нами в 8 групп: биохимические показатели крови, синдром цитолиза, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, гематологические показатели, синдром поражения рото- и носоглотки, синдром интоксикации. Анализ данных производился согласно алгоритму:

1. Стандартизация данных. Качественные параметры (клинические симптомы) выражали в ранговых единицах 0/1/2 аналогично указанным выше критериям [2] при этом 0 обозначал отсутствие или слабо выраженный признак, 1 – умеренно выраженный признак, 2 – значительно выраженный признак. Количественные параметры (результаты лабораторных и инструментальных исследований) выражали в категориях (-1)/0/1, где (-1) – значения ниже, 0 – значения в пределах, 1 – значения выше возрастной и половой нормы.

2. Многофакторный анализ и оценка вклада анализируемых признаков и групп признаков в распределение пациентов в координатах двух первых компонент. Исключение из анализа переменных, чья значимость не превышала среднюю рассчитанную.

3. Оценка различий выраженности значимых признаков и групп признаков между пациентами, инфицированными различными геновариантами ВЭБ. Использовали ранговый критерий Манна-Уитни с поправкой Бенджамини-Хохберга. Сравнивали сумму (по модулю) баллов, выявленных значимых признаков и сумму баллов признаков значимых групп.

**Результаты.** В исследованных образцах был выявлен только один тип вируса – ВЭБ-1, а также несколько геновариантов *LMP-1*: *B95-8* ( $60,6 \pm 6,0\%$  обследованных пациентов), *China 1* ( $16,7 \pm 4,6\%$ ), *NC* ( $16,7 \pm 4,6\%$ ) и *Med-* ( $4,5 \pm 2,5\%$ ). Нижегородские изоляты *LMP-1* также характеризовались наличием аминокислотных замен, как специфичных для выявленных геновариантов, так и независимых от них. Распределение пациентов в координатах двух первых компонент ( $32,36\%$  объясненной дисперсии суммарно) в рамках многофакторного анализа показало зависимость набора клинико-лабораторных характеристик от двух переменных: возраста пациентов (преимущественно вдоль оси первой компоненты) и инфицирующего геноварианта ВЭБ (преимущественно вдоль оси второй компоненты).

Значимый вклад в формирование второй компоненты внесли следующие признаки: концентрация гемоглобина, увеличение лимфоузлов, беспокойство, отечность лица, снижение аппетита, нарушение сна, вялость, уровень глюкозы, увеличение селезенки и количество моноцитов; и группы признаков: синдром интоксикации и гематологические показатели. Выявлено, что у пациентов, инфицированных геновариантом *ВЭБ-1/B95-8*, все значимые симптомы и синдром интоксикации проявлялись в меньшей степени (на 2 [1; 4] балла и на 2 [0; 3] балла, соответственно, по сравнению с другими пациентами). При этом субвариант *ВЭБ-1/B95-8/E214D* характеризовался наименее выраженным синдромом интоксикации (снижение на 3 [0; 6] балла). У пациентов, инфицированных субвариантами *ВЭБ-1/China 1/L338S* и *ВЭБ-1/Med-/L338S*, наоборот, наблюдали более выраженное проявление значимых признаков и синдрома интоксикации (увеличение на 2 [0; 4] балла суммарно). Также утяжеление значимых признаков было выявлено у пациентов с субвариантами *ВЭБ-1/Med-/S229T* и *ВЭБ-1/NC/S229T* (увеличение на 4 [1; 6] балла суммарно).

**Таким образом,** применение многофакторного анализа позволило выявить клинические и лабораторные признаки ВЭБ-моновиремии, выраженность которых зависит от инфицирующего геноварианта вируса. Было показано, что более легкое течение заболевания характерно для пациентов, инфицированных ВЭБ с генетическим профилем *ВЭБ-1/B95-8*, в частности, *ВЭБ-1/B95-8/E214D*, а более тяжелое течение заболевания

характерно для пациентов с профилем вируса *ВЭБ-1/Med-/L338S*, *ВЭБ-1/Med-/S229T*, *ВЭБ-1/China1/L338S* и *ВЭБ-1/NC/S229T*.

#### **Литература:**

1. Методические основы дифференциальной детекции ВЭБ1/ВЭБ2 и ВГЧ6А/ВГЧ6В / М.И. Попкова [и др.] // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11. № 6. С. 1057-1066.
2. Попова О.А., Хохлова З.А. Критерии оценки степени тяжести инфекционного мононуклеоза у детей // Детские инфекции. 2019. Т. 6. № 18. С. 56-59.
3. Структурно-функциональная характеристика онкогена LMP1 у больных с опухолями, ассоциированными и не ассоциированными с вирусом Эпштейна-Барр / Н.Б. Сенюта [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2016. Т. 34. № 2. С. 71-75.

УДК: 616.61-002.151:06-578.833.29:578.1/.7+616-036.2

### **ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ И МИКРОЭВОЛЮЦИЯ ХАНТАВИРУСОВ**

Хусаинова Р.М.<sup>1,2</sup>, Исаева Г.Ш.<sup>1,2</sup>, Савицкая Т.А.<sup>1</sup>, Тюрин Ю.А.<sup>1,2</sup>, Куликов С.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии»

Роспотребнадзора, г. Казань

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Казань

**Аннотация.** В работе приведены результаты изучения инфицированности мелких млекопитающих хантавирусами на территориях высокого риска по заболеваемости ГЛПС, результаты серологического мониторинга населения в период подъема заболеваемости населения ГЛПС, осуществляемого Референс-центром по мониторингу за ГЛПС ФБУН «КНИИЭМ» Роспотребнадзора, результаты молекулярно-генетических исследований хантавирусов. Полученные данные свидетельствуют об активно протекающем эпидемическом процессе по ГЛПС среди населения. В результате молекулярно-генетических исследований установлено, что изоляты хантавирусов из Республики Башкортостан (Татышлинский район, д. Арибашево, 2022 г.) имеют генетическое сходство с вирусами, выделенным ранее в Республике Башкортостан, Удмуртии и Республике Татарстан.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, заболеваемость, серологический мониторинг, микроэволюция хантавирусов.



В Российской Федерации в структуре природно-очаговых инфекций лидирующее положение занимает геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС).

**Цель:** изучить инфицированность мелких млекопитающих хантавирусами, проанализировать результаты серологического мониторинга населения в период подъема заболеваемости населения ГЛПС в Республике Татарстан и Республике Башкортостан и микроэволюции хантавирусов на основе молекулярно-генетических исследований.

**Материалы и методы.** Были использованы данные оперативного мониторинга, осуществляемого Референс-центром по мониторингу за ГЛПС ФБУН «КНИИЭМ» Роспотребнадзора на основе информации, представляемой учреждениями Роспотребнадзора в субъектах РФ. Проведены молекулярно-генетические исследования методом ПЦР с использованием наборов реагентов для выявления РНК хантавирусов – возбудителей ГЛПС (Пуумала, Добрава, Хантаан, Сеул) «НПК – СИНТОЛ».

*ОТ-ПЦР для детекции транскриптов ортохантавирусов Пуумула:*

1. тотальную РНК экстрагировали из биообразцов (легкие) с использованием реагента TRIzol (Invitrogen Life Technologies <sup>TM</sup>, США) в соответствии с рекомендациями производителя;

2. кДНК синтезировали с использованием обратной транскриптазы Thermo Scientific Revert Aid (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, США). Гнездовую ПЦР проводили с использованием полимеразы TaqPol (Sileks, Badenweiler, Германия) с применением специфических праймеров. Полученные продукты ПЦР 9 штаммов ортохантавирусов *Пуумула* из ОТ-ПЦР были очищены с помощью набора Isolate II PCR and Gel Kit (Bioline, Великобритания) и впоследствии секвенированы с использованием технологии нанопорового секвенирования (Oxford Nanopore Technology).

Филогенетический анализ последовательностей частичных S-сегментов ортохантавирусов *Пуумула* проводили с использованием программного обеспечения MEGA v6.0. Статистическая обработка осуществлялась стандартными методами с применением программы Excel.

**Результаты и обсуждение.** В 2022 г. в РФ зарегистрировано 6952 случаев заболевания ГЛПС, показатель заболеваемости населения составлял 4,77 на 100 тыс. населения. Основная доля заболеваний зарегистрирована в ПФО и составила 89%, при этом наиболее высокие уровни заболеваемости ГЛПС отмечены в Республике Башкортостан, Удмуртской Республике и Республике Татарстан [1].

В РФ в 2022 г., по отчетным данным учреждений Роспотребнадзора в субъектах РФ, всего исследовано 38243 пробы, инфицированные мелкие млекопитающие выявлены в 53 субъектах. Видовой состав исследуемых млекопитающих и выявленных среди них

инфицированных особей разнообразен. Серологический мониторинг состояния популяционного иммунитета к возбудителю ГЛПС проводился в 44 субъектах РФ. Всего было исследовано 10181 проб сывороток крови лиц, ранее не болевших ГЛПС, из них 619 (6,1%) были положительными.

Территория ПФО является эндемичной по ГЛПС с высоким уровнем заболеваемости. За последние 10 лет среднескользящий показатель заболеваемости составил 20,15 на 100 тыс. населения, что в 3–4 раза превышает средние показатели по РФ [1]. В 2018 г. в ПФО показатель заболеваемости населения ГЛПС составлял 15,3 на 100 тыс. населения, в 2019 г. – 38,4; в 2020 г. – 10,52; 2021 г. – 6,55; 2022 г. – 21,17 на 100 тыс. населения.

К субъектам с наиболее высоким уровнем заболеваемости относятся Республика Татарстан и Республика Башкортостан [2]. Среднескользящий показатель заболеваемости ГЛПС в Республике Татарстан составляет 16,0 на 100 тыс. населения, в Республике Башкортостан – 33,4 на 100 тыс. населения. В 2022 г. показатель заболеваемости в Республике Башкортостан составил 74,79 на 100 тыс. населения, в Республике Татарстан – 27,75 на 100 тыс. населения.

Риск заражения в очагах ГЛПС определяется интенсивностью контактов населения с природными очагами, эпидемиологическая опасность которых зависит от численности и инфицированности мелких млекопитающих – резервуарных хозяев хантавирусов.

Референс-центром ФБУН КНИИЭМ Роспотребнадзора за период с 2018 по 2023 гг. были исследованы 2164 пробы легких мелких млекопитающих, отловленных в природных очагах субъектов РФ с высоким риском инфицирования ГЛПС (Республика Башкортостан, Республика Татарстан, Республика Удмуртия, Ульяновская область, Челябинская область, Республика Мордовия, Республика Чувашия, Костромская область, Забайкальский край, Тюменская область). По Республике Татарстан и Республике Башкортостан были получены следующие результаты: Республика Татарстан – за период 2018–2022 гг. исследовано 1154 проб из них 11,6% положительные; Республика Башкортостан – за период 2018–2022 гг. исследовано 250 проб из них 18,4% положительные.

В 2023 г. в целях изучения инфицированности грызунов и видового состава, циркулирующих на эндемичных территориях хантавирусов в Референс-центр были доставлены 50 проб мышевидных грызунов отловленных на территории Республики Башкортостан. В результате проведенных исследований установлено, что в эндемичных очагах ГЛПС среди мышевидных грызунов – основных носителей возбудителей ГЛПС циркулирует вирус *Пуумала*, другие разновидности (*Добрава*, *Хантаан* и *Сеул*) не обнаружены. Из 50 проб положительный результат был получен в 21 пробе (42%), что указывает на очень высокий уровень инфицированности грызунов возбудителем ГЛПС.

В рамках серологического мониторинга состояния популяционного иммунитета к возбудителю ГЛПС за период 2018–2022 гг. по Республике Татарстан было исследовано 3108 сывороток крови лиц, ранее не болевших ГЛПС, из них доля положительных составила 7,88%.

По Республике Башкортостан было исследовано – 1408 сывороток, доля положительных составила 9,3%. В 2023 г. было исследовано 100 сывороток крови, в результате проведенных исследований доля сероположительных сывороток составила 17%, что указывает на активно протекающий эпидемический процесс по ГЛПС среди населения республики.

В целях изучения микроэволюции хантавирусов проводились молекулярно-генетические исследования хантавирусов. Было проведено секвенирование 9 биообразцов мелких млекопитающих, отловленных на территории Республики Башкортостан.

По данным филограммы (рис. 1) полученных и изученных S-сегментов генома циркулирующих ортохантавирусов Пуумула, нами выделена общая генетическая клада, включающую достаточно близкие генетические варианты ортохантавирусов *Пуумула*, выделенных на территории Башкирии (Благовещенский район), Удмуртии (в 1991 г.) и в Республике Татарстан в 2018 г (Мамадышский район), (AF442613.1, Z21497.1, MW504253.1), с этой группой генетически близки, по нашим данным, были штаммы вируса ML 3579, ML 3598, ML 3588, выделенные в Башкирии (Татышлинский район, д. Арибашево, 2022 г.) и изученные нами.

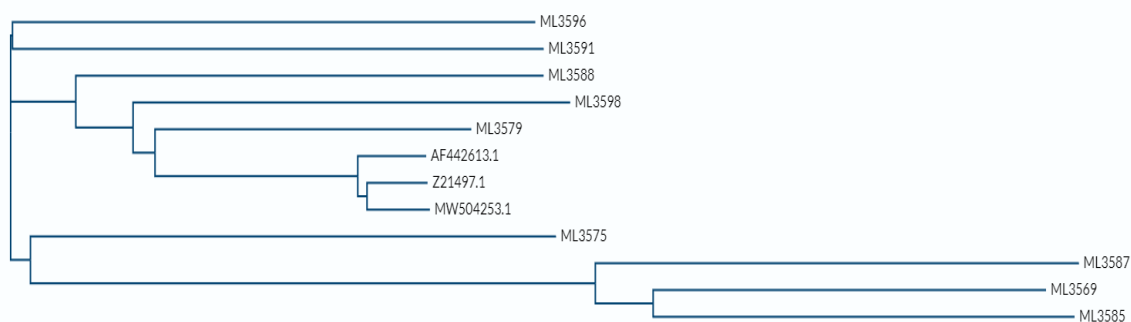


Рис. 1. Филогенетическое древо (горизонтальное). Филограмма

**Примечание:** ML 3596, ML 3591, ML 3588, ML 3598, ML 3579, ML 3575, ML 3587, ML 3569, ML 3585 – 9 фрагментов S-сегмента, кодирующего N-протеин геномной РНК ортохантавируса Пуумула, выделенных из 9 биообразцов зверьков отловленных в Башкирии (Татышлинский район, д. Арибашево в 2022 году); AF442613.1 – фрагмент S-сегмента, кодирующий N-протеин геномной РНК ортохантавируса Пуумула из образца выделенного в Башкирии (Благовещенский район в 2003 г); Z21497.1 – фрагмент S-сегмента, кодирующий N-протеин геномной РНК ортохантавируса Пуумула выделенного из образца полученного из зверька в Удмуртии в 1991 г; MW504253.1 – фрагмент S – ген, кодирующий N-протеин геномной РНК ортохантавируса Пуумула выделенного из образца полученного из зверька отловленного в Республике Татарстан (Мамадышском районе, с. Верхняя Ошма).

В этом районе Башкирии также по данным филогенетического анализа S-фрагмента вирусного генома можно выделить ещё дополнительно три генетические линии вирусов Пуумула: первая из них включает образцы ML 3587, ML 3569, ML 3585; вторая ML 3596, ML 3591 и третья линия – ML 3575 (рис. 2).

|            |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |         |
|------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| ML3575     | 100.00% | 58.64%  | 58.72%  | 57.71%  | 57.83%  | 61.56%  | 62.48%  | 61.97%  | 62.76%  | 38.55%  | 41.68%  | 39.76%  |
| ML3596     | 58.64%  | 100.00% | 59.33%  | 60.16%  | 56.33%  | 62.82%  | 63.03%  | 64.09%  | 62.34%  | 38.42%  | 39.03%  | 39.63%  |
| ML3591     | 58.72%  | 59.33%  | 100.00% | 57.73%  | 59.36%  | 63.12%  | 62.97%  | 63.18%  | 62.97%  | 37.94%  | 40.32%  | 37.28%  |
| ML3588     | 57.71%  | 60.16%  | 57.73%  | 100.00% | 60.88%  | 66.90%  | 72.10%  | 72.59%  | 72.00%  | 39.36%  | 40.87%  | 38.24%  |
| ML3598     | 57.83%  | 56.33%  | 59.36%  | 60.88%  | 100.00% | 69.31%  | 72.70%  | 72.22%  | 72.61%  | 38.86%  | 41.32%  | 38.71%  |
| ML3579     | 61.56%  | 62.82%  | 63.12%  | 66.90%  | 69.31%  | 100.00% | 77.98%  | 76.64%  | 76.56%  | 38.90%  | 40.46%  | 38.94%  |
| AF442613.1 | 62.48%  | 63.03%  | 62.97%  | 72.10%  | 72.70%  | 77.98%  | 100.00% | 94.63%  | 94.62%  | 39.69%  | 39.66%  | 39.03%  |
| Z21497.1   | 61.97%  | 64.09%  | 63.18%  | 72.59%  | 72.22%  | 76.64%  | 94.63%  | 100.00% | 95.24%  | 39.88%  | 39.48%  | 39.90%  |
| MW504253.1 | 62.76%  | 62.34%  | 62.97%  | 72.00%  | 72.61%  | 76.56%  | 94.62%  | 95.24%  | 100.00% | 40.05%  | 41.93%  | 39.97%  |
| ML3587     | 38.55%  | 38.42%  | 37.94%  | 39.36%  | 38.86%  | 38.90%  | 39.69%  | 39.88%  | 40.05%  | 100.00% | 62.27%  | 64.55%  |
| ML3569     | 41.68%  | 39.03%  | 40.32%  | 40.87%  | 41.32%  | 40.46%  | 39.66%  | 39.48%  | 41.93%  | 62.27%  | 100.00% | 68.59%  |
| ML3585     | 39.76%  | 39.63%  | 37.28%  | 38.24%  | 38.71%  | 38.94%  | 39.03%  | 39.90%  | 39.97%  | 64.55%  | 68.59%  | 100.00% |

Рис. 2. Матрица идентичности (в %)

**Заключение.** Проведенные исследования проб легких мелких млекопитающих, отловленных на территориях Республики Татарстан и Республики Башкортостан указывает на очень высокий уровень инфицированности грызунов возбудителем ГЛПС, что свидетельствует о высоком риске инфицирования населения. Результаты проведенного серологического мониторинга подтвердили высокую интенсивность эпидемического процесса ГЛПС в ПФО.

В результате молекулярно-генетического анализа с использованием метода секвенирования при изучении S-сегмента ортохантавирусов установлено, что изоляты вирусов, выделенные в 2022 г. в Республике Башкортостан (Татышлинский район, д. Арибашево, 2022 г.) имеют генетическое сходство с вирусами, выделенным ранее в Республике Башкортостан, Удмуртии и Республике Татарстан; а также выделены 3 отдельные новые генетические линии, требующие дальнейшего изучения.

#### Литература:

1. Анализ эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2022 г. И прогноз ее развития на 2023 г. / Т.А. Савицкая [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2023. № 1. С. 79-89.

2. Эпидемиологическое районирование территории Приволжского федерального округа по уровню потенциальной эпидемической опасности природных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом. / А.В. Иванова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2020;(1):91-96.

УДК: 578.232

## **АНАЛИЗ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО СЕЗОНА ГРИППА 2022–2023 ГОДА В ВОРОНЕЖСКОЙ ОБЛАСТИ**

Шукелайть П.А., Кокорева С.П., Разуваев О.А.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

Минздрава России, г. Воронеж

**Аннотация.** Проведен анализ заболеваемости населения Воронежской области гриппом в эпидемический сезон 2022–2023 года по материалам госдоклада и отчетным формам Роспотребнадзора. Заболеваемость составила 175,59 на 100000 населения. Частота выделения вируса гриппа А и В была примерно одинаковой и составила 46% и 54% соответственно. Среди заболевших преобладали дети школьного возраста. Длительность эпидемического сезона составила 1,5 месяца.

**Ключевые слова:** грипп, эпидемический сезон 2022–2023 гг., заболеваемость, возрастная структура.

Развитие пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 оказало серьезное влияние на эпидемический процесс всех острых респираторных вирусных инфекций, в том числе и на грипп. Частота встречаемости гриппа в ряде стран в 2020 году оказалась ниже межсезонного уровня [4]. По данным ВОЗ перестали циркулировать все подтипы вируса гриппа. Регионарные данные по Воронежской области соответствуют мировым тенденциям. Так в эпидемический сезон 2020–2021 года зарегистрированы единичные случаи гриппозной инфекции. В сезоне 2021–2022 годов заболеваемость составила 32,05 на 100000 населения, при этом в начале сезона доминировал вирус гриппа А (H3N2), с постепенной сменой на вирус гриппа В, вирус гриппа А H1N1 практически не регистрировался.

Данная ситуация объяснима введением серьезных ограничительных мероприятий, направленных на предотвращение развития пандемии. Также нельзя исключить фактор феномена интерференции, он обусловлен способностью клетки, пораженной вирусом, ограничивать проникновение другого вируса, что возможно происходило и при распространении вируса SARS-CoV-2, не исключена и межвидовая конкуренция вирусных агентов [5].

**Материалы и методы.** Был проведен анализ региональных особенностей циркуляции вирусов гриппа в Воронежской области, проанализирована заболеваемость населения Воронежской области гриппом в эпидемический сезон 2022–2023 года. Использовались данные государственного доклада Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Воронежской области «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Воронежской области в 2022 году», а также ежемесячные отчетные формы №2 Федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях».

**Результаты.** В эпидемическом сезоне 2022-2023 гг. произошел значительный рост заболеваемости гриппом (в 5,4 раза по сравнению с предыдущим эпидемическим сезоном) и составил 175,59 на 100000 населения. Максимальные уровни заболеваемости гриппом были зарегистрированы в декабре 2022 года (54,56 на 100 тыс. нас.) и марте 2023 года (47,3 на 100 тыс. нас.). Длительность эпидемии гриппа на территории Воронежской области в эпидемический сезон 2022–2023 гг. составила 1,5 месяца. Данная ситуация может быть связана со снятием строгих противоэпидемических мер индивидуальной защиты населения, с утратой иммунитета в связи с низкой заболеваемостью в предыдущие года, а также адаптацией вируса к новым условиям существования в среде с SARS-CoV-2.

На 43 неделе 2022 года в регионе впервые был выделен вирус гриппа А H1N1 и в дальнейшем интенсивность эпидемического процесса нарастала с максимумом на 50–51 неделе. При этом, грипп А H3N2, преобладающий, в предыдущий эпидемический сезон 2021–2022 года, встречался в единичных случаях. С 48 недели в регионе стал регистрироваться вирус гриппа В и к концу эпидемического сезона активность обоих вирусов практически сравнялась (46% составил грипп А и 54% – грипп В).

**Заключение.** В эпидемический сезон заболеваемости гриппом 2022–2023 года были вовлечены все возрастные группы населения с преобладанием детей над взрослыми. Среди детского населения чаще болели школьники – 38,4%, доля детей от 0 до 2 лет составила 8,4%, от 3 до 6 лет – 15,1%. Среди заболевших госпитализация потребовалась в 27,2% случаев.

Таким образом, в эпидемический сезон 2022–2023 гг. произошел резкий подъем заболеваемости гриппом по сравнению с эпидсезонами 2021 и 2022 года. Эпидемия гриппа длилась полтора месяца с двумя пиками повышения заболеваемости в декабре 2022 года – обусловленного вирусом гриппа А H1N1 и в марте 2023 года связанного с активным распространением гриппа В. Среди заболевших преобладали дети, преимущественно школьного возраста, госпитализация была необходима каждому четвертому пациенту.

### **Литература:**

1. Малый В.П., Романцова М.Г. Грипп. СПб-Х., 2007, 107 с.
2. Покровский В.И., Онищенко Г.Г. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. М., 2003. 663 с.
3. Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М., 2010, 60 с.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FluView: сайт, 2021. URL: <https://gis.cdc.gov/grasp/fluview/fluportaldashboard.html> (дата обращения: 20.05.2023).
5. Suggested citation: European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza virus characterisation, summary Europe// December 2020. Stockholm: ECDC, 2020.

**РАЗДЕЛ 2. ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИЗУЧЕНИИ  
И МОНИТОРИНГЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ, СОЦИАЛЬНО-  
ГИГИЕНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ, ГЕОИНФОРМАЦИОННЫЕ  
И ПРОГНОЗНОМОДЕЛИРУЮЩИЕ СИСТЕМЫ**

УДК: 614.876

**ВЕРИФИКАЦИЯ АЛГОРИТМОВ РАСЧЕТА В ПРОЦЕССЕ СОЗДАНИЯ  
АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ АНАЛИЗА РИСКОВ**

Ахматдинов Р.Р., Репин Л.В., Библин А.М.

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены  
имени профессора П.В. Рамзаева» Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург

**Аннотация.** В настоящей работе описан прикладной подход к оптимизации процесса отладки вычислительных алгоритмов, реализуемых в ходе создания автоматизированной системы анализа радиационных рисков для здоровья. Цель работы заключалась в минимизации временных затрат на верификацию результатов расчета с использованием математических моделей радиационного риска для здоровья. В результате применения последовательной разнородной независимой разработки многоуровневых алгоритмов расчета, время отладки удалось сократить не менее чем в три раза по сравнению с применявшимся ранее односродным подходом. Также была повышена точность «пристрелочных» расчетов за счет применения специальных математических пакетов на первом этапе реализации вычислительного алгоритма.

**Ключевые слова:** оценка риска, модель риска, сверка расчетов, автоматизация расчетов.

Оценка рисков для здоровья – один из эффективных методов обоснования нормативов и контроля состояния санитарно-эпидемиологического благополучия населения в связи с воздействием вредных факторов среды обитания. В основе количественной оценки рисков лежат модели экспозиции вредного фактора и модели зависимости доза/эффект. Некоторые виды негативных реакций на воздействие вредного фактора имеют неспецифический, отсроченный по времени характер, поэтому количественная оценка результата такого воздействия возможна исключительно на основе многолетних эпидемиологических наблюдений за подвергшейся воздействию группой лиц достаточно большой численности. В качестве примера таких реакций можно привести повышение риска возникновения



злокачественных новообразований вследствие воздействия ионизирующих излучений спустя десятилетия после указанного воздействия.

Математические модели расчета зависимости доза/эффект (модели риска), разрабатываемые отечественными, зарубежными и международными научными коллективами, играют важную роль в процессе оценки рисков, связанных с воздействием вредных факторов среды обитания. Важное прикладное значение при этом имеет то, являются ли указанные модели биологическими, либо эмпирическими по своей сути. Модели риска, получаемые в результате эпидемиологических исследований, зачастую оказываются связанными с показателями фоновой (в отсутствие воздействия вредного фактора) заболеваемости или смертности в наблюдаемой популяции. В связи с этим применение таких моделей для оценки риска в другой конкретной популяции сталкивается с проблемой межпопуляционного переноса результатов оценки.

Практическая задача, с которой сталкиваются специалисты при решении указанной проблемы, заключается в том, чтобы максимально точно повторить расчеты другой группы специалистов. Однако сложность заключается в том, что модели риска зачастую описываются недостаточно подробно. Остается возможность различной реализации описанных методов, различной интерпретации предлагаемой схемы расчета, что зачастую приводит к существенному различию результатов в зависимости от выбранного способа реализации. Ярким примером подобной ситуации является описание математической зависимости какого-либо показателя от возрастных данных, где возраст является непрерывной величиной, тогда как реальные статистические данные доступны лишь в виде 5- или 10-летних усредненных значений. В таких случаях авторами модели зачастую не оговариваются способы интерполяции данных. Максимальное влияние на результат оказывает при этом интерполяция медико-демографических данных на «хвостах дожития».

Для принятия решения о том, что модель риска в качестве компьютерной программы реализована корректно, приходится ориентироваться на то, насколько хорошо результаты расчетов согласуются с результатами расчетов авторов методики (хотя на практике доводилось сталкиваться и с ошибками авторов при описании методики). Тем не менее, даже высокая степень согласованности результатов расчета не является гарантией отсутствия ошибок реализации модели. В процессе программной реализации моделей риска мы иногда сталкивались с тем, что получаемые нами результаты хорошо согласуются с результатами расчета авторов методики, после чего обнаруживали принципиальную ошибку в своей программе, исправление которой приводило к ухудшению согласованности расчетов.

Одной из задач информационно-аналитического центра Роспотребнадзора по радиационной безопасности населения является развитие информационных систем, в том

числе и систем анализа рисков для здоровья в связи с воздействием радиационного фактора. Основой для реализации таких систем в ФБУН «НИИРГ им. П.В. Рамзаева» служит среда 1С:Предприятие и, в частности, разработанная на ее основе Автоматизированная информационно-аналитическая система контроля радиационного воздействия (АСКРВ Роспотребнадзора) [1]. Для повышения качества информационной поддержки принятия решений относительно рисков, необходимо было решить следующую **задачу**: разработать прикладной подход к практической реализации методик расчета показателей риска, при котором минимизируется вероятность случайной ошибки разработчиков.

**Материалы и методы.** Для решения данной задачи был разработан и используется подход, описанный ниже. Программная реализация моделей риска осуществляется двумя независимыми группами разработчиков с использованием одних и тех же наборов данных.

**Результаты.** Одна группа реализует математическую модель в средах программирования, в большей степени ориентированных на математиков или физиков (таких, как Maple, Matlab, Mathcad, Wolfram Mathematica и др.). Некоторые из них позволяют оперировать натуральным языком математических формул, что существенно снижает риск ошибки в реализации алгоритма расчета. В обязанности именно этой группы входит решение задач по интерпретации данных и достижение согласованности результатов расчета с результатами авторов методики оценки риска.

Вторая группа разработчиков реализует модель риска в рамках прикладной пользовательской системы, используя те же подходы к интерпретации данных, что и первая группа, опираясь на результаты контрольных расчетов первой группы. И лишь при достижении максимальной согласованности результатов расчета в первой и второй группах программа считается достаточно надежной, а результаты расчетов – корректными. Максимальной эффективности в процессе сверки с использованием описанного подхода удается достичь при реализации расчетов, включающих в себя несколько последовательных этапов вычислений.

Описанный выше подход используется в настоящее время в ходе выполнения отраслевой научно-исследовательской работы «Разработка и научное обоснование прикладных методов оценки радиационных рисков для здоровья населения при различных ситуациях и сценариях облучения на основе современных подходов к оценке радиационного ущерба». Первоначальные «пристрелочные» расчеты выполняются с использованием Wolfram Language с использованием математической формы записи формул, существенно ускоряющей как собственно кодирование, так и поиск ошибок. На этом этапе были реализованы модели радиационного риска Научного комитета ООН по действию атомной радиации [5], Агентства по защите окружающей среды США [2] и Международной комиссии по радиологической

защите [3, 4]. С использованием опубликованных разработчиками моделей результатов расчетов удалось достичь точности порядка 2–3%, т. е. точности на уровне ошибок округления. После этого расчеты большого числа показателей были выполнены с использованием отечественных медико-демографических данных за различные годы и использовались для отладки вычислительных алгоритмов в среде 1С:Предприятие (рис. 1).

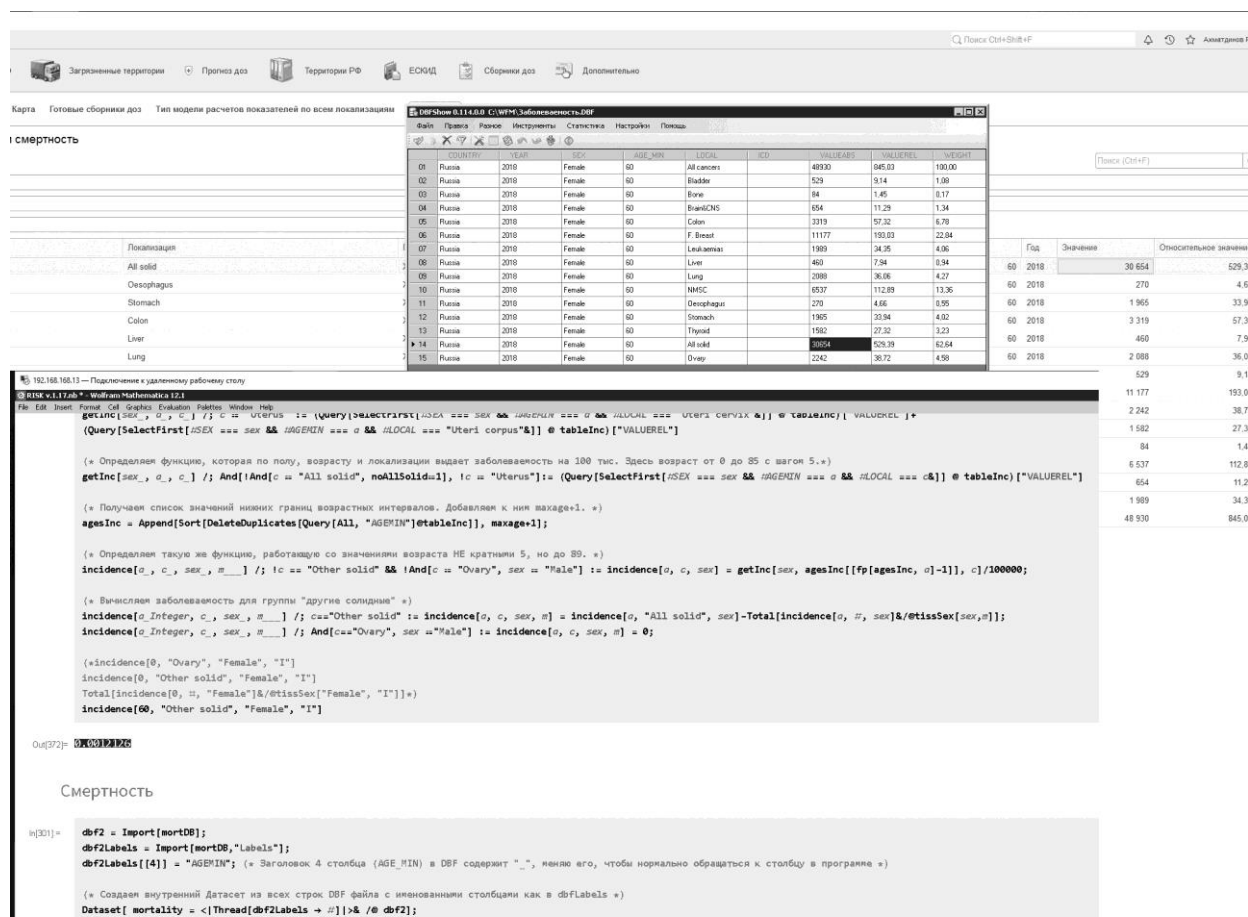


Рис. 1. Процесс выявления ошибки обработки данных при взаимной сверке расчетов

**Заключение.** Использование языков программирования с различной парадигмой показало существенно лучший результат, по сравнению с применявшимся ранее методом отладки, когда базовый расчет выполнялся в среде Microsoft Excel с использованием языка Visual Basic for Applications. Таким образом использованный прикладной подход к разработке информационной системы может рассматриваться как достаточно эффективный и надежный.

## Литература:

1. Автоматизированная система контроля радиационного воздействия Роспотребнадзора: история создания, назначение и развитие / Л.В. Репин [и др.] // Радиационная гигиена. 2014. Т. 7. № 3. С. 44-53.

2. EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population. // U.S. Environmental Protection Agency. Report EPA 402-R-11-001; 2011. 175 p.
3. Radiation detriment calculation methodology. ICRP Publication 152 // Annals of the ICRP. 2022. Vol. 51, No 3. 103 p.
4. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 // Annals of the ICRP. 2007. Vol. 37, № 2-4. 332 p.
5. UNSCEAR, 2006. Effects of ionizing radiation. Volume I: report to the general assembly scientific annexes A and B. (UNSCEAR 2006 Report) United Nations publication, New York (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation).

УДК: 378.046.4:061.6:001.89

## **ИННОВАЦИОННЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ НА ЦИКЛАХ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

Бердникова Т.В., Прислегина Д.А., Таран Т.В., Жарникова Т.В., Борздова И.Ю.

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** Развитие системы дополнительного профессионального образования как основной из главных частей непрерывного профессионального образования служит весьма значительным и актуальным для современной России. Цель работы – представить использование современных технологий в образовательной деятельности лаборатории подготовки специалистов ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. Обучение курсантов проводится с использованием кейс-методов, в виде интерактивных и практических занятий по применению геоинформационных систем (ГИС), проектного обучения, тренингов по эпидемиологическому прогнозированию заболеваемости, геймификации. Внедрение современных технологий в учебный процесс способствует закреплению полученных знаний и формированию аналитических навыков для последующего применения в практической деятельности.

**Ключевые слова:** современные технологии, геоинформационные системы, образовательная деятельность.

Сегодня развитие системы дополнительного профессионального образования (ДПО) как основной из главных частей непрерывного профессионального образования (НПО) служит весьма значительным и актуальным для современной России. Это определено

тактическими изменениями в кадровой политике на рынке труда, а также динамичными изменениями на рынке образовательных услуг и научно-техническим процессом, информатизацией общества и нынешней тенденцией становления страны на инновационный путь развития [3].

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора (институт) осуществляет образовательную деятельность эпидемиологов в системе ДПО является важным инструментом для повышения уровня общественного здравоохранения.

Изменение характера трудовой деятельности, требующего творческого, активного отношения к выполняемой работе диктует необходимость подготовки профессионально-ориентированных специалистов в области эпидемиологии инфекционных болезней, а также постоянного квалификации повышения их квалификации [3]. Обучение слушателей циклов проводится по учебным программам с целью дальнейшего развития профессиональных навыков, знаний и умений, отвечающих современным задачам профессиональной практической деятельности учреждений Роспотребнадзора.

**Материалы и методы.** В лаборатории подготовки специалистов института наряду с основными лекционными и семинарскими занятиями применяются кейс-методы, интерактивные занятия, практические занятия по геоинформационным системам (ГИС), проектное обучение, а также тренинги по эпидемиологическому прогнозированию заболеваемости, геймификация, онлайн-обучение.

**Результаты.** Кейс-метод (метод конкретных ситуаций, метод активного проблемно-ситуационного анализа) основан на обучении путем решения ситуационных задач, связанных с осложнением эпидемиологической ситуации по особо опасным инфекциям (чуме, холере, бруцеллёзу, сибирской язве, туляремии) прошлого, настоящего и даже будущего времени. Метод относится к неигровым имитационным интерактивным методам обучения. Слушатели получают информацию (кейс) и далее выявляют проблему и дальнейшие пути ее решения, либо вырабатывают варианты выхода из сложной ситуации, когда проблема обозначена. Преподавателями было отмечено, что такое обучение и попытки управления различными эпидемиологическими ситуациями развивает понимание и способность мышления на языке основных проблем, с которыми сталкивается специалист в определённой сфере деятельности. Было отмечено, что при обучении эпидемиологов формируются аналитические навыки (умения отличать данные информации, классифицировать, выделять существенную и несущественную информацию и уметь восстанавливать их), практические (использование на практике академических теории,

методов и принципов), творческие навыки (принятие альтернативных решений, которые нельзя найти логическим путем).

Проведение интерактивных занятий как групповых, так и индивидуальных ориентировано на более широкое взаимодействие курсантов не только с преподавателем, но и друг с другом при доминировании обучающихся в процессе обучения. В интерактивных методах обучения мы используем дискуссионные, игровые, смешанные виды обучения, которые позволяют решать следующие задачи:

- активное включение каждого слушателя в процесс усвоения учебного материала;
- повышение познавательной мотивации;
- обучение навыкам успешного общения (умения слушать и слышать друг друга, выстраивать диалог, задавать вопросы на понимание);
- умение работать с командой и в команде;
- принимать на себя ответственность за совместную и собственную деятельность по достижению результата.

Слушатели курсов также знакомятся с современными геоинформационными системами (ГИС), широко используемыми при организации и проведении эпидемиологического надзора за различными инфекционными болезнями. Студенты получают базовые знания по широко используемым коммерческим (ArcGIS и MapInfo) и свободно распространяемым (SAGA, QGIS) ГИС, особенностям их функционирования, преимуществам и недостаткам каждой из них. Особое внимание при этом уделяется принципам работы и возможностям применения отечественной ГИС «Панорама» для визуализации данных эпизоотолого-эпидемиологического мониторинга. На занятиях демонстрируются интерактивные карты ГИС-портала ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора и «Электронный эпидемиологический атлас Приволжского федерального округа», разработанный специалистами ФБУН «ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора. Также обучающиеся знакомятся с работой интернет-ресурса «ZikaMap» для оперативного анализа мониторинга комаров *Aedes albopictus* в режиме реального времени на территории Причерноморского региона Краснодарского края, разработанного сотрудниками ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора и получают практические навыки по заполнению учётных форм и оценке данных [4].

В процессе проектного обучения и выполнения постепенно усложняющихся заданий-проектов учащиеся приобретают знания и умения по планированию профилактических и противоэпидемических мероприятий для дальнейшего применения полученных знаний на

практике. Данная модель обучения включает в себя самостоятельного составления проекта, связанного с эпидемиологическими проблемами реального мира и практикой.

Обучающиеся также получают основные навыки по составлению эпидемиологических прогнозов и оценке эпидемиологического риска инфекционной заболеваемости. Слушатели циклов знакомятся с различными статистическими, математическими и нейросетевыми методами. На примерах различных природно-очаговых и зоонозных инфекций курсанты осваивают основные приемы использования экстраполяции временных рядов, факторного анализа и различных дифференциальных уравнений для определения предполагаемых уровней интенсивности проявлений эпидемического процесса. Особое внимание уделяется подробному разбору алгоритма функционирования разработанных ведущими сотрудниками института прогнозных моделей заболеваемости Крымской геморрагической и Астраханской риккетсиозной лихорадкой с проведением расчётов на примере различных субъектов юга России [1, 2, 4]. Преподавателями было отмечено значимость этого метода обучения в том, что у слушателей циклов развиваются умения пользоваться научными исследовательскими методами в практической работе.

Использование такой образовательной технологии как геймификации (внедрение в процесс обучения неигровых областей касательно эпидемиологических и социальных процессов) позволяет стимулировать обучающихся к самостоятельному освоению материала. Нами было отмечено, что применение этого метода способствуют активному вовлечению слушателей циклов в процесс обучения и помогает изменить негативное отношение к образовательному процессу, а также обеспечивает более высокую эффективность с точки зрения удержания внимания по сравнению с традиционными методами.

Онлайн-обучение в настоящее время активно внедряется в процесс обучения в формате дистанционного, мобильного обучения. Мобильное обучение во многом похоже на обучение с помощью компьютерных технологий, однако имеет и существенные отличия, делающие данный подход перспективным в преподавании различных эпидемиологических дисциплин. Информационные технологии в обучении в общей и частной эпидемиологии показали свою эффективность, способствующие активизации самостоятельной внеаудиторной работы, направленной на систематизацию и закрепление полученных знаний. Учитывая это, мы можем говорить об успешном использовании мобильных технологий на занятиях по эпидемиологии.

**Заключение.** Таким образом, планомерное использование современных технологий повышают качественный уровень образования слушателей циклов ДПО становится стратегическим способом подготовки новых поколений специалистов.

*Авторы выражают признательность за помощь в подготовке статьи д.м.н. Малецкой О.В. и д.б.н. Дубянскому В.М.*

### **Литература:**

1. Дубянский В.М., Прислегина Д.А., Платонов А.Е. Прогнозирование заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой на основе данных спутникового мониторинга (дистанционного зондирования Земли из космоса) на примере Ставропольского края // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. Т. 99. № 3. С.322 -335.
2. Крымская геморрагическая лихорадка в Северо-Кавказском федеральном округе: обзор эпидемиологической ситуации и совершенствование методики прогнозирования заболеваемости / Д.А. Прислегина [и др.] // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12. № 2. С. 357-365.
3. Современные технологии, формы и методы преподавания эпидемиологии (к 85-летию юбилею кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) / Н.И. Брико [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016. Т 15. № 2. С. 4-10.
4. Прислегина Д.А., Дубянский В.М., Куличенко А.Н. Особо опасные арбовирусные лихорадки на юге России: совершенствование мониторинга с применением современных информационных технологий // Медицина труда и экология человека. 2019. № 4. С. 50 -58.

УДК: 577.2:616.98:578.833.2(470)

## **МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ ВИРУСА КРЫМСКОЙ-КОНГО ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ, ИЗОЛИРОВАННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ, В ПЕРИОД 2015-2022 ГГ.**

Жирова А.А., Волынкина А.С., Ткаченко Н.О., Лисицкая Я.В.

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** В работе представлены результаты генетической идентификации штаммов вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, изолированных от больных КГЛ в субъектах ЮФО и СКФО в 2015–2022 гг., на основе анализа полноразмерных геномных последовательностей. Полногеномное секвенирование штаммов вируса ККГЛ проводили методом NGS на платформе Gene Studio S5 System. Картирование ридов на референсный геном осуществляли в программе NewblerMapper 2.9. Множественное выравнивание нуклеотидных и аминокислотных последовательностей проводили с использованием пакета «DECIPHER» для языка R, определение генетического родства и построение филогенетических деревьев



выполняли в программе Mega 11. В результате анализа установлено, что все штаммы вируса ККГЛ, изолированные из образцов клинического материала от больных КГЛ в РФ в 2015-2022 гг., относятся к генетической линии Европа-1, подгруппам: Va, Vb, и Vd. В пределах генотипа Европа-1 описана новая генетическая подгруппа Ve, штаммы которой выявлены на территории Ростовской области и Ставропольского края.

**Ключевые слова:** вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки, полногеномное секвенирование, филогенетический анализ.

Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) – особо опасная природно-очаговая вирусная инфекция, передающаяся при укусах клещей или при тесном контакте с кровью или другими биологическими жидкостями инфицированных людей. Вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки (вирус ККГЛ) – один из наиболее генетически гетерогенных арбовирусов. Изучение генетического разнообразия вируса ККГЛ основано на проведении филогенетического и сравнительного анализа частичных и полноразмерных нуклеотидных последовательностей S, M и L сегментов генома вируса ККГЛ. Анализ полногеномных последовательностей позволяет точно идентифицировать генетический вариант вируса ККГЛ и достоверно оценить генетическую гетерогенность популяции вируса.

**Цель исследования** – генетическая характеристика штаммов вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, циркулирующих на юге России, на основе анализа полноразмерных геномных последовательностей.

**Материалы и методы.** Для проведения полногеномного секвенирования использовали вируссодержащую культуральную жидкость штаммов вируса ККГЛ, изолированных из образцов клинического материала от больных КГЛ в субъектах ЮФО и СКФО в 2015–2022 гг. Изоляцию штаммов вируса ККГЛ проводили в культуре клеток SW-13. Для заражения клетки высевали в 12-луночные планшеты. Двухсуточный монослой клеток (с конфлюэнтностью 70–90%) заражали исследуемым материалом. Инфицированный монослой культивировали в CO<sub>2</sub> инкубаторе при 37°C и 5% CO<sub>2</sub> в течение 14 суток. При развитии цитопатического действия (ЦПД) отбирали аликвоты культуральной жидкости и сохраняли в криобирках при t -80°C до проведения исследования. Подтвержденной культуру вируса ККГЛ считали в случае выявления в культуральной жидкости РНК вируса ККГЛ методом ОТ-ПЦР.

Экстракцию РНК из образцов вируссодержащей культуральной жидкости производили с помощью наборов реагентов «РИБО-преп» (производства ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, Россия), получение комплементарной ДНК-набором реагентов «РЕВЕРТА-L-100» (производства ФБУН Центральный НИИ эпиде-

миологии Роспотребнадзора, г. Москва, Россия). Полноразмерные *S*, *M* и *L* сегменты генома вируса ККГЛ амплифицировали в виде 20 перекрывающихся фрагментов (911–1490 п.н.) с использованием панели праймеров опубликованных ранее [1]. Эквивалентные количества ПЦР продуктов объединяли, осуществляли очистку ДНК с использованием набора Cleanup Standard (Евроген, Россия). Подготовку библиотек со средней длиной ридов 400 п.о. и их секвенирование проводили с использованием генетического анализатора Gene Studio S5 System с использованием набора Ion 510 & Ion 520 & Ion 530 Kit-Chef (1 sequencing run per initialization) (Thermo Fisher Scientific). Картирование ридов на референс выполняли в программе NewblerMapper 2.9 (454 LifeScience, USA). Обработку и статистический анализ данных проводили с использованием языка R (версия 4.2.2). Множественное выравнивание нуклеотидных и аминокислотных последовательностей проводили с использованием пакета «DECIPHER». Анализ уровня генетического родства и построение филогенетических деревьев проводили в программе Mega 11 с использованием метода объединения ближайших соседей (Neighbor joining) по алгоритму Kimura-2. Статистическую достоверность топологии деревьев проверяли с помощью Bootstrap анализа, вычисления проводили для 1000 повторов.

**Результаты.** Выполнено полногеномное секвенирование 117 штаммов вируса ККГЛ, изолированных от больных в Ростовской области (84 штамма, выделены из образцов, полученных в 2015–2019 гг.), Ставропольском крае (14, 2016 и 2019 гг.), Республике Дагестан (6, 2019 и 2022 гг.), Астраханской области (5, 2016, 2018–2019 гг.), Волгоградской области (4, 2015–2016 и 2018–2019 гг.), Республики Калмыкия (2, 2016 г.), Республике Крым (2, 2015 и 2017 гг.).

Для филогенетического анализа использовали нуклеотидные последовательности кодирующей области *S*, *M*, *L* сегментов генома вируса ККГЛ, секвенированные в рамках данного исследования, а также полноразмерные последовательности сегментов генома штаммов вируса ККГЛ, полученные из GenBank (303 последовательности *S* сегмента, 271 – *M* сегмента и 245 – *L* сегмента).

На филогенетических деревьях по *S*, *M* и *L* сегментам исследуемые штаммы вируса ККГЛ, выделенные из клинического материала от больных КГЛ в субъектах ЮФО и СКФО, кластеризовались со штаммами генотипа Европа-1 и входили в состав 3 подгрупп, описанных ранее: *Va*, *Vb* и *Vd*.

Большинство штаммов на филогенетических деревьях по *S*, *M* и *L* сегментам относились к одной подгруппе и образовывали нереассортантные геноварианты *VaVaVa* – 65% (46 штаммов, изолированных в Ростовской области в 2015–2016, 2018–2019 гг., 14 – в Ставропольском крае в 2016 и 2019 гг., 6 – в Республике Дагестан в 2019 и 2022 гг., 5 – в Астраханской области в 2016, 2018–2019 гг., 2 – в Волгоградской области в 2016 и 2019 гг., 2 – в Республике Калмыкия в 2016 г., 1 – в Республике Крым в 2017 г.), *VbVbVb* –

25,6% (28 штаммов, изолированных в Ростовской области в 2015–2019 гг., 2 – в Волгоградской области в 2015 и 2018 гг.), *VdVdVd* – 0,85% (1 штамм из Республики Крым, изолированный в 2015 г.). Также выявлен реассортантный вариант *VbVaVa* – 1,7% (2 штамма, изолированных в Ростовской области в 2018–2019 гг.)

На филогенетических деревьях, построенных на основе последовательностей по *S* и *M* сегменту семь штаммов вируса ККГЛ (6 – из Ростовской области и 1 – из Ставропольского края) образовывали новую генетическую подгруппу в пределах генетической линии Европа-1, названную нами *Ve*. Индекс поддержки Bootstrap для генетической подгруппы *Ve* на филогенетических деревьях по фрагментам *S* и *M* сегментов составил 97 и 99. На филогенетическом дереве по *L* сегменту штаммы данной подгруппы кластеризуются со штаммами подгруппы *Va*. Один штамм вируса ККГЛ из Ростовской области на филогенетическом дереве по *M* сегменту относится к новой подгруппе *Ve*, при этом по *S* и *L* сегментам кластеризуется с подгруппой *Vb*.

Сравнительный анализ полноразмерных нуклеотидных последовательностей *S*, *M* и *L* сегментов РНК-изолятов показал, что штаммы генотипа Европа-1, циркулировавшие в РФ в 2015–2022 гг. различаются между собой на 0–2,22% и 0–0,47% по нуклеотидной и аминокислотной последовательностям *S* сегмента, на 0–5,86% и 0–5,5% по нуклеотидной и аминокислотной последовательностям *M* сегмента, на 0–3,1% и 0–1,19% по нуклеотидной и аминокислотной последовательностям *L* сегмента. Различия со штаммами, циркулировавшими в РФ ранее (2000–2007 гг.) составили 0,15–1,04% и 0,03–0,2% по нуклеотидной и аминокислотной последовательностям *S* сегмента, 0,34–1,39% и 0,35–1,62% по нуклеотидной и аминокислотной последовательностям *M* сегмента, 0,38–1,1% и 0,23–0,49% по нуклеотидной и аминокислотной последовательностям *L* сегмента.

Таким образом, установлена принадлежность штаммов вируса ККГЛ, циркулировавших в Российской Федерации, к генетической линии Европа-1, характерной для территории юга России. Штаммы генотипа Европа-1 вызывают 99% случаев заболевания КГЛ в РФ. В пределах генетической линии Европа-1 выделена новая подгруппа *Ve*, штаммы которой выявлены на территории Ростовской области и Ставропольского края.

Накопление данных о полноразмерных геномных последовательностях штаммов вируса ККГЛ, циркулирующих на территории Российской Федерации, позволит оценить генетическую гетерогенность и скорость эволюции популяции вируса ККГЛ и уточнить существующую классификацию геновариантов вируса.

#### Литература:

1. Molecular epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Russia / A. Volynkina, Y Lisitskaya, A Kolosov et al. // PLoS One. 2022. Vol. 17 (5). e0266177.

## **ФОРМИРОВАНИЕ УЧЕТНО-АНАЛИТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В УЧРЕЖДЕНИЯХ РОСПОТРЕБНАДЗОРА**

Исенко У.А.<sup>1,2</sup>, Твердохлебова Т.И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии»

Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный экономический университет (РИНХ)»,

г. Ростов-на-Дону

**Аннотация.** Данная работа посвящена формированию учетно-аналитического обеспечения инновационной деятельности в учреждениях Роспотребнадзора. Рассмотрены основные компоненты и функции учетно-аналитического обеспечения, которые позволяют управлять имеющимися в учреждении материальными и финансовыми ресурсами, определять потребности в разработке инноваций, оценивать их качество, а также принимать обоснованные и своевременные управленческие решения, направленные на развитие инновационной деятельности в учреждениях Роспотребнадзора.

**Ключевые слова:** инновационная деятельность, учетно-аналитическое обеспечение, анализ.

На сегодняшний день, в условиях действующих санкций, а также эпидемиологической напряженности, связанной с новой коронавирусной инфекцией и другими инфекционными и паразитарными заболеваниями, вопрос создания учетно-аналитического обеспечения инновационной деятельности является весьма актуальным. Организация и управление инновационной деятельностью невозможна без использования современных информационных технологий, и во многом зависит от качества учетного пространства. В связи с этим возникает необходимость в создании и внедрении учетно-аналитического обеспечения инновационной деятельностью. Кроме того, необходимо отметить, что учетно-аналитическое обеспечение в учреждениях организуется для обеспечения внешних и внутренних потребителей информацией, достаточной для принятия эффективных управленческих решений в условиях неопределенности конкурентной среды [3].

**Результаты.** В процессе исследования было установлено, что формирование учетно-аналитического обеспечения инновационной деятельности является сложной задачей, требующей учета ряда специфических особенностей. В частности, необходимо учитывать профиль учреждений, а также соблюдать требования к хранению финансово-хозяйственной и медицинской информации. Кроме того, необходимо учитывать интересы и потребности

работников учреждения, обеспечивающих выполнение государственного задания и реализацию внебюджетной деятельности, административно-управленческого персонала и иных пользователей информации, которая формируется при помощи учетно-аналитического обеспечения. Важно, чтобы учетно-аналитическое обеспечение было адаптировано к специфическим особенностям каждой конкретной организации, имело свой уникальный инструментарий и было сформировано таким образом, чтобы оптимизировать реализацию инновационной деятельности и внедрение ее результатов. Следует отметить, что организация системы учетно-аналитического обеспечения позволяет создать более эффективную и устойчивую систему управления [4].

В процессе исследования нами были сформулированы основные компоненты учетно-аналитического обеспечения инновационной деятельности в независимости от объемов деятельности и профиля. Компоненты системы и их описание представлено в таблице 1 и на схеме (рис. 1).

Таблица 1.

Компоненты учетно-аналитического обеспечения инновационной деятельности  
в учреждениях

| Компоненты учетно-аналитического обеспечения                                       | Описание   |
|--|--|
| Сбор и хранение данных   | Разработка методологии сбора данных, выбор и настройка системы хранения данных, создание баз данных и системы классификации данных об инновационной деятельности |
| Обработка и анализ данных  | Разработка методов обработки и анализа данных, например, статистические методы, моделирование и машинное обучение  |
| Визуализация данных  | Визуализация результатов анализа данных в форме графиков, диаграмм, таблиц и иных форм   |
| Инструменты для принятия решений   | Методы оценки эффективности инновационной деятельности, а также система принятия управленческих решений на основе полученных данных                              |
| Мониторинг результатов   | Отслеживание эффективности внедрения инновационных технологий и контроль за этапами осуществления инновационной деятельности                                     |
| Обучение и развитие персонала  | Обучение и развитие персонала, который будет непосредственно работать с данной учетно-аналитической системой   |
| Стандарты и правила внедрения инновационных технологий в практическую деятельность | Контроль и улучшение качества реализуемых инноваций, а также ускорение процесса разработки новых технологий и их внедрение                                       |
| Процессы управления проектами  | Процессы планирования, контроля и оценки проектов разработки и внедрения инновационных технологий  |

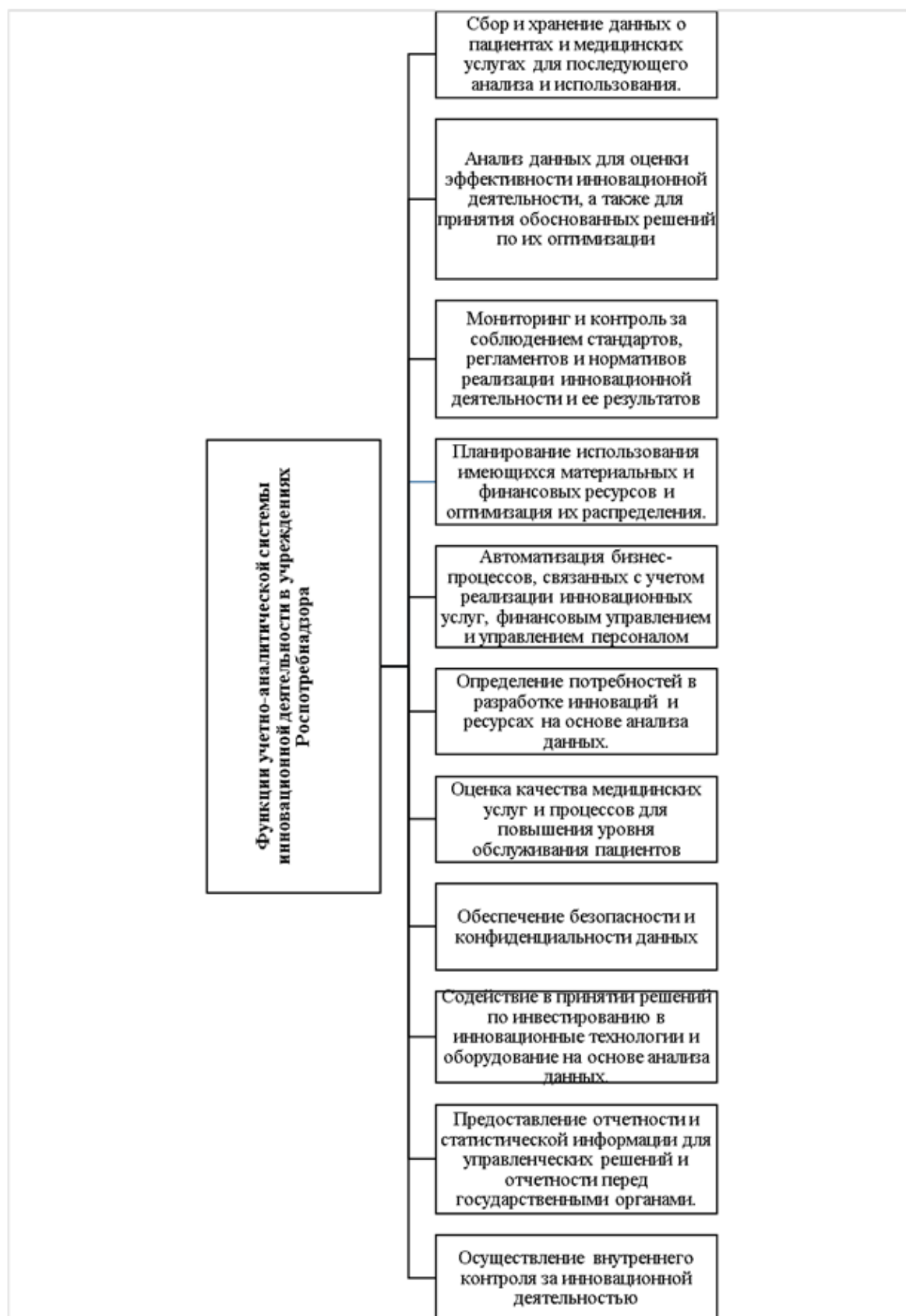


Рис. 1. Схема «Функции учетно-аналитического обеспечения инновационной деятельности в учреждениях Роспотребнадзора»

Каждый из перечисленных компонентов является необходимым для эффективного функционирования учетно-аналитического обеспечения инновационной деятельности и обеспечивает контроль и анализ процессов реализации инновационных процессов.

Кроме того, в процессе исследования было установлено, что основные функции учетно-аналитического обеспечения инновационной деятельности должны быть нацелены на решение конкретных задач и проблем, с которыми сталкиваются конечные пользователи информации, формируемой с помощью учетно-аналитического обеспечения, такие как контроль и управление инновационными проектами, анализ эффективности инновационных проектов и принятие управленческих решений и другие. Для достижения этой цели система должна обеспечивать различные инструменты для управления проектами, организации учета и проведения аналитических исследований и принятия на их основе управленческих решений.

Учетно-аналитическое обеспечение инновационной деятельности в учреждениях Роспотребнадзора является важным инструментом для организации бухгалтерского учета и анализа. Оно должно быть способно обеспечить точный и своевременный учет всех доходов и расходов, связанных с реализацией инновационной деятельности, что позволит осуществлять контроль за исполнением бюджета.

**Выводы.** Таким образом, перечисленные функции учетно-аналитической системы инновационной деятельности в учреждениях Роспотребнадзора играют важную роль в оптимизации и улучшении работы. Реализация перечисленных функций позволяет управлять имеющимися в учреждении материальными и финансовыми ресурсами, определять потребности в разработке инноваций, оценивать их качество, а также принимать обоснованные своевременные управленческие решения.

Важной характеристикой учетно-аналитического обеспечения является возможность учитывать все издержки и затраты на каждый этап реализации инновационной деятельности и анализировать их эффективность. Представленная структура учетно-аналитического обеспечения инновационной деятельности способна обеспечить своевременное, релевантное и достоверное формирование информации, которая необходима для обоснования управленческих решений, направленных на развитие инновационной деятельности в учреждениях Роспотребнадзора.

#### **Литература:**

1. Бизнес-анализ деятельности организации покупка основная коллекция. / Л.Н. Усенко [и др.]. / М., 2021. 560 с.
2. Вахрушина М.А. Бухгалтерский управленческий учет: Учебник. М., 2007. 576 с.

3. Калущкая Н.А. Учетно-аналитическое обеспечение в системе управления организацией // Молодой ученый. 2013. № 6 (53). С. 341-344.

4. Кирилов И.Н. Теоретические аспекты развития системы учетно-аналитического обеспечения управленческих решений на предприятии // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 5: Экономика. 2012. № 2. С. 170-176.

5. Тараскина А.В., Зурнаджьянц Ю.А. Особенности организации внутреннего контроля в учреждениях здравоохранения // Вестник АГТУ. 2008. № 4. С. 129-135.

УДК: [614.4:578.833:595.771]:004.65

## **ОПТИМИЗАЦИЯ МОНИТОРИНГА ЗА КОМАРАМИ РОДА Aedes НА ОСНОВЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛА «ZikaMap»**

Прислегина Д.А.

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** Цель исследования. Представить результаты современного подхода к оптимизации мониторинга комаров, как элемента системы эпидемиологического надзора за арбовирусными инфекциями, на основе применения интернет-портала «ZikaMap». *Материалами* исследования послужили сведения по мониторингу *Ae. albopictus* из пополняемой базы данных интернет-ресурса «ZikaMap» за 2016–2022 г., размещенного на сервере ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора <http://snipchi.ru/page.php?326>. В работе были использованы описательные и аналитические приемы эпидемиологического анализа и картографического метода. *Результаты и обсуждение.* В статье представлены итоги практического использования интернет-ресурса «ZikaMap» для оперативного пространственного анализа распространения комаров рода *Aedes* на территории субъектов Причерноморского региона за семилетний период. Обоснованы рациональность предложенных структуры и алгоритма функционирования программного продукта, обеспечивающие полноценный анализ данных и эффективность межведомственного взаимодействия.

**Ключевые слова:** комары *Aedes albopictus*, современные информационные технологии, Черноморское побережье Краснодарского края.

Черноморское побережье Краснодарского края в настоящее время – наиболее популярное туристическое направление в нашей стране [1, 2, 5]. Ежегодный приток более 10 миллионов отдыхающих со всей России и ближнего зарубежья создает не только



предпосылки к осложнению эпидемиологической ситуации по целому ряду эндемичных инфекционных болезней, но и высокий риск завоза опасных трансмиссивных экзотических инфекций (или их инфицированных переносчиков), которые могут привести к возникновению чрезвычайных ситуаций в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения [1, 2, 4]. По данным Всемирной организации здравоохранения, Черноморское побережье – единственная территория Европейского региона, где были выявлены все три вида комаров рода *Aedes* (потенциальных векторов опасных арбовирусов) [1]. Но особую настороженность вызывает ежегодная регистрация комаров *Ae. albopictus*, способных даже без участия *Ae. aegypti* обеспечить возникновение аутохтонных случаев лихорадки денге, Зика и Чикунгуния [1, 2].

Таким образом, для поддержания эпидемиологического благополучия по этим опасным трансмиссивным инфекциям в Причерноморском регионе особое внимание следует уделять совершенствованию информационно-аналитического обеспечения эпидемиологического надзора, в том числе тактики мониторинга комаров-переносчиков арбовирусов [3, 6]. Успешному решению данной **задачи** во многом способствует использование интернет-ресурса «ZikaMap», разработанного сотрудниками ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора в 2016 г., после объявления Всемирной организацией здравоохранения чрезвычайной ситуации в области международного здравоохранения по лихорадке Зика [4]. На сегодняшний день непрерывное функционирование ресурса продолжается, итоги представлены в настоящей работе.

**Материалами исследования** послужили сведения по мониторингу *Ae. albopictus* из пополняемой базы данных интернет-ресурса «ZikaMap», размещенного на сервере института <http://snipchi.ru/page.php?326> за 2016–2022 г. В работе были использованы описательные и аналитические приемы эпидемиологического анализа и картографического метода.

**Результаты.** Работа по заполнению интернет-портала «ZikaMap» и оперативный анализ данных мониторинга комаров рода *Aedes* в 2016 г. и во время массовых мероприятий в г. Сочи с международным участием в 2017–2018 гг. проводились ежедневно, в остальной период – еженедельно [4]. Всего за исследуемый период были обследованы 2366 стационарных точек (476 объектов) Причерноморского региона Краснодарского края, расположенных в зонах: городская черта и, парки и скверы внутри города, лесопарковые зоны, городские кладбища, частная малоэтажная застройка, пойма рек, ливневая канализация, прибрежная полоса. Особое внимание при этом уделялось мониторингу комаров на эпидемиологически значимых урбанизированных объектов (ЭЗО): аэропорта, морского порта, крупных лечебно-профилактических организаций и гостиничных

комплексов - организаций с наибольшей вероятностью регистрации завозного случая арбовирусной инфекции или обращения такого больного за медицинской помощью и прилегающей к ним территории. Сведения по обследованию каждой точки заносятся в централизованную учетную форму вкладки «Мониторинг комаров» интернет-портала «ZikaMap» (рис. 1).

The image shows a web browser window displaying the 'ZikaMap' portal. The address bar shows 'https://snipchi.ru/zikamap/kom/1/2/start1.html'. The page has two main tabs: 'Мониторинг комаров (ввод/редактирование)' and 'Вывод данных'. The 'Мониторинг комаров' tab is active, showing a form titled 'Карточка мониторинга комаров'. The form contains several input fields: 'Температура', 'Сумма осадков(в миллиметрах)', 'Ландшафт', 'Стация', 'Номер точки мониторинга', 'Вид комара', 'Личинка/Имаго', 'Количество', 'Относительная численность', 'Визуальный учет', 'Район' (set to 'Анапский район'), 'Движение материала', 'Дата учета', and 'ФИО учетчика'. There are also buttons for 'Найти адрес (1)', 'Показать на карте (2)', and 'Ввод данных (3)'. A map on the right shows the location of Anapa. At the bottom, there are thumbnails of different map types for identification. A red text instruction says: 'После заполнения всех полей карточки вводим адрес для поиска, нажимаем "Найти адрес" (1), нажимаем на значок "Учет комаров", устанавливаем отметку на карте и нажимаем "Ввод данных" (3)'. Below this is a checkbox labeled 'Учет комаров'.

Рис. 1. Вкладка «Мониторинг комаров» (ввод/редактирование данных)» интернет-портала «ZikaMap»

Работа по внесению данных выполнялась через отдельные вкладки, соответствующие наименованиям субъектов Причерноморского региона. Вход в систему интернет-ресурса осуществлялся по индивидуальному для каждого учреждения паролю, что обеспечивало одновременный независимый ввод информации всеми задействованными сотрудниками ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии Краснодарского края и ФКУЗ «Причерноморская противочумная станция» Роспотребнадзора. Географическая привязка результатов мониторинга реализовывалась как методом геолокации (по почтовому адресу), так и по географическим координатам. Изучение сведений мониторинга проводилось с использованием вкладки «Вывод данных», содержащей помимо картографической части также табличный раздел – пополняемую базу данных с возможностью ее экспорта в файл Microsoft Excel. После появления на карте точки регистрации имаго (личинки) *Ae. albopictus* выполнялась визуальная пространственная оценка их возможного дальнейшего распространения комаров в режиме реального времени.

Несмотря на то, что в течение всего исследуемого периода основным местом выплода и лета комаров являлись городские кладбища и лесопарковые зоны вне населенных пунктов,

отмечались случаи их появления на территории ЭЗО и в радиусе 500 м от них, требующие незамедлительного проведения дезинсекционных обработок с целью предотвращения возможного осложнения эпидемиологической ситуации по арбовирусным инфекциям. Так, 90 экз. *Ae. albopictus* были отловлены на участке кладбища Центрального района г. Сочи, находящемся в 500 м (радиус разлета комаров) от больничного городка, детской больницы и родильного дома. В 2018–2019 гг. единичные имаго комаров обнаруживались на территории Международного аэропорта в Адлерском районе г. Сочи, в 2019 г. и 2021 г. – в зоне озеленения районных больниц г. Туапсе и Туапсинского района.

Результаты проводимого комплексного анализа сведений оперативно передавались в Управление Роспотребнадзора по Краснодарскому краю и использовались для планирования (экстренной коррекции плана) дезинсекционных мероприятий и последующей оценки их эффективности на основе постобработочного контроля, а также определения дальнейшей тактики энтомологических обследований.

Помимо практического применения «ZikaMap» в условиях относительно стабильной эпидемиологической ситуации, следует отметить работу интернет-портала в период матчей Кубка конфедераций (2017 г.) и чемпионата мира по футболу FIFA (2018 г.) [4]. Проведение массовых мероприятий с международным участием сопряжено с эпидемиологическими рисками, обусловленными возможным появлением завозных случаев арбовирусных лихорадок. Результаты анализа распространения комаров в ежедневном режиме служили основой для оперативного принятия рациональных управленческих решений и реализации дифференцированного подхода к выполнению профилактических мероприятий на территории ЭЗО [4].

**Заключение.** Таким образом, использование «ZikaMap» для оперативного анализа мониторинга комаров рода *Aedes* в режиме реального времени способствовало оптимизации основных принципов и направлений надзорных мероприятий за арбовирусными инфекциями. Наличие единых учетных форм унифицировало процесс сбора информации при проведении мониторинговых обследований, обеспечило единообразие способа ее предоставления, упорядочило перечень показателей для их последующей систематизации и полноценного изучения. Географическая привязка данных обеспечивала точность определения «территории риска» и мест для экстренного проведения локальных обработок при выявлении комаров на территории ЭЗО.

Алгоритм работы «ZikaMap» послужил основой для усиления деятельности компонентов функциональной структуры эпидемиологического надзора в виде поддержания оперативности поэтапной передачи получаемых сведений между задействованными учреждениями Роспотребнадзора «по вертикали» (от нижестоящих в вышестоящие уровни),

«по горизонтали», а также обмена данных по «принципу обратной связи», что в свою очередь способствовало рационализации стратегии, тактики, а также экстренной корректировки плана проводимых мониторинговых и профилактических мероприятий. Централизованный доступ к геопорталу с персональных компьютеров (при наличии сети Интернет) не требовал необходимости приобретения дополнительного ресурсного обеспечения и расходных материалов, что свидетельствует об экономической эффективности. Простота эксплуатации программно-аппаратного комплекса обусловила возможность взаимозаменяемости задействованных сотрудников при отсутствии необходимости дополнительного времени для обучения работников.

Практическая эффективность использования «ZikaMap» также подтверждается опытом его применения во время массовых мероприятий с международным участием. Оперативный анализ распространения и численности комаров наряду со своевременным контролем проведения инсектицидных обработок на основе геопортала во многом способствовали снижению риска осложнений эпидемиологической ситуации по опасным арбовирусным инфекциям.

#### **Литература:**

1. Бега А.Г., Москаев А.В., Гордеев М.И. Экология и распространение инвазивного вида комаров *Aedes albopictus* (Skuse, 1895) на юге Европейской части России // Российский журнал биологических инвазий. 2021. Т. 14. № 1. С. 27-37.
2. Вирусные инфекции, переносимые комарами, – риски возникновения аутохтонных случаев заболевания в Краснодарском крае (систематический обзор) / С.В. Леншин [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20. № 3. С. 129-138.
3. Геоинформационные технологии в эпидемиологии – актуальное научное направление деятельности ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной / М.В. Вьюшков [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2021. № 4. С. 31-42.
4. Использование географической информационной системы «ZikaMap» для контроля ситуации по переносчикам опасных арбовирусов в период подготовки и проведения чемпионата мира по футболу FIFA 2018 в г. Сочи / А.Ю. Попова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2019. № 4. С. 4-7.
5. Лихорадка Зика: состояние проблемы на современном этапе / А.Ю. Попова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2016. № 1. С. 5-12.
6. Современное состояние и направления развития ГИС эпидемиологического направления. Аналитический обзор. / Г.Г. Побединский [и др.] / Нижний Новгород: ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной, 2021. 171 с.

## БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ГЕНОМНЫХ МАРКЕРОВ АДАПТАЦИИ *VIBRIO CHOLERAЕ*

Федотова И.С., Миронова Л.В.

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора,  
г. Иркутск

**Аннотация.** Штаммы *V. cholerae* имеют в геномах широкий спектр маркеров адаптации, что дает им возможность выживать в разных экологических нишах, несмотря на перманентное и разнообразное воздействие окружающей среды. Данная работа посвящена исследованию 62 геномных маркеров адаптации 22 нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1, не O1/O139 серогрупп и R-вариантов, изолированных из водных объектов Сибирского и Дальневосточного Федеральных округов. В результате биоинформационного анализа выбранных маркеров адаптации установлено, что все исследуемые штаммы обладают геномной вариативностью, а также могут быть объединены в 4 различные группы, которые согласуются с процентной идентичностью референсному штамму. Так же установлено, что изолят с генотипом *ctxAB*<sup>-</sup>/*tcpA*<sup>+</sup> не может быть отнесен ни к одной из формируемых групп, поскольку несет в своем геноме 43 маркера, которые на 100% совпадают с прототипом. Другой отличающийся от всех вибрион относится к не O1/O139 серогруппам и имеет самое большое количество измененных маркеров адаптации. Изоляты сходных серогрупп и одной территориальной приуроченности могут сохранять адаптационные генотипы в течение нескольких лет.

**Ключевые слова:** холерный вибрион, маркеры адаптации, геном, биоинформационный анализ.

**Актуальность.** В последние десятилетия холерный вибрион Эль Тор – этиологический агент седьмой пандемии холеры, – претерпел существенные изменения, направленные на повышение патогенности и сохранение высокой адаптивности. Большое разнообразие биологических свойств характерно не только для холерных вибрионов генотипа *ctxAB*<sup>+</sup>/*tcpA*<sup>+</sup> [5], но и для нетоксигенных штаммов O1, O139 и других серогрупп [1], а также для R-вариантов. Несмотря на то, что нетоксигенные штаммы не продуцируют холероген и токсин-корегулируемые пили адгезии, за счет чего относятся к III группе патогенности, они могут вызывать острую кишечную инфекцию, благодаря дополнительным патогенным свойствам. Уникальная генетическая пластичность нетоксигенных изолятов [3, 6] дает им возможность выживать в разных экологических

нишах и, как следствие, является одной из причин ежегодного обнаружения холерных вибрионов со сходными генотипами в водных объектах общей территориальной приуроченности [4]. Такие вибрионы имеют в геномах широкий спектр маркеров адаптации, присутствие и модификации которых обусловлены агрессивным воздействием факторов внешней среды. В связи с перечисленным, высокотехнологичные исследования, основанные на молекулярно-генетических методах [2] и биоинформационных технологиях, необходимы как для обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, так и для получения новых знаний в области изучения вопросов естественного совершенствования адаптационного потенциала холерного вибриона.

**Цель** - исследовать геномные маркеры адаптации нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1, не O1/O139 серогрупп и R-вариантов, изолированных из водных объектов Сибирского и Дальневосточного Федеральных округов.

**Материалы и методы.** В исследование было взято 22 штамма *V. cholerae*, из которых 12 – штаммы O1 серогруппы, 6 штаммов – R-варианты, 4 – штаммы не O1/O139 серогрупп. Все вибрионы изолированы в ходе мониторинга вибриофлоры поверхностных водоемов Иркутской области, Приморского, Забайкальского и Хабаровского краев в 2007, 2016–2020 гг. Подготовка библиотек ДНК штаммов и их высокопроизводительное секвенирование осуществлялось на платформах MiSeq (Illumina, США), DNBSEQ-G50RS (MGI, Китай) и MinION (Oxford Nanopore Technologies, Великобритания) согласно рекомендациям производителей. Для оценки качества коротких ридов была использована программа FastQC v0.12.0, для фильтрации – Trimmomatic v0.32. Оценка качества длинных ридов реализована программой MinionQC.R v1.4.2, фильтрация – Guppy v6.4.8. Гибридные контиги *de novo* получены с помощью программы SPAdes v3.13.0 с выставлением строгих параметров для максимальной корректности сборок. Поиск 62 целевых генов адаптации и сравнение их с геномом референсного штамма (*Vibrio cholerae* O1 biovar El Tor N16961) произведены с помощью программы blast+ v2.14.0, анализ выравниваний выполнен программой MEGA v11.

**Результаты и обсуждение.** Анализ 62 маркеров адаптации показал, что в сравнении с прототипом все исследуемые штаммы имеют генетические вариации. У 21 штамма не обнаружен ген тирозинфосфатазы (*vpsU*), регулирующий синтез вибриоидного экзополисахарида (VPS), но был найден в геноме единственного в выборке штамма O1 серогруппы генотипа *ctxAB/tcpA*<sup>+</sup>, изолированного в 2019 году из сточных вод г. Хабаровска. В сравнении с прочими вибрионами геном данного штамма оказался более консервативным, о чем свидетельствует 100% соответствие референсу 43 маркеров адаптации. Отсутствие генов *vpsC* (ацетилтрансфераза VPS) и *vpsD* (гликозилтрансфераза VPS) у 11 изолятов O1

серогруппы и 3 *R*-вариантов оказалось не характерно для остальных штаммов. Другие 4 маркера биосинтеза VPS (*vpsF*, *vpsG*, *vpsI*, *vpsJ*) так же не были найдены у вибрионов *V. cholerae* O1: у 5 штаммов – гены *vpsF* и *vpsG*, у 4 – *vpsI*, у 1 штамма – *vpsJ*. К тому же, два штамма O1 серогруппы не обладают маркером *chiA1*, продукт которого катализирует деградацию хитина, но имеют маркер *chiA2*, который, вероятно, может поддерживать их хитинолитическую активность. Таким образом, для исследуемых штаммов *V. cholerae* O1 оказалось характерно сниженное количество анализируемых маркеров адаптации, а именно отсутствие отдельных генов кластера *vps* и маркера *chiA1*. При оценке структуры локусов установлено, что штаммам O1 серогруппы свойственна 100% идентичность нуклеотидной последовательности 5 локусов биосинтеза маннозочувствительных гемагглютинирующих пилей адгезии локусам референсного штамма (*mshA*, *mshG*, *mshK*, *mshO*, *mshP*). Маркер *mshO* так же не претерпел изменений у 3 *R*-вариантов, а ген *S*-рибозилгомоцистеинлиазы *luxS* остался консервативным у других 3 *R*-вариантов. Кроме того, есть маркеры, процент сходства последовательностей которых снижен, например, у гена *vpsE* 2 штаммов O1 серогруппы и 3 *R*-вариантов он составляет 79,5%, а у гена *mshP* 3 других *R*-вариантов и всех штаммов не O1/O139 серогрупп – 87,25%.

**Выводы.** В результате исследований штаммы можно объединить в 4 группы. В первую входят штаммы O1 серогруппы, не имеющие в геномах маркеры кластера *vps* (*vpsC*, *vpsD*, *vpsU*), обладающие абсолютной идентичностью по всем другим последовательностям пула генов адаптации и изолированные на разных территориях в 2017, 2019 и 2020 гг. Вторая группа содержит в своем составе 2 штамма O1 серогруппы 2007 и 2017 годов, изолированные из озера Соленое Приморского края и реки Ушаковка Иркутской области, третья – 3 штамма *R*-вариантов из одного водоема (озеро Соленое Приморского края), а четвертая состоит как из *R*-вариантов (3 штамма), так и из штаммов не O1/O139 серогрупп (3 штамма), полученных в разные годы по результатам мониторинга вибриофлоры водоемов г. Иркутска. Так же установлено, что изолят с генотипом *ctxAB*<sup>+</sup>/*tcpA*<sup>+</sup> и один из вибрионов не O1/O139 серогрупп не могут быть отнесены ни к одной из групп. Первый несет в своем геноме большое количество маркеров, полностью совпадающих с прототипом, а другой – наименьшее. Преобладающее количество нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1 группируются, несмотря на временные и территориальные различия. Изоляты сходных серогрупп и общих водных источников выделения могут сохранять адаптационные генотипы в течение нескольких лет.

### Литература:

1. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Vibrio cholerae* nonO1/nonO139, выделенных от больных отитами на территории Российской Федерации /

Е.В. Монахова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2022. № 99 (4). С. 465-477.

2. Оценка эффективности детекции генетических детерминант *Vibrio cholerae* в системе мониторинга вибриофлоры водных объектов / Л.В. Миронова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2021. № 3. С. 89-97.

3. Сравнительный анализ молекулярно-генетических свойств нетоксигенных штаммов *Vibrio cholerae* O1 биовара Эль Тор, изолированных в России и на эндемичных по холере территориях / А.А. Крицкий [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. № 3. 2021. С. 72-82.

4. Характеристика эпидемиологической ситуации по холере в мире и в Российской Федерации в 2020 г. и прогноз на 2021 г. / А.К. Носков [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. № 1. 2021. С. 43-51.

5. Bhandari M., Jennison A. V., Rathnayake I. U., Huygens F. Evolution, distribution and genetics of atypical *Vibrio cholerae* - A review // Infection, Genetics and Evolution. 2021. № 89. doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104726.

6. Genomic characterization of the non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* strain that caused a gastroenteritis outbreak in Santiago, Chile, 2018 / M. Arteaga, J. Velasco, Sh. Rodriguez et al. // Microbial Genomics. 2020. № 6 (3). doi.org/10.1099/mgen.0.000340.

УДК: 579.6:579.25: 575.174.015.3

## **РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ ИТ-ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ЗА ВОЗБУДИТЕЛЕМ БРУЦЕЛЛЕЗА**

Хачатурова А.А.<sup>1</sup>, Пономаренко Д.Г.<sup>1,2</sup>, Федорюк А.Ю.<sup>1</sup>, Ковалев Д.А.<sup>1</sup>, Лукашевич Д.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь

**Аннотация.** Данная работа посвящена вопросу накопления и использования большого количества разнопрофильных характеристик штаммов *Brucella spp.* для эпидемиологического анализа. Для оптимизации работы эпидемиологов и специалистов микробиологического профиля необходима разработка и применение компьютерной программы (ИТ-платформы) для молекулярно-эпидемиологического мониторинга за возбудителем бруцеллеза, которая позволяет оперативно управлять и осуществлять обмен эпидзначимыми данными, результатами идентификации и генотипирования штаммов, а



также проводить биоинформатическую обработку и комплексный микробиологический анализ. Цель работы – создание единой унифицированной ИТ-платформы для молекулярно-эпидемиологического мониторинга за возбудителем бруцеллеза.

**Ключевые слова:** бруцеллез, биоинформационный анализ, молекулярно-эпидемиологический мониторинг, генотипирование, анализ данных.

Бруцеллез остается одной из наиболее распространенных инфекций в группе особо опасных зоонозов. В мире ежегодно подтверждается более 500000 случаев впервые выявленной бруцеллезной инфекции у людей.

Эпизоотическая ситуация по бруцеллезу в России остается неблагоприятной в ряде регионов России с интенсивным животноводством, особенно в индивидуальном секторе. К наиболее неблагоприятным по бруцеллезу регионам длительное время относят субъекты юга европейской части – Северо-Кавказский и Южный федеральные округа, где ежегодно выявляется до 90% вспышек бруцеллеза [1].

Интенсивное внедрение в практику эпидемиологического надзора молекулярных технологий позволяет использовать геномный анализ в качестве ведущего инструмента для эпидемиологического мониторинга микроорганизмов. Дискриминирующий потенциал молекулярно-генетических методов в эпидемиологии обеспечивает выявление источников и факторов передачи инфекции, а также анализ популяционной структуры патогенов, актуальных для региона. Результаты молекулярно-генетических исследований, в свою очередь, требуют систематизации и биоинформатической обработки, а, следовательно, возникает необходимость в создании электронных баз данных (ЭБД), программного обеспечения (ПО), мультифункциональных и мобильных приложений.

По литературным данным бруцеллы обладают строгой хозяйной специфичностью, однако, к бруцеллезу восприимчивы все виды домашних животных, в том числе и птицы. Среди диких животных резервуаром инфекции могут выступать многие виды теплокровных. В настоящее время выделяют 12 видов бруцелл, наиболее эпидзначимы из которых *Brucella abortus*, *Brucella melitensis* и, в меньшей степени, *Brucella suis* и *Brucella canis*. Определение видов и биоваров бруцелл на конкретных территориях и в очагах инфекции имеет важное эпидемиологическое значение с точки зрения классификации очагов, оценки состояния эпизоотического процесса, установления фактов миграции бруцелл с одного вида животных на другой, определения тактики проведения противоэпидемических мероприятий [1, 2]. В связи с этим для расследования вспышек бруцеллеза необходима быстрая идентификация изолятов до уровня штамма, в том числе для установления факта завоза (заноса) инфекции с

энзоотичных территорий. Этому способствует комплексное использование молекулярно-генетических и геоинформационных систем.

**Цель** – создание единой унифицированной ИТ-платформы для молекулярно-эпидемиологического мониторинга за возбудителем бруцеллеза.

**Материалы и методы.** Проведение анализа с помощью ПО предложенной нами платформы возможна в лабораториях, владеющих техникой постановки ПЦР и оснащением для электрофоретической детекции результатов амплификации, персональным компьютером с выходом в Интернет. Специалист, работающий с ПО, должен быть уверенным пользователем ПК, обладать навыками работы в «офисных» приложениях.

**Результаты.** В качестве рабочего компонента нами сформирована ЭБД «Молекулярно-биологический профиль изолятов *Brucella spp.* территорий России» [4]. ЭБД является пополняемой и предназначена для накопления и хранения результатов молекулярно-биологических исследований изолятов *Brucella spp.* территорий России. Принципиальным отличием от имеющихся баз данных является наличие комплексной характеристики каждого штамма по совокупности доступных методов исследования. Для удобства пользования, все характеристики условно разделены на 2 раздела. Раздел 1 «Микробиологическая характеристика изолятов *Brucella spp.*» содержит данные о результатах изучения дифференциальных свойств штаммов разных видов бруцелл, их биохимической активности и чувствительности к антибактериальным препаратам. Раздел 2 «Генетическая характеристика изолятов *Brucella spp.*» содержит данные о месте выделения культуры с использованием географических координат, результатах генетической дифференциации и типирования штаммов бруцелл методами ПЦР (FEP и/или FRT) и MLVA-16.

ИТ-платформа предназначена для обработки, накопления и хранения результатов молекулярно-биологического профилирования изолятов *Brucella spp.* территорий России и зарубежья [3]. Для хранения данных используется система управления базами данных (далее СУБД) PostgreSQL версии 13 и выше, разработанная по принципу клиент-серверной архитектуры, в которой используется серверная и клиентская часть.

Серверная часть устанавливается, соответственно, на сервере, в которую включается непосредственно СУБД, приложение серверной обработки (Backend), сервер генерации и отображения географических карт (Tile-сервер) и система преобразования адресов в координаты на географической карте (геокодер).

Клиентская часть разработана с учетом переносимости между различными операционными системами. Для этого был написан интерфейс, который работает в обозревателе интернет страниц (web-браузер, браузер). Для его минимальной работы

требуется любой современный браузер (Chrome, Firefox, Яндекс-браузер и т. д.), поддерживающий технологии HTML5 и CSS3. Клиентская часть предназначена для работы на стационарном компьютере.

ИТ-платформа позволяет одновременно проводить анализ MLVA-профилей более 7500 штаммов, выделенных в странах мира, и определять в режиме он-лайн место в мировой кластеризации любого изолята, в т. ч. выделенных на территориях южной и центрально-европейской частей России, Сибири и Дальнего Востока. Также позволяет загружать собственные результаты генотипирования, сравнивать, проводить многопрофильный анализ, выгружать данные в форматах, доступных для биоинформатической обработки в других программах (например, Arc GIS, PHILOVIZ, BioNumerics и др.). При этом, происходит постоянное взаимодействие ИТ-платформы с пользователем через диалоговые окна (интерактивная часть), таким образом реализуется комплексный анализ (учитываются генетические и биохимические характеристики штамма, оценивается «благополучие» территории, где выделен этот штамм, сколько людей/животных болело на этой территории в предыдущие годы, какой генетический профиль штаммов характерен для территории и определяется «типичность» штамма для этой территории).

При использовании нашей ИТ-платформы решаются следующие задачи:

1. накопление и структурирование данных, содержащих молекулярно-биологические характеристики штаммов;
2. накопление и структурирование эпидемиологически-значимых данных (количество заболевших людей, животных, неблагополучных пунктов);
3. комбинирование разных типов данных;
4. отображение неблагополучных по бруцеллезу территорий России, ближнего и дальнего зарубежья;
5. интеграция всех типов данных с геоинформационными системами;
6. выдача результата, доступного для эпидемиологического анализа эпидемиологу.

Ранее нами было установлено, что штаммы, генетически близкие к азиатским описывались, как «наследие» Великого Шелкового пути. Очевидно, что обширному распространению бруцеллезной инфекции в регионе способствовали интенсивный товарообмен животными, животноводческим сырьем и миграция кочевых народов вместе с одомашненным скотом [5].

Биоинформатический анализ данных генотипирования клинических изолятов *Brucella melitensis*, выделенных в разные годы на территории России, показал преобладание на территории России четырех MLVA-генотипов: 1,5,3,12,2,2,3,2,5,39,9,5,5,3,6,6;

1,5,3,12,2,2,3,2,5,42,9,5,5,3,6,5; 1,5,3,12,2,2,3,2,5,42,9,5,5,3,6,6 и 1,5,3,12,2,2,3,2,5,39,9,5,5,3,6,5, которые могут быть ассоциированы с географическими территориями их выделения.

В настоящее время на юге России показано преобладание MLVA-профилей, характерных для штаммов с территорий Иранского нагорья, Аравийского полуострова и Алжира. Тогда как штаммы, выделенные до 1997 года, имеют наибольшее сходство с культурами, выделенными в Казахстане, Турции и Китае в 2002, 2005, 2008 и 2013 годах.

С помощью IT-платформы установлено, что около 90% штаммов *B. abortus* имеют идентичный MLVA-профиль со штаммами, выделенными в Центральной Азии, а 10% имеют общие генотипы со штаммами из Европы (Великобритании, Португалии), Африки (Египта, Сомали, ЮАР, Эфиопии, Мавритании) и Америки (Кубы, Бразилии, Коста-Рики).

Для совершенствования эпидемиологического мониторинга, очевидна необходимость паспортизации профиля штаммов возбудителей бруцеллеза, выделенных на территории России и их сравнение с профилями изолятов ближнего и дальнего зарубежья (геномная паспортизация популяции бруцелл различных регионов России и мира). При накоплении данных возникает необходимость хранения, структурирования, обработки и анализа этих данных.

#### Литература:

1. Анализ заболеваемости людей бруцеллезом и молекулярно-биологическая характеристика изолятов *Brucella melitensis* на длительно неблагополучных по бруцеллезу территориях юга Европейской части России / А.А. Хачатурова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2022. Т. 99, № 1. С. 63-74.
2. Методические рекомендации МР 3.1.0288-22. Идентификация и типирование штаммов бруцелл с использованием молекулярно-биологических методов. Утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 30 мая 2022 г.). Издание официальное. М., 2022.
3. Программа для ЭВМ «Интерактивный атлас для молекулярно-биологического профилирования *Brucella* spp. территорий России и зарубежья «ATLAS *Brucella* spp.». Свидетельство о гос. регистрации № 2022684439 от 14 декабря 2022 года.
4. ЭБД «Молекулярно-биологический профиль изолятов *Brucella* spp. территорий России». Свидетельство о государственной регистрации № 2022622478 от 01 ноября 2022 года.
5. Global evolution and phylogeography of *Brucella melitensis* strains / S.V. Pisarenko, D.A. Kovalev, A.S. Volynkina et al. // BMC Genomics. 2018. V. 19. P. 353-362.

## ПРИМЕНЕНИЕ ВЕЙВЛЕТ-АНАЛИЗА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЛУБИННЫХ ПРОЦЕССОВ COVID-19 В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ходыкина Т.М., Белова Е.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

**Аннотация.** Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) стала новой угрозой жизни и здоровью людей. Поскольку мутации продолжаются и вероятность возникновения очередных биологических угроз сохраняется, необходимость обеспечения мобильной противоэпидемической готовности и поиска путей совершенствования профилактических мероприятий актуальна. Цель работы – исследовать хронологию процессов развития пандемии COVID-19 на основе анализа суточной динамики числа случаев заражения и числа новых летальных случаев COVID-19 в России. В работе были проанализированы ежедневное число новых случаев заражения COVID-19  $N(d)$  в России за 2 года пандемии (с января 2020 года по январь 2022 года). Вейвлет анализ глубинной структуры вейвлет спектров  $N(d)$  и  $L(d)$  позволил выявить методы совершенствования профилактических мероприятий для обеспечения готовности к реагированию на возможное возникновение пандемий, аналогичных COVID-19 и наличие внутренних циклов в структуре спектрограммы для прогнозирования течения пандемии.

**Ключевые слова:** COVID-19, мобилизационная готовность, новая коронавирусная инфекция, профилактические мероприятия, пандемия, оперативное реагирование, вейвлет анализ.

В конце 2019 года Российская Федерация, как и весь мир, столкнулась с глобальным вызовом, связанным с новой коронавирусной инфекцией, распространившейся вне зависимости от границ государств. Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) оказала огромное воздействие на социальную, экономическую, политическую и культурную сферы страны. 2 марта 2020 года в Москве было подтверждено инфицирование COVID-19 у жителя столицы, прилетевшего из Италии [1].

С возникновением COVID-19 стало очевидно, что эпидемии и пандемии будут угрожать обществу в обозримом будущем [1, 3]. Поэтому очень важным является обеспечение мобилизационной готовности к оперативному реагированию на возможное возникновение эпидемий инфекционных заболеваний и/или увеличение риска здоровью населения и наносимого экономического ущерба, вызванного пандемией, подобной COVID-19 [1].

Как указывалось нами ранее [2], всесторонний анализ пандемии COVID-19 является в настоящее время актуальной задачей, как с теоретической, так и практической точки зрения. При этом существуют различные методы и подходы к решению возникающих при этом биологических, химических, медицинских и других проблем.

**Цель работы** – исследовать хронологию процессов развития пандемии COVID-19 на основе анализа суточной динамики числа случаев заражения и числа новых летальных случаев COVID-19 в России.

**Материалы и методы.** В работе были проанализированы ежедневное число новых случаев заражения COVID-19  $N(d)$  в России за 2 года пандемии (с января 2020 года по январь 2022 года) и обработаны с использованием Вейвлет-анализа глубинной структуры вэйвлет спектров  $N(d)$  и  $L(d)$ .

**Результаты.** В ходе исследования была установлена закономерность, описываемая с помощью графика. На рисунке 1 представлен график функции  $N(d)$ , представляющие собой временной ход новых случаев заражения COVID-19 в России за исследуемый период. График функции отражает число новых случаев заражения  $N(d)$  – кривая 1 – содержит крупномасштабные и мелкомасштабные колебания (осцилляции) с разными периодами.

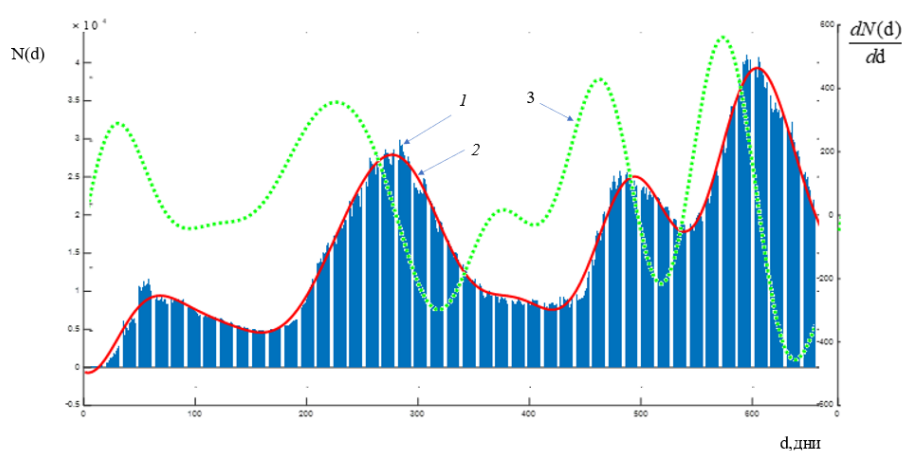


Рис. 1. График функции  $N(d)$ , представляющие собой временной ход новых случаев заражения коронавирусом в России за исследуемый период

(при изменении  $d$  в пределах 1 день  $< d < 660$  день)

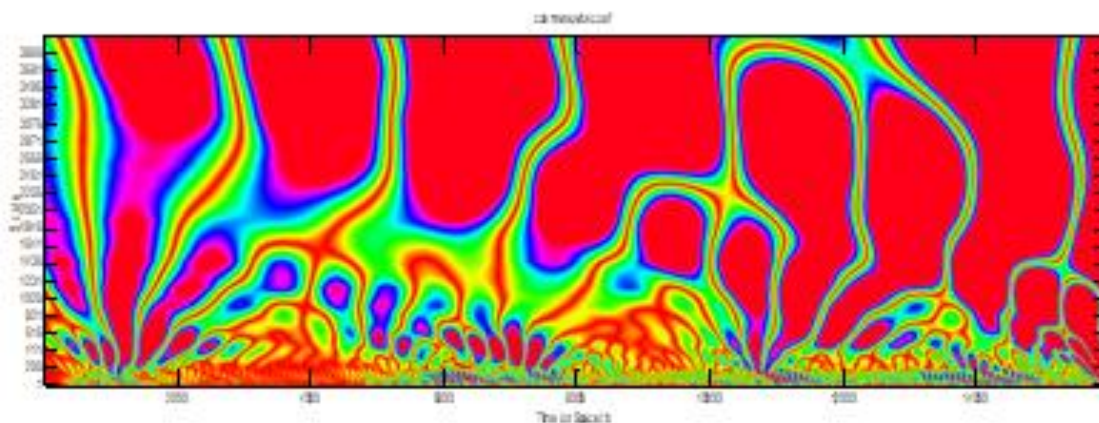
- 1 – реальный временной ход новых случаев заражения коронавирусом,
- 2 – усредненный временной ход новых случаев заражения коронавирусом
- 3 – скорость изменения новых случаев заражения коронавирусом

Как следует из графика, за анализируемый период (660 дней) отмечается 4 волны увеличения заболеваемости, представляющие собой периоды подъема и спада числа новых случаев заражения в течение от начала наблюдения. При этом наблюдалось увеличение максимального числа новых случаев заражения во 2-й волне по сравнению с 1-й. «Пик»

3-й волны был несколько ниже «пика» 2-й, однако минимальные значения числа новых случаев заражения между 3 и 4 волнами превышали таковые «пика» 1-й волны, а на 4-й волне отмечен более быстрый рост и более высокий «пик» числа новых случаев заражения, чем в предыдущие исследуемые периоды, об этом свидетельствует сужение плато последующих волн относительно более ранних.

Таким образом, мы видим, что с каждой волной происходило увеличение скорости нарастания числа новых случаев заражения COVID-19 и сокращение промежутка между волнами, что можно объяснить увеличением контагиозности вируса. Заметим, что скорость изменения числа новых случаев заражения оказалась более информативной характеристикой, чем само число новых случаев заражения.

С целью изучения внутренней структуры сложного процесса развития пандемии COVID-19 в России нами было проведено исследование спектрограмм на основе вэйвлет – анализа временных рядов, представляющее суточную динамику новых ежедневных случаев заражения COVID-19 в России  $N(d)$ . Вэйвлет спектр непрерывной функции  $N(d)$ , представляющей собой временной ход новых случаев ежедневного заражения COVID-19 в России за исследуемый период. (По вертикальной оси отложена амплитуда вэйвлетов Добиши на каждом из 16384 уровней. На каждом уровне частота колебаний вэйвлетов постоянна и увеличивается с увеличением номера уровня).



*Рис. 2. Спектрограмма временных рядов на основе вэйвлет-анализа*

Анализ спектрограммы показал, что также можно выделить 4 характерных области между вертикальными линиями с различными расстояниями между ними. Это означает, что в спектре присутствуют 4 внутренних цикла с разными периодами внутри: 1-й цикл – 3 дня, 2-й цикл – 8 дней, 3-й цикл – 20–22 дня и 4-й цикл – 90–100 дней. Наличие цикличности и их интерференция могут приводить к сложным колебаниям протекания эпидемического процесса COVID-19, а такой глубинный анализ позволяет заранее спрогнозировать наличие

дней с максимальным числом случаев заражения для заблаговременного введения превентивных действий.

**Заключение.** Вейвлет анализ глубинной структуры вейвлет спектров  $N(d)$  и  $L(d)$  позволил выявить методы совершенствования профилактических мероприятий для обеспечения готовности к реагированию на возможное возникновение пандемий, аналогичных COVID-19 и наличие внутренних циклов в структуре спектрограммы для прогнозирования течения пандемии.

#### **Литература:**

1. Брико Н.И., Митрохин О.В. Гигиенические и организационные аспекты противодействия новой коронавирусной инфекции COVID-19. М. 2022. 264 с.
2. Anyutin A.P., Khodykina T.M. Wavelet analysis of the first wave of coronavirus infection in Italy, Germany and UK. Zhurnal Radioelektroniki // Journal of Radio Electronics. 2021. No 8.
3. Li H., Liu S.M., Yu X.H. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives // Int J Antimicrob Agents. 2020. 55 (5).

УДК: 628.8:613.12:004.4

### **ПРИМЕНЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЙ ИНТЕРНЕТА ВЕЩЕЙ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ГИГИЕНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИКРОКЛИМАТА В ЗАМКНУТЫХ ПОМЕЩЕНИЯХ**

Чугунова В.В.<sup>1,2</sup>, Позднякова М.А.<sup>1</sup>, Жукова Е.С.<sup>1</sup>, Умнов А.Л.<sup>2</sup>, Полякова Л.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии»

Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Исследование посвящено проблеме поддержания оптимального уровня относительной влажности в замкнутых помещениях различного назначения для создания благоприятных условий жизнедеятельности человека. Важность изучения проблемы микроклимата замкнутых помещений и необходимость разработки инновационных методик и инструментария для поддержания оптимальных условий функционирования организма человека являются чрезвычайно важными направлениями. На данный момент рынок изобилует разнообразием климатических установок и увлажнителей, но современные условия жизни требуют перехода к автоматизированному подходу в мониторинге и поддержании гигиенических показателей внутренней среды помещений. Исходя из этого,



целью работы явилась оценка работоспособности экспериментальной системы увлажнения в зависимости от внешних факторов среды. Было показано, что использованная система способна поддерживать оптимальный уровень влажности воздушной среды помещения в течение месяца независимо от климатических изменений.

**Ключевые слова:** замкнутые помещения, микроклимат, климатическое оборудование, интернет вещей, влажность воздуха.

Самочувствие и работоспособность человека в значительной степени зависят от условий его пребывания, в частности микроклимата и качества окружающего воздуха [9]. В результате урбанизации современный человек стал проводить более 90% своего времени в замкнутых помещениях (ЗП) различного назначения [10], поэтому независимо от состояния природных метеорологических условий, показатели микроклимата внутри таких помещений должны соответствовать гигиеническим требованиям действующих нормативных документов (ГОСТ 30494-2011, СанПиН 2.1.3684-21, СанПиН 1.2.3685-21).

В современном мире микроклимат замкнутых помещений изменяется не только вследствие воздействия факторов внешней среды и конструктивных особенностей здания, но также зависит от работы систем отопления, вентиляции, кондиционирования. В нашей стране продолжительность отопительного сезона занимает полгода, в зависимости от температуры внешней среды, и все это время человек находится в условиях пониженной влажности воздуха. Для изменения данного показателя применяется климатическое оборудование разных типов (воздухоочистители, увлажнители, мойки воздуха и другие), предназначенное поддерживать оптимальные условия в искусственной среде помещений.

Практически все отрасли народного хозяйства, разделы науки и техники требуют контроля влажности газовой среды. В свою очередь, сами климатические установки предъявляют требования к качеству применяемой воды, о чем зачастую не указано в документах по эксплуатации. Ранее нами было показано, что для увлажнителей воздуха должна применяться только деминерализованная вода. Использование воды низкой степени очистки в таком оборудовании приводит к увеличению ультрадисперсных частиц фракций PM10 и PM2.5 в воздушной среде помещения в период работы увлажнителя, что может привести к неблагоприятным последствиям для здоровья людей [5].

Несмотря на представленное на современном рынке многообразие увлажнительных приборов, они не всегда соответствуют критериям точности измерения и требуют немалых финансовых затрат на приобретение, установку и дальнейшее обслуживание [3]. Решение этой научно-практической задачи невозможно сегодня без использования современных автоматизированных систем, из которых следует выделить «интернет вещей» или «умный

дом». Данная технология позволяет пользователю дистанционно мониторить и управлять различными повышающими уровень комфорта и безопасности жизни людей устройствами, объединенными в единую систему посредством локальных сетей передачи данных. Фактически, на данный момент, понимание необходимости прецизионного управления внутренней средой ЗП и технические возможности искусственного интеллекта достигли того уровня зрелости, когда становится возможным создавать комплексные управляемые биотехнические системы, создающие оптимальную внутреннюю среду помещений [4].

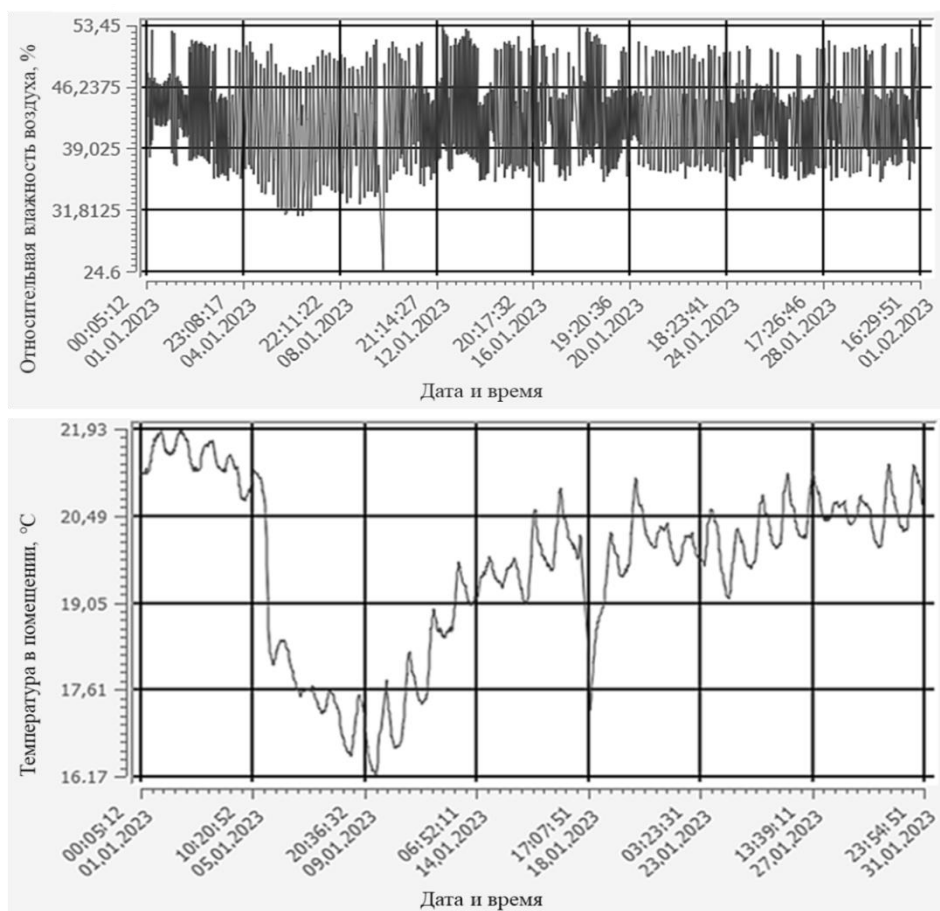
Исходя из вышесказанного, **целью работы** явилась оценка работоспособности экспериментальной системы увлажнения в зависимости от внешних факторов среды.

**Материалы и методы.** На базе ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора при финансовой поддержке гранта Нижегородской области в сфере науки, технологий и техники (соглашение №316-06-16-28/22 от 20.05.2022) нами была оборудована экспериментальная площадка, базирующаяся на компонентах биотехнической системы для управления внутренней средой замкнутых помещений «ЭДЕМ» [2, 9]. Аппаратно-программный комплекс экспериментальной площадки включал: вентилятор напольный с увлажнителем воздуха DL-023H (Delta, Китай), сенсорные блоки непрерывного мониторинга относительной влажности, температуры, давления и содержания в воздухе твердых ультрадисперсных частиц PM10 и PM2.5, программное обеспечение платформы Alterozoom-ЮТ [1, 6]. Показания датчиков были скорректированы с помощью метеометра МЭС-200 А (ЗАО НПП «Электронстандарт», Россия).

**Результаты.** Запуск экспериментальной площадки был проведен в январе 2023 года. Фоновый уровень относительной влажности воздуха (т. е. до включения климатического оборудования) замкнутого помещения регистрировался в диапазоне 26–27%, что является вполне закономерным, учитывая отопительный сезон.

В ходе мониторинга было установлено, что применяемая нами система способна поддерживать заданный уровень влажности в автоматическом режиме (рис. 1).

По данным Росгидромет, в январе температура наружного воздуха находилась в пределах -3 – -13°C, при этом в течение 12 дней отмечалось выпадение осадков, что могло привести к изменениям микроклиматических показателей [8]. В свою очередь, температура воздуха внутри помещения в указанный период также колебалась от +16 до +22°C. Несмотря на перепады температур внутри помещения и метеорологические изменения уровень относительной влажности воздушной среды ЗП поддерживался в диапазоне 40–45%, что является оптимальным для помещений различного назначения в любой сезон года.



*Рис. 1. Параллельная динамика относительной влажности и температуры воздуха в замкнутом помещении, регистрируемое с помощью датчиков «ЭДЕМ», при работе экспериментальной системы автоматического поддержания микроклимата*

**Закключение.** Таким образом, разработанная нами экспериментальная система работоспособна и позволяет осуществлять дистанционный мониторинг и управление микроклиматическими показателями внутри помещений. Независимо от изменения внутренних и внешних факторов, таких как температурные колебания, экспериментальная система способна постоянно поддерживать оптимальный уровень влажности воздуха. Применение автоматизированных технологий на базе интернета вещей сопоставимо по затратам и не требует дополнительного обслуживающего персонала, способствует поддержанию экологически безопасных условий обитания человека. Все это способно улучшить общее состояние работников различных сфер деятельности и повысить производительность труда.

#### **Литература:**

1. Беспалов Д.А., Умнов А.Л. Визуальный язык программирования AzVL для IoT подсистемы платформы Alterozoom // Труды XXV научной конференции по радиофизике: материалы докладов. Нижний Новгород, 2021. С. 549-552.

2. Евразийская патентная организация (ЕАПО): официальный сайт. М., 2022. URL: <http://www.eapatis.com/Data/EATXT/eapo2022/PDF/202193149.pdf> (дата обращения: 10.04.2023).
3. Малкина И.В. Измерение и контроль влажности воздуха в производственных помещениях // Высокие технологии в машиностроении: материалы Всерос. научно-технической интернет-конференции. Самара, 2016. С. 247-249.
4. Наумова Е.М., Ксенофонтова О.Л. «Умный дом» – интеллектуальное управление домом // Проблемы экономики, финансов и управления производством : сборник научных трудов вузов России. 2022. № 50. С. 80-84.
5. О проблеме использования водопроводной воды в технологиях управления микроклиматом замкнутых пространств / М.А. Позднякова [и др.] // Здоровая среда: материалы Всерос. научно-практической конференции. Уфа, 2023. (в печати).
6. Сетевой программно-аппаратный комплекс для управления внутренней средой замкнутых помещений: пат. 2790317 Рос. Федерация N 2021137142; заявл. 15.12.2021; опубл. 16.02.2023 Бюл. № 5.
7. Создание тестовой зоны системы «ЭДЕМ» в технопарке «Саров» / А.Л. Умнов [и др.] // XXVI научная конференция по радиофизике, посвященная 120-летию М.Т. Греховой. Нижний Новгород, 2022. С. 578-581.
8. Федеральная служба по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды (Росгидромет): официальный сайт. М., 2023. URL: <https://www.meteorf.gov.ru/product/weather/3128> (дата обращения: 09.03.2023).
9. PM2.5 promotes NSCLC carcinogenesis through translationally and transcriptionally activating DLAT-mediated glycolysis reprogramming / Q. Chen, Y. Wang, L. Yang et al. // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2022. Vol. 41, № 1. P. 229.
10. Raju S., Siddharthan T., McCormack M.C. Indoor Air Pollution and Respiratory Health // Clinics in chest medicine. 2020. Vol. 41, № 4. P. 825-843.

### **РАЗДЕЛ 3. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ И АЛГОРИТМЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

УДК: 616:579.61

#### **ВИРУЛОМ ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ**

Алексеева А.Е., Махова М.А., Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Целью исследования являлся анализ структуры вирулома 22 штаммов *Klebsiella pneumoniae*, характеризующихся множественной лекарственной устойчивостью, на основании результатов полногеномного секвенирования на приборе Miseq (Illumina, США). Согласно результатам типирования по схеме MLST 12 штаммов относится к сиквенс-типу (ST) 395, три штамма принадлежат ST392 и по одному штамму сиквенс-типам 307, 101, 268, 551, 23, 5813, 2262. Все штаммы характеризуются наличием хромосомных генов, кодирующих фимбрии 1-го, 3-го типов (*fimA* и кластер генов *mrk*) и сидерофор энтеробактин (*fes* и кластеры генов *ent*, *fep*). У четырнадцати штаммов (ST395, ST268, ST101) определены гены сидерофора иерсинеобактина (*irp1*, *irp2*, кластер генов *ybt*). У пяти штаммов ST395 и одного штамма ST101 в структуре плазмидной ДНК, содержащей репликон IncHI1b/FIB, выявлены гены белка сидерофора аэробактина (*iutA*, *iucABCD*), ответственного за проявление инвазивных свойств. У штамма ST101 присутствуют также гены ABC-системы утилизации железа (*kfuABC*). Установлено широкое разнообразие генов патогенности у штамма *K. pneumoniae* ST268, в нуклеотидной последовательности хромосомы которого дополнительно выявлены гены колибактина (кластер генов *clb*), а в структуре плазмидной ДНК, несущей репликон *repB*, – гены аэробактина, сальмохелина (кластер генов *iro*) и *rmpA2* (регулятор мукоидного фенотипа). Таким образом, показан высокий уровень распространенности полирезистентных штаммов клебсиелл, обладающих широким набором генов вирулентности.

**Ключевые слова:** *Klebsiella pneumoniae*, сиквенс-тип, патогенность, сидерофоры, плазмиды.

Штаммы *Klebsiella pneumoniae* являются одними из наиболее проблемных возбудителей инфекционных заболеваний, что обусловлено не только наличием генов, определяющих устойчивость к лекарственным препаратам, но и присутствием генов

патогенности. К последним относятся белки-сидерофоры (сальмохелин, аэробактин, энтеробактин), ABC-система утилизации железа (*kfuABC*), регуляторы формирования гипермукоидного фенотипа (*rmpA/A2*), гены капсулообразования (*magA*, *k2A*, *wcaG*) и синтеза липополисахаридов (*wabG*, *uge*, *ycfM*), аллантин-утилизирующая система (*allA*, *gcl*, *allD*, *allR*, *allS*) [1, 3, 10, 11]. Наличие таких генов способствует проявлению штаммами *K. pneumoniae* высоко инвазивных свойств и быстрому размножению в тканях человека, поскольку продукция нескольких типов сидерофоров обеспечивает доступ к ионам железа, капсулообразование способствует ускользанию от иммунной защиты организма человека, а система утилизации аллантина служит источником азота [1, 4, 10]. Другие факторы патогенности могут иметь хромосомную локализацию, а также находиться в структуре мобильных элементов, в частности, плазмид вирулентности рK2044-подобных и рLVPK-подобных [8, 12], интегративном конъюгативном элементе (ICEKp), острове патогенности КРНР1208-подобном [6, 7, 9].

**Материалы и методы.** Исследование включало 22 полирезистентных штамма *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от больных, находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях г. Нижнего Новгорода. Для выделения ДНК использовали набор «АмплиПрайм ДНКсорб-В» (ЦНИИЭ, Москва). Концентрацию ДНК определяли с помощью флуориметра Qubit (Invitrogen, Австрия). Набор NebNext Ultra II FS DNA sample preparation kit (New England Biolabs, США) использовали для подготовки ДНК-библиотеки. Полногеномное секвенирование проводили на приборе MiSeq (Illumina, США) с набором MiSeq Reagent kit v3 (150 циклов). Выравнивание и сборку нуклеотидных последовательностей *de novo* осуществляли с помощью программы SPAdes версия 3.9.1. Аннотирование проводили с использованием Prokaryotic Genome Annotation Pipeline ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/annotation\\_prok/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/annotation_prok/)) и сервера Rapid Annotation using Subsystem Technology (<https://rast.nmpdr.org/>). С помощью сервиса BLASTN осуществляли отбор последовательностей, принадлежащих мобильным элементам, в первую очередь, плазмидам. Типирование по группам несовместимости плазмид *in silico* проводили с использованием web-сервиса PlasmidFinder (<https://cge.food.dtu.dk/services/PlasmidFinder/>). Типирование по схеме MLST и детекцию детерминант патогенности осуществляли с помощью базы данных *Klebsiella* Sequence Typing (<http://bigsd.b.pasteur.fr/klebsiella/klebsiella.html>).

**Результаты.** В результате генотипирования с использованием схемы MLST исследуемых штаммов *K. pneumoniae* было установлено, что 12 штаммов принадлежали глобально-распространенному сиквенс-типу 395, который занимает в настоящее время лидирующее положение на всей территории РФ [2, 5]. Три штамма *K. pneumoniae* относятся

к сиквенс-типу 392, который в настоящее время не является «клоном» глобального риска, но, по мнению ряда авторов, скорость его распространения свидетельствует о возможности его превращения в таковой. По одному штамму клебсиелл принадлежат к широко распространенным сиквенс-типам 23, 101, 307, 268, 551 и редко встречаемым ST5816 и ST2262.

Анализ структуры вирулома позволил определить, что все исследуемые штаммы характеризуются наличием в структуре хромосоме общих генов *fimA* и кластера генов *mrk*, кодирующих фимбрии 1-го и 3-го типов, соответственно; также у всех штаммов в хромосоме присутствуют гены сидерофора энтеробактина (*entABCDEFs*, *fepABCDG*, *fes*). Данный сидерофор обладает высокой афинностью к ионам железа, однако эффективно инактивируется с участием белка липокалина-2 человека [3]. У всех представителей клебсиелл сиквенс-типов 395, 101, 268 обнаружены гены, кодирующие сидерофор иерсинеобактин (*irp1*, *irp2*, кластер генов *ybt*). Известно, что структура иерсинеобактина позволяет избежать связывания липокалином-2 человека и предотвратить развитие воспалительной реакции [7].

С помощью сервиса BLASTN были отобраны нуклеотидные последовательности плазмидной ДНК, и проведено их типирование с использованием сервиса web-сервиса PlasmidFinder. В результате анализа было установлено, что пять штаммов клебсиелл ST395 и один штамм ST101, характеризуются наличием плазмиды вирулентности группы несовместимости H11b/F1B, высокоомологичной последовательностям референсных плазмид pK2044 и pLVPK. В нуклеотидной последовательности плазмид вирулентности у исследуемых штаммов клебсиелл выявлены гены, ответственные за синтез сидерофора азробактина (*iutA*, *iucABCD*), позволяющий более эффективно связывать ионы железа по сравнению с трансферрином человека, что способствует значительному усилению инвазивных свойств клебсиелл [4]. Необходимо отметить, что ранее такие плазмиды вирулентности обнаруживались только у генетической линии гипервирулентных штаммов клебсиелл. Однако в настоящее время участились случаи их обнаружения в геноме классических штаммов *K. pneumoniae* [1]. Штамм *K. pneumoniae* ST101 дополнительно обладает генами ABC-системы утилизации железа (*kfuABC*), которые часто выявляются у штаммов клебсиелл, ассоциированных с первичным абсцессом печени [6].

Наличием широкого набора генов патогенности характеризуется штамм *K. pneumoniae* ST268, в последовательности хромосомы которого дополнительно выявлены гены колибактина (кластер генов *clb*). Согласно схеме типирования по колибактину [7] данный штамм относится к ST13/clb3. Также в структуре плазмидной ДНК, несущей репликон *repB*, определены гены азробактина, сальмохелина (кластер генов *iro*) и регулятора

мукоидного фенотипа (*rmpA<sub>2</sub>*). Сальмохелин является модифицированным энтеробактином и, за счет наличия ковалентно связанной глюкозы, не инактивируется липокалином-2 без потери аффинности к ионам железа [3].

**Заключение.** Таким образом, у полирезистентных штаммов *K. pneumoniae* выявлено широкое разнообразие детерминант патогенности. Более половины штаммов характеризовались наличием кластера генов, ответственных за синтез иерсинеобактина, появление которого, согласно данным литературы, связано с внедрением в хромосому интегративного конъюгативного элемента (ICEKp) [7]. У шести штаммов обнаружены последовательности плазмиды IncHI1b/FIB, обладающей сходством с плазмидами вирулентности pLVPK/pK2044 и несущей гены аэробактина. Полученные данные свидетельствуют о широком распространении в популяции полирезистентных штаммов клебсиелл – гибридных клонов с высоко патогенными свойствами.

#### **Литература:**

1. Агеев В.А., Агеев И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae* // Инфекция и иммунитет. 2022. Т. 12. № 3. С. 450-460.
2. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015-2016 / М.В. Сухорукова [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21. № 2. С. 147-159.
3. Кузнецова Д.А., Рыкова В.А., Подладчикова О.Н. Сидерофоры бактерий: структура, функции и роль в патогенезе инфекций // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 3. С.14-22.
4. Aerobactin mediates virulence and accounts for increased siderophore production under iron-limiting conditions by hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* / T.A. Russo, R. Olson, U. Macdonald et al. // Infect. Immun. 2014. Vol. 82, No 6. P. 2356-2367.
5. Emergence of five genetic lines ST395 NDM-1, ST13 OXA-48, ST3346 OXA-48, ST39 CTX-M-14, and novel ST3551 OXA-48 of multidrug-resistant clinical *Klebsiella pneumoniae* in Russia / N.K. Fursova, E.I. Astashkin, N.I. Gabrielyan et al. // Microb. Drug Resist. 2020. Vol 26, No 8. P. 924-33.
6. Genetic Diversity and Pathogenic Features in *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Patients with Pyogenic Liver Abscess and Pneumonia / L. Gan, C. Yan, J. Cui, et al. // Microbiol Spectr. 2022. Vol. 10, No 2:e0264621. doi:10.1128/spectrum.02646-21.



7. Genetic diversity, mobilisation and spread of the yersiniabactin-encoding mobile element ICEKp in *Klebsiella pneumoniae* populations / M.M.C. Lam, R.R. Wick, K.L. Wyres et al. // Microb Genom. 2018. Vol. 9, No 4:e000196. doi:10.1099/mgen.0.00019.
8. Genome sequencing and comparative analysis of *Klebsiella pneumoniae* NTUH-K2044, a strain causing liver abscess and meningitis / K.M. Wu, L.H. Li, J.J. Yan et al. // J. Bacteriol. 2009. Vol. 191, No 14. P. 4492-501.
9. Genotoxic *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan / Y.-C. Lai, A.-C. Lin, M.-K. Chiang et al. // PLoS ONE. 2014. Vol. 9, No 5: e96292. doi.org:10.1371/journal.pone.0096292.
10. Isolation of a chromosomal region of *Klebsiella pneumoniae* associated with allantoin metabolism and liver infection / H.C. Chou, C.Z. Lee, L.C. Ma et al. // Infect. Immun. 2004. Vol. 72, No 7. P. 3783-3792.
11. Mapping the evolution of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* / C. Struve, C.C. Roe, M. Stegger et al. // mBio. 2015. Vol. 6, Issue 4: e00630-15. doi: 10.1128/mBio.00630-15.
12. Sequencing and analysis of the large virulence plasmid pLVPK of *Klebsiella pneumoniae* / Y.T. Chen, H.Y. Chang, Y.C. Lai et al. // Gene. 2004. Vol. 337. P. 189-198.

УДК: 616-094

## **СПОСОБ ПРОБОПОДГОТОВКИ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ АСКАРИД НА БАЗЕ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ**

Березинская И.С., Алешукина А.В., Нагорный С.А.

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии»

Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону

**Аннотация.** В настоящее время диагностика гельминтозных заболеваний основана на микроскопическом наблюдении различных стадий паразитов, но микроскопия субъективна и напрямую связана с компетентностью исследователя. На этом фоне исследователи описали время - пролетную масс-спектрометрию с лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF), как потенциальный инновационный инструмент протеомного анализа для идентификации и дифференциации гельминтов. Цель исследования – поиск альтернативных расходных материалов (лизис буферов), в связи с импортозамещением. Для исследования брали головные концы *Ascaris lumbricoides* самца и самку (по 5 особей). Сравнительный белковый профиль аскарид по соотношению масса/заряд в программе Flex analysis выявил сходные графики головных частей аскариды (самец и самка), обработанные лизис-буфером из набора «Sepsityper Kit 50» (Брукер, Германия) и буфером из набора ПЦР (Амплисенс, Россия). Результаты исследования показывают возможность видовой дифференциации нематод

методом MALDI-TOF MS с заменой лизис буферов. Изучены новые подходы для более тщательной обработки спектров и их визуализации с помощью программного обеспечения MALDI Biotyper.

**Ключевые слова:** MALDI-TOF масс-спектрометрия, идентификация нематод, *Ascaris lumbricoides*.

Аскаридоз представляет серьезную угрозу для здоровья человека и наносит огромные экономические потери в свиноводстве [2]. *Ascaris lumbricoides* и *Ascaris suum* имеют схожую морфологию и генетическую структуру, и иногда эти организмы перекрестно заражают альтернативного хозяина. Поэтому их таксономия противоречива [4]. В настоящее время диагностика гельминтозных заболеваний основана на микроскопическом наблюдении различных стадий паразитов, но микроскопия субъективна и напрямую связана с компетентностью исследователя. Альтернативой классическому микроскопическому методу может служить протеомный (масс-спектрометрический) анализ. Исследователи описали время - пролетную масс-спектрометрию с лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF), как потенциальный инновационный инструмент протеомного анализа для идентификации и дифференциации гельминтов [1]. Масс-спектрометрия MALDI-TOF основана на получении профилей белковых спектров, из экстрактов данного патогена. Для окончательной идентификации требуется доступная база данных масс-спектров, содержащая эталонные профили (MSPs) [3]. Сравнительный белковый профиль аскарид по соотношению масса/заряд в программе Flex analysis проводят с обработкой нематод лизис – буфером из набора «Sepsityper Kit 50» (Брукер, Германия). В настоящее время в связи с программой импортозамещения в пробоподготовке используют отечественные лизис – буферные системы.

**Целью работы** являлся поиск альтернативных расходных материалов (лизис – буферов), в связи с импортозамещением.

**Материалы и методы.** Для исследования были взяты головные концы *A. lumbricoides* самцов и самок (по 5 особей). Для достижения поставленной цели использовали масс-спектрометрический анализ на базе MALDI Biotyper (Microflex, Bruker Germany) с последующим анализом встроенного программного обеспечения прибора (Flex control, MALDI Biotyper RTC, Flex analysis). Пробоподготовка для масс-спектрометрии осуществлялась с набором «Sepsityper Kit 50» (Bruker, Германия) и ПЦР-буфером (Амплисенс, Россия). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием раздела Statistica Microsoft Excel.

**Результаты исследований.** Сравнительный белковый профиль аскарид по соотношению масса/заряд в программе Flex analysis выявил похожие графики головных частей аскариды (самец и самка), обработанные лизисом из набора «Sepsityper Kit 50» и буфером из набора ПЦР. Были обнаружены совпадения информационных данных, что позволяет в дальнейшем произвести замену лизис буферов.

На рисунке 1 представлен белковый профиль при использовании лизис буферов для *A. lumbricoides* (самец) по соотношению масса/заряд в программе Flex analysis.

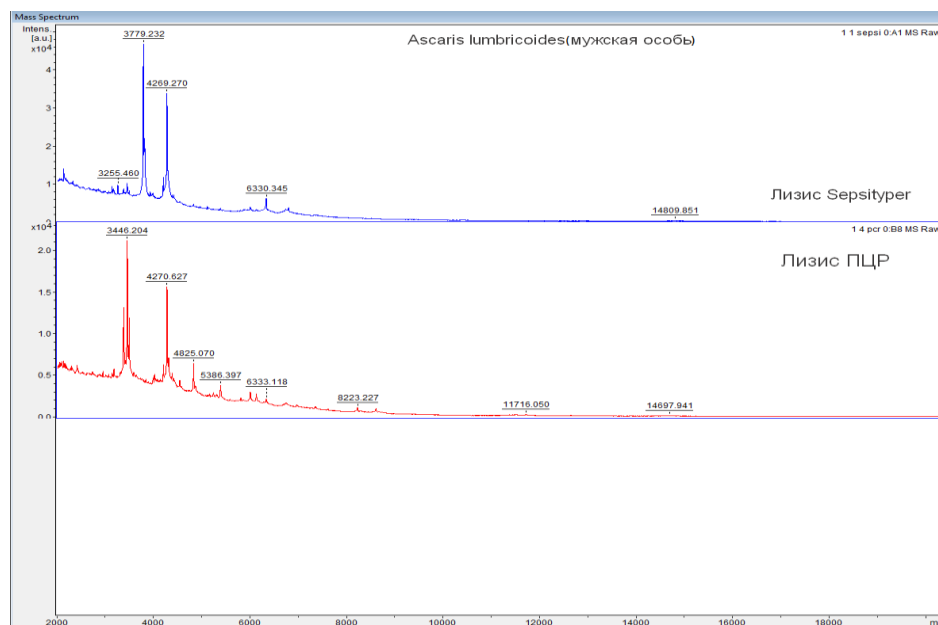


Рис. 1. Сравнительный белковый профиль при использовании лизис буферов для *A. lumbricoides* (самец) по соотношению масса/заряд в программе Flex analysis

Показатели масса/заряд совпали в диапазонах от 3255 до 14809 КДа. При этом зафиксированы основные пики в значения масса/заряд 3779 и 3446, 4269 и 4270, 6330 и 6333, 14809 и 14697.

Белковые профили *A. lumbricoides* (самка) представлены на рисунке 2.

Показатели масса/заряд совпали в диапазонах от 2626 до 13313 КДа. При этом зафиксированы основные пики, фиксированные в значения масса/заряд 4003 и 4004, 5377 и 5965, 7247 и 7250.

**Заключение.** Показана вероятность замены лизис - буфера из набора «Sepsityper Kit 50» на лизис-буфер, используемый при постановке ПЦР. Изучены новые подходы для более тщательной обработки спектров и их визуализации с помощью программного обеспечения MALDI Biotyper.

*Работа проводилась в рамках выполнения госзадания.*

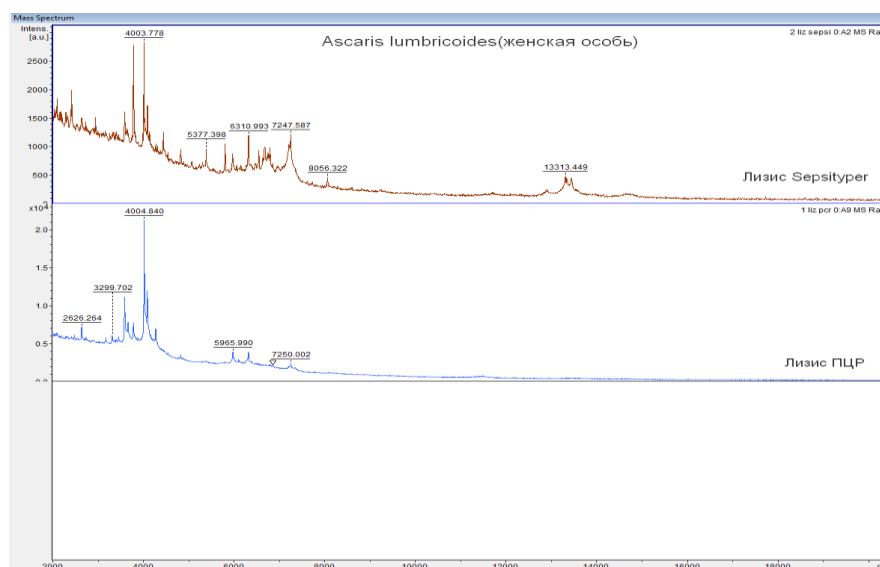


Рис. 2. Сравнительный белковый профиль при использовании лизис буферов для *A. lumbricoides* (самка) по соотношению масса/заряд в программе Flex analysis

### Литература:

1. Application of Mathematical Models for MALDI-TOF MS on the Example of Dirofilaria / S. Nagorny, A. Aleshukina, I. Aleshukina et al. // International Journal of Infectious Diseases. 2022. Vol. 116. P. 95.
2. Genetic diversity and identity of Ascaris worms from human and pig hosts in Thailand / P. Eamsobhana, H.S. Yong, S. Boonyong et al. // Vet Parasitol Reg Stud Reports. 2022. Vol. 33. P. 100752.
3. MALDI-TOF mass spectrometry as a diagnostic tool in human and veterinary helminthology: A systematic review / M. Feucherolles, S. L. Becker, S. Poppert et al. // Parasites & Vectors. 2019. Vol. 12. № 1. P. 245.
4. Study on the population evolution of Ascaris lumbricoides and Ascaris suum based on whole genome resequencing / C. Zhou, J. Chen, H. Niu et al. // Vet Parasitol. 2020. Vol. 279. P. 109062.

УДК: 616:579.61

## СТРУКТУРА ГЕНОМА КЛИНИЧЕСКИХ ИЗОЛЯТОВ *MYCOPLASMA HOMINIS*, УСТОЙЧИВЫХ К МАКРОЛИДАМ

Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф., Махова М.А., Алексеева А.Е.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Изучена структура генома пяти макролид-резистентных клинических изолятов *Mycoplasma hominis* с использованием NGS-секвенирования на платформе Illumina.

Количество кодирующих последовательностей варьировало от 528 до 550. При выравнивании гена 23S рРНК относительно эталонного штамма FP236530.1 определены единичные (от 2 до 5) нуклеотидные замены у изолятов МН529, МН621, МН1019, МН1991, а у изолята МН1861 – 35. Установлено, что основным молекулярным механизмом устойчивости *M. hominis* к макролидам является структурное изменение в V домене 23S рРНК в результате дополнительной замены цитозина на урацил в положении 2610. Кроме того, впервые у российского штамма *M. hominis* МН529 выявлена, ранее не описанная точечная мутация, приводящая к замене валина на изолейцин в 120 кодоне белка L22.

**Ключевые слова:** *Mycoplasma hominis*, структура генома, секвенирование, макролиды, 23S рРНК, рибосомные белки.

*Mycoplasma hominis* является оппортунистическим микроорганизмом и одной из самых распространенных бактерий, колонизирующих эпителий урогенитального тракта женщин и мужчин [2, 4, 7]. Из-за отсутствия клеточной стенки микоплазмы устойчивы ко многим распространенным антибиотикам, воздействующим на синтез клеточной стенки, таким как бета-лактамы антибиотиков [3]. Однако, *M. hominis* чувствительны к препаратам, действие которых направлено на нарушение репликации бактериальной ДНК и синтеза белка, таких как тетрациклины, макролиды, фторхинолоны. В последнее время в отечественной и в зарубежной литературе отмечается увеличение числа изолятов микоплазм, устойчивых к макролидам [4, 6, 8]. Причиной развития резистентности является широкое и бесконтрольное применение этих препаратов в медицине и в различных отраслях сельского хозяйства [5]. Для разработки рациональной стратегии по борьбе с лекарственной устойчивостью необходимо знать молекулярные механизмы бактериальной резистентности.

**Целью работы** являлся анализ структуры генома макролид-резистентных клинических изолятов *M. hominis*, выделенных у женщин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись пять клинических изолятов *M. hominis* (МН529, МН621, МН1019, МН1861, МН1991), выделенных из соскобов эпителия цервикального канала женщин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта.

Индикацию, идентификацию, определение антибиотикограммы микоплазм осуществляли с использованием коммерческих, жидких дифференциально-диагностических сред производства ЦНИИЭ Роспотребнадзора (РУ № ФСР 2008/03366). Все штаммы характеризовались устойчивостью к мидекамицину. Выделение и очистку ДНК проводили с использованием набора «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва). Полногеномное секвенирование проводили на платформе Illumina секвенаторе MiSeq (США)

с использованием набора MiSeq reagent kit v2 на 500 циклов. Подготовку библиотеки ДНК для секвенирования осуществляли с использованием набора Nextera XT. Для выравнивания нуклеотидных последовательностей использовали программное обеспечение секвенатора MiSeq (Isis version 2.6.2.3). Визуализацию и анализ полученных данных проводили с помощью программ UGENE Unipro и MEGA 7.0. Аннотацию генома проводили с использованием сервера RAST (Rapid Annotation using Subsystem Technology) и NCBI Prokaryotic Genome Annotation Pipeline (PGAP) ([https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/annotation\\_prok/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/annotation_prok/)).

**Результаты и обсуждение.** Современные молекулярные методы позволяют понять функционирование одного из самых малых по размеру геномов прокариот – генома *M. hominis*, а также определить молекулярные механизмы их резистентности. Полные нуклеотидные последовательности геномов *M. hominis* депонированы в международную базу данных GenBank NCBI под номерами QMJZ000000000 (*M. hominis* MH529), QNHJ000000000 (*M. hominis* MH621), QNNH000000000 (*M. hominis* MH1019), QOKN000000000 (*M. hominis* MH1861) и QOKP000000000 (*M. hominis* MH1991). Исходные архивы ридов доступны под номерами: SUB 10542009 (*M. hominis* MH529), SUB 10541987 (*M. hominis* MH621), SUB 10541948 (*M. hominis* MH1019), SUB10541979 (*M. hominis* MH1861), SUB 6713764 (*M. hominis* MH1991). Вероятно, разрывы, обнаруженные при картировании геномов исследуемых изолятов *M. hominis*, связаны с отсутствием покрытия данного региона в исходном архиве ридов. Основные метрические показатели сборки генома *M. hominis* представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Структурный анализ генома клинических изолятов *M. hominis* (MH529, MH621, MH1019, MH1861, MH1991)

| Характеристика                             | Изоляты <i>M.hominis</i> |              |               |               |               | Референс<br>штамм<br><i>ATCC</i><br><i>23114</i> |
|--|--------------------------|--------------|---------------|---------------|---------------|--|
|  | <i>MH529</i>             | <i>MH621</i> | <i>MH1019</i> | <i>MH1861</i> | <i>MH1991</i> |  |
| Длина сборки, п.н.                         | 634 569                  | 641 370      | 638 066       | 644 746       | 646 177       | 665 445  |
| Число контигов                             | 73                       | 35           | 49            | 78            | 54            | 1  |
| Кол-во прочтений, млн                      | 0,9                      | 0,9          | 0,6           | 1,1           | 0,6           | -  |
| N50  | 27,994                   | 47,485       | 35,567        | 20,644        | 33,651        | 665,445  |
| L50  | 6                        | 4            | 5             | 9             | 5             | 1  |
| % ГЦ                                       | 27,3                     | 27,2         | 27,2          | 27,3          | 27,2          | 27,1   |
| Кол-во генов/псевдогенов                   | 606/22                   | 591/15       | 605/13        | 601/31        | 606/15        | 598/12   |
| Число белок кодирующих последовательностей | 542                      | 534          | 550           | 528           | 549           | 557  |
| Кол-во оперонов<br>16S-23S-5S              | 2                        | 2            | 2             | 2             | 2             | 2  |

С помощью сервера PGAP установлено, что количество белок-кодирующих генов у исследуемых макролид-резистентных изолятов *M. hominis* меньше, чем у референс штамма ATCC 23114. Биоинформационный анализ структуры генома *M. hominis* (MH529, MH621, MH1019, MH1861, MH1991) позволил обнаружить большое число псевдогенов. Количество псевдогенов в структуре генома изолятов *M. hominis* MH529 и *M. hominis* MH1861 в два раза превышало аналогичные показатели для референс-штамма. Известно, что псевдогены рассматриваются в качестве резерва последовательностей, которые рекомбинируют с функциональными паралогичными генами, и, таким образом, создают их генетическое разнообразие [1]. С использованием сервера RAST выявлена высокая степень гомологии белковых последовательностей анализируемых штаммов микоплазм (до 95%). Многочисленные однонуклеотидные полиморфизмы в геноме макролид-резистентных изолятов *M. hominis* обуславливает их высокую генетическую гетерогенность и склонность к быстрой эволюции. Показано, что функции подавляющего числа генов в геноме *M. hominis* направлены на синтез белка (42%), ДНК (15%) и РНК (12%). Система центрального углеводного обмена (доля генов составляет 6,9%) исследуемых штаммов является усеченной и состоит из отдельных компонентов, участвующих в метаболизме пирувата, пентозофосфатов (предшественников рибозы и дезоксирибозы), глюкозы и лактозы. Выявлено преобладание в геноме исследуемых микоплазм генов *pdP*, *deoD*, *deoB* и *deoC*, кодирующих белки с катаболическими функциями (пиримидин-нуклеозидфосфорилазу, пурин-нуклеозидфосфорилазу, фосфопентомутазу и дезоксирибоальдолазу), что подтверждает ограниченность их биохимических возможностей. Импорт питательных веществ в клетку микоплазм из клеток хозяина осуществляется преимущественно при помощи транспортных белков [5]. Наличие генов, кодирующих ферменты цикла пуриновых оснований аргинин-деаминазу (*ArcA*), орнитин-транскарбамилазу (*ArgF*) и карбаматкиназу (*ArgC*), позволяет микоплазмам получать энергию в форме АТФ альтернативным путем - деградацией аргинина и орнитина [3]. Доля продуктов мембранного транспорта, так же как и ферментов, преобразующих пурины, составляет 3% от общей структуры генома.

С использованием сервера PGAP установлено, что размер нуклеотидной последовательности *23S pPHK* исследуемых изолятов микоплазм составил 2895 п.о. Выравнивание полной последовательности гена *23S pPHK* исследуемых *M. hominis* относительно последовательности эталонного штамма (номер GenBank [FP236530.1](#)) позволило определить, что нуклеотидная последовательность *23S pPHK* изолята MH1991 не отличалась от последовательности эталонного штамма. Кроме того, определено, что субъединица *23S pPHK* *M. hominis* состоит из двух оперонов *rrnA* и *rrnB*. У четырех изолятов *M. hominis* (MH529, MH621, MH1019, MH1861), обнаружено от двух до пяти нуклеотидных замен в гене *23S pPHK*.

Примечательно, что в структуре *23S pPHK MH1861* выявлено 35 мутаций. Все изоляты *M. hominis* характеризовались заменой C2057U (по *E. coli*) в V домене *23S pPHK*, обуславливающей генетически-детерминированную устойчивость к 14-членным макролидам, в частности, эритромицину. У исследуемых изолятов микоплазм была определена полная нуклеотидная последовательность генов, кодирующих рибосомные белки *L22* и *L4*, размер которых составил 966 п.о. и 387 п.о. соответственно. Аминокислотная последовательность рибосомного белка *L4* содержит 322 аминокислоты, белка *L22* - 129. Обнаружено, что у клинического изолята *M. hominis* 529 имеется нуклеотидная замена в гене, приводящая к замене валина (V) на изолейцин (I) в положении 120 рибосомного белка *L22*.

Необходимо отметить, что мутация в гене, приводящая к замене изолейцина на валин в 120 позиции аминокислотной последовательности рибосомного белка *L22*, описана впервые.

**Заключение.** Таким образом, установлено, что основным молекулярным механизмом возникновения устойчивости *M. hominis* к макролидам является структурное изменение в V домене *23S pPHK* в результате дополнительной замены цитозина на урацил в положении 2610. Кроме того, впервые у российского изолята *M. hominis* 529 обнаружена не синонимичная замена в гене, приводящая к замене изолейцина на валин в 120 позиции последовательности рибосомного белка *L22*. Проведение подобных исследований необходимо для понимания эволюции молекулярных механизмов лекарственной устойчивости популяции *M. hominis*, которые в последнее время рассматриваются в качестве природного источника распространения генетических детерминант резистентности.

#### **Литература:**

1. Балакирев Е.С., Айала Ф.Дж. Псевдогены: консервация структуры, экспрессия и функции // Журнал общей биологии. 2004. Т. 65. № 4. С. 306-321.
2. Байтяков В.В., Сыркина М.Г., Радаева О.А. Антибиотикорезистентность культур *U.urealyticum* и *M.hominis*, полученных от жителей Республики Мордовия // Акушерство. Гинекология. 2016. Т. 93. № 1. С. 72-75.
3. Микоплазмы в биологии и медицине начала XXI века / С.Н. Борхсениус [и др.] / СПб.: Наука, 2016. 333 с.
4. Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф., Ефимов Е.И. Результаты многолетнего мониторинга антибиотикорезистентности генитальных микоплазм, выделенных у женщин и мужчин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта // Современные технологии в эпидемиологическом надзоре за актуальными инфекциями: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 95-летию со дня рождения академика РАМН И.Н. Блохиной. Н.Н., 2016. С. 166-173.



5. Микоплазмы и их устойчивость к антибиотикам: проблемы и перспективы контроля микоплазменных инфекций и контаминаций клеточных культур / О.А. Чернова [и др.] // Acta naturae. 2016. Т. 8. № 2 (29). С. 27-38.

6. Genomic characterisation of a multidrug-resistant *Mycoplasma hominis* isolate recovered from a synovial fluid sample in China / H. Jin, X. Xu, C. Huang et al. // J. Glob Antimicrob Resist. 2020, No 20. P. 282-284.

7. Prevalence and Antibiotic Susceptibility of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in Pregnant Women / M. Lee, M. Kim, W. Lee et al. // Yonsei Med J. 2016. Vol. 5, No 57. P. 1271-275.

8. Detection and Evaluation of Macrolide Resistance (Erythromycin) in *Mycoplasma hominis* Isolated from Endocervical Specimens of Patients Referring to Ibn Sina Infertility Treatment Centre, Tehran, Iran / F. Nazarzadeh, M. Ahmadi, S. Ansari pour, et al. // Int J Fertil Steril. 2022. Vol. 16, No 2. P. 95-101.

УДК: 616.932:579.843.1:57.084/.085:(470+571)

## **ИЗУЧЕНИЕ ПОВЕРХНОСТНЫХ АНТИГЕННЫХ ДЕТЕРМИНАНТ ШТАММОВ**

### ***VIBRIO CHOLERA* R-ВАРИАНТ**

Левченко Д.А., Евдокимова В.В., Алексеева Л.П., Сизова Ю.В., Якушева О.А.

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону

**Аннотация.** В серологических и иммунологических реакциях изучены поверхностные антигенные детерминанты атипичных по агглютинабельности штаммов холерных вибрионов с помощью набора экспериментальных моноспецифических кроличьих сывороток (МКС) и мышинных иммунных асцитических жидкостей (ИАЖ). В реакции агглютинации (РА) кроличьи сыворотки взаимодействуют с исследуемыми штаммами до разведения 1:100, в ИФА до разведения 1:50000. Накопленные ИАЖ отличаются высокой специфической активностью в ИФА (титрация до 1:640000), агглютинируют R-вибрионы в реакции слайд-агглютинации до разведения 1:32.

**Ключевые слова:** холерный вибрион, атипичный штамм, R-вариант, асцит, агглютинация.

Для холерных вибрионов характерно разнообразие антигенных вариантов, обусловленное выработкой в процессе эволюции вида механизмов адаптации к различным способам существования в организме человека и в объектах окружающей среды (ООС), что в

свою очередь определяется структурой и функцией липополисахарида (ЛПС), являющегося специфическим компонентом наружной клеточной стенки *Vibrio cholerae* [4].

В ходе проведения мониторинговых исследований ООС на территории Российской Федерации на фоне выделения нетоксигенных штаммов холерных вибрионов O1 серогруппы (S-форма) регистрируют изоляты, атипичные по признаку агглютинабельности – *V. cholerae* R-вариант. Черепahiной И.Я. (1996) было установлено наличие двух вариантов штаммов среди холерных вибрионов RO – R и SR: штаммы *V. cholerae* O1, агглютинирующиеся только диагностической холерной сывороткой RO, отнесены к R-варианту, а к SR-варианту – штаммы, характеризующиеся способностью агглютинироваться в том числе и RO сыворотками. Наиболее часто встречающиеся измененные антигенные варианты холерных вибрионов: SR- и R-форма, объединены в RO-серовар. При переходе из S в R-форму ЛПС утрачивает О-полисахарид, а «кор» после этого, ставший концевой структурой, начинает выполнять функцию соматического антигена, проявляя R-специфичность, при этом R-варианты агглютинируются только RO сывороткой [6].

В связи с этим, **цель настоящего исследования** заключалась в изучении поверхностных антигенных детерминант штаммов *V. cholerae* R-вариант с использованием полученного набора кроличьих моноспецифических сывороток и мышинных иммунных асцитических жидкостей (ИАЖ).

**Материалы и методы.** В работе использовали 62 штамма *V. cholerae*, относящиеся к R-варианту, O1, nonO1/nonO139 серогруппам, изолированные из ООС на территории бывших республик СССР и административных территорий России, ранее объединенные в три группы: «гетерогенная» – SR (20 штаммов), «консервативная» – R (7 штаммов), «не агглютинирующаяся» – nonO1/nonO139 (36 штаммов) [5]. В качестве контроля были взяты токсигенный штамм *V. cholerae classical* R-вариант № 16197/1, изолированный от человека, два токсигенных тест-штамма *V. cholerae* O1 №№ 12214, 1391 и нетоксигенный штамм *V. cholerae* nonO1/nonO139 № P-9741.

МКС получали путем иммунизации беспородных кроликов возрастающими дозами бактериальных взвесей штаммов холерных вибрионов R-варианта №№ 16197/1 (R1), 18298 (R2), 16290 (R3) [2]. Для получения ИАЖ проводили иммунизацию мышей обеззараженными бактериальными взвешями штаммов *V. cholerae* R-варианта №№ 16290 (ИАЖ1), 18298 (ИАЖ2), 18138 (ИАЖ3) с последующим внутрибрюшинным введением сингенных миеломных клеток P3-X63/Ag8.653 (РКККП, Институт цитологии, г. Санкт-Петербург).

Изучение поверхностных антигенных детерминант проводили с помощью полученного набора МКА в разведении 1:25, 1:50, 1:100 и набора ИАЖ в разведении 1:2, 1:4, 1:16, 1:32 в

реакции слайд-агглютинации по стандартной методике [2], а также в иммуноферментном анализе (ИФА) [3] и иммуноблоттинге [7].

При анализе результатов были использованы параметрические статистические методы ( $P < 0,05$ ) [1]. Все исследования проводили в трех повторностях.

**Результаты и обсуждение.** МКС, полученные к трем штаммам R-вариант холерных вибрионов, были использованы для серотипирования в реакции слайд-агглютинации 66 культур *V. cholerae*.

Так, из 20 штаммов холерных вибрионов, относящихся к SR-группе сывороткой R1 агглютинировалось три штамма в разведении 1:25 и один – в разведении 1:100, R2 и R3 сыворотки – по два штамма, соответственно (табл. 1). Представляет интерес один штамм холерного вибриона из SR-группы, агглютинирующий всеми тремя МКС в различных титрах, причем сывороткой R2 до разведения 1:100.

Таблица 1.

Агглютинабельность изучаемых штаммов экспериментальными МКС и мышинными ИАЖ

| № п/п | Группы штаммов <i>V. cholerae</i> R-вариант | Количество штаммов | Серогрупповая принадлежность штаммов <i>V. cholerae</i> | МКС R1 (№ 16197/1)                | МКС R2 (№ 18298)                  | МКС R3 (№ 16290)                  | ИАЖ1 (№ 16290)                  | ИАЖ2 (№ 18298)      | ИАЖ3 (№ 18138)      |
|-------|---|--------------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------|
| 1     | «гетерогенная» (SR)                         | 20                 | O1  | 3 в 1:25<br>1 в 1:100             | 1 в 1:25<br>1 в 1:100             | 2 в 1:25                          | 1 в 1:2                         | 1 в 1:2<br>1 в 1:32 | 2 в 1:2             |
| 2     | «консервативная» (R)                        | 6                  | PO  | 1 в 1:25<br>2 в 1:100             | 2 в 1:25<br>2 в 1:100             | 1 в 1:100                         | 2 в 1:2                         | 2 в 1:2<br>1 в 1:32 | 1 в 1:2             |
| 3     | «не агглютинирующиеся» (nonO1/nonO139)      | 36                 | неO1/<br>неO139   | 3 в 1:25<br>1 в 1:50<br>4 в 1:100 | 2 в 1:25<br>1 в 1:50<br>6 в 1:100 | 1 в 1:25<br>1 в 1:50<br>3 в 1:100 | 2 в 1:2<br>4 в 1:16<br>1 в 1:32 | 16 в 1:32           | 3 в 1:2<br>9 в 1:32 |

Установлено, что 87,7% изучаемых штаммов, относящихся к R-группе, агглютинировали со всеми МКС в различных титрах, причем более 50% штаммов агглютинировали с сывороткой R2, также у 70% штаммов наблюдалась агглютинация с полученными сыворотками в разведении 1:100. Исключение составил один штамм *V. cholerae* данной группы, который не агглютинировал ни с одной из полученных МКС.

Среди штаммов третьей группы «не агглютинирующей» результаты были крайне разнообразны, что может свидетельствовать о наличии родственных антигенов в данной группе изолятов холерных вибрионов, в следствии чего возможности появления перекрестных реакций. Так, сывороткой R1 агглютинировалось восемь (22,2%) из 36 штаммов, R2 – девять штаммов (25,0%), R3 – пять штаммов (13,9%). Причем в каждой группе от 50,0 до 70,0% культур холерных вибрионов агглютинировались полученными сыворотками (R1–R3) в разведении 1:100. Обращает на себя внимание один штамм «не агглютинирующей» группы, который реагировал со всеми тремя МКС (с R1 и R2 до титра

1:100). Стоит отметить, что полученная нами МКС R2 позволяет выявлять наибольший процент – 25,0% атипичных штаммов (девять из 36).

При изучении контрольных штаммов установлено, что тест-штамм *V. cholerae* O1 № 1391 агглютинировал с сывороткой R1 до титра 1:100 и поскольку он относится к классическому биовару, как и № 16197/1, к которому была получена сыворотка R1, можно предположить наличие родственных антигенов у изучаемых изолятов. Другие тест-штаммы *V. cholerae* O1 № 12214 и *V. cholerae* nonO1/nonO139 № P-9741 не реагировали с полученными МКС.

Мышинные ИАЖ в разведениях от 1:2 до 1:32 также проявляли различную специфическую активность в отношении исследуемых штаммов (табл. 1). Из 20 штаммов «гетерогенной» SR-группы 5 агглютинировались ИАЖ. Среди вибрионов «консервативной» R-группы один штамм не агглютинировался ни одной ИАЖ, как и в случае с МКС. При этом, ИАЖ1 агглютинирует 5% штаммов SR-группы, 28,5% штаммов «консервативной» R-группы, 19,4% штаммов «не агглютинирующей» группы (nonO1/nonO139), а также агглютинирует два типичных штамма *V. cholerae* O1. ИАЖ2 (№ 18298) в большей степени реагирует с 42,8% штаммов R-группы и 44,4% штаммов «не агглютинирующей» группы, типичные штаммы O1 не агглютинирует. ИАЖ3 (№ 18138) агглютинирует преимущественно штаммы «не агглютинирующей» группы – 16 из 37 (33,3%), типичные штаммы O1 не агглютинирует. Имунные асцитические жидкости являются поликлональными сыворотками и содержат пул антител к нескольким антигенным детерминантам (эпитопам ЛПС, мембранных белков и кор-олигосахарида) и в реакции агглютинации мы наблюдаем различные варианты взаимодействия. Поскольку иммунизация биопробных животных была проведена холерными вибрионами из «консервативной» R-группы, то иммунный ответ сформировался преимущественно против иммунодоминантных эпитопов, которые в максимальном количестве представлены у штаммов «не агглютинирующей» группы.

Наряду с реакцией агглютинации проведен иммуноферментный анализ (ИФА), который показал, что кроличья сыворотка R1 взаимодействует со «своим» штаммом до разведения 1:10000, сыворотка R2 – 1:50000, сыворотка R3 – 1:5000. Сыворотка, полученная к штамму *V. cholerae* R-вариант 16197/1, показала наибольшую специфическую активность в ИФА (1:50000). Также в ИФА установили высокую специфическую активность асцитических жидкостей: ИАЖ 1 и ИАЖ 3 взаимодействовали со «своими» штаммами до титра 1:160000, ИАЖ 2 – до титра 1:640000.

При проведении иммуноблоттинга лизатов штаммов *V. cholerae* установлено, что сыворотка R2 выявляет мажорные белковые полосы на уровне маркеров молекулярного веса 35 и 20 кДа (не у всех штаммов), несколько минорных полос от 20 до 35 кДа и широкую небелковую диффузную зону ниже 14 кДа (кор-олигосахарид) как у типичных вибрионов O1,

так и у штаммов из «консервативной» R-группы и «не агглютинирующей» группы (рис. 1), при этом сыворотка не агглютинирует живую культуру типичных вибрионов.

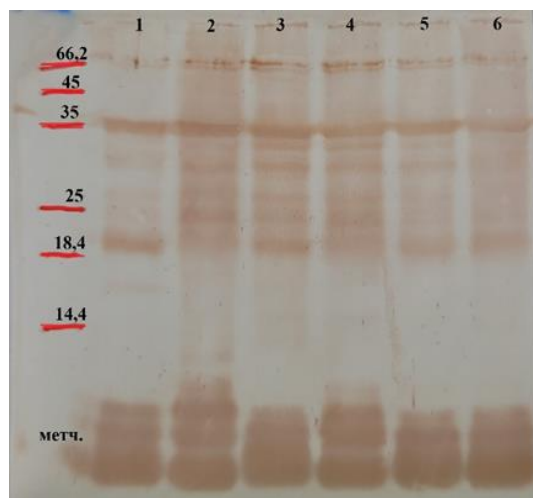


Рис. 1. Иммуноблот лизатов штаммов *V. cholerae* с кроличьей сывороткой R2 (№ 18298): 1 – 16197/1 (R), 2 – 18298 (R), 3 – 12214 (тест-штамм), 4 – 1391 (тест-штамм), 5 – 14904 (nonO1/nonO139), 6 – 20553 (nonO1/nonO139)

**Заключение.** Таким образом, проведенное изучение поверхностных антигенных структур штаммов *V. cholerae* R-вариант с использованием полученного набора кроличьих моноспецифических сывороток и мышинных ИАЖ, позволило выявить изоляты холерных вибрионов с измененными либо поврежденными структурами поверхностного антигена. Выявлены перекрестные реакции в трех изучаемых группах штаммов *V. cholerae* R-вариант, а также в группе тест-штаммов холерных вибрионов, что может свидетельствовать о наличии родственных антигенов. Установлено, что полученная кроличья сыворотка R2 позволяет выявлять наибольший процент атипичных штаммов холерных вибрионов.

Полученные результаты позволяют расширить представление о биологических особенностях холерных вибрионов R-варианта и могут способствовать интерпретации результатов при обнаружении атипичных по агглютинабельности штаммов холерных вибрионов в ООС.

#### Литература:

1. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. – Л. Медгиз. 1962: 180 с.
2. Воронежская Л.Г., Мазрухо Б.Л. Оценка метода серологической идентификации *Vibrio cholerae* не O1 // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2001. № 4. С. 75-78.
3. Теория и практика иммуноферментного анализа. / А.М. Егоров [и др.] // М., 1991. 288 с.

4. Изучение с помощью панели МКА поверхностных антигенных детерминант атипичных по агглютинабельности штаммов *Vibrio cholerae* / Евдокимова В.В. [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 1. С. 77-85.

5. Комплексная характеристика штаммов *Vibrio cholerae* R-вариант / Левченко Д.А. [и др.] // Вестник биотехнологии им. Овчинникова. 2023. Т. 19, № 1. С. 6-15.

6. Черпахина И.Я., Балахнова В.В. Современные подходы к изучению антигенной вариабельности холерных вибрионов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1996. № 4. С. 85-86.

7. Towbin H., Gordon J. Immunoblotting and dot immunobinding – Current status and outlook // J. Immunol. Methods. 1984. Vol. 72. P. 313-340.

УДК: 578.835.1:578.5

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ЦИРКУЛЯЦИИ ВИРУСА КОКСАКИ А5

Леонов А.В., Пономарева Н.В., Селиванова С.Г., Зверев В.В., Голицына Л.Н.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Целью исследования явилась молекулярно-генетическая характеристика штаммов вируса Коксаки А5 (CVA5), идентифицированных в России и во Вьетнаме. Анализ последовательностей области *VP1* генома осуществляли с использованием программного обеспечения MEGA 7.0. Выявлена значительная генетическая гетерогенность CVA5. В период 2013–2022 гг. на территории РФ циркулировали штаммы CVA5, относящиеся к четырем разным генотипам. Штаммы CVA5, идентифицированные в 2019 г. в Центральном Вьетнаме, принадлежали одному геноварианту.

**Ключевые слова:** вирус Коксаки А5, генотипы, молекулярный мониторинг.

Энтеровирусные инфекции (ЭВИ) имеют важное значение в инфекционной патологии человека. Возбудителями ЭВИ являются энтеровирусы видов *Enterovirus A-D* рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae* [8]. Основными возбудителями экзантемных форм ЭВИ являются представители вида *Enterovirus A*, доминирующие типы – EV-A71, CVA6, CVA10, CVA16.

С начала XXI века CVA5 был причиной небольших вспышек ЭВИ и спорадически вызывал HFMD и герпангину с низкой частотой по всему миру [5, 6]. Однако, в последнее время CVA5 был связан с относительно большой долей случаев заболевания HFMD. Так, в

округе Сяньян (провинция Хубей, Китай) в 2016–2017 гг. доля вируса Коксаки А5 в этиологической структуре HFMD составила 4,56% [7]. Во Франции в 2021 г. при изучении вспышки HFMD, вирус Коксаки А5 был идентифицирован в 11,1% подтвержденных случаев ЭВИ [4]. В России за последнее десятилетие одновременно с ростом активности циркуляции вирусов вида *Enterovirus A*, также как и в других странах, было отмечено увеличение доли CVA5 в структуре этиологических агентов ЭВИ [1]. Штаммы CVA5 были идентифицированы и в результате совместных российско-вьетнамских исследований циркуляции энтеровирусов в Социалистической Республике Вьетнам (СРВ) [2].

**Цель исследования** – охарактеризовать динамику циркуляции вируса Коксаки А5 в РФ в 2013–22 гг., изучить генетическое разнообразие и филогенетические взаимосвязи штаммов, выявленных в РФ и СРВ.

**Материалы и методы.** В работе были исследованы штаммы вируса Коксаки А5, идентифицированные методом частичного секвенирования области VP1 генома [3]: 1) у 140 пациентов с различными клиническими формами ЭВИ и в 10 объектах внешней среды в рамках мониторинга циркуляции энтеровирусов на территории Европейской части России и Северного Кавказа, проведенного в 2013–2022 гг. [1]; 2) у 10 больных экзантемными формами ЭВИ в результате совместных российско-вьетнамских исследований циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов в Центральном Вьетнаме в 2019 г. [2].

Для филогенетического анализа использовались последовательности CVA5, депонированные в международных базах данных GenBank. Выравнивание нуклеотидных последовательностей, построение дендрограмм и анализ филогенетических взаимоотношений осуществляли с использованием программного обеспечения MEGA 7.0. Группы последовательностей с бутстреп поддержкой менее 70 при анализе не учитывались.

**Результаты исследования.** В рамках мониторинга циркуляции энтеровирусов на территории Европейской части России за период 2013–2022 гг. у пациентов с ЭВИ было идентифицировано 140 штаммов CVA5, что в среднем составило 5,70% от всех штаммов ЭВА [1]. Самая большая доля этого вируса (20,6%) в структуре российской популяции вирусов вида *Enterovirus A* была отмечена в 2018 г. Наибольшее число штаммов CVA5, было выявлено у больных ЭВИ в 2013, 2018 и 2022 гг. (рис. 1). В пробах сточной воды CVA5 обнаруживался реже – 7 случаев в 2018 г. и 2 случая 2022 г.

В структуре клинических форм CVA5-инфекции преобладали герпангина и экзантемные формы, значительную долю составили респираторные заболевания. Случаев с симптомами поражения ЦНС отмечено не было. Наиболее часто (60,63% случаев) CVA5 обнаруживался у детей до 3-х лет.

В рамках совместных российско-вьетнамских исследований проведено генотипирование штаммов энтеровирусов, выделенных от 99 больных ЭВИ из провинций Центрального Вьетнама в 2019 г. [2]. Тип вируса был установлен в 67 случаях, доля CVA5 составила 14,9% (10 штаммов).

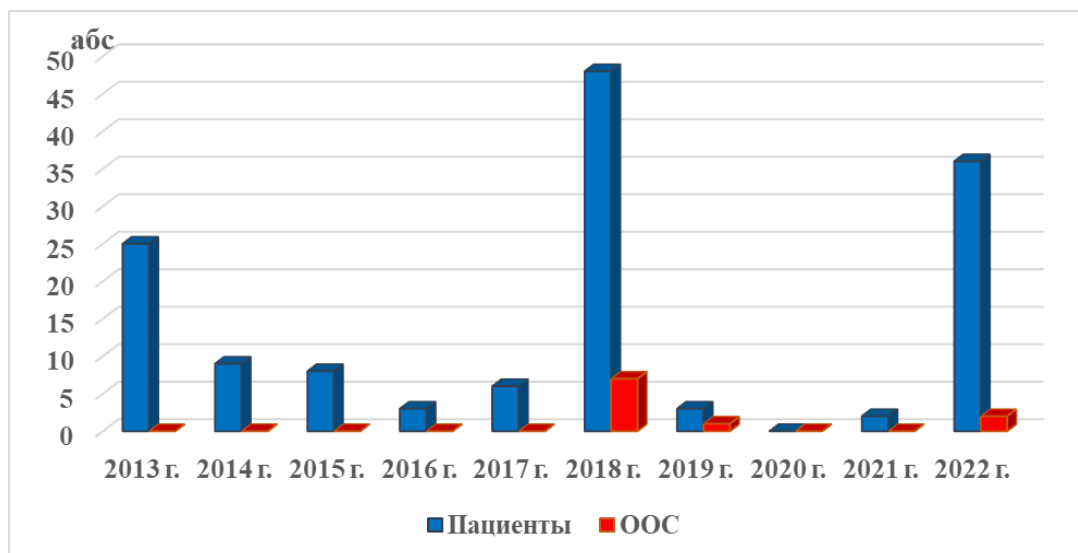


Рис. 1. Динамика обнаружения вируса Коксаки А5 у пациентов с ЭВИ и в объектах окружающей среды на территории Европейской части России в 2013–2022 гг.

Проведен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей генома CVA5. Было дифференцировано 10 генотипов вируса. В связи с тем, что общепринятой классификации генотипов CVA5 не существует, были введены условные обозначения генотипов: А-Е, F1-F3, G и Н. В исследуемый период на территории РФ циркулировали штаммы CVA5, относящиеся к четырем генотипам: F1, F3, G и Н (рис. 2).

Большинство российских штаммов, идентифицированных за десятилетний период, относились к генотипу F1. Российские CVA5 этого генотипа были генетически неоднородны. Штаммы, выделенные в разные годы, проявили генетическое родство с вирусами, циркулировавшими в разных частях света. Последовательности всех 10-ти вьетнамских штаммов CVA5 принадлежали генотипу F1. Их последовательности группировались вместе с последовательностями штаммов, идентифицированных в России – в 2017–18 гг. и в Китае в 2021 г.

Большинство идентифицированных в 2022 г. российских штаммов CVA5 относились к генотипу F3. Они группировались вместе со штаммами из Западной Европы, выделенными в 2013–15 гг., однако гомология нуклеотидных последовательностей генома российских штаммов с этими вирусами не превышала 94,3%.



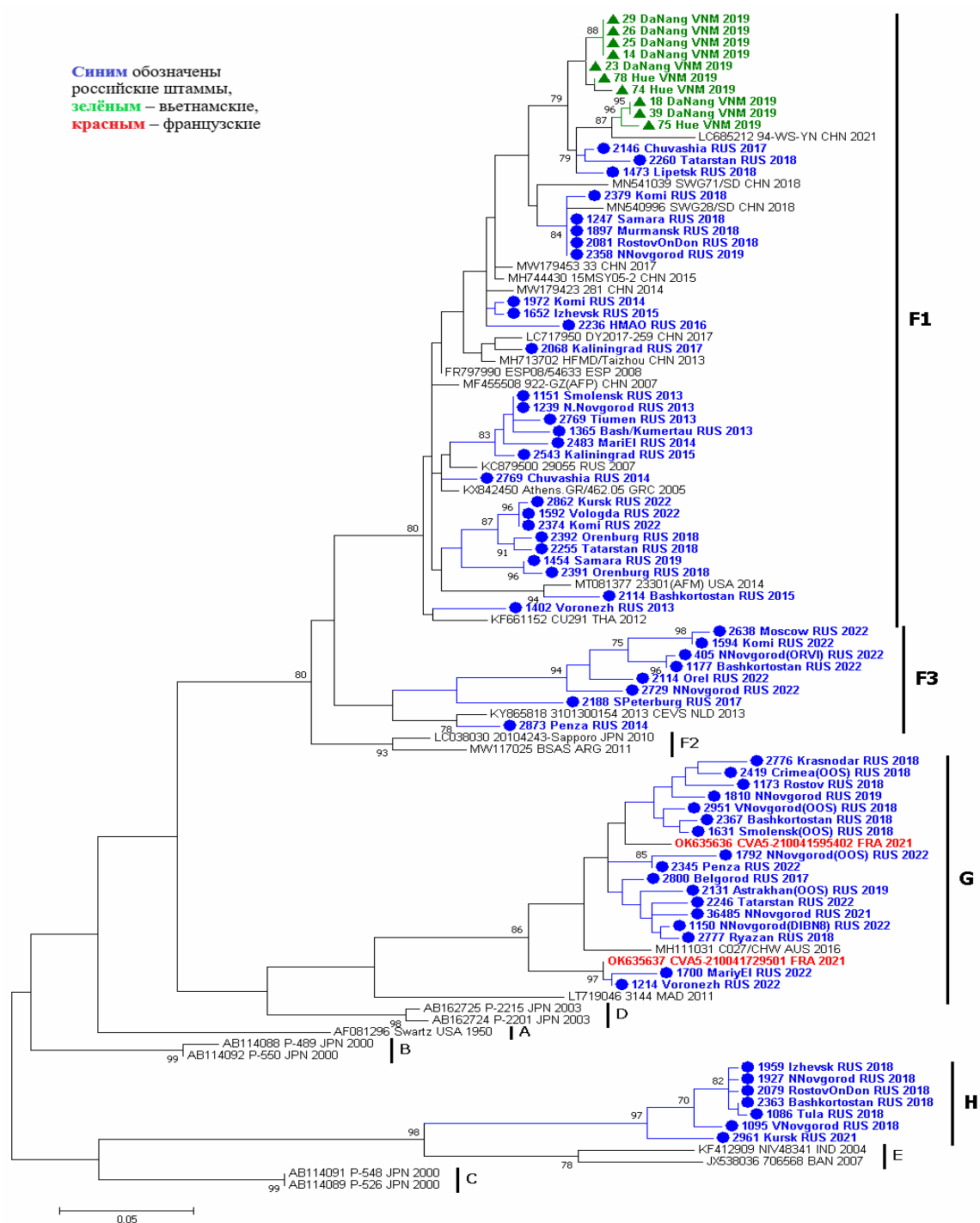


Рис. 2. Филогенетическое дерево, построенное по алгоритму *Maximum Likelihood* на основе анализа частичной (309 н.о.) последовательности области VP1 генома штаммов вируса Коксаки А5, идентифицированных в РФ в 2013–2022 гг. и в Социалистической Республике Вьетнам в 2019 г.

Штаммы CVA5, относящиеся к генотипу G выявлялись в России, начиная с 2017 г., ежегодно, кроме 2020 г. Наиболее близки российским вирусам были штаммы, изолированные в 2016 г. в Австралии и в 2021 г. во Франции во время крупной вспышки HFMD [4].

Несколько российских штаммов, выявленных в разных субъектах РФ в 2018 г., и штамм, идентифицированный в 2021 г. у больного ЭВИ из Курска, сформировали монофилетический кластер – генотип Н. Гомология нуклеотидных последовательностей этих штаммов с представленными в GenBank последовательностями ближайших родственных штаммов генотипа Е из Индии (2004 г.) и Бангладеша (2007 г.) не превышала 83%.

**Заключение.** Таким образом, для современных штаммов CVA5 характерна генетическая гетерогенность, проявляющаяся одновременной циркуляцией вирусов, относящихся к разным генотипам и геновариантам.

#### **Литература:**

1. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции / Н.А. Новикова [и др.]. / Н. Новгород, 2014–23. № 1-10. URL: <https://nniem.ru/development/informanalit/evi.html> (дата обращения: 02.06.2023).
2. Изучение видового и генетического разнообразия возбудителей энтеровирусной и других актуальных для социалистической республики Вьетнам инфекций (промежуточный) / Л.Н. Голицына [и др.]. / Н. Новгород, 2022. 25 с.
3. Голицына Л.Н. Патент № 2743352 Российская Федерация. Способ дифференциальной амплификации фрагмента области VP1 генома энтеровирусов видов Enterovirus A и Enterovirus B: № 2020117726: заявл. 19.05.2020: опубл. 17.02.2021; правообладатель ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора // Бюллетень ФИПС «Изобретения. Полезные модели». 2021. № 5.
4. A large-scale outbreak of hand, foot and mouth disease, France, as at 28 September 2021 / A. Mirand, R. Cohen, M. Bisseux et al. // Eurosurveillance. 2021. Vol. 26, № 43. P. 2100978.
5. Detection and genetic characterization of enterovirus strains circulating among children with acute gastroenteritis in Japan during 2014–2016 / N.T.K. Pham, A. Thongprachum, Q.D. Trinh et al. // Infection, Genetics and Evolution. 2018. Vol. 61. P. 16-19.
6. Enteroviruses isolated from herpangina and hand-foot-and-mouth disease in Korean children / K. Park, B. Lee, K. Baek et al. // Virology journal. 2012. Vol. 9. P. 1-6.
7. Epidemical and etiological study on hand, foot and mouth disease following EV-A71 vaccination in Xiangyang, China / X.D. Meng, Y. Tong, Z.N. Wei et al. // Scientific reports. 2020. Vol. 10, № 1. P. 1-11.
8. ICTV virus taxonomy profile: Picornaviridae / R. Zell, E. Delwart, A.E. Gorbalenya et al. // The Journal of general virology. 2017. Vol. 98. № 10. P. 2421.

## **АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОСТРОЙ БРУЦЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Лукашевич Д.Е., Пономаренко Д.Г., Ракитина Е.Л., Логвиненко О.В., Костюченко М.В.

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** В патогенезе бруцеллеза цитокинам отводится ведущая роль в формировании и поляризации системных иммуновоспалительных реакций, а также хронизации инфекции. Цель исследования: изучить особенности изменения концентрации цитокинов IL10, IL-6, IFN $\gamma$  и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови биомоделей в динамике развития острой бруцеллезной инфекции. Результаты исследований указывают на перспективу комплексного скрининга изменения цитокинового профиля у больных бруцеллезом для анализа интенсивности воспаления и в качестве критериев для прогноза течения инфекции.

**Ключевые слова.** Бруцеллез, цитокиновый профиль, IL10, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ .

В патогенезе бруцеллеза цитокинам отводится ведущая роль в формировании и поляризации системных иммуновоспалительных реакций, а также хронизации инфекции. Состояние системы цитокинов определяет ряд закономерностей молекулярно-клеточных механизмов кооперации патогена с факторами врожденного и приобретенного иммунитета хозяина [2, 1]

Известно, что цитокины Th1 типа участвуют в активации макрофагов и в иммунологическом клиренсе организма от бруцелл, при этом [6] цитокины Th2 типа, особенно IL-10, может опосредовать ингибирование фагоцитарной функции и повышать восприимчивость к бруцеллезной инфекции [5]. TNF- $\alpha$  проявляет прямую антибактериальную активность и функционирует как костимулятор выработки IFN- $\gamma$  [4].

Анализ особенностей выработки про- и противовоспалительных цитокинов при бруцеллезе с выявлением взаимосвязей динамики медиаторов воспаления может позволить объективизировать критерии активности инфекционного процесса, определить клинико-лабораторные показатели для прогнозирования формирования нозогенной иммуносупрессии, риска хронизации инфекции или обострения хронического бруцеллеза. Кроме того, анализ цитокинового профиля при бруцеллезе можно использовать для более объективной оценки эффективности лечения инфекции и, в целом, клинического мониторинга больных бруцеллезом.

**Цель исследования:** изучить особенности изменения концентрации цитокинов IL10, IL-6, IFN $\gamma$  и TNF- $\alpha$  в сыворотке крови биомоделей в динамике развития острой бруцеллезной инфекции.

**Материалы и методы:** исследования выполняли с использованием 84 белых лабораторных нелинейных мышей весом 20–25 г. Лабораторных животных в количестве 64 особей заражали штаммом *Brucella melitensis* 548 в дозе  $10^6$  живых микробных клеток. Контрольным животным (n=20) вводили 0,2 мл стерильного физиологического раствора. Взятие крови осуществляли на 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 58 и 63 сутки после заражения от 6 особей на каждый срок исследования. В сыворотке крови определяли содержания цитокинов – IL-10, IL-6, IFN- $\gamma$  используя набор для определения растворимых форм провоспалительных цитокинов мыши производства BD Biosciences (США). Определение цитокинов проводили с использованием проточного цитофлюориметра BD FACSCanto II (BD, США).

Все работы с культурой бруцелл и биоматериалом от зараженных возбудителем бруцеллеза животных проводили согласно требованиям СанПиН 3.3686-21 [3]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ *Microsoft Excel* и *Biostat* <https://www.analystsoft.com/ru/products/biostat/>.

**Результаты исследования.** Анализ результатов показал увеличение концентрации IL-10 на 7 сутки после инфицирования в среднем до 5 пкг/мл, что можно связать с переходом инкубационного периода в инициальную фазу инфекции. При этом на 14 сутки наблюдалось существенное снижение значений (0,7 пкг/мл) с последующим ростом концентрации IL-10 с 21 дня инфекции. Пиковые значения уровня IL-10 отмечены на 28 сутки после заражения (9,08 пкг/мл), что, вероятно, связано первичной генерализацией, сопровождающейся активным цитокин-опосредованным ингибированием иммунитета, развитием бактериемии и эндотоксинемии. Активный синтез провоспалительного цитокина у биомоделей наблюдался до 42 дня инфекции с последующим кратным снижением до уровня менее 0,2 пкг/мл.

Характер динамики изменений концентрации IL-6 во многом схож с изменением концентрации IL-10, отражая степень интенсивности иммуно-воспалительных реакций на фоне ингибирования Th1 иммунного ответа, и индуцированной бруцеллами Т-клеточной анергии. Пиковые значения цитокина отмечены на 28 сутки (34,88 пкг/мл), что очевидно ассоциировано с интенсивным развитием эндотоксикации на фоне бактериемии, отражая генерализацию инфекции. Многократное повышение концентрации IL-6 на 42 день инфекции (на 34,2% по сравнению с данными полученными на 35 сутки) на фоне снижения уровня IL-10 может быть связано с формированием адаптивного иммунитета, сопровождающейся активной пролиферацией эффекторных лимфоцитов. Последующее

снижение уровня IL-6 (до 8,19 пкг/мл), очевидно, обусловлено постепенной элиминацией возбудителя из организма лабораторных животных и соответствующим уменьшением интенсивности иммуновоспалительных реакций.

Динамика IFN $\gamma$  у зараженных (больных) бруцеллезом биомodelей отражает активность иммунной системы в отношении подавления персистенции патогена. При этом в инициальную фазу инфекции до 21 суток после заражения уровень интерферона гамма достигает пиковых значений в среднем до 55,42 пкг/мл с последующим снижением и повторной, волнообразной активацией синтеза на 35 и 56 дни после инфицирования (40,01 и 29,15 пкг/мл соответственно). Подобная динамика уровня интерферона в полной мере отражает смену фаз течения острой бруцеллеза от первичной генерализации до повторной, полиочаговой локализации и экзоочагового обсеменения.

Анализ степени корреляции динамики значений показателей различных цитокинов в разные периоды течения бруцеллезной инфекции показал высокую степень прямой пропорциональной зависимости IL-10 и IL-6 ( $R_{yx}=0,932$ ), IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  ( $R_{yx}=0,975$ ), и заметной обратно-пропорциональной IFN- $\gamma$  и IL-10 ( $R_{yx}=-0,5734$ ) в первый месяц после заражения.

При этом период с 35 по 63 день после заражения сохранилась тенденция прямой заметной ассоциативной связи IL-10 и IL-6 ( $R_{yx}=0,661$ ), и умеренной обратной зависимости IFN- $\gamma$  и IL-10 ( $R_{yx}=0,327$ ).

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие **выводы**:

- установлена выраженная активация синтеза противовоспалительного медиатора IL-10 в LPS-опосредованную (инициальную, постинкубационную) фазу развития острой бруцеллезной инфекции и в периоды первичной и вторичной генерализации. Пик выработки IL-10 отмечен на 28 сутки после инфицирования – вероятно период выраженного цитокин-опосредованного ингибирования Th1-иммунного ответа;
- выявлена тесная корреляция динамики изменения синтеза IL-10 и IL-6, что может указывать на усиление интенсивности системного воспаления на фоне ослабления механизмов «сдерживания» колонизации бруцеллами макроорганизма;
- характер динамики изменения содержания IFN $\gamma$  отражает активность компенсаторных механизмов и обратно-пропорционально коррелирует с изменениями активности продукции IL-10.

Результаты исследований указывают на перспективу комплексного скрининга изменения цитокинового профиля у больных бруцеллезом для анализа интенсивности воспаления и в качестве критериев для прогноза течения инфекции.

## Литература:

1. Онищенко Г.Г., Куличенко А.Н. Бруцеллез. Современное состояние проблемы (издание второе, дополненное). Н.Новгород: Союзполиграф, Кириллица, 2021. 356 с
2. Пономаренко Д.Г., Саркисян Н.С., Куличенко А.Н. Патогенез бруцеллеза: анализ иммунопатологической концепции (материал для подготовки лекции) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. С. 96-105. DOI:<https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-96-105>
3. СанПиН 3.3686-21. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней. URL: <https://docs.cntd.ru/document/573660140> (дата обращения 20.05.2023).
4. Eskandari-Nasab E, Moghadampour M. The relationship between IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  gene polymorphisms and brucellosis: A meta-analysis // Adv Clin Exp Med. 2018. V. 27 (12). 1701-1709. doi: 10.17219/acem/75869. PMID: 30066989
5. Ex vivo innate immune cytokine signature of enhanced risk of relapsing brucellosis / K.E.Feldman, P.M. Loriaux, M. Saito et al. // PLoS Negl Trop Dis. 2013. V. 7 (9). e2424. doi: 10.1371/journal.pntd.0002424. PMID: 24040434; PMCID: PMC3764229
6. Immunity and protection against *Brucella abortus* / B. Golding, D.E. Scott, O. Scharf et al. // Microbes Infect. 2001. V. 3(1). P. 43-8. doi: 10.1016/s1286-4579(00)01350-2. PMID: 11226853.

УДК: 579.61:579.8

## СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛЕНКООБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПСЕВДОМОНАД НА БАЗЕ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ МЕТОДОМ MALDI-TOF

Мартюшева И.Б., Березинская И.С., Алешукина А.В.

ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии»

Роспотребнадзор, г. Ростов-на-Дону

**Аннотация.** Данная работа посвящена поиску нового способа определения степени биопленкообразования. В качестве объекта исследования выступили штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, выделенные с кожи пациентов. Целью работы явилась разработка нового способа, позволяющего определить степень биопленкообразования в краткие сроки с меньшими трудозатратами и высокой эффективностью с применением масс-спектрометрии. Для идентификации видов бактерий методом MALDI-TOF MS использовали настольный масс-спектрометр Microflex с базой данных MALDI Biotyper (Bruker Daltonics Germany). Подготовку к исследованию чистых культур *Pseudomonas aeruginosa* штаммов и проведение

анализа осуществляли по инструкции к прибору в соответствии СОП «Метод прямого нанесения».

**Ключевые слова:** Биопленки, псевдомонады, масс-спектрометрия, MALDI-TOF, масса/заряд.

**Введение.** Биопленкообразование, как и антибиотикорезистентность, являются значимыми факторами патогенности псевдомонад, особенно при лечении раневых инфекций, вызванных ассоциациями бактерий [1]. Широкое использование антибиотиков при лечении бактериальных инфекций привело к возникновению устойчивых форм микроорганизмов, которые осложняют результат оказания медицинской помощи в стационарных и особенно в родовспомогательных учреждениях. В связи с этим существует проблема быстрого и достоверного обнаружения псевдомонадной инфекции, как при диспансеризации населения, так и при госпитализации в стационары, а также в случаях возникновения ИСМП.

Белки, полисахариды и внеклеточная ДНК (вДНК) являются основными структурными компонентами ЭПС. Белки представляют собой существенный компонент внеклеточного полимерного вещества биопленки, которые имеют решающее значение для поддержания и стабильности матрикса биопленки. Работа относится к протеомным методам исследований микроорганизмов выполняемый на базе метода MALDI-TOF (времяпролетной матрично-диссоциированной лазерной десорбции-ионизации масс-спектрометром Microflex Biotyper (Bruker Daltonics Germany). Используется при определении по повторяющимся значениям отношения массы к заряду ( $m/z$ ) белковых структур, предположительно отвечающих за образование биопленок, и характерным для псевдомонад с высоко выраженной способностью к пленкообразованию [5].

**Целью работы** явилось разработка нового способа, позволяющего определить степень биопленкообразования в краткие сроки с меньшими трудозатратами и высокой эффективностью с применением масс-спектрометрии.

Задача заявленного изобретения состояла в разработке нового способа, позволяющего определить степень биопленкообразования в краткие сроки с меньшими трудозатратами и высокой эффективностью. Техническим результатом заявленного изобретения является расширение функциональных возможностей способа, а также сокращение трудоемкости за счет внесения использования меньшего количества реагентов и сокращения времени подготовки биологических проб бактерий, а также повышение точности идентификации микроорганизмов за счет обнаружения паттерна с величиной  $m/z$ , находящегося в диапазоне 20-2000 Да (а именно 2261, 2348, 2362, 3173, 4175, 8886 Да), ответственного за биопленкообразования у псевдомонад, выявляемый в чистых культурах микроорганизмов и

выполняемый масс-спектрометром Microflex Biotyper (Bruker Daltonics Germany) на базе метода MALDI-TOF (время пролетной матрично-диссоциированной лазерной десорбции-ионизации), с использованием программного обеспечения Flex Analysisys.

**Материалы и методы.** Для идентификации видов бактерий методом MALDI-TOF MS использовали настольный масс-спектрометр Microflex с базой данных MALDI Biotyper (Bruker Daltonics Germany). Подготовку к исследованию чистых культур *Pseudomonas aeruginosa* штаммов и проведение анализа осуществляли по инструкции к прибору в соответствии СОП «Метод прямого нанесения». В заявленном способе используют следующие реактивы: 1. НССА ( $\alpha$ -циано-4-гидроксикоричная кислота), в конкретном примере исполнения применяют порционную НССА производителя Bruker Daltonics (#8255344 или #255344); 2. Стандартный раствор (OS, 50% ацетонитрила, 47,5% воды и 2,5% трифторуксусной кислоты).

**Результаты.** Вначале исследуемые культуры пседомонад высевали на плотную среду Мюллер-Хинтон агар, разлитый в чашки Петри методом истощающего штриха с целью получения одиночных колоний. Затем посеы инкубировали при 36,5–37,5°C в течении 20–24 часов [2, 4]. Далее в пробирку с матрицей НССА ( $\alpha$ -Cyano-4-hydroxycirmamicacid) добавляют 250 мкл стандартного раствора OS (50% ацетонитрила, 47,5% воды и 2,5% трифторуксусной кислоты). Полученную суспензию перемешивают на лабораторной мешалке (Vortex) при комнатной температуре до полного растворения сухого вещества. Далее одиночную колонию *Pseudomonas aeruginosa* наносили тонким слоем непосредственно на точку мишени, начиная от середины точки. Затем точки с нанесенным биоматериалом покрывали 1 мкл раствора матрицы НССА и оставляют при комнатной температуре до полного высыхания матрицы. Уровень идентификации бактерий трактовали по критериям, указанным в инструкции: 2.300-3.000 высокая вероятность идентификации вида; 2.000-2.299 надежная идентификация рода, вероятная идентификация вида; 1.700-1.999 вероятная идентификация рода; 0.00-1.699 ненадежная идентификация. Все повторности были определены с высокой вероятностью идентификации вида. Профили микроорганизмов получали с использованием Microflex LT MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics Germany) с программным обеспечением FlexControl (Bruker Daltonics Germany). Визуализацию проводили с помощью программного обеспечения Flex analysis3.3 (Bruker Daltonics Germany). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием раздела Statistica Microsoft Excel.

Параллельно было произведено определение степени биопленкообразования по методике Чернуха М.Ю. и др. (2009) [3]. Согласно полученным данным, 40% имели среднюю степень биопленкообразования, 60% – высокую степень биопленкообразования.



Сравнение двух способов исследования пленкообразования: по, затраченному времени на исследования представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Сравнение способов исследования биопленкообразования по времени, затраченному на исследование

| Наименование этапов                                   | Время, затраченное на этап  |   |
|---|---|---|
|   | Чернуха М.Ю. и др., 2009  | Предлагаемый способ                             |
| Подготовка чистых культур                             | 18–24 часа  | 18–24 часа                                      |
| Возможное количество одномоментно исследуемых культур | 12 повторов   | 84 повтора                                      |
| Подготовка культур к исследованию                     | 7 суток   | 20–40 минут                                     |
| Проведение исследования                               | Сканирование на приборе Multiscan при $\lambda=450$ нм – 90 минут | Масс-спектрометрическое исследование – 40 минут |
| Средние временные затраты                             | 187,5–193,5 часов   | 19–25 часов                                     |

Таким образом, наблюдается: ускорение результатов в 9 раз, увеличение объемов – в 7 раз.

Далее были исследованы полученные белковые профили выделенных штаммов псевдомонад. Показатели  $m/z$  2261, 2345, 2360, 3175, 4175, 8888 Да не были выявлены у *P. aeruginosa* с средней биопленкообразующей способностью.

Были обнаружены показатели  $m/z$  2261, 2345, 2360, 3175, 4175, 8888 Да у *P. aeruginosa* с высокой биопленкообразующей способностью с вероятностью совпадения 95% по критерию Стьюдента.

**Заключение.** Способ может использоваться при анализе результатов исследований микробиологии, генетике, биотехнологии и экологии. Использование технологии MALDI-TOF масс-спектрометрии по повторяющимся определенным значениям отношения  $m/z$  белковых структур для псевдомонад, а именно 2348, 2361, 3171, 4174, 8889 Да, можно судить о высокой пленкообразующей способности этих микроорганизмов.

По заявке №2023109189 на изобретение «Способ определения пленкообразующей функции псевдомонад на базе масс-спектрометрии методом MALDI-TOF» получена приоритетная справка.

**Работа выполнялась в рамках госзадания.**

**Литература:**

1. Гостев В.В., Сидоренко С.В. Бактериальные биопленки и инфекции // Журнал инфектологии. 2010. Т. 2. № 3. С. 4-15.

2. Калюк А.Н. Методические рекомендации: Методы бактериологического исследования условно-патогенных микроорганизмов в клинической микробиологии. 1991. 30 с.
3. Роль регуляторной системы «quorum sensing» в образовании биопленок бактериями *Burkholderia cepacia* и *Pseudomonas aeruginosa* / М.Ю. Чернуха [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2009. № 4. С. 39-43.
4. Руководство по медицинской микробиологии / А.С. Лабинская [и др.]. М., 2008. 1077 с.
5. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок / Т.А. Смирнова [и др.] // Микробиология. 2010. Т. 79. № 4. С. 435-446.

УДК: 616.932:579.843.1:57.084/.085:(470+571)

## **АНАЛИЗ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОДНЫХ ШТАММОВ ХОЛЕРНЫХ ВИБРИОНОВ R-ВАРИАНТ**

Ренгач М.В., Селянская Н.А., Левченко Д.А., Горох А.М., Сокольская О.А.

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону

**Аннотация.** Дан анализ антибиотикорезистентности водных штаммов *Vibrio cholerae* R-вариант. Показано наличие 100% чувствительности всех изученных штаммов к доксициклину и гентамицину. Наибольшее число штаммов было устойчиво к фуразолидону, триметоприму/сульфаметоксазолу, налидиксовой кислоте и апициллину. Мониторинг антибиотикочувствительности холерных вибрионов, выделенных из поверхностных водоемов, имеет важное значение, поскольку водные объекты окружающей среды (ООС) являются средой, в которой возможна передача маркеров устойчивости к антибактериальным препаратам среди микроорганизмов.

**Ключевые слова:** холерный вибрион R-вариант, антибиотикорезистентность, поверхностные водоемы, мониторинг.

При проведении мониторинговых исследований ООС на территории России регистрируется выделение холерных вибрионов с измененными биологическими свойствами, в том числе с измененной антигенной структурой (*V. cholerae* R-вариант). Как известно, изменчивость является стабильным свойством любой биологической системы и служит гарантией сохранения вида. Для холерных вибрионов характерно разнообразие антигенных вариантов, обусловленное выработкой в процессе эволюции механизмов адаптации к разнообразным способам существования в организме человека и в ООС [1, 3, 5].

В настоящее время, наряду с изучением антибиотикоустойчивости клинических изолятов, большое внимание уделяется исследованию микроорганизмов, изолированных из ООС, поскольку доказано, что в таких экологических нишах, как поверхностные водоемы, возможна передача маркеров устойчивости между микроорганизмами [2, 6].

В связи с этим **цель исследования** заключалась в проведении оценки антибиотикорезистентности водных штаммов холерных вибрионов R-вариант.

**Материалы и методы.** 1 этап: Штаммы микроорганизмов. В работе использовали 63 штамма *V. cholerae*, выделенные из водных объектов на административных территориях бывшего СССР и России в период с 1988 г. по 2022 г. Штаммы при первичной идентификации отнесены к R-варианту и были получены из лаборатории «Коллекция патогенных микроорганизмов» ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора. Критериями выбора данных штаммов послужила их серологическая характеристика, а именно: агглютинабельность холерными диагностическими сыворотками. Изучаемые штаммы холерных вибрионов R-вариант были распределены на три группы: «гетерогенная» (20 изолятов), «консервативная» (24 штамма) и «не агглютинирующая» (19 культур) [4].

2 этап: Определение чувствительности/устойчивости к антибактериальным препаратам. В работе использовали следующие антибактериальные препараты: тетрациклин, доксициклин, левомицетин, ампицилин, цефотаксим, налидиксовая кислота, ципрофлоксацин, рифампицин, гентамицин, фуразолидон, триметоприм/ сульфаметоксазол. Чувствительность/устойчивость изучаемых штаммов к антибактериальным препаратам определяли методом серийных разведений на плотной питательной среде. Посевная доза взвесей 16–18 часовых агаровых культур, составляла  $n \times 10^6$  м.к. по отраслевому стандарту мутности ФГБУ «НЦЭСМП» (ОСО-42-28-86). Учет результатов проводили в соответствии с МУК 4.2.3745-22 «Методы лабораторной диагностики холеры».

В качестве контроля использовали антибиотикочувствительные штаммы: *V. cholerae* O1 El Tor P-5879 с генетической характеристикой *ctxA+tcpA+* и *V. cholerae* nonO1/nonO139 P-9741 (KM162) с генетической характеристикой *ctxA-tcpA-*.

3 этап: Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с помощью программы Microsoft Excel (Microsoft Office 2003). При проведении анализа и обобщении результатов антибиотикочувствительности штаммов холерных вибрионов R-вариант использованы параметрические статистические методы ( $P < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** При изучении антибиотикограмм трех групп штаммов холерных вибрионов R-вариант («гетерогенная», «консервативная» и «не

агглютинирующая») выявлено наличие чувствительности к доксициклину и гентамицину в 100% случаев. При этом наибольший процент устойчивых культур *V. cholerae* R-вариант из всех групп установлен к фуразолидону в 55,0%, 42,8% и 45,0%, соответственно (табл. 1).

В «консервативной» группе штаммов холерных вибрионов установлена резистентность к следующим антибактериальным препаратам: 10,0% культур к левомецетину (МПК=8 мг/л), 15,0% – к цефотаксиму (МПК=0,5 мг/л) и 15,0% – к налидиксовой кислоте (МПК=128 мг/л).

Кроме того, была выявлена резистентность у 25,0% штаммов *V. cholerae* R-вариант этой же группы к ампициллину и триметоприму/ сульфаметоксазолу (МПК=256 мг/л, МПК=32/160 мг/л, соответственно). Установлено, что штаммы «консервативной» группы были устойчивы к 63,6% изучаемых антибактериальных препаратов.

При изучении штаммов «гетерогенной» группы выявлена резистентность: у 4,8% изолятов к тетрациклину (МПК=16 мг/л), по 9,5% культур к рифампицину и левомецетину (МПК=16 мг/л), 9,5% к ампициллину (МПК=256 мг/л), 9,5% к цефотаксиму (МПК=4 мг/л) и 9,5% к ципрофлоксацину (МПК=0,5 мг/л). 23,8% изолятов *V. cholerae* «гетерогенной» группы были устойчивы к налидиксовой кислоте (МПК=128 мг/л) и 13,6% – к триметоприму/сульфаметоксазолу (МПК=160 мг/л). В «гетерогенной» группе изолятов холерных вибрионов выявлена устойчивость к 81,8% антибактериальных препаратов.

Таблица 1.

Устойчивость к антибактериальным препаратам штаммов *V. cholerae* R-вариант, изолированных из ООС в ходе проведения мониторинговых исследований на холеру

| № п/п | Антибактериальный препарат       | Группы штаммов <i>V. cholerae</i> R-вариант |                |                      |
|-------|----------------------------------|---|----------------|----------------------|
|       |                                  | «консервативная»                            | «гетерогенная» | «не агглютинирующая» |
|       |                                  | Количество устойчивых культур,%             |                |                      |
| 1     | Тетрациклин                      | 0   | 4,8            | 0                    |
| 2     | <b>Доксициклин</b>               | 0   | 0              | 0                    |
| 3     | Левомецетин                      | 10,0  | 9,5            | 0                    |
| 4     | Ампицилин                        | 25,0  | 9,5            | 31,8                 |
| 5     | Цефотаксим                       | 15,0  | 9,5            | 13,6                 |
| 6     | Налидиксовая кислота             | 15,0  | 23,8           | 9                    |
| 7     | Ципрофлоксацин                   | 5,0   | 9,5            | 0                    |
| 8     | Рифампицин                       | 0   | 4,8            | 0                    |
| 9     | <b>Гентамицин</b>                | 0   | 0              | 0                    |
| 10    | Фуразолидон                      | 55,0  | 42,8           | 45,0                 |
| 11    | Триметоприм/<br>сульфаметоксазол | 25,0  | 13,6           | 9,0                  |

При анализе спектра устойчивости культур «не агглютинирующей» группы выявлена резистентность к беталактам. Так, 31,8% культур данной группы устойчивы к ампициллину (МПК=256 мг/л), а также 13,6% – к цефотаксиму (МПК=4 мг/л). Кроме того,

установлена устойчивость 9,0% изолятов холерных вибрионов к триметоприму/сульфаметоксазолу (МПК=160 мг/л). Штаммы холерных вибрионов R-вариант изучаемой группы оказались устойчивы к 45,4% взятых в исследование антибактериальным препаратам. Диапазоны значений минимальных подавляющих концентраций изучаемых штаммов *V. cholerae* R-вариант, а также контрольных штаммов холерных вибрионов приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Значения МПК штаммов *V. cholerae* R-вариант, изолированных из ООС в ходе проведения мониторинговых исследований на холеру

| Антибактериальный препарат   | Пограничные значения МПК, мг/л** |         | Контрольные штаммы <i>V. cholerae</i> |        | Штаммы <i>V. cholerae</i> |                |                      |
|------------------------------|----------------------------------|---------|---------------------------------------|--------|---------------------------|----------------|----------------------|
|                              | S**                              | R*      | P-9741                                | P-5879 | «консервативная»          | «гетерогенная» | «не агглютинирующая» |
|                              | Диапазон значений МПК, мг/л      |         |                                       |        |                           |                |                      |
| Тетрациклин                  | ≤4                               | >8      | 1                                     | 1      | 0,25–2                    | 0,5–16         | 0,25–2               |
| Доксициклин                  | ≤2                               | >4      | 0,25                                  | 0,25   | 0,25–1                    | 0,25–1         | 0,25–1               |
| Левомецитин                  | ≤4                               | ≥16     | 2                                     | 2      | 1–8                       | 1–16           | 1–4                  |
| Ампициллин                   | ≤4                               | ≥16     | 4                                     | 2      | 8–256                     | 4–256          | 4–256                |
| Цефотаксим                   | <1                               | ≥4      | 0,04                                  | 0,01   | 0,5–4                     | 0,5–4          | 0,5–4                |
| Налидиксовая кислота         | ≤4                               | ≥16     | 2                                     | 1      | 1–128                     | 1–128          | 1–128                |
| Ципрофлоксацин               | ≤0,1                             | ≥1      | 0,001                                 | 0,001  | 0,001–0,5                 | 0,001–0,5      | 0,001                |
| Рифампицин                   | ≤4                               | ≥16     | 2                                     | 1      | 1–4                       | 1–16           | 1–4                  |
| Гентамицин                   | ≤4                               | ≥8      | 2                                     | 0,5    | 2                         | 2              | 2                    |
| Фуразолидон                  | ≤ 4                              | ≥ 16    | 2                                     | 2      | 8–32                      | 8–64           | 8–32                 |
| Триметоприм/сульфаметоксазол | ≤ 2/38                           | ≥ 8/152 | 1/5                                   | 2/10   | 0,5/2,5–32/160            | 0,5/2,5–32/160 | 0,5/2,5–32/160       |

Примечания: \*S – чувствительный; R – устойчивый; \*\* – пограничные значения МПК (МУК 4.2.3745-22).

Проведенный анализ антибиотикорезистентности холерных вибрионов R-вариант трех групп показал наличие чувствительности всех изучаемых штаммов к доксициклину и гентамицину. Наибольшее число штаммов *V. cholerae* R-вариант трех групп было устойчиво к фуразолидону, триметоприму/сульфаметоксазолу, налидиксовой кислоте и ампициллину, что коррелирует с результатами антибиотикочувствительностью/резистентностью нетоксигенных культур *V. cholerae* O1 El Tor, выделенных на территории Российской Федерации за пятнадцатилетний период.

**Заключение.** В соответствии с полученными данными можно заключить, что наиболее устойчивыми оказались штаммы, отнесенные к «гетерогенной» группе холерных вибрионов и обладающие резистентностью к 81,8% АБП. Способность штаммов *V. cholerae*

агглютинироваться холерной диагностической сывороткой РО не отражается на групповом профиле антибиотикочувствительности, свойственном холерным вибрионам.

При изучении культур холерных вибрионов, выделенных из ООС, необходимо учитывать антибиотикорезистентность штаммов, так как экологические ниши их обитания (водоемы, реки и озера) являются средой, в которой возможна передача маркеров устойчивости среди микроорганизмов.

#### **Литература:**

1. Аллельный полиморфизм генов «домашнего хозяйства» R-вариантов *Vibrio cholerae*, выделенных в Приморском крае в 2016 г. / Н.О. Бочалгин [и др.] // Бактериология. 2017. № 2 (3). С. 52.
2. Анализ устойчивости к антибактериальным препаратам холерных вибрионов, выделенных из объектов окружающей среды в России в 2019 г. / Н.А. Селянская [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. 2021. Т. 66. № 3-4. С. 4-11.
3. Бочалгин Н.О. Филогенетический анализ штаммов *Vibrio cholerae*, выделенных из объектов окружающей среды в Сибири и на Дальнем Востоке // Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены: материалы IX Всерос. науч.-пр. конф. молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора. Иркутск, 2017. С. 27-28.
4. Изучение диапазона изменчивости по агглютинабельности штаммов *Vibrio cholerae*, выделенных при мониторинговых исследованиях / Д.А. Левченко [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 3. С. 107-114
5. Миронова Л.В. Современные представления о закономерностях эпидемического процесса при холере: экологические и молекулярно-биологические аспекты. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018. № 23 (5). С. 242-250.
6. Aminov R.I., Mackie R.I. Evolution and ecology of antibiotic resistance genes // FEMS Microbiology Letters. 2007. Vol. 271. No. 2. P. 147-161.

## ГЕНОТИПИРОВАНИЕ РИККЕТСИЙ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ОТЛИЧАЮЩИХСЯ УРОВНЕМ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ СИБИРСКИМ КЛЕЩЕВЫМ ТИФОМ

Санников А.В.<sup>1,2</sup>, Штрек С.В.<sup>1,2</sup>, Шпынов С.Н.<sup>1,2</sup>, Рудаков Н.В.<sup>1,2</sup>, Данчук Г.М.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций»

Роспотребнадзора, г. Омск

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России,

г. Омск

<sup>3</sup>Филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Красноярском крае»

в городе Минусинске, г. Минусинск

**Аннотация.** Исследовано 311 экземпляров клещей 4-х родов *Dermacentor*, *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, *Ixodes* на наличие ДНК риккетсий с использованием комплексного подхода, основанного на применении различных модификаций ПЦР с разными видами праймеров, включая родо- и видоспецифичные, с последующим секвенированием на территориях эндемичных и не эндемичных по сибирскому клещевому тифу (СКТ). По результатам исследований установлено, что на эндемичных территориях с низким уровнем заболеваемости и на не эндемичных территориях по СКТ – *Rickettsia raoultii* и *Candidatus R. tarasevichiae* «маскирует» присутствие этиологического агента СКТ – *R. sibirica* при использовании только родоспецифичных праймеров, например к гену *gltA*.

**Ключевые слова:** *Rickettsia sibirica*, *R. helvetica*, *R. tarasevichiae*, *R. raoultii*, *R. conorii*, сибирский клещевой тиф.

**Цель:** верификация возбудителя сибирского клещевого тифа (СКТ) при микстинфицированности иксодовых клещей на территориях, отличающихся среднемноголетним уровнем заболеваемости сибирским клещевым тифом. с применением комплексного молекулярно-биологического подхода.

**Материалы и методы.** Материалом для данного исследования послужили имаго клещей 4-х родов: *Dermacentor*, *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, *Ixodes*. Всего исследовано 311 экземпляра клеща (табл. 1).

Идентификацию клещей осуществляли по морфологическим признакам по Филипповой [2]. Из клещей готовили гомогенизированную суспензию с последующим выделением ДНК. ДНК риккетсий идентифицировали методом двухраундовой ПЦР с применением родо- и видоспецифических праймеров [3]. Часть положительных образцов секвенировали методом Сэнгера.

Таблица 1.

## Характеристика исследованных клещей

| Вид клещей                     | Год сбора | Место сбора          | Количество |
|--------------------------------|-----------|----------------------|------------|
| <i>Hyalomma marginatum</i>     | 2022      | Астраханская область | 10         |
| <i>Rhipicephalus pumilio</i>   | 2022      | Астраханская область | 150        |
| <i>Ixodes persulcatus</i>      | 2021      | Красноярский край    | 49         |
|                                | 2022      | Омская область       | 27         |
| <i>Dermacentor nuttalli</i>    | 2021      | Красноярский край    | 19         |
| <i>Dermacentor silvarum</i>    | 2021      | Красноярский край    | 6          |
| <i>Dermacentor reticulatus</i> | 2022      | Курганская область   | 49         |
| вид не определен               | 2021      | Красноярский край    | 1          |

**Результаты и обсуждение.** В результате ПЦР-анализа установлена суммарная выявляемость ДНК риккетсий в 85,3% (ДИ: 81,2–89,4%) иксодовых клещей, собранных на флаг на территории Красноярского края. ДНК риккетсий была выявлена в 89,5% (ДИ: 75,4–100%) исследованных клещей *D. nuttalli*. Самым распространенным видом риккетсий в клещах этого вида оказалась *R. raoultii*, обнаруженная в 68,4% (ДИ: 47,1–89,8%) иксодид. В *D. nuttalli* также в высоком количестве выявлена ДНК *R. sibirica* в 47,4% (ДИ: 32,3–65,8%), причем в 26,32% исследований выявлялась микст инфекция *R. raoultii* и *R. sibirica*. Инфицированность риккетсиями клещей *D. silvarum* составила 100%, в половине проб идентифицирован генетический материал *R. raoultii*, а во второй половине *R. sibirica*. В одной пробе обнаружены ДНК *R. sibirica* и *Ca. R. tarasevichiae*. При исследовании клещей вида *I. persulcatus* выявляемость риккетсий составила 83,67% (ДИ: 67,1–91,8%), во всех положительных результатах обнаружена *Ca. R. tarasevichiae*. В 4,08% (ДИ: 1,3–6,9%) обнаружена микст инфекция *R. sibirica* и *Ca. R. tarasevichiae*. В клеще неустановленного вида выявлена микст инфекция *R. raoultii* и *R. sibirica*.

При исследовании клещей, собранных с людей в 2022 г. на территории Астраханской области, уровень выявляемости ДНК риккетсий составил 64,1% (ДИ: 57,5–70,7%). ДНК *R. raoultii* была выявлена в 100% исследованных клещах вида *H. marginatum*. В одной пробе выявлены одновременно *Ca. R. tarasevichiae* и *R. raoultii*. В 55,8% (ДИ 48,2–63,4%) клещах вида *R. pumilio* была обнаружена только ДНК *R. raoultii*. Кроме индивидуальных экземпляров, исследовали еще 2 пула клещей *R. pumilio* (количеством по 50 и 57 экземпляров) с последующей биопробой на морской свинке, где в одном пуле обнаружена и секвенирована ДНК *R. conorii* subs. *caspia*.



Суммарная риккетсиофорность клещей *I. persulcatus*, собранных на флаг на территории Омской области и исследованных с помощью ПЦР составила 55,6% (ДИ: 50,1–61,1%). В большинстве случаев исследования была выявлена ДНК *Ca. R. tarasevichiae* 37,0% (ДИ: 24,2–42,4%), а в 18,5% (ДИ: 11,0–26,0%) идентифицировать риккетсии не удалось. Так же в одной пробе выявлена ДНК *R. helvetica*, вместе с ДНК *Ca. R. tarasevichiae*.

При исследовании клещей, собранных в Курганской области у вида *D. reticulatus* выявляемость риккетсий, составила 32,7% (ДИ: 26,0–39,4%). ДНК *R. raoultii* обнаружена в 24,5% (ДИ: 18,4–30,6%) исследований. ДНК *R. sibirica* выявлена у 4,1% (ДИ: 1,3–6,9%) особей, в одной пробе выявлена ДНК двух патогенов *R. raoultii* и *R. sibirica*.

**Выводы.** Ранее нами уже обоснован комплексный подход, основанный на применении различных модификаций ПЦР с разными видами праймеров, включая родо- и видоспецифичные, с последующим секвенированием на территориях с наиболее высоким уровнем заболеваемости СКТ в России [1]. Аналогичная картина наблюдается на эндемичных территориях с низким уровнем заболеваемости и на не эндемичных территориях по СКТ, где *R. raoultii* и *Ca. R. tarasevichiae* «маскирует» присутствие этиологического агента СКТ – *R. sibirica* при использовании только родоспецифичных праймеров, например к гену *gltA*.

На территории Астраханской области, эндемичной по астраханской пятнистой лихорадке, в индивидуальных экземплярах клещей в 64,2% случаях выявляется *R. raoultii*. В нашем исследовании не проводилась идентификация *R. conorii* с использованием видоспецифичных праймеров, обнаружить удалось при секвенировании гена *gltA* с родоспецифичными праймерами в пуле клещей. Необходимо более детальное изучение данного феномена, с использованием наборов специфичных к *R. conorii*.

Комплексный подход при молекулярно-биологическом скрининге ДНК риккетсий в иксодовых клещах позволяет изучить значимость различных видов риккетсий в структуре региональной инфекционной патологии населения.

### Литература

1. Генотипирование риккетсий, циркулирующих на территориях Республики Алтай и Хабаровского края / С.В. Штрек [и др.] // Инфекция и иммунитет. 2023. Т. 13, № 1. С. 100-106. <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-GOR-2014>.
2. Филиппова Н.А. Таксономическая внутривидовая дифференциация у иксодовых клещей (*Acari: Ixodidae*) с позиций морфологической концепции вида. // Паразитология. 2007. Т. 41, № 6. С. 409-427.

3. Genetic variability of *Rickettsia* spp. in *Ixodes persulcatus* / *Ixodes trianguliceps* sympatric areas from Western Siberia, Russia: Identification of a new *Candidatus Rickettsia* species. / Y. Igolkina, V. Rar, V. Yakimenko et al. // *Infection, Genetics and Evolution*, 2015, №. 34. P. 88-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2015.07.015>.

УДК: 61.619.9

## **ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ВОЗМОЖНЫЙ ПРЕДИКТОР НАРУШЕНИЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ БРУЦЕЛЛЕЗОМ**

Саркисян Н.С.<sup>1</sup>, Ковалевич Н.И.<sup>1</sup>, Калашникова М.В.<sup>1</sup>, Куличенко А.Н.<sup>1</sup>, Гитинова М.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, Россия, г. Ставрополь

<sup>2</sup>ГБУ РД «Республиканский центр инфекционных болезней, профилактики и борьбы  
со СПИДом им. С.М. Магомедова», Республика Дагестан, г. Махачкала

**Аннотация.** Актуальность проблемы бруцеллезной инфекции на современном этапе обуславливает необходимость продолжения векторных исследований для изучения особенностей эндотелиальной дисфункции в патогенезе бруцеллеза, совершенствования диагностики, прогнозирования течения заболевания. Объект исследования – больные с диагнозом «острый бруцеллез», проходившие стационарное лечение в инфекционной больнице. Цель исследования – определение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции: васкулоэндотелиального фактора (VEGF), эндотелина-1, окиси азота и его метаболитов (нитритов (NO<sub>2</sub>-)/нитратов (NO<sub>3</sub>-)) в сыворотке крови больных острым бруцеллезом. Диагностические исследования выполнялись методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для статистического анализа использовался t-критерий Стьюдента. Проведенные исследования показали повышение синтеза васкулоэндотелиального фактора, эндотелин-1, окись азота и его метаболиты (нитритов (NO<sub>2</sub>-)/нитратов (NO<sub>3</sub>-)). Выявление новых диагностических маркеров при бруцеллезе может способствовать раннему выявлению риска развития сосудистых осложнений.

**Ключевые слова:** бруцеллез, дисфункция эндотелия, эндотелин-1, окись азота, васкулоэндотелиальный фактор.

Бруцеллез системное инфекционное заболевание, особенностью патогенеза которого является внутриклеточное паразитирование, что определяет высокий риск перехода в хроническое течение, ведущее к инвалидизации, обуславливающее социальную значимость этой инфекции. Эндогенная интоксикация, бактериемия приводит к развитию

эндотелиальной дисфункции, ведущей к нарушению микроциркуляции, способствуя формированию полиорганных поражений, что в свою очередь может сыграть роль в совершенствовании прогнозирования течения и лечения заболевания.

Эндотоксин грамотрицательных микроорганизмов представляет собой сложный белково-липополисахаридный комплекс. Эндотелий под воздействием эндотоксинов грамотрицательных микроорганизмов, находясь в состоянии дисфункции активизирует клетки крови, главным образом, полиморфно-ядерные лейкоциты или макрофаги, которые в последующем поступают в системный кровоток и становятся причиной эндотелиальной дисфункции периферических сосудов [3].

Известно, что бактерии реализуют свой патогенный потенциал через массивное высвобождение эндотоксинов, оказывающих с помощью широкого спектра медиаторов воспаления токсическое действие сначала на клетки крови, которые являются первичной мишенью эндотоксина, затем на эндотелий, т. е. вторичную мишень [1].

Эндотелиальная дисфункция при бруцеллезе не ограничивается сосудистыми реакциями отдельного органа, она затрагивает систему микроциркуляции всего организма, приводя в итоге к полиорганной недостаточности.

В последние годы важная роль в регуляции сосудистого тонуса и адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов отводится оксиду азота (NO) – синтезируется в эндотелии, является нестабильной молекулой, обладает свойствами сильного оксиданта, вызывает повреждение клеток и тканей. Оксидантный стресс, синтез мощных вазоконстрикторов (эндотелин-1) считаются главным фактором воспаления, повреждающим эндотелий. Одним из факторов роста, регулирующим пролиферацию клеток эндотелия, и участвующим в образовании сосудистой сети является VEGF (васкулоэндотелиальный фактор) [8]. Данный показатель можно использовать в качестве прогностического биохимического маркера, отражающего состояние системы микроциркуляции и особенности ангиогенеза. Патофизиологические механизмы VEGF связаны с повышением сосудистой проницаемости, стимуляцией ангиогенеза, пролиферацией и миграцией эндотелиоцитов, полиморфно-ядерных лейкоцитов, что во многом определяет его роль в патогенезе различных воспалительных процессов [4].

Исследования в области изучения VEGF показали его роль в воспалительно-дистрофических заболеваниях, ассоциированных с гипоксией [7]. Синтез VEGF в ответ на гипоксию стимулируется повышенным образованием фактора, индуцируемого гипоксией (фактор, индуцируемый гипоксией (HIF)-1) [2]. Предполагается, что гипоксия возникает из-за миграции и размножения иммунных клеток в инфицированных тканях. Активация HIF-1,

возможно, является общим механизмом при бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных инфекциях [5].

Факторы системного воспалительного ответа (оксидантный стресс, синтез мощных вазоконстрикторов) также приводят к повреждению эндотелия. Повышение проницаемости сосудов вследствие повреждения эндотелиоцитов при бактериемии, сопровождается усиленным синтезом VEGF, ведущим к развитию дисфункции эндотелия.

VEGF участвует в процессах воспаления и коагуляции. В научных исследованиях отмечается связь между тяжелым сепсисом и повышенным уровнем циркулирующего VEGF [6].

Проблема эндотелиальной дисфункции привлекает в настоящее время внимание многих исследователей, поскольку является одним из предикторов нарушения микроциркуляции.

В связи с этим **целью настоящего исследования** явилось определение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции – васкулоэндотелиального фактора (VEGF), эндотелина-1, окиси азота и его метаболитов (нитритов ( $\text{NO}_2^-$ /нитратов ( $\text{NO}_3^-$ )) в сыворотке крови больных острым бруцеллезом.

**Материалы и методы.** Объект исследования - 68 человек с лабораторно подтвержденным диагнозом «острый бруцеллез» проходивших лечение в «Республиканском центре инфекционных болезней, профилактики и борьбы со СПИДом им. С.М. Магомедова», Республика Дагестан, а также в отделении по диагностике, лечению и экспертизе профпатологии бруцеллеза ГБУЗ СК «Городская клиническая больница № 2». Группу сравнения составили здоровые люди (n=34) не переболевшие бруцеллезом, и не вакцинированные против этой инфекции, которые были сопоставимы по полу и возрасту. Все клинические исследования проводили после получения информированного добровольного согласия от обследуемых.

Согласно данным из выписок историй болезни, у всех пациентов бруцеллез характеризовался среднетяжелым течением. В большинстве случаев (75,4%) диагностированы очаговые проявления бруцеллезной инфекции в виде костно-суставных проявлений: реактивные артриты (56,9%), сакроилеит (16,9%). У 16 (24,62%) пациентов определены только признаки генерализации инфекции без формирования очаговых поражений. Основные клинические проявления – лихорадка различной степени выраженности, артралгии, гепатоспленомегалия.

Материалом для исследования служила сыворотка крови, взятая из кубитальной вены, до приема пищи. Взятие венозной крови осуществляли с применением специальных одноразовых вакуумных систем VACUTAINER с активатором свертывания.

Определение концентрации васкулоэндотелиального фактора, эндотелина-1, окиси азота и его метаболитов (нитритов ( $\text{NO}_2^-$ /нитратов ( $\text{NO}_3^-$ )) выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов VEGF-ИФА-БЕСТ (Вектор-Бест, Россия), Endothelin 1-ELISA (R&D systems, США), Total NO Nitrate/Nitrite (R&D systems, США). Оптическую плотность биоматериала регистрировали с применением фотометра для микропланшет автоматический серии ELx808 производства BioTek Instruments (США). Обеззараживание исследуемого материала осуществляли в соответствии СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

Для статистического анализа использовали t-критерий Стьюдента, уровень достоверности принимали равным при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** В ходе проведенного исследования установлено, что у обследуемых уровень васкулоэндотелиального фактора составил  $344,7 \pm 6,8$  мЕ/мл, что выше в сравнении со значением в контрольной группе  $68,3 \pm 7,7$  мЕ/мл ( $p \leq 0,05$ ). Концентрация эндотелина-1 составила  $3,89 \pm 0,24$  пг/мл, что выше в сравнении со значением в контрольной группе  $2,03 \pm 0,66$  пг/мл. Уровень стабильных метаболитов окиси азота (нитрит) в сыворотке больных острым бруцеллезом составил  $207,4 \pm 11,0$  мкмоль/л, уровень нитратов составил  $170,9 \pm 10,2$  мкмоль/л по сравнению с группой контроля  $92,6 \pm 12,3$  и  $59,8 \pm 10,1$  мкмоль/л соответственно ( $p \leq 0,05$ ).

**Заключение.** Результаты проведенных исследований указывают на повышение синтеза васкулоэндотелиального фактора, эндотелин-1, окись азота и его метаболиты (нитритов ( $\text{NO}_2^-$ /нитратов ( $\text{NO}_3^-$ )), выявленные изменения способствуют ослаблению барьерных свойств эндотелия, что сопряжено с системной воспалительной реакцией, возможно приводящей к микрососудистым осложнениям при бруцеллезной инфекции. Васкулоэндотелиальный фактор, эндотелин-1, окись азота и его метаболиты (нитритов ( $\text{NO}_2^-$ /нитратов ( $\text{NO}_3^-$ )) следует рассматривать в качестве прогностического маркера течения бруцеллезной инфекции.

Безусловно, необходимо дальнейшее изучение уровня и других показателей дисфункции эндотелия для более глубокого понимания участия этих маркеров в патогенезе бруцеллеза, что, возможно, позволит сформулировать критерии степени тяжести заболевания и прогноза его течения.

#### **Литература:**

1. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 9. № 4. С. 659-665.
2. Михайличенко В.Ю. Роль VEGF в ангиогенезе при норме и патологии // Новообразование. 2010. № 1 (5). С. 174-181.

3. Система гомеостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В.В. Малеев [и др.] // Инфекционные болезни. 2009. № 7. С. 11-15.
4. Содержание васкулоэндотелиального фактора роста в слюне и сыворотке крови больных пародонтитом / Д.Ю. Соснин [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2019. № 64 (11). С. 663-668.
5. Hypoxia and HIF-1 activation in bacterial infections / G. Devraja, C. Beerlagea, B. Brüne, et al. // J. Microbes and Infection. 2017. Vol. 19 (3). P. 144-156.
6. Lipoprotein-associated phospholipase A2, myeloperoxidase and vascular endothelial growth factor – predictors of high vascular risk in respiratory bacterial infections / A. Seri, D.S. Marta, A. Madalan et al. // J. Med. Life. 2016. Vol. 9 (4). P. 429-433.
7. Ramakrishnan S., Anand V., Roy S. Vascular endothelial growth factor signaling in hypoxia and inflammation // J. Neuroimmune Pharmacol. 2014. Vol. 9 (2). P. 142-60.
8. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Tumour Vascularization: Potential and Challenges / K.S. Siveen, K. Prabhu, R. Krishnankutty et al. // Curr. Vasc. Pharmacol. 2017. Vol. 15 (4). P 339-51.

УДК: 616.9:579.88.13(470.63)

# **MST-ТИПИРОВАНИЕ ДНК ИЗОЛЯТОВ *COXIELLA BURNETII*, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ЛИХОРАДКОЙ КУ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ В 2007–2021 гг.**

Сирица Ю.В., Зайцева О.А., Гнусарева О.А., Васильева О.В., Волынкина А.С.

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** Цель работы: MST-типирование ДНК изолятов *Coxiella burnetii*, выделенных на территории СК, анализ территориального распространения геновариантов. В работе использовали сыворотки крови от лихорадящих больных, полученные из ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ставропольском крае», в 2007–2021 гг. Типирование положительных образцов проводили по методике предложенной Глазуновой О.О. с соавт. (2005 г.). Сборку последовательностей осуществляли в программе Vector NTI, с последующим определением ST-типа и MST-группы с помощью интернет ресурса (<http://ifr48.timone.univ-mrs.fr>). В результате анализа установлено, что на территории Ставропольского края циркулируют штаммы *C. burnetii*, относящиеся к двум генотипам – ST7 (27 образцов) и ST28 (5 образцов).

**Ключевые слова:** лихорадка Ку, *Coxiella burnetii*, MST-типирование, Ставропольский край.

Лихорадка Ку – природно-очаговое зоонозное заболевание, характеризующееся полиморфизмом клинических признаков, способное вызывать у человека тяжелые осложнения и переходить в хроническую форму. Этиологическим агентом болезни является *Coxiella burnetii* – микроорганизм II группы патогенности, относящийся к классу гамма-протеобактерий, порядку *Legionellales*, семейству *Coxiellaceae*, роду *Coxiella*. На сегодняшний день *C. burnetii* относится к потенциальным агентам биотерроризма категории В. Заболевание не приводит к высокой смертности, но может принимать хроническое течение, приводящее к инвалидизации [6].

*C. burnetii* обладает высокой экологической пластичностью и широким кругом позвоночных и беспозвоночных хозяев (сельскохозяйственные, домашние и дикие животные, а также клещи) [1]. Возбудитель лихорадки Ку способен длительно сохраняться в окружающей среде. Инфицирование человека осуществляется преимущественно воздушно-пылевым и, в меньшей степени, алиментарным, водным и контактными путями.

В Российской Федерации в настоящее время лихорадка Ку регистрируется более чем на 50 административных территориях. Наибольшее количество случаев выявлено в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах – 83,20% и 6,47% от всех случаев заболеваний соответственно [4]. Официально лихорадка Ку в Ставропольском крае (СК) регистрируется с 2016 года. За этот период зарегистрировано 270 случаев заражения *C. burnetii*, в 13 административных районах, больные выявляются ежегодно. В общей структуре природно-очаговых инфекционных болезней в СК в период с 2016 по 2022 г. доля лихорадки Ку составляет 20,9% (от 11,2% в 2020 г. до 30,8% в 2022 г.) [2].

Важным элементом мониторинга за популяцией возбудителя лихорадки Ку является идентификация генетических вариантов *C. burnetii*, циркулирующих в природных очагах и выделяемых из образцов клинического материала.

**Цель исследования** – MST-типирование ДНК изолятов *C. burnetii*, выделенных на территории СК, анализ территориального распространения геновариантов.

**Материалы и методы.** Исследовано 1143 образца сывороток крови от лихорадящих больных, полученных из ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ставропольском крае», за период 2007-2021 гг. Индикация возбудителя лихорадки Ку, осуществляли с использованием набора реагентов «АмплиСенс *Coxiella burnetii*-FL» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзор, г. Москва, Россия). ДНК *C. burnetii* выявлена в 101 пробе клинического материала. Положительные образцы (32 пробы) с достаточной целевой нагрузкой ДНК ( $St \leq 25$ ) отобраны для проведения MST-типирования по методике, предложенной Глазуновой О.О. с соавт (2005 г). Данная методика основана на секвенировании 10 локусов, с

последующим определением ST-типа и MST-группы с помощью интернет ресурса (<http://ifr48.timone.univ-mrs.fr>).

**Результаты.** В результате генотипирования установлено, что ДНК изоляты *C. burnetii*, выделенные на территории СК, относились к двум генотипам: ST7 и ST28.

К генотипу ST7 на территории СК относились 27 образцов (84,3%), изолированных от больных в 2007–2021 гг.: Курском (5), Советском (5), Благодарненском (3), Нефтекумском (3), Георгиевском (1), Изобильненском (1), Кировском (1), Красногвардейском (1), Левокумском (1), Туркменском (1) районах.

К генотипу ST28 принадлежат 5 ДНК изолятов (15,7%), выделенных от больных в 2010, 2011, 2020 гг. проживающих Апанасенковском (2), Ипатовском (2) и Нефтекумском (1) районах.

Штаммы генотипа ST7 (монофилетическая группа I) изначально выявляли только во Франции. В России ДНК изолят *C. burnetii* генотипа ST7 выделен из крови человека в г. Санкт-Петербурге (2009 г.). Штаммы генотипа ST28 (монофилетическая группа II) ранее изолированы в Казахстане из крови человека, молока коровы и суспензии клеща, на территории РФ не встречались. Подавляющее большинство штаммов (85%) *C. burnetii*, выделенных в различных регионах России принадлежат к генотипу ST23 [3, 5], реже встречаются генотипы ST2, ST25.

Таким образом, в результате работы установлено, что на территории СК циркулирует возбудитель лихорадки Ку относящийся к двум генотипам – ST7 и ST28, принадлежащим к двум монофилетическим группам. Преобладали ДНК изоляты *C. burnetii* с генотипом ST7 распространенные в Восточных районах СК. ДНК изоляты ST28 встречались преимущественно в Северных районах края.

Для получения полной информации о генетической структуре популяции *C. burnetii* в СК необходимо выполнение генетической идентификации ДНК изолятов *C. burnetii*, полученных из образцов крови сельскохозяйственных животных и пулов клещей, что позволит уточнить спектр геновариантов *C. burnetii* циркулирующих в регионе.

### **Литература:**

1. Лубова В.А., Леонова Г.Н., Лубова В.А. Ку-лихорадка-природно-очаговый зооноз // Эпидемиология и вакцино профилактика. 2020. Т. 19, № 4. С. 97-101.
2. Современное состояние природных очагов клещевых трансмиссивных инфекций на территории Ставропольского края / Н.Ф. Василенко [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. 2021. Т. 1, № 12. С. 72-78.
3. Фрейлихман О.А., Токаревич Н.К., Кондрашова В.Д. Лабораторные методы диагностики Ку-лихорадки и генотипирование *Coxiella burnetii* // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2017. № 2 (19). С. 49-60.



4. 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.
5. Glazunova O., Roux V, Freylikman O. Coxiella burnetii genotyping // Emerg Infect Dis. – 2005. V. 8. P. 1211-1217. doi: 10.3201/eid1108.041354.
6. Q fever: a biological weapon in your backyard // M.G. Madariaga, K. Rezai, G.M. Trenholme et al. // The Lancet infectious diseases. 2003. Т. 3, № 11. С. 709-721.

УДК: 579.6

## **ВЛИЯНИЕ СОСТАВА ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ НА МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА *FRANCISELLA TULARENSIS***

Сотникова М.А., Вахрамеева Г.М., Кравченко Т.Б., Хлопова К.В.

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии»

Роспотребнадзора, г. Оболенск

**Аннотация.** *Francisella tularensis*, возбудитель туляремии, является внутриклеточным паразитом. Одним из основных факторов вирулентности *F.tularensis* является система транспорта VI типа, включающая в себя белок IglC. Для защиты от активных форм кислорода, индуцируемых инфицированными клетками макроорганизма, бактерия синтезирует ферменты супероксиддисмутазы SodB и SodC, причем SodB жизненно важен для размножения *F.tularensis*. Для изучения влияния состава питательных сред на уровни синтеза мРНК генов *sodB*, *sodC* и *iglC* на разных этапах культивирования вакцинного штамма *F.tularensis* 15НИИЭГ и модифицированного природного штамма 3м/23-2 без гена *iglC* были оценены методом РТ-ПЦР относительные количества целевых мРНК. Показано, что присутствие сердечно-мозгового экстракта (СМЭ) в среде существенно повышало уровень мРНК гена *iglC* в вакцинном штамме 15НИИЭГ по сравнению со средой с дрожжевым экстрактом (ДЭ), причем эта разница увеличивалась по мере роста культуры. У изучаемых штаммов, выращенных на среде с СМЭ, вне зависимости от фазы роста не было выявлено изменений уровней мРНК генов *sodB* и *sodC*, тогда как у бактерий штамма 3м/23-2, выращенных на ДЭ, наблюдали повышенный уровень мРНК генов *sodB* и *sodC*. Наличие ДЭ в питательной среде достоверно ускоряло рост обоих штаммов по сравнению с СМЭ. Полученные результаты указывают на необходимость оптимизации и стандартизации питательных сред для получения культуры туляремиального вакцинного штамма и данное направление является важным в совершенствовании технологии производства живой туляремиальной вакцины.

**Ключевые слова:** *Francisella tularensis*, мРНК, супероксиддисмутазы.

*Francisella tularensis* – факультативный внутриклеточный паразит, вызывающий тяжелую зооантропонозную инфекцию – туляремию. *F.tularensis* способна размножаться в различных типах клеток макроорганизма [6, 8, 12]. Одним из механизмов защиты макроорганизма от патогенов фагоцитами является окислительный взрыв, в результате которого синтезируются активные формы кислорода (АФК) и азота (АФА) [7]. Для защиты от этих повреждающих факторов бактерии *F. tularensis* синтезируют несколько детоксицирующих ферментов, среди которых важную роль в инактивации  $O^2$  играют антиоксидантные ферменты супероксиддисмутазы: SodB, (железозависимая супероксиддисмутаза, FeSOD) и SodC (медь/цинк-зависимая супероксиддисмутаза, CuZnSOD). Фермент SodB, жизненно необходимый для внутриклеточного метаболизма [5, 10], локализуется как в цитоплазме бактерий, так и секретируется во внеклеточную среду, в то время как фермент SodC находится в периплазме бактериальной клетки [9]. Показано также, что антиоксидантные ферменты, такие как SodC и SodB, каталаза и алкилгидропероксидредуктаза, вносят большой вклад в патогенность *F.tularensis* [5, 10]. Гены, кодирующие белки транспортной системы типа VI, и ряд других генов, включая ген *iglC*, образуют на хромосоме «остров патогенности», причём только геномы бактерий вида *F.tularensis* содержат две копии «острова патогенности», а геномы других видов *Francisella* содержат только одну копию этого гена [11]. Делеция обеих копий *iglC* в геноме *F.tularensis* приводит к образованию штаммов бактерий, авирулентных для мелких грызунов [2, 8].

Известно, что на экспрессию антигенных детерминант влияет состав жидких питательных сред, используемых для культивирования живых вакцин. Бактерии штамма *F.tularensis* LVS, производного штамма *F. tularensis* 15НИИЭГ, полученные при культивировании в жидкой питательной среде на основе сердечно-мозгового экстракта (ВНИ), имеют схожий антигенный профиль с бактериями *F.tularensis*, размножающимися в мышинных макрофагоподобных клетках [4]. Данное наблюдение подтверждается работами по мимикрии условий размножения туляремийного микроба *in vitro* в питательной среде ВНИ условиям, существующим в макрофагах и других эукариотических клетках [3].

**Цель исследования** заключалась в сравнительной оценке уровней матричных РНК генов *sodB*, *sodC* и *iglC* на разных фазах роста бактерий вакцинного штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ и авирулентного штамма *F. tularensis* 3m/23-2 в зависимости от состава питательных сред, а также в изучении влияния на ростовые и морфологические свойства этих культур наличия в питательной среде дрожжевого или сердечно-мозгового экстрактов.

**Материалы и методы.** Вакцинный штамм *F. tularensis* 15 НИИЭГ и штамм *F.tularensis* 3m/23-2 (авирулентный вариант штамма *F. tularensis* 503 без двух копий гена *iglC*) [2] культивировали в двух жидких питательных средах ВНИ и ЖПС [1] при температуре

37°C, измеряли оптическую плотность культур и изучали морфологию бактериальных клеток на разных стадиях роста бактерий, а также оценивали количество мРНК в бактериях методом ПЦР в «реальном времени».

**Результаты и обсуждение.** В ходе нашего исследования было показано, что состав питательных сред оказывает существенное влияние на ростовые свойства туляремийного микроба. При культивировании бактерий двух штаммов скорость роста по данным изменения оптической плотности для обоих штаммов была достоверно выше в среде ЖПС, содержащий дрожжевой экстракт, по отношению к среде ВНИ с сердечно-мозговым экстрактом. Также показано, что скорость роста туляремийного микроба в средах ВНИ и ЖПС не зависит от генотипа изученных штаммов. Генотип вакцинного штамма 15НИИЭГ отличается от генотипов природных изолятов подвида *holarctica* двумя делециями в районе генов *pilA* и *pilE* и гена FTT\_0918, а генотип авирулентного штамма 3м/23-2 отличается отсутствием в хромосоме штамма 503 двух копий гена *iglC*.

В зависимости от состава питательных сред изменялись и культурально-морфологические характеристики бактерий. В окрашенных мазках бактериальных суспензий вакцинного штамма 15 НИИЭГ и аттенуированного штамма 3м/23-2, приготовленных из ночных агаровых культур, визуализировались крупные агрегаты клеток с минимальным количеством отдельных клеток. В процессе роста бактерий обоих штаммов в жидкой среде ВНИ через 6 ч роста такие агрегаты распадались на мелкие фрагменты, состоящие из делящихся клеток. Бактерии обоих штаммов к 24 ч культивирования образовывали вытянутые тяжи с минимальным количеством конгломератов. В среде ЖПС на фазе роста 6 ч наблюдалось качественное отличие морфологических характеристик бактерий штаммов 15 НИИЭГ и 3м/23-2 от морфологических характеристик штаммов, культивируемых в среде ВНИ, причем бактерии вакцинного штамма 15 НИИЭГ были склонны к большей агрегации, чем бактерии штамма 3м/23-2. К 24 ч культивирования такая разница между штаммами исчезала: в отличие от нитевидных форм агрегированных бактерий, культивируемых в среде ВНИ, в культуре присутствовали мелкие агрегаты бактерий неправильной формы.

Состав экстрактов в питательных средах влияет также на уровни транскрипции генов, важных как для метаболизма туляремийного микроба – *sodB* и *sodC*, так и для вирулентности – *iglC*. Нами показано с помощью метода RT-ПЦР, что относительный уровень мРНК гена *iglC* в клетках штамма 15 НИИЭГ увеличивался на поздней фазе роста культуры и эта тенденция была более выражена у бактерий, культивированных на питательной среде ВНИ, чем на ЖПС. Отсутствие мРНК гена *iglC* в культурах штамма 3м/23-2 согласуется с наличием делеций пары генов *iglC* в данном штамме. Присутствие сердечно-мозгового экстракта в среде существенно повышает уровень мРНК гена *iglC* в

вакцинном штамме 15НИИЭГ по сравнению со средой с дрожжевым экстрактом, причем эта разница увеличивается по мере роста культуры.

Бактерии обоих штаммов, культивированные на среде ВНИ, имели практически одинаковое количество мРНК гена *sodB* вне зависимости от фазы роста, а в среде ЖПС количество мРНК гена *sodB* существенно возрастало на поздней фазе роста только у мутантного штамма 3м/23-2. Сходная закономерность была выявлена и для мРНК гена *sodC*.

Уровни мРНК генов *sodB* и *sodC* штаммов 15НИИЭГ и 3м/23-2 в среде ВНИ были несколько ниже, чем в среде ЖПС, причем эта разница к 24 ч роста культуры усиливалась, в отличие от мРНК гена *iglC*. Возможно, уровень экспрессии гена *iglC* имеет важное значение для успешного начального этапа размножения туляремийного микроба *in vivo*.

Полученные результаты демонстрируют влияние состава питательной среды на метаболизм и культурально-морфологические свойства туляремийного микроба, что может иметь значение как на этапе приживания *in vivo* бактерий вакцинного штамма, полученных в процессе культивирования *in vitro*, так и, в конечном счете, влиять на иммуногенность туляремийной вакцины. Очевидно, что оптимизация и стандартизация составов питательных сред для культивирования вакцинных штаммов является важным направлением в совершенствовании технологии производства живых туляремийных вакцин.

Авторы выражают благодарность руководителю отдела особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора д.м.н. А.Н. Мокриевичу и руководителю лаборатории микробиологии туляремии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора д.б.н. В.М. Павлову за помощь в организации и реализации исследования, консультации при написании рукописи.

### Литература:

1. Простая жидкая питательная среда для молекулярно-генетических исследований *Francisella tularensis*. / А.А. Лапин [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2009; (4(102)): 66-67. doi.org/10.21055/0370-1069-2009-4(102)-66-67
2. Свойства бактерий *F. tularensis* subsp. *holarctica*, лишенных способности синтезировать белок *iglC*. / А.Н. Мокриевич [и др.] // Бактериология. 2017; 2(4): 17-24. DOI: 10.20953/2500-1027-2017-4-17-24.
3. Adaptation of *Francisella tularensis* to the mammalian environment is governed by cues which can be mimicked *in vitro* / K.R. Hazlett, S.D. Caldon, D.G. McArthur et al. // Infect Immun. – 2008. – Vol. 76, N 10. – P. 4479-4488. doi:10.1128/IAI.00610-08.
4. Differential In Vitro Cultivation of *Francisella tularensis* Influences Live Vaccine Protective Efficacy by Altering the Immune Response. / R. Sunagar, S. Kumar, S.J. Rosa et al. //

Front Immunol. 2018 Jul 10;9:1594. doi: 10.3389/fimmu.2018.01594. PMID: 30042767; PMCID: PMC6048226.

5. Identification of *Francisella tularensis* live vaccine strain CuZn superoxide dismutase as critical for resistance to extracellularly generated reactive oxygen species. / A.A. Melillo, M. Mahawar, T.J. Sellati et al. // J Bacteriol. 2009 Oct;191(20):6447-56. doi: 10.1128/JB.00534-09. Epub 2009 Aug 14. PMID: 19684141; PMCID: PMC2753026.

6. McLendon M.K., Apicella M.A., Allen L-A.H. *Francisella tularensis*: taxonomy, genetics, and Immunopathogenesis of a potential agent of biowarfare. Annu Rev Microbiol. 2006; 60: 167-85. 10.1146/annurev.micro.60.080805.142126.

7. Modeling individual-specific human optic nerve head biomechanics. / I.A. Sigal, J.G. Flanagan, I. Tertinegg et al. // Part II: influence of material properties. Biomech Model Mechanobiol. 2009 Apr; 8(2): 99-109. doi: 10.1007/s10237-008-0119-0. Epub 2008 Feb 27. PMID: 18301933.

8. Reintroduction of two deleted virulence loci restores full virulence to the live vaccine strain of *Francisella tularensis*. / E. Salomonsson, K. Kuoppa, A.L. Forslund et al. // Infect Immun. 2009 Aug;77 (8): 3424-31. doi: 10.1128/IAI.00196-09. Epub 2009 Jun 8. PMID: 19506014; PMCID: PMC2715654.

9. Role of peroxiredoxin of the AhpC/TSA family in antioxidant defense mechanisms of *Francisella tularensis*. / A. Alharbi, S.M. Rabadi, M. Alqahtani et al. // PLoS One. 2019 Mar 14; 14(3): e0213699. doi: 10.1371/journal.pone.0213699. PMID: 30870480; PMCID: PMC6417708.

10. Superoxide dismutase B gene (sodB)-deficient mutants of *Francisella tularensis* demonstrate hypersensitivity to oxidative stress and attenuated virulence. / C.S. Bakshi, M. Malik, K. Regan et al. // J Bacteriol. 2006 Sep; 188(17): 6443-8. doi: 10.1128/JB.00266-06. PMID: 16923916; PMCID: PMC1595384.

11. The biochemical properties of the *Francisella* pathogenicity island (FPI)-encoded proteins IglA, IglB, IglC, PdpB and DotU suggest roles in type VI secretion. / O.M. de Bruin, B.N. Duplantis, J.S. Ludu et al. // Microbiology (Reading). 2011 Dec; 157(Pt 12): 3483-3491. doi: 10.1099/mic.0.052308-0. Epub 2011 Oct 6. PMID: 21980115; PMCID: PMC3352279.

12. The *Francisella tularensis* pathogenicity island protein IglC and its regulator MglA are essential for modulating phagosome biogenesis and subsequent bacterial escape into the cytoplasm. / M. Santic, M. Molmeret, K.E. Klose et al. // Cell. Microbiol. 2005; 7: 969-979. doi: 10.1111/j.1462-5822.2005.00526.x.

## АКТУАЛЬНОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ЭХИНОКОККОЗОВ

Теличева В.О.<sup>1</sup>, Нагорный С.А.<sup>1</sup>, Ермакова Л.А.<sup>1</sup>, Корниенко И.В.<sup>2</sup>, Черникова М.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии»

Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук», г. Ростов-на-Дону

**Аннотация.** Эхинококкозы человека остаются сложной междисциплинарной медицинской и социально-экономической проблемой во многих странах мира, в том числе и в России. Ошибки диагностики эхинококкозов могут привести к выбору неверной тактике лечения, и как следствие развитию рецидивных и распространенных форм, а в случае альвеококкоза – к генерализации процесса и летальному исходу. Исследование биологического материала, полученного после оперативного удаления образований, требует высокой квалификации специалистов. Полимеразная цепная реакция может стать надежным дополнительным методом верификации диагноза. Нами подобраны и синтезированы 6 пар олигонуклеотидных праймеров на основе известных последовательностей видов *Echinococcus spp.*, *Echinococcus granulosus* и *Echinococcus multilocularis*. Параллельное применение двух методов исследования биологического материала минимизирует ошибки диагностики ларвальных гельминтозов. По результатам проведенных работ оформлена и отправлена заявка на изобретение.

**Ключевые слова:** кистозный эхинококкоз, альвеолярный эхинококкоз, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, молекулярно-генетические методы.

Эхинококкозы – природно-очаговые гельминтозы человека и животных, вызываются цестодами рода *Echinococcus*. Валидными признаны 4 вида [1]. В патологии человека значение имеют только 2 вида – *E. granulosus*, возбудитель кистозного (однокамерного) эхинококкоза и *E. multilocularis* – возбудитель альвеолярного эхинококкоза (альвеококкоза). Социальная значимость данных возбудителей определяется тяжелым течением заболевания, которое при несвоевременной или ошибочной диагностике может завершиться летальным исходом, преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста, необходимостью выполнения хирургических вмешательств [2].

Клинической особенностью эхинококкозов человека является длительный инкубационный период, который может продолжаться несколько десятков лет.

Кистозный эхинококкоз (КЭ) человека, характеризуется развитием паразитарных кист в печени, реже в легких, а также в других органах и тканях. При длительном и далеко зашедшем процессе с образованием множественных и огромных кист, содержащих до нескольких литров жидкости, наиболее выражено их механическое и травмирующее действие на прилежащие ткани и органы [3].

Альвеолярный эхинококкоз (АЭ), характеризуется тяжелым хроническим течением, первичным опухолевидным поражением печени, нередко с метастазами в головной мозг, легкие и в другие органы, трудностью своевременной диагностики и лечения, высокой летальностью [5]. При отсутствии своевременной диагностики и адекватной терапии, смертность у пациентов с АЭ составляет >90% в течение 10-15 лет, от КЭ от 2% до 4%, но, в случаях поздней диагностики, может значительно увеличиваться [6]. Исследование биологического материала, полученного в результате оперативных вмешательств, представляет особую сложность для специалистов патоморфологов вне эндемичных регионов [4]. Ошибки патоморфологической диагностики могут привести к выбору неверной тактики ведения больных и, как следствие к развитию рецидивных и распространенных форм инвазии. Полимеразная цепная реакция может стать надежным дополнительным методом верификации диагноза.

**Цель.** Разработка молекулярно-генетических методов диагностики эхинококкозов.

**Материалы и методы.** Подобраны и синтезированы 6 пар оригинальных специфичных праймеров на фрагмент гена COI митохондриальной ДНК: 2 пары для выявления ДНК *Echinococcus spp.*; 2 – для *E. granulosus*; 2 – для *E. multilocularis*. Полученные последовательности нескольких пар праймеров протестированы на специфичность с помощью онлайн ресурса «NCBI BLAST». С помощью полученных праймеров исследованы 8 образцов биологического материала: 6 эхинококковых кист от разных больных людей (рис. 1), 1 эхинококковая киста, полученная от овцы, и материал от больной, оперированной по поводу альвеококкоза (Рис. 2). Все образцы исследовались в 4 повторностях с каждым из шести вариантов праймеров.

**Результаты.** Анализ результатов 192 исследований показал, что праймеры для *Echinococcus spp.* дали положительный результат во всех 192 пробах. Праймеры для *E. granulosus* дали положительный результат в 168 образцах из кист от больных кистозным эхинококкозом и овцы. Праймеры для *E. multilocularis* дали положительный результат в 8 пробах гистологического материала от больной альвеококкозом. Результаты ПЦР-РВ подтверждены электрофорезом в агарозном геле и секвенированием. Оптимальными были выбраны праймеры, при применении которых положительные результаты наблюдались на

более ранних циклах в ПЦР-РВ. В настоящее время способ обнаружения ДНК эхинококков находится в процессе патентования.

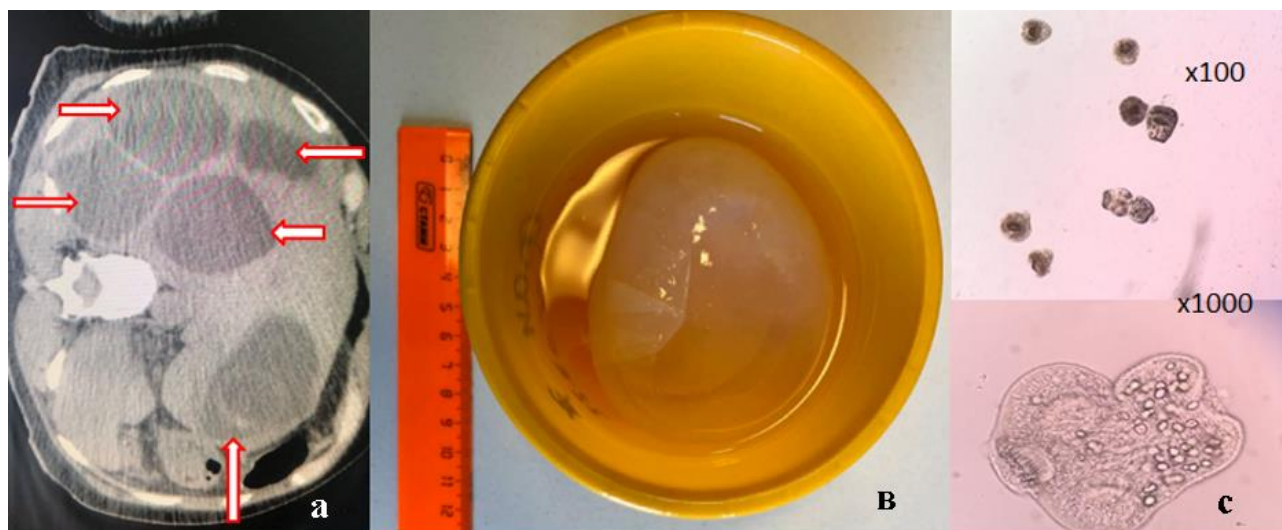


Рис. 1. Кистозный эхинококкоз печени: а (КТ органов брюшной полости); в (эхинококковая киста, макропрепарат); с (протосколексы *E. granulosus* при микроскопии)

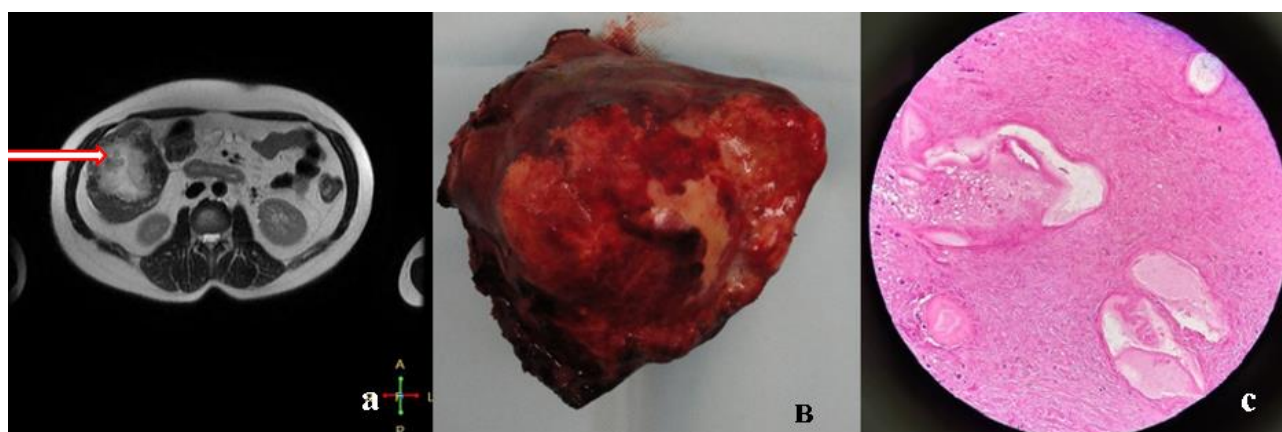


Рис. 2. Альвеококкоз печени: а (КТ органов брюшной полости); в (альвеококковая опухоль, макропрепарат); с (протосколексы *E. multilocularis* при микроскопии)

**Заключение.** Параллельное применение паразитологических и молекулярно-генетических методов исследования биологического материала уменьшит ошибки диагностики эхинококкозов.

#### Литература:

1. Бессонов А.С. Цистный эхинококкоз и гидатидоз. М., 2007. 672 с.
2. Клинические и эпидемиологические аспекты эхинококкоза на некоторых территориях Северного Кавказа / Л.А. Ермакова [и др.] // Цитокины и воспаление. 2012. Т. 11. № 3. С. 65.



3. Однокамерный (гидатидный) эхинококкоз / Н.В. Поляков [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. 2015. Т. 2. № 1. С. 27-35.
4. Редкий случай альвеолярного эхинококкоза человека в республике Калмыкия / Л.А. Ермакова [и др.] // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: материалы XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. 2019. С. 61.
5. Характеристика альвеококкоза печени и других органов / Н.И. Прокопчик [и др.] // Гепатология и гастроэнтерология. 2017. Т. 1. № 2. С. 175-182.
6. Echinococcosis: advances in the 21st century / H. Wen, L. Vuitton, T. Tuxun et al. // Clinical microbiology reviews. 2019. Vol. 32. № 2. P. e00075-18.

УДК: 579.61

## **ПОДБОР УСЛОВИЙ КОНВЕРСИИ *IN VITRO* МИКРОМИЦЕТОВ РОДА *COCCIDIOIDES* ИЗ МИЦЕЛИАЛЬНОЙ В СФЕРУЛЬНУЮ ФАЗУ РОСТА**

Терешко Д.Л., Новицкая И.В.

ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Волгоград

**Аннотация.** В основе лабораторной диагностики кокцидиоидомикоза лежит идентификация возбудителя – гриба рода *Coccidioides*, в том числе путем доказательства его диморфизма. Для целей сферулообразования *Coccidioides* spp. традиционно применяют среду Конверса, однако не исключено использование других синтетических сред, а также перевиваемых культур клеток [5]. Целью работы явилось изучение возможности конверсии коллекционных штаммов микроскопических грибов *Coccidioides* spp. *in vitro* в различных условиях культивирования. Оценку сферулообразования проводили методами световой и электронной микроскопии. Показано, что как использование питательных сред Конверса и Искова, так и культивирование микромицетов на перевиваемой мышинной клеточной линии Wehi 3 позволяет осуществить конверсию *Coccidioides* spp. в паразитическую фазу роста. При этом применение перевиваемых клеточных линий открывает новые перспективы в изучении диморфизма микромицетов.

**Ключевые слова:** *Coccidioides*, кокцидиоидомикоз, диморфизм, микология.

**Введение.** Кокцидиоидомикоз – заболевание из группы особо опасных микозов с наиболее морбидным течением, развивающееся даже у лиц с сохраненной иммунокомпетентностью [6].

Кокцидиоидомикоз имеет определенное географическое распространение, преимущественно в приэкваториальных областях американского континента, однако в настоящее время все более часто случаи заболеваний регистрируют также и вне эндемичных территорий [7], что делает проблему своевременной и точной диагностики кокцидиоидомикоза злободневной и актуальной.

Мицелиальные элементы гриба (артроспоры, или артроконидии) с потоками воздуха и пыли попадают в дыхательные пути теплокровного макроорганизма, где происходит их преобразование в тканевую (паразитическую) форму, представленную в виде сферул – округлых толстостенных крупных клеток, внутри которых развивается множество мелких эндоспор, которые впоследствии диссеминируют и формируют новые инфекционные очаги. Такой путь развития детерминируют, прежде всего, температурозависимые гены, экспрессия которых напрямую зависит от температуры среды, в которой находится грибная клетка. Переход в сферульную – паразитическую – фазу развития сопровождается включением каскада генов, кодирующих факторы вирулентности микромицета, иммуносупрессорные белки, различные ферменты агрессии и т. д., обеспечивающие возбудителю не только выживание, но и беспрепятственное размножение в макроорганизме [8, 9].

В лабораторных условиях получение тканевых форм возбудителя представляет собой непростую, но необходимую для выполнения задачу, так как выявление диморфизма микромицета в исследованиях *in vitro* выступает как «золотой стандарт» диагностики особо опасных микозов и, к тому же, является неоспоримым доказательством причастности возбудителя к биологическим агентам II группы патогенности [1].

**Цель исследования** – оценка возможности конверсии *in vitro* возбудителей кокцидиоидомикоза в различных условиях культивирования на моделях музейных штаммов *Coccidioides* spp.

**Материалы и методы.** Для получения тканевой формы возбудителя кокцидиоидомикоза нами были использованы штаммы *C. posadasii* 22, *C. posadasii* М-11, *C. posadasii* В-13 и *C. posadasii* 36-S, в течение длительного времени хранящиеся в коллекции ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора на плотных питательных средах в мицелиальной фазе роста.

Микромицеты культивировали на агаре Сабуро при 28°C в течение 30–45 суток (для максимального накопления спор), после чего смывали 0,15М раствором натрия хлорида и в концентрации 10<sup>4</sup> кл./мл в объеме 0,1 мл вносили в пробирки, содержащие жидкие среды Конверса и Искова (Iscove's Modified Dulbecco's Medium, Sigma, США), а также на слой макрофагоподобной клеточной линии Wehi 3 в культуральные матрасы (CORNING, США). Инкубацию возбудителей кокцидиоидомикоза осуществляли в атмосфере 5% углекислоты

при температуре 37°C. Уровень сферулообразования оценивали путем проведения световой и электронной микроскопии. Все действия проводили с учетом требований биологической безопасности [1].

В отдельных случаях перед культивированием *in vitro* выполняли пассаж *in vivo*: штаммы возбудителей вводили внутрибрюшинно экспериментальным животным (белым мышам), после чего полученную из органов культуру переносили в пробирки на соответствующие питательные среды.

Для проведения сканирующей электронной микроскопии на токопроводящую подложку наносили образцы, осуществляли их дегидратацию восходящей батареей этилового спирта от 30 до 100%, после чего изучаемый материал помещали в шлюз сканирующего электронного микроскопа JEOL JSM-IT500, создавали глубокий вакуум и проводили исследование.

**Результаты и обсуждение.** Конверсия микромицетов *in vitro* является весьма непростой и трудоемкой задачей. Диморфизм особо опасных микромицетов проявляется при их попадании в макроорганизм, и для получения тканевых форм на питательных средах необходимо как можно более точно имитировать условия теплокровного организма, что достигается, прежде всего, поддержанием температуры на уровне  $(37 \pm 0,2)$  C, определенной концентрации CO<sub>2</sub> (5–10%), присутствием в питательных средах азота, железа, серы, витаминов, а также сывороточных белков (10–30% Fetal Calf Serum, FCS, Биолот).

Традиционно с целью конверсии возбудителя кокцидиоидомикоза из мицелиальной в тканевую фазу роста используют среду Конверса. В некоторых работах описана возможность применения промышленных синтетических сред (RPMI 1640, IMDM, DMEM), предназначенных для ведения перевиваемых клеточных линий, или посев штамма непосредственно на монослой клеток с целью получения сферул [4, 5].

В нашем исследовании при высевах артроспор в питательные среды Конверса и Искова, а также при их культивировании на клеточной линии Wehi 3 формирование сферул было отмечено у всех изучаемых штаммов *Coccidioides* spp.

Полученные сферулы были изучены путем проведения сканирующего электронно-микроскопического исследования на микроскопе JEOL JSM-IT500 (рис. 1).

Как можно наблюдать на фото, сферулы правильной округлой формы, с четкими контурами, при этом их внешняя поверхность имеет шероховатую структуру, сформированную преимущественно специфичным для *Coccidioides* spp. гликопротеином наружной клеточной стенки SOWgp (spherical outer wall glycoprotein), который обеспечивает связывание гриба как с фибриллярными, так и нефибриллярными белками внеклеточного матрикса тканей – такими, как ламинин, фибронектин и коллаген. Более того, формирование

на поверхности сферулы слоя, затрудняющего макрофагальный захват возбудителя, нарушает процессы как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, что, как известно, существенно снижает уровень иммунной защиты макроорганизма при кокцидиоидомикозе и способствует развитию вялотекущих и затяжных форм инфекции [2, 3].

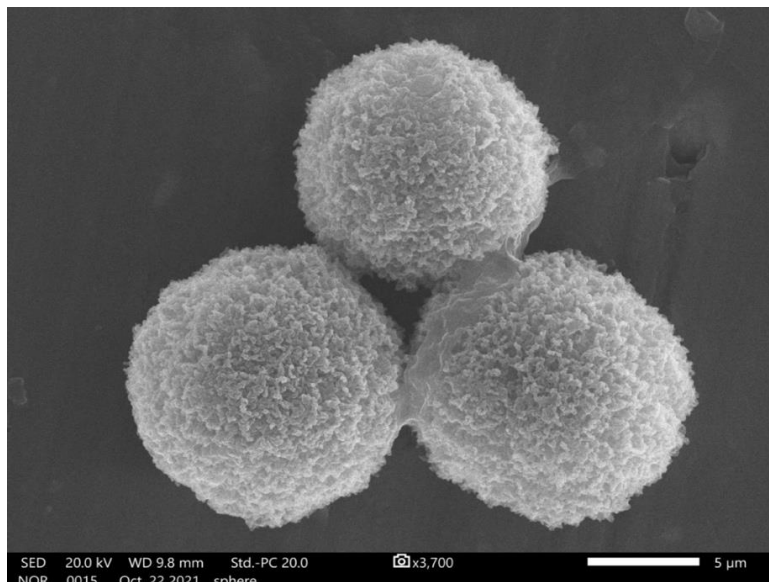


Рис. 1. Сферулы *Coccidioides posadasii* 36-S

В ходе проведенного исследования было отмечено, что в среде Конверса, в состав которой входит сбалансированный состав глюкозы и солей аммония, калия, кальция, магния, цинка и др., трансформация грибов *Coccidioides* spp. происходит достаточно стабильно, сферулы средних и крупных размеров, хотя иногда незрелые. Среда Искова, несмотря на добавку фетальной телячьей сыворотки, позволяла получить только единичные клетки возбудителя кокцидиоидомикоза в тканевой фазе роста. На перевиваемой линии Wehi 3 изучаемые штаммы *Coccidioides* spp. конвертировали в тканевую фазу с определенным постоянством, сферулы отличались крупными размерами, однако уровень сферулообразования более чем вдвое уступал таковому в среде Конверса.

Следует отметить, что предварительный пассаж возбудителей через организм биопробных животных облегчал последующее *in vitro*-сферулообразование.

Таким образом, среда Конверса остается предпочтительной для получения сферул возбудителей кокцидиоидомикоза, однако ведение диморфных микромицетов на моделях клеточных линий представляется нам перспективным направлением, которое требует дальнейшего изучения и совершенствования условий использования перевиваемых культур.

#### Литература:

1. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» // М.: 2021. 1092 с.

2. A major cell surface antigen of *Coccidioides immitis* which elicits both humoral and cellular immune responses / C.Y. Hung, N.M. Ampel, L. Christian et al. // *Infection and immunity*. 2000. Vol. 68, № 2. P. 584-593.
3. A parasitic phase-specific adhesin of *Coccidioides immitis* contributes to the virulence of this respiratory fungal pathogen / C.Y. Hung, J.J. Yu, K.R. Seshan et al. // *Infection and Immunity*. 2002. Vol. 70, № 7. P. 3443-3456.
4. Characterization of the Growth and Morphology of a BSL-2 *Coccidioides posadasii* Strain That Persists in the Parasitic Life Cycle at Ambient CO<sub>2</sub> / J.A. Garcia, K. Vu, G.R. Thompson III et al. // *Journal of Fungi*. 2022. Vol. 8, № 5. P. 455.
5. Characterizing in vitro spherule morphogenesis of multiple strains of both species of *Coccidioides* / H.L. Mead, M.D.M. Teixeira, J.N. Galgiani et al. // *Medical Mycology*. 2019. Vol. 57, № 4. P. 478-488.
6. Cox R.A., Magee D.M. *Coccidioidomycosis: host response and vaccine development* // *Clinical microbiology reviews*. 2004. Vol. 17, № 4. P. 804-839.
7. Epidemiology and geographic distribution of blastomycosis, histoplasmosis, and coccidioidomycosis, Ontario, Canada, 1990–2015 / E.M. Brown, L.R. McTaggart, D. Dunn et al. // *Emerging infectious diseases*. 2018. Vol. 24, № 7. P. 1257.
8. Gauthier G.M. Fungal dimorphism and virulence: molecular mechanisms for temperature adaptation, immune evasion, and in vivo survival // *Mediators of inflammation*. 2017. Vol. 2017. Article ID 8491383
9. Re-drawing the maps for endemic mycoses / N. Ashraf, R.C. Kubat, V. Poplin et al. // *Mycopathologia*. 2020. Vol. 185, № 5. P. 843-865.

УДК: 577.2:616.98:578.833.2(470.67)

## **БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И СТРУКТУРА ГЕНОМА ШТАММОВ ВИРУСА КРЫМСКОЙ-КОНГО ГЕМОГГАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ, ИЗОЛИРОВАННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ КГЛ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН**

Ткаченко Н.О., Волюнкина А.С., Жирова А.А., Лисицкая Я.В.

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** В работе представлены результаты генетической идентификации и изучения биологических свойств изолятов вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ), выделенных из образцов клинического материала от больных Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) в Республике Дагестан в 2019–2022 гг. В результате

анализа полноразмерных геномных последовательностей установлена принадлежность исследуемых штаммов вируса ККГЛ, к генетической подгруппе *Va* генотипа Европа-1. Выявлено 7 аминокислотных замен в белках изолята вируса ККГЛ *CB-592*, вызвавшего летальный исход, по сравнению с остальными штаммами из Республики Дагестан. Отмечены различия в скорости репликации штаммов вируса ККГЛ, выделенных в Республике Дагестан, в культуре клеток *SW-13*.

**Ключевые слова:** вирус ККГЛ, полногеномное секвенирование, кинетика репликации.

Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) на протяжении многих лет остается одной из наиболее актуальных вирусных природно-очаговых инфекций для юга России. Эпидемические проявления КГЛ на юге европейской части России ежегодно регистрируются с 1999 г. [2]. За последние 10 лет (2012-2022 гг.) выявлено 971 случаев заболевания КГЛ, в среднем регистрируется 88 случаев инфицирования в год. Уровень летальности составляет 3,6%. Заболеваемость не имеет тенденций к снижению, при этом наблюдается постепенное расширение границ природного очага КГЛ и вовлечение в эпидемический процесс новых районов [3].

Территория Республики Дагестан (РД) является эндемичной по КГЛ, за последние 10 лет в регионе зарегистрирован 41 случай заболевания, в том числе 12 случаев заболевания в 2022 году, один из которых окончился летально [1].

**Цель исследования:** характеристика генетических и биологических свойств изолятов вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ), выделенных от больных КГЛ в Республике Дагестан, в том числе штамма вызвавшего летальный исход.

**Материалы и методы.** Для выделения культур вируса ККГЛ использовали образцы плазмы крови от больных КГЛ в РД 2019–2022 гг. Изоляцию штаммов вируса ККГЛ проводили в монослойной перевиваемой клеточной культуре аденокарциномы надпочечника человека (*SW-13*). Для заражения клеточную культуру высевали во флаконы 25 см<sup>2</sup>. Двухсуточный монослой клеток (с конфлюэнтностью 70–90%) заражали исследуемым материалом, инфицированных монослой инкубировали в атмосфере 5% CO<sub>2</sub> при 37°C в течение 14 суток, ежедневно просматривая на наличие цитопатического действия (ЦПД). При развитии ЦПД производили второй пассаж и исследование методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени (ОТ-ПЦР-РВ). Подтвержденной культуру вируса ККГЛ считали в случае выявления на втором пассаже ЦПД и наличия в культуральной жидкости РНК вируса в высокой концентрации (ct<10). Аликвоты культуральной жидкости сохраняли при t -80°C.

Из образцов вирусосодержащей культуральной жидкости производили экстракцию РНК вируса ККГЛ. Полноразмерные *S*, *M* и *L* сегменты генома вируса ККГЛ амплифицировали в виде 20 перекрывающихся фрагментов (911–1490 п.н.), полученные ампликоны использовали для подготовки библиотек и высокопроизводительного секвенирования.

Филогенетический анализ проводили на основе полноразмерных нуклеотидных последовательностей *S*, *M* и *L* сегментов генома в программе MEGA 11.

Принадлежность РНК-изолятов вируса ККГЛ к генетической линии и генетическому варианту, определяли на основании сравнения кластерной позиции образца при проведении филогенетического анализа *S*, *M* и *L* сегментов генома.

Для изучения кинетики репликации вируса ККГЛ клеточную культуру *SW-13* инфицировали штаммами вируса ККГЛ в дозе 0,01 MOI. В течение 8 суток ежедневно отбирали образцы культуральной жидкости и монослоя клеток для определения количества РНК вируса (ГЭ/мл) и количества жизнеспособных вирусных частиц (ТЦД<sub>50</sub>/мл).

Концентрацию РНК вируса ККГЛ в образцах культуральной жидкости и монослое клеток проводили методом ОТ-ПЦР-РВ. В качестве стандартов для количественного определения содержания вируса использовали разведения препарата рекомбинантной плазмиды *pET-20b\_CCHFVN*, содержащей последовательность кодирующей области *S*-сегмента генома вируса ККГЛ.

Количественное определение жизнеспособных вирусных частиц в образцах культуральной жидкости и монослое клеток осуществляли путем титрования на культуре клеток *SW-13*. Титр вируса определяли по конечной точке проявления ЦПД. Учёт результатов титрования проводили визуально. Титр вируса рассчитывали по методу Рида и Менча и выражали в lg ТЦД<sub>50</sub>/мл.

Измерение цитопатического действия исследуемых штаммов для культуры клеток *SW-13* проводили с использованием прибора xCELLigence Real-Time Cell Analysis (RTCA) DP (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) при 37°C с 5% CO<sub>2</sub>. Для измерения цитопатического ответа в режиме реального времени клетки высевали на золотые микроэлектроды, встроенные в дно 16-луночных микропланшетов (Е-планшеты; Roche Diagnostics, Базель, Швейцария) при плотности  $4,0 \times 10^4$  клеток/well. Импеданс регистрировали с 15-минутными интервалами. Штаммы вируса добавляли к культуре через 24 ч после посева, в объеме 100 мкл (заражающая доза 0,001 MOI). Значения IC<sub>50</sub> оценивали с помощью программного обеспечения RTCA-DP (Roche Diagnostics GmbH) с использованием сигмоидальных кривых доза-реакция.

**Результаты.** Из образцов плазмы крови от больных КГЛ в Республике Дагестан в изолировано шесть культур вируса ККГЛ: *CB-19* (инфицирование произошло в Кизлярском р-не в 2019 г.), *CB-20* (Гумбетовский р-н, 2019 г.), *CB-21* (Бабаюртовский р-н, 2019 г.) и *CB-592*, *CB-595*, *CB-597* (Гумбетовский р-н, 2022 г.).

В результате филогенетического анализа установлена принадлежность всех изолированных штаммов к генетической линии Европа-1, генетической подгруппе *Va*, данный генетический вариант вируса ККГЛ широко распространен на территории юга европейской части России и характерен для территории Республики Дагестан. Изолят вируса ККГЛ *CB-592*, вызвавший случай заболевания с летальным исходом в 2022 г., обладает наибольшим генетическим родством со штаммом *CB-20*, изолированным из пробы крови от больного КГЛ в Гумбетовском районе в 2019 г.

Сравнительный геномный анализ полноразмерных геномных последовательностей исследуемых штаммов показал наличие 7 аминокислотных замен в белках изолята вируса ККГЛ *CB-592*, вызвавшего летальный исход, отсутствующих у остальных штаммов из Республики Дагестан, в т.ч.: 3 замены в *Mucin Like* вариабельной области *M* сегмента (*E24G*, *I131T*, *G240D*), 2 замены в последовательности неструктурного белка *Nsm* (*I897V*, *V992I*), 2 замены в *L* сегменте, последовательности РНК-зависимой РНК-полимеразы (*RdRp*) (*D1864N*, *G2429S*).

С целью сравнения биологических свойств изолятов вируса ККГЛ *CB-20* и *CB-592* проведен эксперимент по изучению кинетики репликации вируса в монослое клеток *SW-13*. Клеточную культуру *SW-13* инфицировали штаммами вируса *CB-20* и *CB-592* в дозе 0,01 MOI. На четвертые сутки после заражения наблюдалась практически полная гибель клеток, инфицированных штаммом вируса ККГЛ *CB-592* и оставалось около 40% жизнеспособных клеток *SW-13*. На этом же временном интервале цитотоксический эффект штамма вируса ККГЛ *CB-20* был менее выражен. Пик концентрации РНК штамма *CB-20* в монослое клеток *SW-13* РНК наблюдался на 7-е сутки, достигая 7,3 lg ГЭ/мл, РНК штамма *CB-592* достигала максимальной концентрации в монослое клеток на 2 сутки (6,8 ГЭ/мл) и сохранялась в высокой концентрации в до 7 суток, с последующим возрастанием концентрации вирусной РНК в культуральной жидкости, что говорит о продолжительной репликации вируса в клеточной культуре.

Концентрация жизнеспособных вирусных частиц штамма *CB-20* возрастала со 2 суток от 1,5 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл до 3,9 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл к 5 суткам. Концентрация вирусных частиц штамма *CB-592* возрастала с 1 суток от 1,9 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл, до 4,9 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл к 4 суткам, с последующим снижением к 8 суткам до 2 lg ТЦД<sub>50</sub>/мл.



Для измерения цитотопатического действия штаммов *CB-20* и *CB-592* на монослой клеток *SW-13* использовали прибор xCELLigence Real-Time Cell Analysis (RTCA) DP (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Значения импеданса (IC 50) регистрировали каждые 15 минут. Значения IC 50 оценивали с помощью программного обеспечения RTCA-DP (Roche Diagnostics GmbH) с использованием сигмоидальных кривых доза-реакция. Снижение значений импеданса при инфицировании монослоя клеток *SW-13* штаммов *CB-20* наблюдается через 2 суток после заражения и окончательная гибель клеточной культуры регистрируется через 5 суток после инфицирования, значения импеданса при инфицировании клеточного монослоя штаммом *CB-592* начинает снижаться на 3 сутки, окончательная гибель клеток регистрируется на 8 сутки после инфицирования.

В результате исследований установлено, что штаммы вируса ККГЛ, циркулирующие в Республике Дагестан относятся к одной генетической линии Европа-1, генетической подгруппе *Va*, но имеют различия в биологических свойствах. Отмечены различия в скорости репликации штаммов в культуре клеток *SW-13*. Необходимо продолжение исследований взаимосвязи структуры генома и биологических свойств штаммов вируса ККГЛ, в том числе относящихся к различным генетическим вариантам, что в дальнейшем позволит оценить их эпидемический потенциал, выявить мутации в геноме, связанные с изменением биологических свойств вируса.

#### **Литература:**

1. Молекулярно-генетические и биологические свойства штаммов вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Республике Дагестан / Н.О. Ткаченко [и др.] // Молекулярная диагностика и биобезопасность-2023: сборник тезисов Конгресса с международным участием. М., 2023.
2. Природно-очаговые вирусные лихорадки на юге европейской части России. Крымская геморрагическая лихорадка / О.В. Малецкая [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2020;(4):75-80. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-4-75-80>
3. Molecular epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Russia / A. Volynkina, Y. Lisitskaya, A. Kolosov et al. // PLoS One. 2022. V. 17 (5). e0266177. doi:10.1371/journal.pone.0266177

УДК: 579.6:579.25: 575.174.015.3

**О РЕЗУЛЬТАТАХ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТИПИРОВАНИЯ *BRUCELLA CANIS*,  
ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ ЭПИЗООТИЧЕСКОГО ОЧАГА БРУЦЕЛЛЕЗА СОБАК  
В РЕСПУБЛИКЕ САХА-ЯКУТИЯ В 2023 ГОДУ**

Хачатурова А.А., Шапаков Н.А., Жаринова И.В., Даурова А.В.

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** В работе представлены материалы по изучению молекулярно-генетических характеристик штамма *Brucella canis*, выделенного из биоматериала от собак из г. Якутска Республики Саха (Якутия).

**Ключевые слова:** Республика Саха (Якутия), *Brucella canis*, генетический анализ, MLVA-профиль, генетический мониторинг.

Согласно МР 3.1.0288-22, «Идентификация и типирование штаммов бруцелл с использованием молекулярно-биологических методов» [1] идентификация геновариантов бруцеллезного микроба с использованием методов молекулярного типирования (MLVA, MLST, INDEL и др.) и полногеномного секвенирования осуществляется только для проб из чистой культуры, тогда как идентификация до вида доступна с помощью ПЦР (FEP или FRT).

Предложенный нами алгоритм молекулярно-генетической идентификации штаммов *Brucella* spp., выделенных на территории Российской Федерации направлен не только на индикацию, но и на комплексную идентификацию патогена, тем самым подразумевает описание тактики проведения молекулярно-генетических исследований возбудителя бруцеллеза с целью получения информации о генетических характеристиках возбудителей, циркулирующих на территории отдельных регионов.

Также алгоритм предусматривает целенаправленный подбор репрезентативной выборки для биоинформатического анализа полных геномов, определение критериев и частоты встречаемости геновариантов бруцелл как на отдельной территории, так и в мире. Кроме того, оценка факторов патогенности на основе биоинформатического анализа полных геномов дает представление о структуре генов *Brucella* spp., ассоциированные с вирулентностью, в том числе о возможной модификации штамма и наличии резистентности патогена к антимикробным препаратам.

На базе Референс-центра по бруцеллезу (ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора) 09.02.2023 при исследовании пробы патологоанатомического

материала (селезенка) от собаки 6430900009545577 (кобель №3) из эпизоотического очага в ППБЖ БФ «Помоги выжить» в Республике Саха (Якутия) выделен возбудитель бруцеллеза *Brucella canis* 84-23.

В соответствии с МР 3.1.0288-22 «Идентификация и типирование штаммов бруцелл с использованием молекулярно-биологических методов» методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в исследуемом материале обнаружена ДНК *Brucella* spp. на основании наличия продуктов амплификации фрагментов генов *bcspr31* и *WboA*. Определен вид *Brucella canis* на основании отсутствия продуктов амплификации фрагментов генов *BMEI1426*, и одновременного наличия продуктов амплификации с ДНК-мишенями генов *BRA0420*, *BRA0907*, *BMEI0711*, *BMEI0994*.

В результате исследований было установлено, что штамм *Brucella canis* 84-23 имеет следующий MLVA-16 профиль: 2, 3, 9, 11, 3, 1, 5, 2, 5, 40, 9, 8, 6, 7, 5, 3. Приведенный MLVA-16 профиль характерен для вида *Brucella canis* (рис. 1).

Анализ минимального связующего дерева (MST), построенного по алгоритму UPGMA+Ward на основании MLVA-16 профилей показал, что выделенный штамм № 84-23 входит в кластер, образованный штаммами *Brucella canis* американского происхождения (рис. 2).

Сведений о генетических профилях штаммов *Brucella canis*, выделенных на территории Российской Федерации в доступной литературе не найдены. По результатам исследования было выявлено, что вышеуказанный MLVA-16 профиль *Brucella canis* 84-23 в России идентифицирован впервые, однако, он широко распространен на территории США, Канады, Нидерландов и Великобритании.

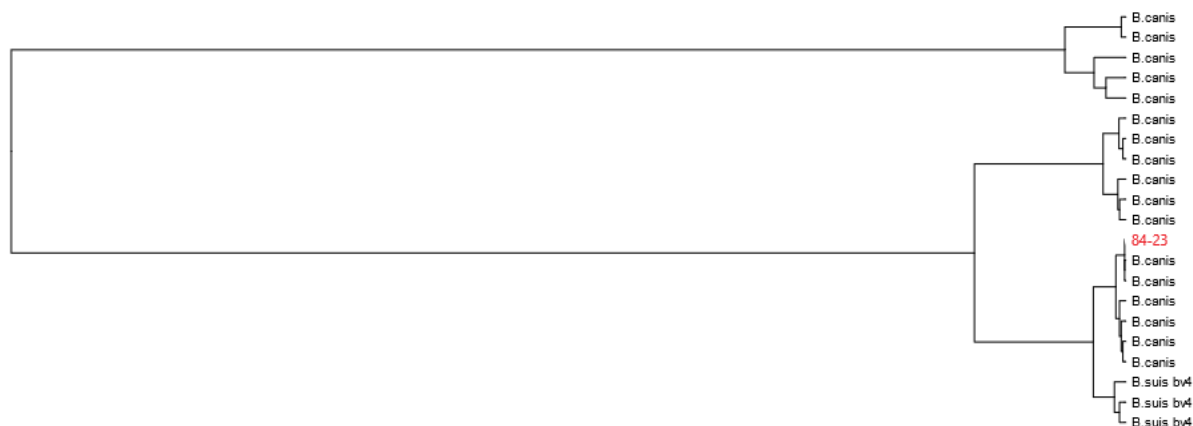


Рис. 1. «Определение вида бруцелл по MLVA-16 профилю»

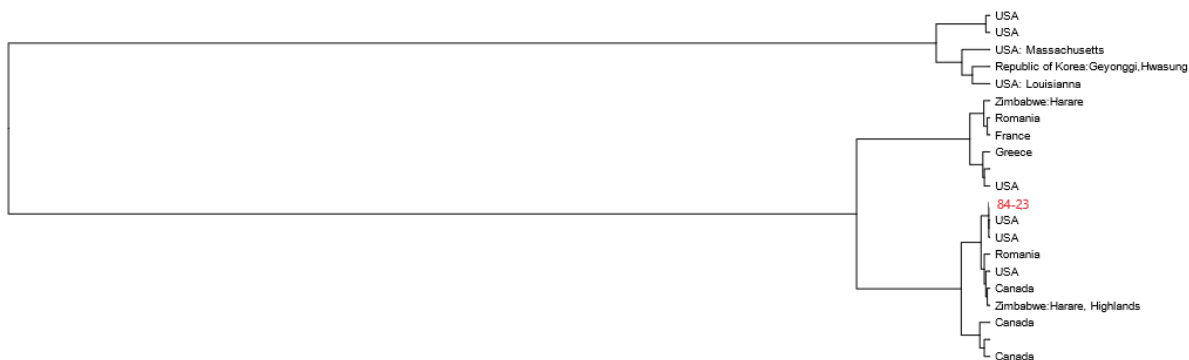


Рис. 2. «MST штамма *Brucella canis* 84-23 по MLVA-16 профилю»

Секвенирование генома проводилось с использованием платформы для высокопроизводительного секвенирования Ion GeneStudio S5 (Life Technologies, США). Была получена фрагментированная геномная последовательность (черновая сборка), со следующими основными характеристиками: длина генома 3257814 п.н., число фрагментов – 26, глубина секвенирования  $\times 250$ , которая позволила определить, что изолят *Brucella canis* 84-23 обладает набором генов, ассоциированных с патогенностью бруцелл, характерными для рода *Brucella*. Так, идентифицировано 44 гена: *acpXL*, *acpXL*, *btpA*, *btpB*, *cgs*, *fabZ*, *gmd*, *htrB*, *kdsA*, *kdsB*, *lpsA*, *lpsB/lpcC*, *lpxA*, *lpxB*, *lpxC*, *lpxD*, *lpxE*, *manAoAg*, *manCoAg*, *per*, *pgm*, *pmm*, *ricA*, *virB1*, *virB10*, *virB11*, *virB12*, *virB2*, *virB3*, *virB4*, *virB5*, *virB6*, *virB7*, *virB8*, *virB9*, *wbdA*, *wbkA*, *wbkB*, *wbkC*, *wboA*, *wbpL*, *wbpZ*, *wzm*, *wzt*, обуславливающих проникновение, персистенцию и размножение бруцеллезного микроба макрофагах организма хозяина, а так же выступающих в качестве кофактора ферментов, участвующих в транспорте кислорода, выработке энергии, окислительных реакциях и сигнальной трансдукции, обеспечивающих сопротивление бруцелл в условиях низких pH и ингибирование фагосом. Кроме того, было показано, что у изолята *Brucella canis* 84-23 отсутствует второй ген *acpXL* (NP\_540392), необходимый для включения длинных аллельных цепей в липид A, что также характерно для R-форм бруцелл.

Результаты MLVA-генотипирования и полногеномного секвенирования показали, что штамм *Brucella canis* 84-23 формирует ветвь совместно со штаммами *Brucella canis* 1066 и *Brucella canis* 6/66 RM (международный референтный штамм) обширного кластера *Brucella canis* и *Brucella suis*. Филогенетически наиболее близкими к штамму *Brucella canis* 84-23 являются штаммы *Brucella suis*, выделенные в России в 1958-1985 на территории Сибири и Дальнего Востока (окрестности городов Анадырь, Красноярск, Магадан, Якутск), в том числе от оленей в Республике Саха (Якутия). Также филогенетическое родство разных видов бруцелл объясняется высокой степенью консервативности генома рода *Brucella*.

В последние 20 лет известно о 18 случаях заболевания людей бруцеллезом на территории республики Саха-Якутия. В отличие от предыдущих лет, где причиной был *Brucella rangiferii* (*Brucella suis* IV биовар), в данном случае этиологическим агентом вспышки бруцеллезной инфекции среди собак явился *Brucella canis*. Быстрая идентификация изолята до уровня штамма позволила определить тактику проведения противоэпидемических мероприятий в эпизоотическом очаге и организовать соблюдение профилактических мер, так как бруцеллез представляет опасность, в первую очередь, для лиц, связанных с уходом за животными на территории ППБЖ БФ «Помоги выжить», ветеринарных работников, заводчиков собак.

Таким образом, использование унифицированного алгоритма молекулярно-генетической идентификации штаммов *Brucella* spp., позволяет осуществлять мониторинг за возбудителем бруцеллеза на территории как отдельного региона, так и России в целом, предполагающий использование современных высокоразрешающих методов молекулярного профилирования штаммов *Brucella* spp. Предложенный нами алгоритм показал свою эффективность для оперативного анализа при эпидемиологическом расследовании случаев бруцеллеза, определения происхождения штамма возбудителя инфекции, источника бруцеллезной инфекции.

*Авторы выражают признательность руководству ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора и лично директору Академику РАН, д.м.н., проф. Александру Николаевичу Куличенко за оказанную помощь, координацию и консультации при проведении данного исследования, руководителю Референс-центра по мониторингу за возбудителем бруцеллеза, заведующему лабораторией бруцеллеза, к.б.н. Пономаренко Дмитрию Григорьевичу за помощь при планировании исследования и рекомендации по научному развитию и применению результатов исследований.*

*Авторы выражают особую благодарность заведующему лабораторией биохимии, к.х.н. Ковалеву Дмитрию Анатольевичу и ведущему научному сотруднику лаборатории биохимии Писаренко Сергею Владимировичу за помощь в обработке данных полногеномного секвенирования с помощью современных программ и содействие при написании данной работы.*

#### **Литература:**

1. Методические рекомендации МРЗ.1.0288-22. Идентификация и типирование штаммов бруцелл с использованием молекулярно-биологических методов. Утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 30 мая 2022 г.). Издание официальное. М, 2022.

**РАЗДЕЛ 4. НОВЫЕ БИОТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ПРЕПАРАТОВ**  
**ДЛЯ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ**  
**ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

УДК: 543.544-414:577.1

**СОРБЕНТ ДЛЯ ОЧИСТКИ ИММУНОФЛУОРЕСЦИРУЮЩИХ КОНЬЮГАТОВ**  
**ОТ СВОБОДНОГО КРАСИТЕЛЯ И ГЕТЕРОЛОГИЧНЫХ АНТИТЕЛ**

Беседин А.Д., Жарникова Т.В., Жарникова И.В., Русанова Д.В., Жданова Е.В.

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** Данная работа посвящена разработке бифункционального сорбента для очистки иммунофлуоресцирующих конъюгатов от несвязавшегося красителя и гетерологичных антител. Для достижения цели использовали определенный метод создания сорбентов: синтез сорбентов проводили при различных соотношениях компонентов, pH и времени гелеобразования. Все эксперименты осуществляли в сравнении с сефадексом G-50. Для придания сорбентам биоспецифических свойств на их поверхность иммобилизовали водорастворимые антигены, полученные из биомасс гетерологичных штаммов микроорганизмов. Для длительного хранения препараты лиофилизировали. Химическое активирование сорбентов проводили методом окисления перхлоратом натрия. Результатом работы стало получение бифункциональных сорбентов с помощью которых возможно получение высокоактивных, специфичных иммуноглобулинов диагностических флуоресцирующих при выявлении возбудителей различных инфекций с сокращением трудовых и материальных затрат.

**Ключевые слова:** сорбенты, флуоресцеинизотиоцианат (ФИТЦ), биоспецифичность, бифункциональность.

Для индикации возбудителей особо опасных и других инфекций широко используются иммунологические методы исследований, одним из которых является реакция иммунофлуоресценции (РИФ). Основной компонент данной реакции – иммуноглобулины диагностические флуоресцирующие.

Для получения высокоспецифичных флуоресцирующих препаратов необходимо освободиться от гетерологичных антител и несвязавшегося красителя – флуоресцеинизотиоцианата (ФИТЦ).

Для решения первой задачи применяют различные методы истощения иммуноглобулинов от гетерологичных антител:

- корпускулярными антигенами (при этом существенно понижаются специфические титры антител);
- полиакриламидными сорбентами (их применение способствует хорошему выходу препарата, но технология их приготовления трудоемка, включает использование высокотоксичных дорогостоящих импортных реактивов).

Для решения второй задачи используются различные методы очистки конъюгатов, одним из широко применяемых является гель-хроматография с сефадексом G-50, но при этом использование импортных дорогостоящих реактивов становится не рентабельным [2].

В связи с этим существует необходимость в проведении исследований по разработке технологии получения сорбента, выполняющего одновременно две функции: очистку иммунофлуоресцирующих препаратов от несвязавшегося красителя - ФИТЦ, и сорбцию гетерологичных антител путем связывания с антигенным лигандом, конъюгированным с матрицей и представляющим собой водорастворимый антиген, дающий перекрестную реакцию с соответствующими иммуноглобулинами.

Синтез сорбентов проводили при различных соотношениях компонентов, pH и времени гелеобразования. Все эксперименты осуществляли в сравнении с сефадексом G-50.

Для упрощения и ускорения процесса приготовления сорбентов и их использования были сконструированы сорбенты с магнитными свойствами. Для этих целей апробированы органокремнеземные сорбенты с различным содержанием оксида железа, алюмосиликата и декстрана. Оптимальные условия получения сорбентов: соотношение компонентов синтеза 1:4:10, соответственно  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , декстран, алюмосиликат; время гелеобразования 12–16 ч, значение pH гелеобразования 7,0. Далее сорбент прокаливали в течение 20–30 мин, измельчали и методом отсева выделяли фракции до 20 мкм [6].

Процент сорбции свободного ФИТЦ на сорбентах определяли следующим образом: сорбенты отмывали фосфатно-солевым буфером (ФСБ), pH 9,5 до прекращения поглощения спектра при длине волны 495 нм (максимальный спектр поглощения для ФИТЦ), и к 0,4 г сорбентов добавляли по 0,5 мг/мл раствора ФИТЦ. Через 30 мин процент сорбции ФИТЦ на сефадексе составлял  $(92 \pm 2)\%$ , на магнитном органокремнеземном сорбенте  $(90 \pm 2)\%$  [5].

Для придания сорбентам биоспецифических свойств на их поверхность иммобилизовали водорастворимые антигены, полученные из биомасс гетерологичных штаммов микроорганизмов. Для этого сорбенты отмывали ФСБ, pH 7,2 до отсутствия спектра поглощения при длине волны 280 нм (максимальный спектр поглощения для белка). К 0,4 г сорбентов вносили по 2,5 мл водорастворимого бруцеллезного антигена с

концентрацией белка 2,0 мг/мл, полученного из биомасс гетерологичных штаммов, дающих перекрестную реакцию с иммуноглобулинами туляремиными. Иммобилизацию антигена с матрицей вели при температуре  $(22\pm 4)^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Для химического активирования сорбентов использовали метод окисления перхлоратом натрия. Перед использованием сорбента сливали надосадок, придерживая флакон с сорбентом постоянным магнитом, промывали его до «0» молярной экстинкции на спектрофотометре [3].

Для очистки иммуноглобулинов флуоресцирующих от несвязавшегося красителя и гетерологичных антител, их вносили в объеме 5 мл во флакон с взвесью разработанного сорбента с рН 9,5, взвесь инкубировали 10 мин при температуре  $(22\pm 4)^{\circ}\text{C}$  и сливали надосадок, представляющий собой иммуноглобулины диагностические туляреминые флуоресцирующие, очищенные от несвязавшегося ФИТЦ и гетерологичных антител. Для длительного хранения препараты лиофилизировали.

Готовый препарат - иммуноглобулины диагностические флуоресцирующие сухие проверяли по следующим показателям: физико-химическим (растворимость, прозрачность, цветность, потеря массы при высушивании, полнота очистки от несвязавшегося ФИТЦ) и биохимическим (концентрация белка, молярное соотношение ФИТЦ/белок, активность, специфичность). Показатель активности и специфичности иммуноглобулинов флуоресцирующих определяли на фиксированных мазках гомологичных и гетерологичных штаммов прямым методом окраски препаратов в РИФ [4].

Полноту очистки препаратов от несвязавшегося флуорохрома проводили методом восходящей хроматографии на бумаге. На хроматографической бумаге обнаруживали одно яркое флуоресцирующее пятно на месте нанесения препарата, что свидетельствовало о полной очистке иммуноглобулинов флуоресцирующих от ФИТЦ [1].

В результате получали высокоактивные (не ниже 1:16), специфичные (отсутствие перекрестных реакций с гетерологичными штаммами) иммуноглобулины диагностические туляреминые флуоресцирующие с концентрацией белка 9–10 мг/мл и молярным соотношением Мф/Мб (нагрузка красителя на белок) от 5 до 9,0, потерей в массе при высушивании 2–2,5%.

**Заключение.** Таким образом, были разработаны бифункциональные сорбенты, с помощью которых возможно получение высокоактивных, специфичных иммуноглобулинов, флуоресцирующих диагностических с сокращением трудовых затрат. Биотехнологический процесс получения диагностического препарата можно оптимизировать, проводя одновременную очистку иммуноглобулинов флуоресцирующих от несвязавшегося красителя и гетерологичных антител.



Бифункциональность свойств сорбентов позволила выполнить две задачи. Первая – освобождение иммуноглобулинов флуоресцирующих от несвязавшегося красителя (ФИТЦ) в результате физической сорбции последнего на сорбенте с участием электростатических взаимодействий с кислотными центрами алюмосиликата. Вторая – очистка иммуноглобулинов флуоресцирующих от гетерологичных антител за счет аффинных взаимодействий последних, входящих в состав иммуноглобулинов и соответствующих антигенов, фиксированных на иммуносорбенте. Отработанная при этом методика может быть использована как основа для получения высокоактивных, специфичных иммуноглобулинов диагностических флуоресцирующих при выявлении возбудителей различных инфекций.

Преимуществами предложенной технологии является импортозамещение, т. е. использование доступных отечественных реактивов взамен импортных, а также экологическая чистота – применяются экологически чистые реактивы вместо высокотоксичных (применяемых при получении полиакриламидного сорбента).

#### **Литература:**

1. Долгов В.В. Иммунохимический анализ в лабораторной медицине. Учебное пособие: М.: Триада, 2015. С. 34-38.
2. Закревский В.И. Иммуносорбенты и их применение в иммунологии микроорганизмов // ЖМЭИ. 1980. № 4. С. 9-15.
3. Кудрявцева Т.Ю., Мокриевич А.Н. Туляремия в мире // Инфекция и иммунитет. 2021. № 2. С. 249-264.
4. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В. Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней. Практическое руководство. М.: Шико, 2013. 560 с.
5. Тюменцева И.С., Афанасьев Е.Н., Старцева О.Л. Разработка стандартных условий биотехнологии производства иммуномагнитного сорбента для экспресс-диагностики опасных инфекционных заболеваний // Технологии живых систем. 2017. № 2. С. 52-57.
6. Шаханина К.Л. Иммуносорбенты и их использование для выделения чистых антител // Биохимия и биофизика микроорганизмов. 1981. Вып. 9. С. 15-23.

## РАЗРАБОТКА СХЕМ ПОЛУЧЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ КРОЛИЧЬИХ СЫВОРОТОК К О-АНТИГЕНАМ *VIBRIO CHOLERAЕ*

Воробьева С.А., Громова О.В., Шамина О.А., Волох О.А.

ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»

Роспотребнадзора, г. Саратов.

**Аннотация.** Одним из важных этапов производства вакцины холерной бивалентной химической является контроль специфических компонентов по их активности. На сегодняшний день отсутствуют коммерческие наборы для определения содержания серовароспецифичного О-антигена Инаба и Огава холерного вибриона в компонентах и готовой лекарственной форме вакцины, в связи с чем идет активная поисковая работа в этом направлении. Перспективными представляются иммунохимические методы, основой которых являются специфические гипериммунные сыворотки животных. В нашей работе представлены схемы иммунизации кроликов для получения сывороток к растворимым О-АГ *Vibrio cholerae* сероваров Огава и Инаба классического биовара. Применение хитозана в качестве адъюванта позволило получить гипериммунную сыворотку к О-АГ Инаба, чувствительность –  $1:6400 \pm 1600$ , специфичность –  $1:200 \pm 200$ . Использование классической схемы с внутривенной иммунизацией без использования адъюванта привела к получению активной сыворотки к О-АГ Огава, чувствительность –  $1:1600 \pm 800$ , специфичность –  $1:100 \pm 200$ . Показана перспективность использования данных сывороток для разработки способа оценки содержания О-антигена Инаба и О-антигена Огава.

**Ключевые слова:** *Vibrio cholerae*, кроличьи гипериммунные сыворотки, адъюванты.

Производственный цикл получения вакцины холерной бивалентной химической включает в себя контроль активности антигенных компонентов на всех этапах. О-АГ Инаба и Огава холерного вибриона, входящие в состав готовой лекарственной формы, в настоящее время контролируются в реакции диффузионной преципитации и реакции непрямой гемагглютинации с О1 холерной сывороткой, которая предназначена для реакции агглютинации. Следует отметить, что в таком варианте методы позволяют определять содержание общего О-АГ, без сероварной принадлежности. Ранее был разработан способ оценки активности О-АГ в производстве холерной вакцины с помощью дот-иммуноанализа с золотыми наночастицами [1]. В связи с чем, актуален вопрос о разработке методов и наборов для оценки активности серовароспецифичного О-АГ Инаба и Огава холерного вибриона в компонентах и готовой лекарственной форме. В нашей стране и за рубежом разработан

целый ряд иммунодиагностических тест-систем, предназначенных для выявления холерного вибриона и его антигенов. Однако большинство из них изготовлены на основе моноклональных антител и предназначены для идентификации и дифференциации *V. cholerae*. Разработка методического подхода, на основе иммунохимического метода дот-иммуноанализа требует использования специфических сывороток, необходимых для определения активности О-АГ по сероварам. Выпускаемые в настоящее время коммерческие сыворотки – «Сыворотка диагностическая холерная Инаба адсорбированная сухая для реакции агглютинации» и «Сыворотка диагностическая холерная Огава адсорбированная сухая для реакции агглютинации» получены от лошадей иммунизированных корпускулярным антигеном холерного вибриона. Однако они предназначены для диагностики холерного вибриона и не позволяют определять содержание О-АГ. Более предпочтительными продуцентами являются кролики, поскольку их иммунные сыворотки содержат меньшее количество гетерогенных антител и дают соответственно меньше перекрестных реакций. В настоящее время известно множество веществ органической и неорганической природы, которые способны оказывать адъювантное действие. Наряду с наиболее известными (полный/неполный адъювант Фрейнда, соли алюминия) в настоящее время набирают популярность адъюванты на основе углеводов. Характеризуются минимальным риском образования токсических метаболитов или накопления в тканях организма, а их производство не отличается трудоемкостью.

В связи с чем, нами была поставлена **цель** – разработка рациональной схемы иммунизации кроликов для получения чувствительной и специфичной сыворотки к О-АГ *V. cholerae* O1 серовара Инаба и О-АГ *V. cholerae* серовара Огава.

**Материалы и методы.** В опытах в качестве продуцентов использовали кроликов породы Шиншилла массой 2–2,5 кг. Для иммунизации применяли водорастворимые О-АГ холерного вибриона полученные из инактивированных формалином бульонных культур штаммов *V. cholerae* O1 569В классического биовара серовара Инаба и *V. cholerae* М-41 классического биовара серовара Огава. В качестве адъювантов использовали глюкановые (GPs) и хитозановые частицы (Cs), а также неполный адъювант Фрейнда (НАФ). GPs были получены из клеток пекарских дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*) с помощью серии стадий щелочной и кислотной экстракции [2]. Для приготовления Cs использовали 0,25% раствор хитозана 200 кДа (степень деацетилирования 90%) [3]. Схема №5 была выбрана исходя из данных литературы [4], ввиду чего была выбрана в качестве контрольной.

Активность гипериммунных сывороток оценивали в реакции диффузионной преципитации (РДП), методом твердофазного непрямой иммуноферментного анализа (ИФА) и непрямого дот-иммуноанализа с золотыми наночастицами (ДИА ЗНЧ).

Животные содержались в виварии на стандартных условиях питания. Протокол эксперимента одобрен комиссией по биоэтике ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора.

**Результаты.** В ходе исследования использовали 5 схем иммунизации для каждого О-АГ (таблица 1), каждая из которых отличалась дозами, способами и интервалами введения антигена, общей продолжительностью цикла иммунизации и применяемым адъювантом.

Таблица 1.

Схемы иммунизации кроликов-продуцентов растворимыми О-АГ Инаба и Огава

| № п/п<br>схемы | Способ<br>иммунизации        | Дозы антигена, мг |          | Адъювант         |
|----------------|------------------------------|-------------------|----------|------------------|
|                |                              | 1 цикл            | 2 цикл   |                  |
| 1              | в/в                          | 0,5; 1; 2         | 1; 2; 4  | Не использовался |
| 2              | в/в                          | 1; 2; 4           | 2; 4; 8  | Не использовался |
| 3              | 1 цикл – п/к<br>2 цикл – в/в | 2; 4; 4           | 2; 4; 4  | GPs на 1 цикле   |
| 4              | 1 цикл – п/к<br>2 цикл – в/в | 2; 4; 4           | 2; 4; 4  | Cs на 1 цикле    |
| 5              | п/к                          | 0,1; 0,2; 0,4     | 0,5; 0,5 | НАФ              |

*\*Примечание: в/в – внутривенный, п/к – подкожный.*

Через семь суток после последней инъекции каждого цикла проводили пробное кровопускание с целью определения уровня иммунного ответа животного-продуцента. Оценивали специфическую активность сывороток в РДП с гомологичными антигенами. В случае, если после 2 цикла иммунизации активность сывороток была низкой, дополнительно в/в вводили 2–8 мг антигена. Тотальное кровопускание проводили на 8–10 сутки после последней инъекции. Для эвтаназии использовали инъекционные препараты, обладающие анальгезирующим и миорелаксационным действием.

Все схемы №1-4 имели промежуток между иммунизацией в одном цикле в количестве четырех дней, схема №5 состояла из 3-кратного введения с промежутком в 7 дней, а затем еще двукратного введения с интервалом 21 день.

Активность гипериммунных кроличьих холерных сывороток оценивали методами ИФА и ДИА ЗНЧ. Анализ проводили с препаратами О-АГ Инаба или Огава. Установлена активность всех полученных гипериммунных сывороток, однако нами регистрировались высокие титры перекрестных реакций с гетерологичным О-АГ для схем №1, 3, 5. Иммунизация О-АГ Инаба по схеме №4 позволила получить сыворотку с параметрами (в ИФА): чувствительность – титр антител с гомологичным О-АГ  $1:6400 \pm 1600$ , специфичность – титр антител с гетерологичным О-АГ  $1:200 \pm 200$ . Большей специфической активностью к О-АГ Огава обладает сыворотка, полученная в соответствии со схемой №2, ее чувствительность составила  $1:1600 \pm 800$ , специфичность –  $1:100 \pm 200$ . Следует отметить, что

применение частиц хитозана в качестве адъюванта при подкожном введении (схема №4) вызывали образование небольших гранул, которые не оказывали сильного влияния на общее состояние животных. Таким образом, нами были отобраны схемы иммунизации позволяющие получать наиболее чувствительные и специфичные кроличьи сыворотки.

Применение разработанных схем иммунизации кроликов позволяет получить специфические поликлональные кроличьи сыворотки к О-антигенам *V. cholerae*. Полученные сыворотки будут использованы для разработки способа оценки содержания О-антигена Инаба и О-антигена Огава.

#### **Литература:**

1. Воробьева С.А., Дуракова О.С., Волох О.А., Громова О.В. Возможность определения специфической активности О-АГ в производстве холерной химической вакцины с помощью дот-анализа // Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология. 2018. Т. 18, № 3. С. 318-319.
2. Huang H., Ostroff G.R., Lee C.K. et al. Distinct Patterns of Dendritic Cell Cytokine Release Stimulated by Fungal  $\beta$ -Glucans and Toll-Like Receptor Agonists // Infect. Immun. 2009. Vol. 77, № 5. P. 1774-1781.
3. Bellich B., D'Agostino I., Semeraro S. et al. The Good, the Bad and the Ugly of Chitosans // Mar Drugs. 2016. Vol. 14, № 5. P. 99-130.
4. Mukhopadhyay S., Nandi B., Ghose A.C.. Antibodies (IgG) to lipopolysaccharide of *Vibrio cholerae* O1 mediate protection through inhibition of intestinal adherence and colonisation in a mouse model // FEMS Microbiology Letters. 2000. Vol. 185. P. 29-35.

УДК: 571.27:576.54

### **ОЦЕНКА СОЗРЕВАНИЯ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА ПРИ АКТИВАЦИИ ХИМЕРНЫМИ ВИРУСОПОДОБНЫМИ ЧАСТИЦАМИ ИЗ БЕЛКОВ НОРОВИРУСА И ЭНТЕРОВИРУСА**

Воронина Е.В.<sup>1</sup>, Талаев В.Ю.<sup>1</sup>, Заиченко И.Е.<sup>1</sup>, Светлова М.В.<sup>1</sup>, Бабайкина О.Н.<sup>1</sup>,

Новиков В.В.<sup>1</sup>, Новиков Д.В.<sup>1</sup>, Мелентьев Д.А.<sup>1</sup>, Лапин В.А.<sup>1</sup>, Жарова А.-М.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Данное исследование посвящено оценке иммуностимулирующих свойств химерных вирусоподобных частиц, полученных из слитых белков норовируса и

энтеровируса ЕСНО30. Актуальность данной работы объясняется отсутствием вакцины против эховирусной инфекции, нередко вызывающей асептический менингит. В настоящее время активно разрабатываются вакцины на основе вирусоподобных частиц, поскольку они иммуногенны и неспособны реплицироваться в клетках. В работе использованы вирусоподобные частицы из белка норовируса VP1 без Р-домена, слитого с белками энтеровируса ЕСНО30 – VP2 или VP3. Было показано, что химерные вирусоподобные частицы эффективно стимулируют созревание, активацию и функцию моноцитарных дендритных клеток человека. Наши данные служат обоснованием для дальнейшего изучения иммуногенных свойств вирусоподобных частиц и возможности создания вакцин на их основе.

**Ключевые слова:** вакцины, дендритные клетки, вирусоподобные частицы, норовирусы, энтеровирусы.

Вирусоподобные частицы (ВПЧ) применяются и обширно исследуются в качестве вакцин против ряда инфекционных заболеваний [4]. ВПЧ состоят из вирусных белков, которые самопроизвольно собираются в капсиды, напоминающие настоящие вирусы. Стоит отметить, что ВПЧ не способны реплицироваться в клетках, так как не содержат генетического материала, а, следовательно, являются неинфекционными и безопасными [6]. Некоторые ВПЧ используются в качестве платформы для экспозиции антигенных эпитопов других вирусов [3]. Так, в данной работе мы исследовали химерные ВПЧ, собранные из белка VP1 норовируса, в котором наружный Р-домен замещен на белок VP2 (VP2E30) или белок VP3 (VP3E30) энтеровируса ЕСНО30. В настоящий момент времени не существует вакцины против энтеровируса ЕСНО30, который нередко приводит к развитию асептического менингита у детей и взрослых и отличается тяжелым течением заболевания [2]. В связи с этим изучение потенциальных вакцин против ЕСНО30, в том числе на основе ВПЧ, является приоритетной задачей для иммунологов и вирусологов.

Поскольку ВПЧ имеют сходную с вирусами конфигурацию, они могут распознаваться паттерн-распознающими рецепторами на антигенпрезентирующих клетках (АПК), при этом активация АПК является необходимым условием для запуска адаптивного иммунного ответа [5]. Основными АПК являются миелоидные дендритные клетки (ДК), функция которых состоит в вовлечении наивных Т-хелперов (нТх) в иммунный ответ, посредством презентации антигенного пептида на молекулах главного комплекса гистосовместимости (МНС-II) [1]. В данной работе мы исследовали действие химерных ВПЧ на активацию и созревание ДК по экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR), костимулирующих молекул (CD80, CD83, CD86) и хемокинового рецептора CCR7,

необходимого ДК для миграции в Т-клеточные зоны лимфатических узлов. Также мы оценивали функциональную активность ДК – продукцию цитокинов при действии ВПЧ на ДК, а также способность ДК стимулировать наивные Т-хелперы или CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты в смешанных культурах клеток.

**Материалы и методы.** Представленная работа была одобрена Локальным этическим комитетом ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной. В данной работе мы исследовали следующие объекты: рекомбинантные белки VP2 и VP3 энтеровируса ЕСНО 30 (VP2E30 и VP3E30), вирусоподобные частицы из белка норовируса VP1 без Р-домена (SN), химерные вирусоподобные частицы, состоящие из белков VP2E30 или VP3E30, слитые с норовирусным белком VP1 без Р-домена (SN/VP2E30 или SN/VP3E30, соответственно). ВПЧ и рекомбинантные белки были разработаны, получены и очищены коллективом лаборатории иммунохимии ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной.

Для получения ДК выделяли мононуклеарные клетки периферической крови (МНПК) взрослых здоровых доноров, затем отделяли лимфоциты от моноцитов адгезией на пластике, моноциты культивировали 7 суток с интерлейкином-4 (IL-4) и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором. На 7-й день культивирования к полученным незрелым ДК (нДК) вносили ВПЧ или свободные энтеровирусные белки. Концентрации вирусных белков в лунках составляли 1-30 мкг/мл. Контрольным образцом являлся очищенный лизат бактерий, трансфицированных вектором, не содержащим последовательностей, кодирующих норо- или энтеровирусные белки (контрольный раствор). Также отрицательным контролем являлись незрелые ДК без активаторов (нДК), а положительным контролем – зрелые ДК, стимулированные коктейлем цитокинов (ДК-ЦТК): IL-1 $\beta$ , IL-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и простагландина E<sub>2</sub>. Культуры инкубировали 48 часов при 37°C и 5% CO<sub>2</sub>. Затем собирали надосадки и клетки. Клетки окрашивали флуоресцентными конъюгатами антител к HLA-DR (Сорбент, Россия), CD80, CD83, CD86, CCR7 (eBioScience, США). Анализ экспрессии исследуемых молекул проводили на проточном цитометре FACS Calibur (BD Bioscience, США). Надосадки использовались для оценки концентраций TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-10 методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих наборов (Вектор-Бест, Россия).

Для оценки действия ВПЧ на способность ДК стимулировать Т-клетки моноцитарные ДК инкубировали с ВПЧ как описано выше, затем создавали смешанные культуры из ДК с чистыми аллогенными CD4<sup>+</sup> Т-клетками, либо с нТх. CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты или нТх выделяли из МНПК при помощи магнитной сепарации наборами EasySep Human CD4<sup>+</sup> T Cell Isolation Kit и EasySep Human Naïve CD4<sup>+</sup> T Cell Isolation Kit (Stemcell, Канада), контролируя чистоту проточной цитометрией. В работе использовались пробы клеток, содержащие не менее 95%

CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов или CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> нТх. Соотношение ДК и CD4<sup>+</sup> Т-клеток составляло 1:10, соотношение ДК и нТх 1:5. Смешанные культуры клеток культивировали 5 суток, затем снимали надосадки и оценивали концентрацию цитокинов ИФН- $\gamma$  и ИЛ-17А с помощью наборов «Гамма-Интерферон-ИФА-Бест» (Вектор-Бест, Россия) или «ИФА-ИЛ-17А» (Цитокин, Россия).

**Результаты и обсуждение.** При воздействии на ДК химерных ВПЧ SN/VP2E30 происходило выраженное созревание моноцитарных ДК: дозозависимо увеличивалась экспрессия молекулы HLA-DR, необходимой для презентации антигена CD4<sup>+</sup> Т-клеткам, костимулирующих молекул CD80, CD83 и CD86, и хемокинового рецептора CCR7. Сходные фенотипические изменения стимулировали SN ВПЧ. Достоверное увеличение экспрессии исследуемых молекул на ДК наблюдалось при добавлении ВПЧ в концентрации 10 мкг/мл. Стоит отметить, что химерные ВПЧ SN/VP3E30 обладали менее выраженными стимулирующими свойствами, чем химерные ВПЧ SN/VP2E30. Тем не менее, инкубация ДК с SN/VP3E30 приводила к достоверному увеличению экспрессии костимулирующих молекул CD83 и CD86, а также хемокинового рецептора CCR7 в сравнении культурами ДК, росшими в присутствии контрольного раствора.

Дополнительно мы исследовали действие свободных эховирусных белков VP2E30 и VP3E30 на созревание ДК. В отличие от химерных ВПЧ SN/VP2E30, растворимый белок VP2E30 существенно не влиял на созревание ДК. ДК, стимулированные этим белком, отличались невысокими уровнями экспрессии мембранных молекул HLA-DR, CD80, CD83 и CD86. Регистрировалось достоверное увеличение процента ДК, несущих CD83 и CD86 в культурах с химерными ВПЧ SN/VP2E30 в сравнении ДК, культивируемыми с VP2E30 ( $p=0,02$  и  $p=0,01$  соответственно). ДК, инкубированные с VP3E30, отличались достоверным увеличением экспрессии молекул CD80 и CD83, в сравнении с ДК, культивируемыми в присутствии контрольного раствора.

Для изучения влияния ВПЧ на функциональные свойства ДК мы оценивали цитокинопродукцию. Химерные ВПЧ SN/VP2E30 стимулировали ДК к увеличению продукции ИЛ-6 в 11,82 раза по сравнению с культурами ДК, созревшими под действием контрольного раствора. SN ВПЧ увеличивали продукцию ИЛ-6 в 9,5 раз в сравнении с контрольным раствором, но действовали слабее, чем химерные ВПЧ SN/VP2E30 ( $p<0,01$ ). Наблюдалось аналогичное усиление продукции ИЛ-10 химерными ВПЧ SN/VP2E30 в 23,46 раза ( $p<0,001$ ), в то время как SN ВПЧ способствовали росту концентрации ИЛ-10 в 9,46 раза ( $p<0,0009$ ). ДК, стимулированные SN ВПЧ увеличивали продукцию TNF- $\alpha$  в 4,88 раз, тогда как химерные ВПЧ SN/VP2E30 увеличивали продукцию данного цитокина в 12,36 раза ( $p<0,002$ ), что достоверно превосходило действие ВПЧ из SN ( $p<0,014$ ).



Культивирование дендритных клеток с SN ВПЧ, а также с химерными ВПЧ VP2E30, повышало способность ДК к стимуляции созревания лимфоцитов в лимфобласты. Также мы оценивали способность ДК, стимулированных ВПЧ, индуцировать функциональную активность наивных Т-хелперов или CD4<sup>+</sup> Т-хелперов по продукции цитокинов ИФН- $\gamma$  и ИЛ-17А. Мы выявили, что инкубация ДК с химерными ВПЧ SN/VP2E30 увеличивала способность ДК стимулировать продукцию ИЛ-17А CD4<sup>+</sup> Т-хелперами ( $p=0,03$ ) в сравнении с ДК, инкубированными с контрольным раствором. В то же время, ДК, активированные химерными ВПЧ SN/VP2E30, не оказывали влияния на продукцию ИФН- $\gamma$  неразделенной субпопуляцией CD4<sup>+</sup> Т-хелперов, но увеличивали продукцию этого цитокина чистыми нТх ( $p=0,0125$  в сравнении с культурами нТх и ДК, преинкубированных с контрольным раствором). Тем не менее, ДК, созревшие с химерными ВПЧ SN/VP2E30, не обладали способностью стимуляции нТх к продукции ИЛ-17А. Таким образом, ДК, активированные химерными ВПЧ SN/VP2E30, приобретали способность индуцировать созревание нТх в Т-хелперы 1 типа (Тх1), а также стимулировать Тх17 в неразделенной субпопуляции Т-хелперов. Возможно, созревание Тх17 из наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток, при действии ДК, преинкубированных с ВПЧ SN/VP2E30, индуцируется медленнее, чем из общего пула CD4<sup>+</sup> Т-хелперов и требует больше времени.

**Заключение.** Показано, что химерные вирусоподобные частицы, состоящие из белка VP1 норовируса, лишенного Р-домена и VP2 эховируса 30 индуцировали выраженное созревание моноцитарных дендритных клеток человека в условиях *in vitro*, что сопровождалось повышением экспрессии функционально значимых мембранных молекул на ДК: HLA-DR, CD80, CD83, CD86 и CCR7, а также усилением продукции цитокинов IL-6, TNF- $\alpha$  и IL-10. Дендритные клетки, активированные химерными частицами SN/VP2E30, обладали способностью стимулировать созревание наивных Т-хелперов в Т-хелперы 1 типа, а также активность Т-хелперов-17 в неразделенной субпопуляции CD4<sup>+</sup> Т-клеток. В то же время, химерные вирусоподобные частицы, состоящие из VP1 норовируса без Р-домена и VP3 эховируса 30, обладали менее выраженными стимулирующими свойствами. Свободный белок эховируса 30 VP2, в отличие от химерных вирусоподобных частиц SN/VP2E30, существенно не влиял на созревание ДК, тогда как белок VP3E30 повышал экспрессию CD80 и CD83. Полученные результаты свидетельствуют об иммуногенных и, возможно, адъювантных свойствах химерных вирусоподобных частиц SN/VP2E30 и возможности использования их в составе вакцин.

#### **Литература:**

1. Banchereau J., Steinman R.M. Dendritic cells and the control of immunity // Nature. 1998. Vol. 392, No 6673. P. 245-252.

2. Early Entry Events in Echovirus 30 Infection / H. Vandesande, M. Laajala, T. Kantoluoto et al. // Journal of Virology. 2020. Vol. 94, No 13. P. e00592-20.
3. Herbst-Kralovetz M., Mason H.S., Chen Q. Norwalk virus-like particles as vaccines // Expert Rev. Vaccines. 2010. Vol. 9, No 3. P. 299-307.
4. Structures of Echovirus 30 in complex with its receptors inform a rational prediction for enterovirus receptor usage / K. Wang, L. Zhu, Y. Sun et al. // Nature Communications. 2020. Vol. 11, Article No 4421.
5. Virus-Like Particle Engineering: From Rational Design to Versatile Applications / X. Ding, D. Liu, G. Booth et al. // Biotechnol J. 2018. Vol. 13, No 5. P. e1700324.
6. Virus-like particles: preparation, immunogenicity and their roles as nanovaccines and drug nanocarriers / S. Nooraei, H. Bahrulolum, Z.S. Hoseini et al. // J. Nanobiotechnology. 2021. Vol. 19, No 1. P. 59.

УДК: 579.841.95:616-097.1

## **ВЛИЯНИЕ ВЫСОКИХ ТЕМПЕРАТУР И ПАВ НА ЭЛЮЦИЮ ТУЛЯРЕМИЙНОГО АНТИГЕНА С МАГНИТНОЙ МАТРИЦЫ**

Геогджаян А.С., Жарникова И.В., Русанова Д.В., Семирчева А.А.

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** Проблемы совершенствования и разработки новых методов индикации и идентификации возбудителя туляремии в объектах внешней среды в настоящее время продолжают оставаться актуальными. В настоящее время широко используется селективное концентрирование патогенов на магнитных матрицах с иммобилизованными антителами с последующей постановкой серологических методов (ИФА, РНГА, РАЛ, ИХ, т. д.) и полимеразной цепной реакции (ПЦР), тем самым увеличивается выявляемость патогенов и чувствительность анализов.

Цель исследований – анализ влияния поверхностно активного вещества (ПАВ) твин-20 и высоких температур на элюцию туляремиийного антигена с магнитной матрицы при постановке ИФА.

В работе применяли композиционные магноиммуносорбенты (КМИС) собственного производства, полученные по методике, описанной в патенте РФ (№ 2218411 от 10.12.2003. Бюл. № 34).

**Ключевые слова:** композиционные магноиммуносорбенты, иммуноферментный анализ, элюция, поверхностно активные вещества, магнитная матрица, *Francisella tularensis*.

Эпидемиологическая обстановка по туляремии продолжает оставаться неблагополучной, что обусловлено наличием во многих субъектах Российской Федерации природных очагов данной инфекции. Сохранение природных очагов туляремии, циркуляция возбудителя среди синантропных грызунов, а также вероятность применения *Francisella tularensis* при биотеррористических актах предопределяют актуальность исследований, посвященных совершенствованию диагностики данного заболевания. В связи с этим, возникает необходимость применения современных информационных, диагностических, профилактических, производственных технологий, обеспечивающих профилактику заболеваний [1].

Цель исследований – анализ влияния поверхностно активного вещества (ПАВ) твин-20 и высоких температур на элюцию туляремийного антигена с магнитной матрицы при постановке ИФА.

На первом этапе проводили селективное концентрирование туляремийного микроба на КМИС. Для этого готовили суспензии инаktivированных клеток вакцинного штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ с концентрациями  $1 \times 10^5$ ,  $1 \times 10^6$  микробных клеток в 1 мл (м.к./мл) на 0,1 М фосфатно-солевом буфере (ФСБ) pH 7,2. В суспензии микробных клеток вносили по 25 мкл 10% КМИС [2], инкубировали 60 минут.

С целью детекции селективно сконцентрированного на магноиммуносорбенте патогена необходимо провести элюцию антигенов с магнитной иммобилизованной матрицы. Элюирование проводили раствором твином 20. Для этого КМИС с туляремийным антигеном осаждали на магнитном штативе. Магнитные частицы ресуспендировали в 100 мкл 0,1 М ФСБ с 0,05% твином 20 (ФСБ-Т) и прогревали на водяной бане при температуре 96°C 5 минут. Затем осаждали частицы на магнитном штативе и исследовали в ИФА полученный супернатант и КМИС.

Исследование супернатанта в ИФА на поиск туляремийного антигена проводили в плоскодонных планшетах по традиционной методике M.Clark и A. Adams (1977) в «сэндвич»-варианте ИФА [3]. При постановке ИФА с супернатантом получены отрицательные результаты при исследуемых концентрациях  $1 \times 10^6$  м.к./мл и ниже.

Исследование КМИС методом ИФА осуществляли следующим образом: к 25 мкл КМИС (после инкубации с патогеном, прогревания и отмывки) добавляли 0,2 мл конъюгата иммуноферментного туляремийного в рабочем разведении, инкубировали 15 мин, промывали 6 раз 0,1 М ФСБ-Т и вносили 0,2 мл тетраметилбензидина (ТМБ), инкубировали 15 мин (до изменения окраски в опыте в синий цвет), переносили в планшет, не захватывая частицы магнита) и останавливали реакцию стоп-реагентом (4 N раствора серной кислоты), внося его в объеме 0,05 мл. Чувствительность ИФА с частицами КМИС составила  $1 \times 10^6$  м.к./мл [4].

Таким образом, в результате проведенных исследований было установлено, что использование вышеописанных параметров для элюции патогена (использование ПАВ – твин-20 (0,05%) и высокой температуры 96°C в течение 5 минут) не позволяют полностью элюировать туляреминый антиген с магноиммуносорбентной матрицы, о чем свидетельствуют отрицательные результаты при постановке ИФА с супернатантом, в то время как ИФА с частицами КМИС показал положительный результат.

#### **Литература:**

1. Разработка магноиммуносорбентных препаратов для экспресс-диагностики туляремии методом ИФА / О.В. Воробьева [и др.]. // Материалы IV съезда общества биотехнологов России им. Ю.А. Овчинникова. Пущино, 2006. С. 49-50.
2. Способ обнаружения патогенных микроорганизмов в объектах внешней среды: пат. Рос. Федерация № 2218411; заявл. 27.12.2001; опубл. 10.12.2003, Бюл. № 34.
3. Clark M.F., Adams A.N. Characteristics of the microplate method of enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of plant virus // J. Gen. Virol. 1977. V. 36, № 3. P. 475-483.
4. Жарникова И.В. Методологические подходы и разработка биотехнологии иммунобиологических препаратов для диагностики инфекционных особо опасных заболеваний и детекции их возбудителей: автореф. дис. ... докт. биол. наук: 03.00.23. Ставрополь, 2004. 39 с.

УДК: 616-097:616.918

### **БИОИНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ АНТИГЕНОВ БРУЦЕЛЛ В РАЗРАБОТКЕ СУБЪЕДИНИЧНЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ БРУЦЕЛЛЕЗА**

Жиров А.М., Ковалев Д.А.

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** Данная работа посвящена одному из этапов разработки субъединичной вакцины от бруцеллеза, а именно определение белков-кандидатов в вакцины против бруцеллеза методами биоинформационного анализа. В работе использовали 1064 полногеномные последовательности *Brucella* spp. для получения аминокислотных последовательностей антигенных белков, на основании которых рассчитывали основные физико-химические свойства и структурные особенности. По данным анализа *in silico* наибольшим потенциалом для создания вакцинного препарата против бруцеллеза обладают белки L7/L12, RibH1, FlgE, Omp2b, Omp25 и FliC.

**Ключевые слова:** бруцеллез, вакцина, биоинформатика.

Важным фактором снижения заболеваемости людей бруцеллезом является специфическая иммунизация. Однако существующие живые бруцеллезные вакцины имеют ряд серьезных побочных эффектов и, в целом, небезопасны. Применяемая в нашей стране для людей живая вакцина на основе штамма *B. abortus* 19ВА имеет большое число противопоказаний, что ограничивает ее использование. По данным ВОЗ, в мире нет лицензированной безопасной вакцины против бруцеллеза для иммунизации человека.

В настоящее время активно развивается направление по разработке субъединичных вакцин, которые решают проблемы безопасности вакцинации, хотя и требуют использования адъюванта. Для их создания необходим тщательный отбор мишеней, способных индуцировать протективный иммунный ответ против патогена. Тем не менее, использование одного антигена, как правило, не может обеспечить уровень защиты от бруцеллеза, сопоставимый с живыми аттенуированными вакцинами. По этой причине актуальны дальнейшие исследования по выявлению новых антигенов и созданию на их основе мультиантигенных или мультиэпитопных вакцин.

**Целью данного исследования** являлось определение белков-кандидатов в вакцины против бруцеллеза методами биоинформационного анализа.

**Материалы и методы.** В работе использовали 1064 полногеномные последовательности *B. abortus*, *B. melitensis* и *B. suis* из международной базы данных NCBI Genbank и полученных на базе ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора. Аннотирование геномов бруцелл проводили с помощью программы «DFast», множественное выравнивание нуклеотидных и аминокислотных последовательностей - с использованием пакета «DECIPHER» в среде языка R. Соотношение несинонимичных замен к синонимичным рассчитывали с помощью пакета «seqinr». Среднее количество аминокислотных замен на белок и 100 аминокислот, количество уникальных вариантов белка, долю наиболее распространенного варианта и индекс разнообразия Джинни-Симпсона определяли на основании множественного аминокислотного выравнивания с помощью базовых функций R.

**Результаты.** При выборе белков-кандидатов исходили из того, что наработка препарата будет осуществляться в рекомбинантном штамме *E. coli* с His<sub>6</sub>-меткой. Впервые очередь рассматривали белки бруцелл, для которых была показана в эксперименте иммунопротективная активность. Далее рассматривали белки, для которых методами обратной вакцинологии была предсказана иммунопротективная активность [1-3]. Всего для анализа было отобрано 33 белка: *AlgEfp*, *AsnC*, *BhuA*, *BtpB*, *BtuB*, *BvrR*, *FtcR*, *CobB*, *DnaK*, *FlgE*, *FlgH*, *FlgK*, *FliC*, *Glk*, *InpB*, *L7/L12*, *LptD*, *MliCfp*, *Ndc*, *Omp10*, *Omp16*, *Omp19*, *Omp25*, *Omp28*, *Omp2b*, *Omp31*, *Porinfp*, *RibH1*, *SodC*, *SurA*, *TonB*, *Trp*, *VirB7* и *VirB9*.

Дальнейший отбор белков состоял в *in silico* предсказании параметров белков-кандидатов, которые в перспективе могут существенно усложнить работу с белком или сделать невозможной его наработку и/или очистку. Для этого проводили *in silico* анализ физико-химических свойств, таких как молекулярная масса (чем больше белок, тем хуже он экспрессируется в *E. coli*), заряд белка при физиологическом pH (белки с низким зарядом при физиологическом pH раствора склонны к спонтанной агрегации), растворимость, термолабильность (термическая стабильность), а также индексы нестабильности и гидрофобности (оценка стабильности белка в условиях *in vitro* и способность стабилизировать структуру белка за счет гидрофобных взаимодействий). Дальнейший анализ был направлен на выявление особенностей структуры антигенных белков, таких как наличие лабильных аминокислотных мотивов, посттрансляционных модификаций и мотивов, связанных с аллергенностью.

Кроме того, при выборе белков-кандидатов принимали во внимание результаты анализа консервативности антигенных белков. Приоритетными антигенами для дальнейшей работы были белки с минимально возможным количеством замен, а также среди которых существенно преобладает одна аллельная форма. Наиболее перспективные белки для разработки субъединичных вакцин представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Вариабельность отдельных антигенов бруцелл

| № п/п | Белок         | Среднее кол-во замен на белок/100 аминокислот | Количество уникальных вариантов белка | Доля наиболее популярного варианта | Индекс разнообразия Джини-Симпсона |
|-------|---------------|---|---------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 1     | <i>L7/L12</i> | 0,0273 / 0,022                                | 7                                     | 99,25%                             | 0,0150                             |
| 2     | <i>FlgE</i>   | 0,4765 / 0,1203                               | 17                                    | 79,12%                             | 0,3668                             |
| 3     | <i>RibH1</i>  | 1,0249 / 0,6101                               | 9                                     | 40,05%                             | 0,7208                             |
| 4     | <i>FliC</i>   | 0,5826 / 0,2066                               | 13                                    | 47,16%                             | 0,5871                             |
| 5     | <i>Omp2b</i>  | 1,563 / 0,4259                                | 25                                    | 46,16%                             | 0,7054                             |
| 6     | <i>Omp25</i>  | 0,5574 / 0,2617                               | 10                                    | 51,18%                             | 0,5322                             |

Установлено, что для выбранных белков отношение несинонимичных замен к количеству синонимичных замен меньше 1. Это предполагает наличие стабилизирующего отбора, обуславливающего сохранение аминокислотной последовательности белка в популяции бруцелл с течением времени.

**Заключение.** Таким образом, проведен биоинформационный анализ 33 белков бруцелл с целью выявления наиболее перспективных компонентов потенциальных

субъединичных вакцин. По данным анализа *in silico* наибольшим потенциалом для создания вакцинного препарата против бруцеллеза обладают *L7/L12*, *RibH1*, *FlgE*, *Omp2b*, *Omp25* и *FliC*.

#### **Литература:**

1. Hisham Y., Ashhab Y. Identification of Cross-Protective Potential Antigens against Pathogenic *Brucella* spp. through Combining Pan-Genome Analysis with Reverse Vaccinology // J. Immunol. Res. 2018. P. 1474517.
2. Identification of potential antigens from non-classically secreted proteins and designing novel multipeptide vaccine candidate against *Brucella melitensis* through reverse vaccinology and immunoinformatics approach / U.S. Vishnu, J. Sankarasubramanian, P. Gunasekaran et al. // Infect. Genet. Evol. 2017. Vol. 55. P. 151-158.
3. Screening of potential vaccine candidates against pathogenic *Brucella* spp. using composite reverse vaccinology / Zai X. et al. // Vet. Res. 2021. Vol. 52. P. 75.

УДК: 578.823.91

### **ПОЛУЧЕНИЕ ШТАММОВ *P. PASTORIS*, НЕСУЩИХ ГЕН VP7 РОТАВИРУСА ЧЕЛОВЕКА**

Зайцев Д.Е., Новиков Д.В., Цыганова М.И., Морозова О.В.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии  
и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Ротавирус человека (сем. *Reoviridae* п/сем. *Sedoreovirinae*, род *Rotavirus*) является наиболее распространенным возбудителем острого гастроэнтерита вирусной этиологии. Одним из перспективных направлений исследований в области вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции является разработка вакцины на основе рекомбинантных белков. Получение штаммов-продуцентов рекомбинантного VP7 является необходимым этапом в создании вакцины против ротавирусной инфекции. Цель работы: получение штаммов *P. pastoris*, геном которых кодирует рекомбинантный VP7 ротавируса человека. Методы: компьютерный анализ нуклеотидных последовательностей, молекулярное клонирование нуклеиновых кислот, полимеразная цепная реакция, химическая трансформация, электропорация, электрофорез нуклеиновых кислот в агарозном геле. Результаты: получены штаммы *P. pastoris* X33 и Glycoswitch SuperMan 5-23, несущие ген VP7 ротавируса человека.

**Ключевые слова:** ротавирус, *Pichia pastoris*, молекулярное клонирование, рекомбинантные белки.

От ротавирусной диареи во всем мире каждый год погибает до 500 тысяч детей. Россия относится к регионам с высокой заболеваемостью острым гастроэнтеритом: ежегодно идентифицируется около 700 тыс. случаев. Наибольшая доля всех случаев острого гастроэнтерита с установленной этиологией связана с ротавирусной инфекцией – от 50 до 72% [2]. Вакцинация против ротавируса в РФ не получила широкого распространения: охват целевой когорты составляет от 1 до 2% [1]. Распространенность ротавирусной инфекции в России и низкий процент вакцинированных лиц показывает необходимость разработок отечественных вакцин для профилактики ротавирусной инфекции.

Ротавирусы - безоболочечные РНК-содержащие вирусы. Геном ротавируса состоит из 11 двуцепочечных фрагментов РНК, кодирующих шесть структурных (VP1-VP4, VP6, VP7) и шесть неструктурных белков (NSP1-NSP6). VP7 представляет собой поверхностный белок, несущий антигенные детерминанты, антитела к которым нейтрализуют вирус [4]. Это обуславливает выбор рекомбинантного VP7 в качестве антигена в составе вакцины для профилактики ротавирусной инфекции. В настоящее время нашим коллективом начаты работы по получению прототипа вакцины для профилактики ротавирусной инфекции на основе VP7.

**Целью данной работы** явилось получение штаммов *Pichia pastoris*, в геном которых интегрирован ген рекомбинантного VP7 ротавируса человека.

**Материалы и методы.** В работе использовали образец комплементарной ДНК VP7, синтезированный на матрице РНК ротавируса генотипа G9, циркулирующего на территории Нижнего Новгорода, и плазмидный вектор pPICZA, предназначенный для интеграции генов в *Pichia pastoris*. Образец кДНК VP7 предоставлен лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ННИИЭМ. На основе анализа нуклеотидных последовательностей с помощью пакета компьютерных программ LaserGene производили дизайн праймеров, специфичных для VP7, содержащих сайты рестрикции *EcoRI*, *XhoI*, *HindIII* и последовательность, кодирующую 6 гистидинов (forward: ccatttgaattcatgaagcttcaaaattatggaattaatttacc, reverse: acacacctcgagttaatgatgatgatgatgaaccctatagtaaaaagctgc). Для синтеза кДНК VP7 применяли полимеразную цепную реакцию с использованием полимеразы Phusion (Thermo Scientific, США). В ходе данного исследования применяли методы молекулярного клонирования для получения штаммов *P. pastoris*, содержащих гены рекомбинантного белка VP7. Рестрикцию фрагментов ДНК и реакцию лигирования проводили с помощью коммерческих наборов ферментов: рестриктаз *EcoRI* и *XhoI* (Thermo Scientific, США) и лигазы *T4* (SibEnzyme, Россия). Для получения штаммов микроорганизмов, содержащих плазмиды, применяли метод трансформации химически-компетентных клеток *E. coli DH5α* [3]. Фрагменты VP7



в *E. coli* и в *P. pastoris* детектировали с помощью ПЦР с использованием Taq-полимеразы (Альфа-фермент, Россия) и электрофореза нуклеиновых кислот в агарозном геле. Для детекции VP7 использовали комбинацию праймеров для VP7, описанных ранее. Выделение плазмидной ДНК проводили с помощью коммерческих наборов S.N.A.P. Miniprep Kit (Applied Biosystems, США) и Plasmid Maxi Kit (QIAGEN, Германия). Штаммы *P. pastoris*, содержащие гены, кодирующие рекомбинантный белок, получали методом электропорации с помощью Eppendorf Eporator (Eppendorf, Германия).

**Результаты и обсуждение.** На первом этапе работы проводили дизайн генетической конструкции, позволяющей экспрессировать рекомбинантный белок в клетках *P. pastoris*. Строение генетической конструкции представлено на рисунке 1.

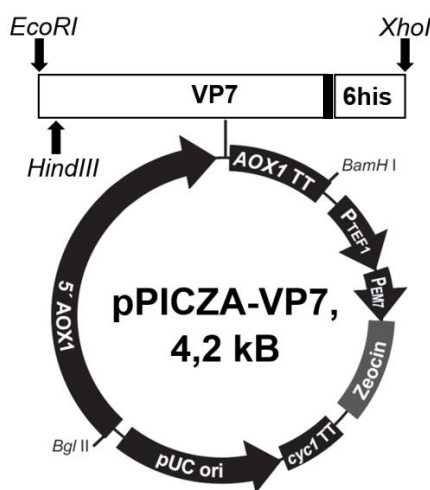


Рис. 1. Строение плазмиды pPICZA-VP7

Конструирование штаммов *P. pastoris* проводили в несколько этапов: получение кДНК VP7 ротавируса человека, клонирование полученного фрагмента кДНК в составе плазмидного вектора pPICZA и интеграция плазмиды pPICZA-VP7 в геном *P. pastoris*.

С помощью ПЦР была синтезирована кДНК рекомбинантного VP7. Плазмидный вектор pPICZA и кДНК VP7 обрабатывали рестриктазами EcoRI и XhoI. Полученные фрагменты ДНК лигировали между собой по липким концам с помощью лигазы T4. Полученной лигазной смесью трансформировали штамм *E. coli* DH5α и отбирали клоны, содержащие плазмиду pPICZA с геном VP7 под контролем AOX1 промотора и терминатора (pPICZA-VP7), с помощью ПЦР с последующей детекцией результатов электрофорезом в агарозном геле. Результаты представлены на рисунке 2А. В ходе ПЦР нарабатывался фрагмент длиной 882 пары оснований, что соответствовало расчетной длине кДНК VP7. Таким образом, была получена генетическая конструкция, представленная на рисунке 1.

Плазмидой pPICZA-VP7 трансформировали штаммы *P. pastoris* X33 и Glycoswitch SuperMan 5-23 методом электропорации. Клоны *P. pastoris* отбирали и анализировали с помощью ПЦР и электрофореза в агарозном геле. При визуализации геля наблюдался фрагмент длиной 882 п.о. Результаты представлены на рисунках 2Б и 2В. Наличие фрагмента свидетельствовало о присутствии в исследуемых штаммах *P. pastoris* ротавирусного гена VP7, интегрированного в геном.

**Заключение.** В результате проведенной работы была создана генетическая конструкция, кодирующая ген VP7 ротавируса, находящийся под контролем AOX1 промотора и терминатора. Получены штаммы *P. pastoris* X33 и Glycoswitch SuperMan 5-23, в геномы которых интегрирована данная генетическая конструкция. В перспективе, полученные штаммы будут использованы в разработке прототипа вакцины на основе рекомбинантного белка VP7 для профилактики ротавирусной инфекции.

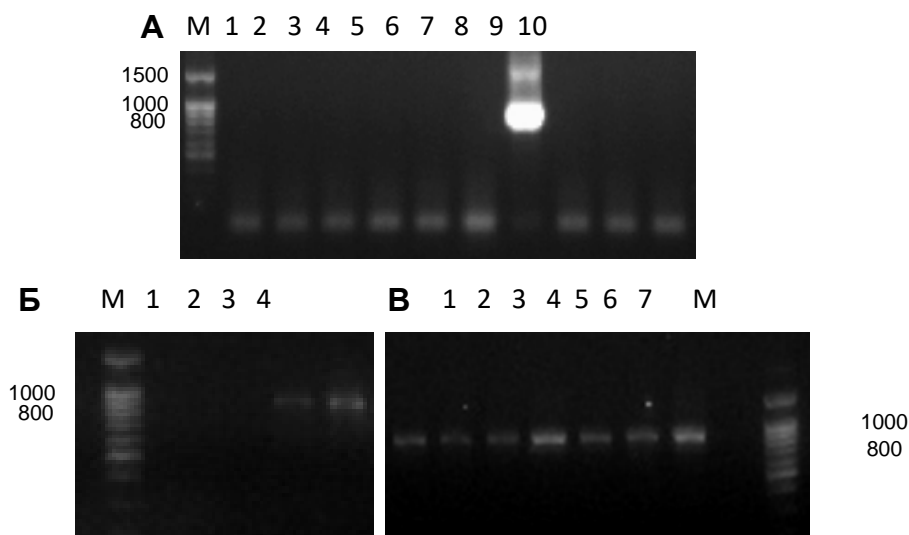


Рис. 2. Электрофореграммы клонов *E. coli* DH5α (А), *P. pastoris* X33 (Б) и Glycoswitch SuperMan 5-23 (В), содержащих pPICZA-VP7

М: маркеры молекулярных масс M24 (SibEnzyme, Россия); 1 – 10 (А): клоны *E. coli* DH5α; 1 – 4 (Б): клоны *P. pastoris* X33; 1 – 7 (В): клоны *P. pastoris* Glycoswitch SuperMan 5-23

### Литература:

1. Молекулярный мониторинг ротавирусов (Reoviridae: Sedoreovirinae: Rotavirus: Rotavirus A), циркулирующих в Нижнем Новгороде (2012-2020 гг.): обнаружение штаммов с новыми генетическими характеристиками / Т.А. Сашина [и др.] // Вопросы вирусологии. 2021. Т. 66. № 2. С. 140-151.

2. Genetic diversity of group A rotaviruses in Moscow in 2018–2019 / A.A. Ivashechkin, A.G. Yuzhakov, T.V. Grebennikova et al. // Archives of Virology. 2020. Vol. 165, No 3. P. 691-702.

3. Inoue H., Nojima H., Okayama H. High efficiency transformation of Escherichia coli with plasmids // Gene. 1990. Vol. 96, No 1. P. 23-28.

4. Structure of rotavirus outer-layer protein VP7 bound with a neutralizing Fab / S.T. Aoki, E.C. Settembre, S.D. Trask et al. // Science. 2009. Vol. 324, No 5933. - P. 1444-1447.

УДК: 579.61:616-078

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ СЕРИЙ  
ДИАГНОСТИКУМОВ ЛАТЕКСНЫХ АНТИГЕННЫХ БРУЦЕЛЛЕЗНЫХ**  
Курноскина М.М., Жарникова И.В., Русанова Д.В., Кошкидько А.Г., Жданова Е.В.  
ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Ставрополь

**Аннотация.** Цель исследований – биотехнологические разработки латексных антигенных бруцеллезных диагностикумов путем физических и ковалентных методов иммобилизации лигандов, и проведение сравнительного анализа экспериментальных серий сконструированных препаратов.

Использованные методы и подходы – микробиологические, биотехнологические, серологические, физико-химические.

Апробированы различные способы присоединения бруцеллезного антигена к поверхности полистирольных микросфер и разработаны экспериментальные серии латексных диагностикумов для выявления специфических антител к возбудителю бруцеллеза в реакции агглютинации латекса.

Основные результаты – разработаны высокочувствительные (1:800-1:1600), стабильные (в течение 6 месяцев – срок наблюдения) латексные бруцеллезные антигенные диагностикумы, полученные путем ковалентной иммобилизации лигандов с активированной альдегидами латексной основой.

**Ключевые слова:** диагностика, бруцеллез, полистирольные микросферы, антиген, антитела, реакция агглютинации латекса.

Бруцеллез – один из наиболее опасных зоонозов. При глобальном распространении бруцеллеза среди крупного и мелкого рогатого скота не исключается возможность заболевания людей ни для одной из стран мира. Заражение человека происходит вследствие прямого

контакта с кровью и выделениями больных животных, употребления не обеззараженных продуктов животного происхождения, инфицированных бруцеллами. Хроническое течение бруцеллезной инфекции делает ее трудно диагностируемой [1, 2]. Референсными методами верификации диагноза являются бактериологические и серологические методы исследования [1]. Именно поэтому на сегодняшний день остается актуальным направление по созданию новых препаратов для серологической диагностики данной инфекции.

Одним из экспресс-методов выявления антител в сыворотке крови является реакция агглютинации латекса (РАЛ), получившая распространение в диагностической практике. Согласно литературным источникам, разработка таких диагностикумов предполагает поиск оптимальных условий, необходимых для синтеза высокочувствительных латексных препаратов [3, 4].

Присоединение биомолекул к поверхности латексных микросфер возможно благодаря физической адсорбции и ковалентному связыванию. В процессе физической адсорбции белка на поверхности полимера за счет Ван-дер-Ваальсовых сил притяжения образуются комплексы «белок-адсорбент». При химическом взаимодействии образуются более сильные ковалентные связи, что обуславливает высокую степень адсорбции и более продолжительный срок хранения препаратов [5, 6]. Полистирольные латексы, содержащие на своей поверхности альдегидные группы, способны вступать в реакцию с аминоклупами белка антигена [7].

В настоящее время остается актуальным поиск оптимальных условий для достижения высоких значений иммобилизации лигандов на поверхности латексных микросфер.

Цель исследований – биотехнологические разработки латексных антигенных бруцеллезных диагностикумов путем физических и ковалентных методов иммобилизации лигандов, и проведение сравнительного анализа экспериментальных серий сконструированных препаратов.

В качестве носителя (латексной основы) биолигандов в работе использовали полистирольные микросферы с размером частиц 0,8 мкм (ООО «Диаэм», Россия).

Основой для сенсублизирующего агента послужила обеззараженная взвесь бруцеллезного микроба *Brucella abortus* 19 ВА, разведенная до концентрации  $2 \times 10^{10}$  м.к./мл в 12% растворе натрия хлорида, окрашенная бриллиантовым зеленым (0,004%) и генцианвиолетом (0,002%).

Для формирования альдегидных групп на поверхности микросфер использовали глутаровый альдегид 0,05% (ООО «Зоолинк», Россия) и периодат натрия (ООО «Нева Реактив», Россия).

Технология получения латексного диагностикума путем физической иммобилизации лиганда заключалась в следующем: 1 мл бруцеллезного антигена соединяли с 1 мл 2%

полистирольного носителя. Сенсибилизацию проводили в течение 2 ч при температуре 47°C на магнитной мешалке и ночь – в холодильнике. Далее суспензию осаждали центрифугированием при 7000 об/мин в течение 10 мин и дважды отмывали от несвязавшегося лиганда 0,1 М раствором фосфатно-солевого буфера pH 7,2. Последний осадок растворяли в 0,9% растворе натрия хлорида pH 6,0–6,2 до концентрации 0,2% с 1% формалином. При использовании ковалентной сшивки 1 мл бруцеллезного антигена соединяли с 1 мл 0,017% раствора натрия перйодата (или 0,05% глутаровым альдегидом), дальнейшие манипуляции проводили согласно вышеописанной методике.

Контроль чувствительности в РАЛ проводили с применением бруцеллезной поливалентной сыворотки для РА (ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора). При контроле специфичности были использованы: сыворотка диагностическая холерная О1 адсорбированная сухая для РА; сыворотка диагностическая туляремиальная сухая для РА (ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт); сыворотка диагностическая сальмонеллезная адсорбированная О-поливалентная для РА (ЗАО «ЭКОлаб», Россия). РАЛ проводили с использованием U-образных микропланшет (Ningbo Greetmed Medical Instruments Co., Ltd., Китай). Регистрацию результатов осуществляли визуально через 3,5 ч.

Чувствительность диагностикумов, полученных физической сшивкой, составила 1:800–1:1600, при отсутствии перекрестных реакций с гетерологичными сыворотками. При контроле диагностикумов, полученных ковалентной сшивкой с применением глутарового альдегида, результаты были аналогичными. В то время как, чувствительность диагностикума с использованием перйодата натрия составила 1:400.

Постановки реакций с использованием экспериментальных серий диагностикума проводились ежемесячно в течение полугода. Было отмечено уменьшение чувствительности препаратов, в которых присоединение антигена к поверхности микросфер осуществлялось физической сорбцией.

Таким образом, наилучшие результаты чувствительности и стабильности показал латексный диагностикум бруцеллезный антигенный, в основе изготовления которого лежит ковалентная сшивка с использованием глутарового альдегида. Полученные результаты формируют основу для дальнейшей работы по усовершенствованию биотехнологии производства латексных диагностикумов на основе полистирольных микросфер.

#### **Литература:**

1. Онищенко Г.Г., Куличенко А.Н. Бруцеллез. Современное состояние проблемы. Ставрополь: Губерния, 2019. 336 с.

2. Эпидемиологический надзор и лабораторная диагностика бруцеллеза: методические указания. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2017. 60 с.
3. Орлова О.Ю., Мешандин А.Г. Сопоставление различных видов твердых фаз при синтезе гидрозолевых иммунохимических диагностикумов // Вятский медицинский вестник. 2000. № 3. С. 53-58.
4. Molina-Bolivar J.A., Galisteo-Gonzalez F. Latex Immunoagglutination Assays // J. of Macromolecular Science Part C-Polymer Reviews. 2005. V. 45. P. 59-98.
5. Доронин М.И. Экспресс-методы выявления вируса инфекционного некроза гемопоэтической ткани лососевых рыб: дис. канд. биол. наук: 03.02.02. Владимир, 2015. 141 с.
6. Peula J.M., Hidalgo-Alvarez R., Nieves F.J. Covalent Binding of Proteins to Acetal-Functionalized Latexes. I. Physics and Chemical Adsorption and Electrokinetic Characterization // J. of Colloid and interface science. 1998. V. 201. P. 132-138.
7. Бровкина А. Н. Разработка метода и тест-системы выявления бактерий рода *Salmonella* на основе латекс-агглютинации // Научный журнал КубГАУ. 2011. № 72. С. 516-524.

УДК: 578.224

## **ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АНТИТЕЛ КЛАССА IgM ПРОТИВ РЕКОМБИНАНТНОГО БЕЛКА VP1 НОРОВИРУСА**

Лапин В.А.<sup>1,2</sup>, Мелентьев Д.А.<sup>1,2</sup>, Моханова Е.В.<sup>1</sup>, Манакова Э.А.<sup>3</sup>, Новиков Д.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии  
и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный  
университет им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород

<sup>3</sup>ООО «Централизованная лаборатория «АВК-Мед», г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Норовирусная инфекция является одной из самых распространенных причин гастроэнтерита среди детей и взрослых. Целью настоящей работы явился анализ встречаемости антител класса IgM против белка VP1 норовируса в крови жителей Нижегородской области в 2022 году. В ходе работы использовали методы молекулярного клонирования, металл-хелатной хроматографии, диализа, иммуноферментного анализа. С использованием иммуноферментного метода, основанного на использовании полученного в работе рекомбинантного белка VP1 норовируса, обнаружено, что частота встречаемости IgM-антител против рекомбинантного VP1 норовируса среди тестируемых лиц составила в

среднем 6,9%. Чаще всего анти-VP1 IgM-антитела обнаруживались в крови лиц возрастом от 19 до 40 лет. Обнаружена также сезонная вариабельность частоты выявления IgM-антител против VP1 норовируса в крови лиц разных возрастных групп. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего популяционного анализа встречаемости антител против норовируса человека.

**Ключевые слова:** VP1, норовирус, IgM-антитела.

Норовирус (сем. *Caliciviridae*, род *Norovirus*), является эндемическим вирусом, циркулирующим повсеместно в человеческой популяции и вызывающим вспышки острых кишечных инфекций, которые ежегодно приводят к 200000 смертей [2, 6]. При инфицировании норовирусом первичные симптомы появляются в течение 10–50 часов в виде спазмов в желудке, диареи и рвоты, которые обычно длятся около 2–3 дней [3]. Это приводит к серьезному риску смерти среди пожилых людей (старше 65 лет) и детей младше 3х лет. Также стоит отметить опасность распространения норовирусной инфекции внутри учебных и медицинских учреждений. Внутрибольничные условия создают идеальную среду для передачи инфекции, особенно в связи с ослабленным иммунитетом у больных. Это все приносит значительный экономический ущерб. Только в Российской Федерации ежегодно регистрируется 25-30 тысяч случаев норовирусной инфекции, требующих госпитализации [1].

В РФ проводится систематический мониторинг госпитализированных, который показал, что наибольшее распространение имеет эпидемический вариант норовируса с генотипом *GII*, на долю которого приходится до 80-90% случаев норовирусного гастроэнтерита детей первых лет жизни [5]. Однако, распространенность норовируса с генотипом *GII* в популяции жителей изучена слабо. Наиболее простым методом эпидемиологического исследования вирусов является определение антител класса IgM. Известно, что IgM-антитела к норовирусу начинают синтезироваться в первые дни заболевания и сохраняются до 2 месяцев, что может быть использовано для оценки распространенности норовирусной инфекции [4].

**Целью настоящей работы** явился анализ встречаемости антител класса IgM против рекомбинантного белка *VP1* норовируса в крови жителей Нижегородской области в 2022 году.

**Материалы и методы.** Нуклеотидная последовательность *VP1* эпидемического варианта норовируса с генотипом *GII.4* была предоставлена сотрудниками лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика

И.Н. Блохиной. Для оптимальной экспрессии белка в клетках *E. coli* в нуклеотидной последовательности *VP1* проводили оптимизацию кодонов. Оптимизированную последовательность синтезировали в фирме «Евроген» (Москва) и клонировали в составе плазмиды *pET22b*. Клетки *E. coli* (Rosetta 2 (DE3)) трансформировали плазмидой, кодирующей *VP1* норовируса, выращивали в жидкой среде LB и индуцировали синтез рекомбинантного белка добавлением 0,5 мМ Изопропил-бета-D-тиогалактопиранозид в течение 6 часов. Белок нарабатывался в виде «телец включения». Очистку *VP1* норовируса проводили методом металл-хелатной хроматографии в денатурирующих условиях (8М мочевины). Ренатурацию *VP1* проводили диализом против раствора, содержащего 0,01 М Трис-HCl и 0,5М NaCl pH7,5. Полученный в результате проведенной работы растворимый рекомбинантный белок *VP1* был использован для определения IgM-антител к норовирусу с помощью иммуноферментного анализа.

В исследовании использовали образцы плазмы крови лиц возрастом от 0,2 до 61 года, обратившихся в 2022 году в диагностический центр «Гемохелп» (ООО «ТИАС ЛОТУС») и проживающих на территории Нижегородской области. В соответствии со статьей 24 конституции РФ и Хельсинской декларацией (1964 г.) обследованные дали информированное согласие на использование их биологического материала в научном исследовании. Участники исследования были разделены на возрастные группы, в соответствии с классификацией ВОЗ.

Рекомбинантный белок *VP1* сорбировали в лунки планшета в концентрации 1 мкг/мл в течение 20 часов при 4 градусах Цельсия. Плазму крови человека разводили в 10 раз 0,01М натрий-фосфатным буферным раствором, содержащим 0,15М NaCl и 1% Твин-20, pH 7,4 (ФСРТ) с добавлением лизата *E. coli* (1:20) и переносили в планшет с сорбированным *VP1* норовируса человека. После этого планшет инкубировали при температуре 37°C в течение 30 минут при помешивании с частотой 500 об/мин. Промывали лунки планшета 5 раз ФСРТ вносили по 100 мкл раствора конъюгированных с пероксидазой корня хрена мышинных моноклональных антител против IgM человека (клон 2B9cc, Hytest, Россия), разведенных ФСРТ в соотношении 1:5000 и инкубировали 30 минут в термостате. Лунки планшета отмывали 5 раз ФСРТ и вносили по 100 мкл 0,04% тетраметилбензидина и 0,02% перекиси водорода в натрий-цитратном буферном растворе pH 5,0. Инкубировали в темноте 5 мин и останавливали реакцию 1N серной кислотой. Величину оптической плотности измеряли на спектрофотометре (Tecan, Austria) в двухволновом режиме: при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения в диапазоне 620–655 нм. Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия хи квадрат.



**Результаты и обсуждение.** С использованием бактериальной системы экспрессии был получен очищенный рекомбинантный *VP1* норовируса (генотип *GI.4*). Рекомбинантный белок применяли в качестве антигена для обнаружения IgM-антител против *VP1* норовируса с помощью иммуноферментного анализа. Антитела против *VP1* норовируса класса IgM суммарно встречались в образцах плазмы крови тестируемых лиц разного возраста в 6,9% случаев (44 из 637 тестируемых образцов). Анализ возрастного распределения показал, что наибольшая частота выявления IgM-антител против рекомбинантного *VP1* норовируса обнаружена в образцах плазмы крови лиц возрастом 19-40 лет и составила 9,0% (25 из 277 человек). Частота определения IgM антител в этой возрастной группе была статистически значимо выше в 2,1 раза, чем в плазме крови лиц возрастом от 41 до 61 года, и не отличалась статистически значимо от данных, полученных для детей (0,2–18 лет) (рис. 1).

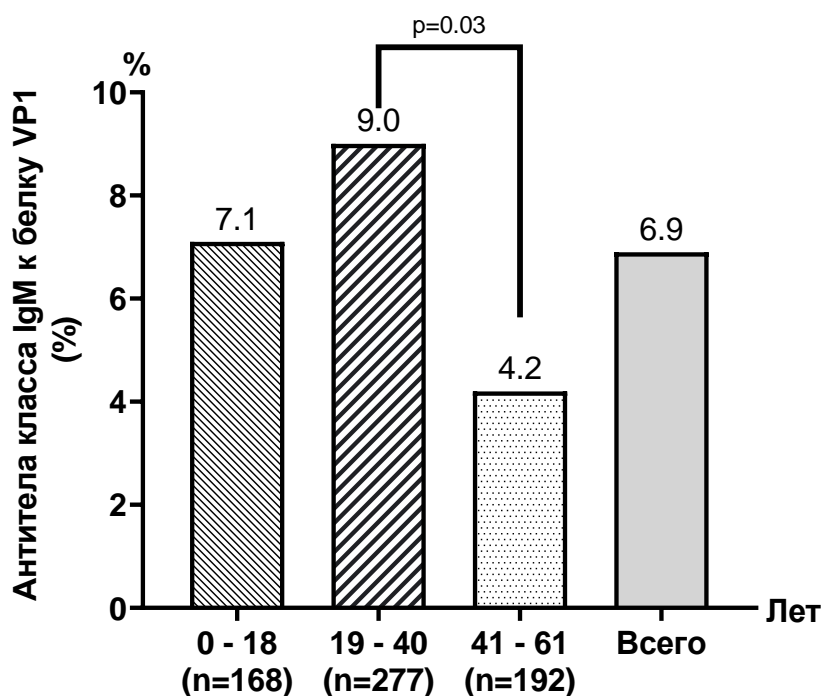


Рис. 1. Частота обнаружения антител класса IgM к рекомбинантному *VP1* норовируса у лиц разного возраста

Как указано выше, использованные в работе образцы плазмы крови были получены в течение 2022 года, с апреля по ноябрь включительно. Анализ частоты обнаружения IgM-антител к *VP1* норовируса показал, что у детей возрастом от 0,2 года до 18 лет наблюдалась тенденция к повышению частоты обнаружения IgM-антител от весны к осени. В плазме крови лиц возрастом от 19 до 41 года наоборот обнаруживалась тенденция к падению частоты встречаемости антител класса IgM против *VP1* норовируса. Наибольшая частота обнаружения была зарегистрирована весной, а в осенние месяцы IgM-антител к рекомбинантному *VP1* норовируса не обнаружено (рис. 2).

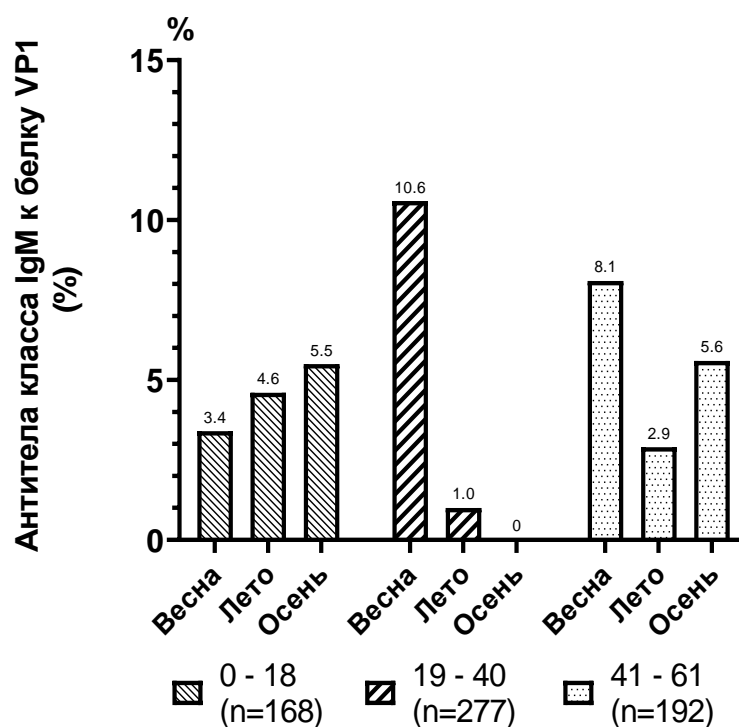


Рис. 2. Частота обнаружения IgM-антител против VP1 норовируса в разные сезонные периоды 2022 года

**Заключение.** С помощью разработанного иммуноферментного метода определения IgM-антител к рекомбинантному VP1 норовируса показано, что в крови жителей Нижегородской области антитела класса IgM против VP1 встречались в 2022 году в 6,9% случаев. Обнаружены различия между частотой обнаружения IgM-антител в разных возрастных группах. Чаще всего антитела класса IgM обнаружены в крови лиц возрастом от 19 до 40 лет, что вызывает интерес, поскольку норовирусная инфекция регистрируется чаще всего у детей и лиц пожилого возраста. Выявлены также различия в частоте выявления анти-VP1 IgM-антител в разные сезоны 2022 года. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего популяционного анализа встречаемости антител против норовируса человека.

Авторы исследования выражают благодарность д.б.н, проф. Новикову В.В. и к.б.н. Цыгановой М.И. за конструктивное обсуждение результатов.

#### Литература:

1. Эпидемиологическая характеристика норовирусной инфекции / А.А. Косова [и др.] // УРМЖ. 2022. Т. 21. № 3. С. 114-128.
2. Chan M.C., Kwan H.S., Chan P.K. Structure and Genotypes of Noroviruses // The Norovirus. 2017. P. 51-63.

3. Clinical manifestation of norovirus gastroenteritis in health care settings / B.A. Lopman, M.H. Reacher, B. Vipond et al. // Clin. Infect. Dis. 2004. Vol. 39, No 3. P. 318-324.
4. Diagnosis of human caliciviruses by use of enzyme immunoassays / X. Jiang, N. Wilton, W.M. Zhong et al. // J. Infect. Dis. 2000. Vol. 181. S. 2. P. 349-359.
5. Glass R.I., Parashar U.D., Estes M.K. Norovirus Gastroenteritis // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361, No 18. P. 1776-1785.
6. Visualization by Immune Electron Microscopy of a 27-nm Particle Associated with Acute Infectious Nonbacterial Gastroenteritis / A.Z. Kapikian, R.G. Wyatt, R. Dolin et al. // J. Virol. 1972. Vol. 10, No 5. P. 1075-1081.

УДК: 579.61

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ МАГНОИММУНОСОРБЕНТА ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ СИБИРЕЯЗВЕННЫХ АНТИГЕНОВ

Никитина А.М., Новицкая И.В., Пушкарь В.Г.

ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Волгоград

**Аннотация.** В работе проанализирована возможность конструирования магноиммуносорбента на основе природного минерала – вермикулита – с использованием сибиреязвенных мышинных моноклональных антител для выделения и очистки фракций антигенов *B. anthracis*.

**Ключевые слова:** магносорбент, вермикулит, моноклональные антитела.

В схемах лабораторной диагностики особо опасных инфекций, в частности сибирской язвы, большое значение имеют экспресс-методы, направленные на раннее обнаружение возбудителей в пробе. Однако в последнее время особую важность приобретают методы выявления специфических антител, титр которых постепенно нарастает и способен сохраняться продолжительное время. Иммунодиагностика, ориентированная на выявление сибиреязвенных антител, оказывает неоценимую помощь как при клинической диагностике заболевания (при исследовании парных сывороток), так и в определении поствакцинального иммунного ответа. В таких случаях требуются препараты, сконструированные на основе антигенов, в связи с чем их выделение и очистка в настоящий момент является одним из главных направлений в решении проблемы усовершенствования лабораторной диагностики сибирской язвы [2, 5].

Ранее в Волгоградском НИПЧИ был предложен и запатентован метод избирательного концентрирования магносорбентами антигенов из большого объема в проточном режиме с последующим тестированием в иммуноферментном анализе, который успешно применен в период вспышки холеры в Волгоградском регионе в 1970-х годах. Данный способ позволил обнаруживать и выделять единичные клетки холерного вибриона, тем самым предотвратить эпидосложнения в населенных пунктах на берегах водоемов [1, 3, 4].

**Целью настоящей работы** являлось изучение возможности использования магносорбента (вермикулита) и сибирезвенных мышинных моноклональных антител для выделения и очистки растворимых антигенных фракций возбудителя сибирской язвы. Покрытие матрицы обрабатывалось насыщенным раствором серы в бензоле – приемом, разработанным ранее в нашем институте.

Вермикулит – природный минерал из группы гидрослюд, характерным свойством которого является увеличение объема в 18-25 раз при нагревании. В работе был использован вермикулит обожженный (марки 150), получаемый из высокогидратированной биотитовой слюды обжигом при 800–900°C, который широко применяется в строительстве для повышения теплоизоляционных свойств различных конструкций. При необходимости его можно размельчить до требуемой степени дисперсности, что позволяет нормировать размеры частиц иммуносорбента.

**Материалы и методы.** Сибирезвенные моноклональные антитела были получены с использованием гибридомной технологии с помощью ПЭГ 4000 по стандартной методике (*G. Keller, C. Milstein*, 1976 г.). По результатам тестирований и изучения аналитических характеристик накопленных моноклональных антител наиболее перспективные показатели продемонстрировали антитела клона С9. В дальнейшем эти МКА были использованы для приготовления на их основе магнитных иммуносорбентов для очистки сибирезвенных антигенов из жидких сред культивирования.

Магноиммуносорбенты получали следующим образом: 4 г вермикулита с 3 г безводной магнитной окиси железа (FeO) перетирали в ступке до тонкодисперсного состояния, добавляли 10 мл насыщенного раствора серы в бензоле и высушивали под тягой при комнатной температуре 24 ч. Добавляли 50 мл 3,5% раствора декстрана Т-20, высушивали уже при температуре 90–100°C, после чего размельчали в ступке и просеивали через сито с ячейками 130 микрон. Для ковалентной сшивки антител поверхность частиц активировали раствором периодата натрия (NaIO<sub>4</sub>) с концентрацией 25 мг/мл. К 1 г порошка добавляли 20 мл раствора активатора и инкубировали на шуттеле 60 минут при температуре 25°C.

Нейтрализацию несвязавшихся молекул проводили 1% раствором этиленгликоля в течение 1 ч с последующей трехкратной отмывкой в 0,15 М NaCl (pH 7,3).

На всех этапах отделение твердой фазы от жидкости проводили методом декантации при помощи постоянного неодимового магнита (35x15x2 мм). При этом магнитные свойства носителя позволяли осаждать твердую фазу за 3–5 секунд, что было очень удобно и практично, так как при изготовлении иммуносорбента полностью исключался этап центрифугирования.

Связывание иммуноглобулинов проводили в 20 мл КББ (pH 9,5) с концентрацией моноклональных антител 300 мкг/мл и инкубацией в течение 2 ч при комнатной температуре и 18 ч при 10°C. Отмывку проводили трехкратно в физиологическом растворе pH 7,3. Хранили полученный иммуносорбент в том же растворе с добавлением формалина до конечной концентрации 1%.

Очистку сибиреязвенного антигена осуществляли также методом декантации, используя постоянный магнит. Для этого приготовленный иммуносорбент (1 г) инкубировали с 10 мл физиологического раствора, содержащего сибиреязвенный культуральный фильтрат с концентрацией белка 5,8 мг/мл. Инкубацию проводили на низкоскоростной роторной мешалке в режиме 3 об/мин в течение 60 минут при температуре 25°C. Осадок отмывали от несвязавшегося антигена в 0,15 М NaCl pH 7,3.

Для десорбции иммуносорбента использовали 10 мл 3М роданида натрия при бережном перемешивании на роторной мешалке при комнатной температуре в течение 15 минут. Полученный раствор после отделения твердой фазы помещали на диализ против 0,15 М NaCl pH 7,3 на 18 ч при постоянном перемешивании. Концентрирование полученного раствора осуществляли с помощью полиэтиленгликоля (ПЭГ 40000) до объема 2,5 мл.

**Результаты.** В результате был получен препарат сибиреязвенного антигена, который был исследован на хроматографической установке низкого давления «Biologic-LP» (Bio Rad, USA) на колонке с Sephacryl S-300 HR. На хроматограмме был зарегистрирован одиночный пик, который предположительно свидетельствует о наличии единственной фракции в полученном образце после сорбции и декантации связавшихся с магноиммуносорбентами молекул. Далее планируется более детальное изучение выделенной фракции антигенов и отработка наиболее эффективных условий для очистки.

**Заключение.** Таким образом, в ходе работы было установлено, что полученные сибиреязвенные моноклональные антитела могут быть использованы для выделения и очистки антигенных фракций *Bacillus anthracis*, так как их свойства – идентичность, однонаправленность, специфичность – позволяют избирательно и в короткие сроки выделять антигенные фракции сибиреязвенного микроорганизма. С нашей точки зрения применение магноиммуносорбентов наряду с хроматографическими способами очистки позволяет получать более очищенные и концентрированные антигенные препараты.

## Литература:

1. Ефременко В.И., Тюменцева И.С., Пушкарь В.Г. Способ эпидемиологического мониторинга объектов внешней среды, способ бактериологического контроля жидких сред, приспособление для забора, хранения и транспортировки проб (варианты), устройство для отделения магноиммуносорбента от жидкой фазы и устройство для проведения иммунохимического анализа // Патент РФ № 2098828 от 10.12.1997 г.
2. Кретенчук О.Ф. Отечественные средства диагностики особо опасных инфекций на основе моноклональных антител // Проблемы особо опасных инфекций. 2021. № 4. С. 35-45.
3. Способ иммунофлуоресцентного определения протективного антигена возбудителя сибирской язвы/ Е.В. Белова [и др.] // Патент № 2478970 от 10.04.2013 г.
4. Способ получения иммуносорбента / Пушкарь В.Г. [и др.] // Патент РФ № 2192013 от 27.10.2002 г.
5. Терешкина Н.Е., Девдариани З.Л., Ермаков Н.М. Современное состояние иммунодиагностики сибирской язвы // Международные медико-санитарные правила и реализация глобальной стратегии борьбы с инфекционными болезнями в государствах-участниках СНГ. 2007. С. 300-301.

УДК: 616.9-092.9:616.98

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОГЕННОСТИ ТУЛЯРЕМИЙНОЙ ВАКЦИНЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРЕДЫ ВЫРАЩИВАНИЯ

Пятидесятникова А.Б., Коротков К.М., Сынгеева А.К.

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора,  
г. Иркутск

**Аннотация.** В представленном исследовании выявлен стимулирующий эффект нового синтетического селенорганического соединения 2,6-дипиридиний-9-селенабицикло[3.3.1] нонандибромида (974zh) на иммуногенную активность вакцинного штамма *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ. После заражения вирулентным штаммом *F. tularensis* И-465 выживаемость лабораторных мышей, иммунизированных вакцинным штаммом, выращенным на FT-агаре в присутствии исследуемого препарата (300 мкг/мл), увеличилась по сравнению с животными, иммунизированными штаммом *F. tularensis* 15 НИИЭГ, выращенном на агаре без препарата 974zh.

**Ключевые слова:** протективность, вакцинный штамм, *Francisella tularensis*, селенорганическое соединение.

Успешная профилактика инфекционных заболеваний, в том числе особо опасных, в значительной степени зависит от эффективности и безопасности вакцинных препаратов.

В настоящее время почти все вакцины, используемые для профилактики особо опасных инфекций, представляют собой живые аттенуированные штаммы возбудителей соответствующих заболеваний, обладают остаточной вирулентностью, сенсibiliзирующим действием и реактогенностью, связанную напрямую с аккумуляцией активных форм кислорода (АФК), что приводит к аллергическим и воспалительным процессам [1, 3].

В Российской Федерации в комплекс профилактических мероприятий против туляремии входит вакцинация препаратом, который представляет собой живую культуру вакцинного штамма *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ. Предпринимаются попытки решить проблемы реактогенности живых вакцин и слабой иммуногенности химических, молекулярных и субъединичных при помощи введения в вакцинальный процесс неспецифических факторов, способствующих снижению негативного влияния и повышению иммунологической эффективности иммунизации на макроорганизм.

К таким препаратам можно отнести Se содержащие соединения, которые обладают иммуностропными свойствами. Ранее нами показано, что синтетическое селенорганическое соединение 2,6-дипиридиний-9-селенабицикло [3.3.1] нонан дибромида (974zh), полученное сотрудниками Иркутского института химии им. Фаворского СО РАН, способствует подавлению развития патологических реакций при введении живых бруцеллезной и туляремийной вакцин [2, 5] и повышает пролиферативную активность клеток иммунокомпетентных органов (тимуса и селезенки) экспериментальных животных [4].

**Цель работы** – оценить действие экспериментального селенорганического соединения 974zh на протективную активность вакцинного штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ, выращенного на FT-агаре с добавлением этого препарата.

**Материалы и методы.** Для культивирования *F. tularensis* 15 НИИЭГ использовали FT-агар без добавления и с добавлением препарата 974 zh (300 мкг/мл). Инкубировали в течении 48 часов при 37°C. Далее готовили бактериальную взвесь для иммунизации в концентрации 2, 5 и 10 КОЕ. Для заражения был взят штамм *F. tularensis mediasiatica* И-465 в дозах 200 и 600 КОЕ.

Протективную активность изучали на белых мышах. Работа с экспериментальными животными проводилась в соответствии с требованиями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (22.09.2010 г.), и «Правил надлежащей лабораторной практики», утвержденных Приказом Минздрава № 199н от 01.04.2016 г.

В опыте использовали 140 животных обоих полов весом 18–20 г, которых поделили на четыре опытные (по 30 особей) и одну контрольную группы (20 мышей). Каждую опытную группу разделили на три подгруппы (по 10 мышей) для иммунизации разными дозами (2, 5 и 10 КОЕ). I и II группы животных иммунизировали вакцинным штаммом *F. tularensis* 15 НИИЭГ, выращенный на FT-агаре без добавления 974 zh. III, IV – этим же штаммом, но культивированным на агаре с препаратом 974 zh. V группе (контроль) вводили по 0,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида pH-7,2. Через 21 сутки после иммунизации экспериментальных животных I и III группы инфицировали *F. tularensis* И-465 в дозе 200 КОЕ, II и IV – 600 КОЕ. Животных контрольной группы разделили на две подгруппы (по 10 мышей). Первой подгруппе вводили *F. tularensis* И-465 в дозе 200 КОЕ, второй – 600 КОЕ. Наблюдали за животными в течение 23 суток, после рассчитывали процент их выживаемости (ПВЖ, %).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью непараметрических методов анализа в пакете прикладных программ Statistica 6.0.

**Результаты.** В результате проведенных исследований установлено, что в III и IV группах животных, где использовался вакцинный штамм *F. tularensis* 15 НИИЭГ в дозе 2 КОЕ, культивированный на FT-агаре с добавлением препарата 974zh, ПВЖ после инфицирования обеими дозами *F. tularensis* И-465 был статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше, чем в I и II группах. Так, процент выживаемости в III группе экспериментальных животных при иммунизирующей дозе (ИД) 2 КОЕ и инфицирующей дозе (ИД) 200 КОЕ составил 100%, что выше этого же показателя I группы (80%) в 1,3 раза. В IV группе при ИД 2 КОЕ и ИД 600 КОЕ процент выживаемости был выше в 2,7 раза, чем во II группе (ПВЖ 80 и 30% соответственно).

При иммунизации белых мышей *F. tularensis* 15 НИИЭГ в дозе 10 и 50 КОЕ и ИД – 200 и 600 КОЕ, ПВЖ составил 100 %, а в контрольной группе - 0.

**Заключение.** Таким образом, экспериментальный синтетический селеноорганический препарат 974zh, внесенный в агаровую культуральную среду FT-агар, повышает иммуногенную активность вакцинного штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ. Полученные нами данные свидетельствуют о перспективности дальнейшей работы в этом направлении и накопления новых данных о воздействии селеноорганического препарата 974zh на биологические свойства вакцинного штамма, а также могут послужить основой для разработки способов усиления иммуногенности *F. tularensis* 15 НИИЭГ.

#### **Литература:**

1. Афанасьева Г.А., Чеснокова Н.П. О патогенетической значимости активации процессов липопероксидации в механизмах нарушения реологических свойств крови при



экспериментальной чумной интоксикации, индуцируемой фракцией FII вакцинного штамма *Y. pestis* EV // Вестник Рос. акад. мед. наук. 2009. № 2. С. 14-18.

2. Влияние синтетического селеноорганического препарата на степень патоморфологических изменений органов белых мышей, иммунизированных туляреминой и бруцеллезной вакцинами / О.В. Юр'ева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 168, № 7. С. 76-79. doi: 10.1007/s10517-019-04648-0.

3. Земсков А.М., Земсков В.М., Золоедов В.И. Неортодоксальная иммунология. М. 2013. 222 с.

4. Immunotropic Properties of an Experimental Synthetic Selenium-Organic Compound / O.V. Yur'eva, V.I. Dubrovina, V.A. Potapov et al. // Bull Exp Biol Med. 2020. Vol. 169. P. 40-42. doi: 10.1007/s10517-020-04819-4.

5. Potapov V.A., Musalov M.V., Amosova S.V. Recent Advances in Organochalcogen Synthesis Based on Reactions of Chalcogen Halides with Alkynes and Alkenes // Current Organic Chemistry. 2016. Vol. 20. P. 136-145. doi: 0.2174/1385272819666150810222454.

УДК: 579.61

## **ОЦЕНКА СПЕЦИФИЧНОСТИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ, НАПРАВЛЕННЫХ К АНТИГЕНАМ ДИМОРФНЫХ МИКРОМИЦЕТОВ**

Рябинина Л.А., Новицкая И.В.

ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт»

Роспотребнадзора, г. Волгоград

**Аннотация.** Работа посвящена изучению специфичности полученных моноклональных антител к возбудителям первичных микозов с помощью иммуноферментного анализа. По результатам исследования установлена направленность иммуноглобулинов, синтезируемых гибридным клоном D<sub>7</sub>D<sub>10</sub>D<sub>11</sub>, к тканевой форме *Coccidioides* spp., что может быть использовано в дальнейшем при конструировании диагностических тест-систем.

**Ключевые слова:** моноклональные антитела, диморфные микромицеты, кокцидиоидомикоз.

Получение моноклональных антител (МКА) к антигенам особо опасных микромицетов представляет значительные трудности по ряду причин: принадлежность грибов к эукариотическим организмам, наличие инертной клеточной стенки, в составе которой обильно представлены высококонсервативные антигены, обладающие перекрестной

реактогенностью, термический диморфизм как основная биологическая характеристика опасных микромицетов и др. [2].

Находящиеся в почве артроспоры грибов *Coccidioides* spp., *Histoplasma* spp., *Blastomyces* spp. и *Paracoccidioides* spp., попадая в макроорганизм и подвергаясь температурному воздействию, претерпевают конверсию в паразитическую (тканевую) форму [3]. Фазовый переход диморфных грибов, отнесенных в российской классификации ко II группе патогенности, сопровождается изменением экспрессии генов различных факторов вирулентности, а также их антигенных структур, благодаря которым микроскопические грибы реализуют свой высокий патогенный потенциал. Поэтому с целью совершенствования лабораторной диагностики первичных микозов представляется целесообразным получение моноклональных антител именно к тканевой форме возбудителя.

**Цель исследования:** методом ИФА провести изучение чувствительности и специфичности кокцидиоидомикозных и гистоплазмозных мышинных моноклональных антител.

**Материалы и методы.** Методом химической гибридизации были получены 3 гибридомы-продуцента МКА: к инактивированным клеткам штамма *Coccidioides posadasii* 36S (клон D<sub>7</sub>D<sub>10</sub>D<sub>11</sub>) и смеси штаммов *Histoplasma capsulatum* 6650 и 6652 (клоны A<sub>1</sub>C<sub>2</sub> и E<sub>10</sub>B<sub>12</sub>C<sub>5</sub>). МКА, накопленные в асцитических жидкостях, были изучены в ИФА по отношению к антигенам грибов *Coccidioides* spp., *Histoplasma* spp., *Blastomyces* spp., *Penicillium* spp. В качестве сенситина использовали экстракты водорастворимых антигенов и антигенные комплексы разрушенных клеток микромицетов. Для сенсibilизации 96-луночных полистирольных пластин использовали растворы антигенов в белковой концентрации 15 мкг/мл, приготовленные на КББ (рН 9,5). Иммуноферментный анализ проводили согласно общепринятой методике [1].

**Результаты и обсуждение.** Для оценки специфичности моноклональных антител к возбудителям были использованы экстракты антигенов и разрушенные клетки грибов родов *Coccidioides* (n=6), *Histoplasma* (n=2), *Blastomyces* (n=2), *Penicillium* (n=1).

Моноклональные антитела, продуцируемые гибридомами A<sub>1</sub>C<sub>2</sub> и E<sub>10</sub>B<sub>12</sub>C<sub>5</sub> *in vivo* взаимодействовали со всеми исследованными антигенами, включая *Penicillium* spp., что отражает их направленность к структурам, общим для многих грибных клеток. При этом активность асцитических жидкостей, содержащих МКА A<sub>1</sub>C<sub>2</sub>, оказалась высокой и превышала титр 1:51200, а для МКА E<sub>10</sub>B<sub>12</sub>C<sub>5</sub> этот показатель составил не более 1:1600. Вероятно, выявленные антигены обладают высокой иммуногенностью и вызывают иммунный ответ в большинстве случаев. Это может свидетельствовать о том, что эти структуры не являются основными в патогенезе кокцидиоидомикозной инфекции, для которой характерен процесс формирования сферул в макроорганизме.

Высокоспецифичными оказались МКА, синтезируемые гибридомой-продуцентом D<sub>7</sub>D<sub>10</sub>D<sub>11</sub>: результаты ИФА показали связывание иммуноглобулинов с антигенами гриба *Coccidioides posadasii* 36S в сферульной форме, при этом титры антител составили 1:25600. Полученные результаты позволяют предположить специфическую направленность этих моноклональных иммуноглобулинов к белку, экспрессируемому грибом *Coccidioides posadasii* непосредственно в паразитической фазе его жизненного цикла. Это может быть обнадеживающим с точки зрения разработки препаратов для диагностики кокцидиоидомикозной инфекции, так как именно сферульная форма микромицета играет патогенетическую роль.

**Выводы.** Таким образом, в ходе работы была изучена специфичность полученных МКА к возбудителям особо опасных микозов с помощью иммуноферментного анализа. Было установлено, что одна из трех гибридом продуцирует иммуноглобулины, направленные к сферульным антигенам гриба *Coccidioides posadasii*, что является перспективным направлением для разработки кокцидиоидомикозных иммунодиагностических тест-систем для выявления возбудителя в тканях макроорганизма.

#### **Литература:**

1. Фримель Г. Иммунологические методы. М. 1987. 472 с.
2. Diagnosis of coccidioidomycosis by antigen detection using cross-reaction with a Histoplasma antigen / T. Kuberski, R. Myers, L.J. Wheat et al. // Clin. Infect. Dis. 2007. Vol. 44, № 5. P. e50-54.
3. Hernandez H., Erives V.H., Martinez L.R. Coccidioidomycosis: Epidemiology, Fungal Pathogenesis, and Therapeutic Development // Curr. Trop. Med. Rep. 2019. Vol. 6, № 3. P. 132-144.

УДК: 614.8:62-78

### **УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Савенкова А.А.<sup>1</sup>, Генералов С.В.<sup>1</sup>, Абрамова Е.Г.<sup>1,2</sup>, Шульгина И.В.<sup>1</sup>, Лобовикова О.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»

Роспотребнадзора, г. Саратов

<sup>2</sup>Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии

имени Н.И. Вавилова, г. Саратов

**Аннотация.** Анализ рисков при производстве иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) является важным элементом фармацевтической системы качества. На примере ИЛП «Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий»

производства Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб» Роспотребнадзора исследована возможность применения принципов НАССР для анализа рисков на стадиях производственного цикла. Были идентифицированы и проанализированы производственные риски, установлены возможные причины их возникновения и проведен комплекс корректирующих действий на основных технологических стадиях производства иммунобиологического лекарственного препарата.

**Ключевые слова:** гетерологичный антирабический иммуноглобулин, риск, НАССР.

При производстве иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики GMP (Good Manufacturing Practice) необходимо проводить анализ рисков для обеспечения качества, безопасности и эффективности[8].

Согласно Приказу Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики» и Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза» управление рисками для качества является важным элементом фармацевтической системы качества. Оценку и контроль рисков проводят как перспективно, так и ретроспективно [2, 3].

Концепция риска основывается на определении вероятности вредного воздействия и его последствий. Для устранения или снижения негативного влияния необходимо проводить анализ рисков и управление ими. При производстве иммунобиологических препаратов менеджмент рисков имеет особое значение из-за сложности и вариабельности биологических процессов, определяющих стабильность конечного продукта [6].

Используя подход эффективного управления рисками, в перспективе можно гарантировать высокое качество ИЛП для потребителя, вследствие принятия оперативных решений в процессе определения и контроля потенциальных проблем качества производства [7].

При производстве иммунобиологических лекарственных препаратов целесообразным является внедрение в систему менеджмента качества принципов НАССР (Hazard Analysis and Critical Control Points) – Анализ Опасностей и Критические Контрольные Точки. Определения критических этапов производственных процессов и их влияния на качество продукции, являющееся основой системы НАССР, в целом, соответствует принципам GMP [8].

**Целью работы** являлось исследование возможности применения принципов НАССР для анализа рисков на стадиях производственного цикла иммунобиологического лекарственного препарата.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на примере ИЛП «Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий» производства Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб» (Р N002639/01).

**Результаты.** Процесс производства и контроля, изложенный в промышленном регламенте и нормативной документации, был проанализирован с использованием 7 основных принципов системы НАССР:

1. Проведение анализа рисков, включающих идентификацию потенциально опасных факторов, способных оказать влияние на качество и безопасность продукта.
2. Определение критических контрольных точек (ККТ), являющихся контролируемыми параметрами производственного процесса.
3. Выбор критических пределов для ККТ, соответствие которым позволяет уменьшить риск до приемлемого уровня или устранить действие опасного фактора.
4. Планирование стратегии контроля и мониторинга ККТ, позволяющее своевременно обнаружить нарушение критических пределов и предотвратить применение несоответствующего продукта, а также установить периодичность процедур мониторинга в соответствующей стандартной операционной процедуре (СОП).
5. Выбор корректирующих действий при обнаружении несоответствия допустимым ККТ и анализ причин выявленных несоответствий.
6. Разработка процедур подтверждения (верификации), направленных на обеспечение гарантированного результата применения системы НАССР на практике.
7. Стандартизация документов и заполняемых форм по каждой вышеперечисленной процедуре. Документирование всех процедур является воплощением принципа GMP «что не записано – то не сделано» [4, 5].

В виде критических контрольных точек были рассмотрены показатели качества готовой продукции: прозрачность, цветность, pH, белок, спирт этиловый, специфическая активность, пределы которых установлены спецификацией НД Р N002639/01. Ретроспективный статистический анализ значений ККТ готовой продукции за последнее десятилетие позволил выявить тенденции их возможных отклонений, на основании которых были оценены производственные риски и приняты меры для предотвращения выпуска некачественной продукции.

Стабильность молекулярных параметров и отсутствие агрегации иммуноглобулиновых препаратов контролируют с помощью показателя «Прозрачность». Соответствие значений этого показателя нормируемым пределам достигнуто путем разработки и внедрения в производство технологии многоступенчатой фильтрации [1],

стабилизации раствора иммуноглобулина глицином и применения первичной упаковки из высококачественного фармацевтического стекла, исключающего процесс деляминации.

Значение теста «Цветность» определяется качеством сырья – антирабической сыворотки, которая должна быть свободна от продуктов гемолиза. Для исключения производственных рисков необходимо соблюдение требований промышленного регламента на этапах кровопускания продуцентов и получения иммунной плазмы, позволяющих избежать возможного разрушения эритроцитов. Использование современных фильтроматериалов для осветления полуфабриката антирабического иммуноглобулина обеспечивает дополнительную коррекцию показателей цветности [1].

При производстве АИГ применяют риванол-спиртовый метод, спирт этиловый 96% используется на конечной стадии фракционирования иммунной сыворотки для выделения гамма-глобулиновой фракции. Освобождение полуфабриката от вышеуказанной технологической примеси проводят методом ультрафильтрации. Выход показателя качества «Спирт этиловый» за пределы нормативных значений несет риски возникновения преждевременной агрегации готового продукта в процессе хранения и отклонений по показателю «Прозрачность».

Антирабический иммуноглобулин представляет собой вязкий раствор с концентрацией белка 9–11%, при этом технологические риски возникают на стадиях очистки полуфабриката от балластных примесей, осветления, депирогенизации и финишной стерилизации готового продукта. Увеличение концентрации фильтруемого раствора приводит к значительным потерям препарата, нерациональному расходу фильтрационных материалов и проблемам на этапе асептического розлива в ампулы.

Специфическая активность является основным показателем качества иммуноглобулина, определяющим эффективность готового продукта. В соответствии с НД Р N002639/01, титр специфических антител должен быть не менее 150 МЕ/мл в реакции нейтрализации на белых мышах с фиксированным вирусом бешенства штамма «CVS» в количестве 100–500 LD<sub>50</sub>. Многолетний опыт производства антирабического иммуноглобулина позволил установить, что уровень специфической активности препарата зависит от физиологического состояния, возраста и породы лошадей-продуцентов. Риски снижения иммунологической реактивности доноров в ответ на введение рабического антигена, влекущие спад уровня специфической активности готового продукта, обусловлены длительностью эксплуатации и старением поголовья. Введение в эксплуатацию молодых животных позволяет добиться повышения уровня вируснейтрализующей активности АИГ, что ведет к снижению дозы вводимого пациенту гетерологичного препарата и уменьшению рисков развития побочных реакций.

**Заключение.** Таким образом, в ходе исследования были идентифицированы и проанализированы производственные риски с применением принципов НАССР, установлены возможные причины их возникновения и предложен комплекс корректирующих действий на протяжении всех технологических стадий производства иммунобиологического лекарственного препарата. Систематическое повышение надежности всей производственной цепи, основанное на эффективном управлении рисками, гарантирует выпуск качественной и безопасной продукции.

*Авторы выражают особую благодарность руководителям исследования – д.б.н. Абрамовой Е.Г., к.м.н. Шульгиной И.В., к.б.н. Генералову С.В., к.б.н. Лобовиковой О.А. за значимые замечания и важнейшие советы при проведении исследования и оформления данной статьи.*

### **Литература:**

1. Абрамова Е. Г. Совершенствование биотехнологии производства гетерологичного антирабического иммуноглобулина: Автореф.дис. ... доктора биологических наук – Оболенск, 2018. 50 с.
2. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении правил надлежащей производственной практики».
3. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 77 (ред. от 14.07.2021) Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.
4. Системы качества. Управление качеством пищевых продуктов на основе принципов ХАССП. Общие требования. ГОСТ Р 51705.1 – 2001. – Г., 2001 г.
5. Хамид Моллах, Майкл Лонг, Гарольд Бэйсмен. Управление рисками в фармацевтическом производстве. М.: Группа компаний ВИАЛЕК, 2017. 464 с.
6. Электронный ресурс. – Режим доступа: [http://www.yurii.ru/ref3/bezopasnost%27\\_i\\_upravlenie\\_riskami\\_v\\_farmaceuticheskikh\\_i\\_biotekhnologicheskikh\\_otrasl\\_jakh\\_sb\\_dokladov\\_m\\_\\_2006\\_\\_49\\_s.php](http://www.yurii.ru/ref3/bezopasnost%27_i_upravlenie_riskami_v_farmaceuticheskikh_i_biotekhnologicheskikh_otrasl_jakh_sb_dokladov_m__2006__49_s.php) / Красильников И.В.. Риски в Биотехнологическом производстве и управление ими. / И.В. Красильников, // Безопасность и управление рисками в фармацевтических и биотехнологических отраслях: Шестой Международной специализированной Конференции. М., 2006. С. 31-33. (дата обращения 12.05.2023).
7. Электронный ресурс. – Режим доступа: [http://www.yurii.ru/ref3/bezopasnost%27\\_i\\_upravlenie\\_riskami\\_v\\_farmaceuticheskikh\\_i\\_biotekhnologicheskikh\\_otrasljakh\\_\\_sb\\_dokladov\\_m\\_\\_2006\\_\\_49\\_s.php](http://www.yurii.ru/ref3/bezopasnost%27_i_upravlenie_riskami_v_farmaceuticheskikh_i_biotekhnologicheskikh_otrasljakh__sb_dokladov_m__2006__49_s.php) / Береговых В.В. Управление рисками качества в фармотрасли./ В.В. Береговых, // Безопасность и управление рисками в фармацевтических и

биотехнологических отраслях: Шестой Международной специализированной Конференции. М., 2006. С. 32-34. (дата обращения 12.05.2023).

8. Янушевская М.Н., Буглевская Т.Б. Система обеспечения качества на фармацевтическом производстве. Система НАССР //Векторы благополучия: экономика и социум. 2013. №. 4 (10). С. 67-71.

УДК: 571.27:576.54

## **АКТИВНОСТЬ ВИРУСОПОДОБНЫХ ЧАСТИЦ ИЗ БЕЛКА VP1 НОРОВИРУСА В МОДЕЛЯХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ IN VITRO**

Светлова М.В.<sup>1</sup>, Талаев В.Ю.<sup>1</sup>, Заиченко И.Е.<sup>1</sup>, Воронина Е.В.<sup>1</sup>, Бабайкина О.Н.<sup>1</sup>,  
Новиков В.В.<sup>1</sup>, Новиков Д.В.<sup>1</sup>, Жарова А.-М.Д.<sup>2</sup>, Лапин В.А.<sup>1</sup>, Мелентьев Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии  
и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный  
университет им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Исследовали действие вирусоподобных частиц из белка VP1 норовируса на антигенпрезентирующие дендритные клетки и наивные Т-хелперы человека в моделях иммунных реакций *in vitro*. В работе использовали частицы, собранные из цельного белка VP1 норовируса или из фрагмента белка VP1 без наружного Р-домена. Показано, что обе вирусоподобные частицы одинаково эффективно поглощаются дендритными клетками и индуцируют их созревание. Кроме того, обе частицы стимулируют продукцию цитокинов дендритными клетками и увеличивают способность дендритных клеток стимулировать созревание наивных CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> Т-клеток в Т-хелперы первого типа. Сравнение частиц из цельной молекулы VP1 и из фрагмента VP1 без Р-домена показало, что Р-домен не является критически необходимым для взаимодействия с дендритными клетками. Следовательно, он может быть заменен другой полипептидной последовательностью при использовании норовирусных частиц в качестве антигенного дисплея для представления антигенов других возбудителей.

**Ключевые слова:** вакцины, вирусоподобные частицы, норовирусы, дендритные клетки, Т-лимфоциты, цитокины.

**Введение.** Белки вирусов могут самопроизвольно собираться в организованные структуры – вирусоподобные частицы (ВПЧ), которые несут антигены исходных вирусов и могут обладать высокой иммуногенностью, но, при этом, лишены инфекционности,



поскольку не содержат вирусного генома. Благодаря этим свойствам ВПЧ активно используют для разработки вакцин, и некоторые из ВПЧ-вакцин уже применяют в практике здравоохранения. В данной работе исследовали свойства норовирусных ВПЧ. Норовирусы – это безоболочечные вирусы из семейства *Caliciviridae*, способные заражать людей или животных. Норовирусы человека – наиболее распространенная причина вспышек острого гастроэнтерита. Капсид норовирусов имеет форму икосаэдра и состоит из 180 копий белка *VP1* и одной или двух копий белка *VP2* [1-3]. Полипептидная цепь *VP1* складывается в два домена: домен оболочки (*S*-домен) и выступающий домен (*P*-домен), соединенные короткой шарнирной последовательностью [5, 10]. *S*-домен содержит элементы, необходимые для сборки капсида. Димеризация *P*-доменов увеличивает стабильность капсида и формирует выступы на его внешней поверхности. Субдомен *P2*, расположенный в дистальном участке этих выступов, содержит гипервариабельный участок и во многом определяет антигенную специфичность иммунного ответа, а также участвует во взаимодействии с ко-факторами связывания вируса [5, 10]. Экспрессия гена *VP1* в клетках насекомых [4], растений [2] или млекопитающих [3] может приводить к самосборке ВПЧ, антигенно и морфологически сходных с аутентичными вирионами [4, 9-10], которые рассматриваются в качестве кандидатов в вакцины [1, 7-8].

В этой работе мы исследовали иммунологические свойства ВПЧ из белка *VP1* норовируса, синтезированного в *Escherichia coli* и собранного в частицы после рефолдинга в безклеточной системе. В частности, нас интересовал ответ на вопрос о необходимости наружного *P*-домена для взаимодействия с антигенпрезентирующими клетками человека. Для этого мы оценивали действие ВПЧ с *P*-доменом и без него на дендритные клетки (ДК) – наиболее активные антигенпрезентирующие клетки, играющие ключевую роль в индукции иммунного ответа на антигены инфекционных агентов и вакцин. Основными функциями ДК являются сбор антигенов с помощью эндоцитоза, презентация собранных антигенов Т-лимфоцитам и стимуляция дифференцировки антиген-специфических наивных Т-лимфоцитов в зрелые клетки-эффекторы, в том числе, в различные типы Т-хелперов. В работе оценивали поглощение ВПЧ дендритными клетками, и следующие за этим изменения свойств ДК: усиление экспрессии молекул, необходимых для взаимодействия с Т-лимфоцитами, продукцию дендритными клетками цитокинов и изменение способности ДК индуцировать созревание наивных Т-хелперов (НТХ) в Т-хелперы первого типа (ТХ1).

**Материалы и методы.** Использовали ВПЧ двух типов: первые были собраны из цельных молекул *VP1* норовируса эпидемически значимого генотипа *GI.4*, вторые состояли из фрагментов белка *VP1* без *P*-домена. Разработка генетических конструкций, экспрессия норовирусных белков в *E. coli*, их очистка, рефолдинг, а также их флуоресцентное мечение

осуществлялись коллективом лаборатории иммунохимии ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной. Контрольным образцом являлся лизат бактерий, трансфицированных вектором, не содержащим последовательность *VP1*. Перед использованием контрольный образец проходил очистку, аналогичную очистке ВПЧ.

ДК выделяли из крови взрослых здоровых доноров с помощью магнитной сепарации или получали из моноцитов крови с помощью 7-суточной инкубации с интерлейкином-4 (ИЛ-4) и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором. Затем ДК инкубировали с ВПЧ и оценивали эндоцитоз ВПЧ, созревание ДК и продукцию ими цитокинов. В качестве отрицательных контролей использовали ДК, инкубированные с контрольным образцом. Эндоцитоз оценивали с помощью проточной цитометрии по поглощению флуоресцентно меченых ВПЧ. Созревание ДК оценивали по экспрессии молекул HLA-DR, CD80, CD83, CD86 и CCR7 с помощью проточной цитометрии. Продукцию цитокинов оценивали, определяя концентрации ИЛ-6, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) в надосадках двухсуточных культур ДК с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

Для оценки действия ВПЧ на способность ДК стимулировать созревание Т-хелперов использовали смешанные культуры клеток, состоящие из ДК и аллогенных НТХ в соотношении 1:5. Перед добавлением в смешанную культуру ДК инкубировали с исследуемыми частицами или с контрольным образцом в течение 2 суток. НТХ выделяли из периферической крови с помощью магнитной сепарации. Чистоту НТХ контролировали с помощью проточной цитометрии. В работе использовали  $CD4^+CD45RO^+CD25^-$  НТХ с чистотой  $>95\%$ . Созревание ТХ1 оценивали по продукции интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), измеряя его концентрацию в среде 5-суточных культур твердофазным иммуноферментным анализом.

**Результаты и обсуждение.** Показано, что ВПЧ из белка *VP1* норовируса эффективно эндоцитируются моноцитарными ДК человека. Эндоцитоз ВПЧ происходил быстро, и уже через 3 часа инкубации ДК поглощали меченые частицы и без потерь сохраняли флуоресцентный материал в течение 24 часов, т. е. времени, необходимого для миграции ДК из места введения вакцины к месту индукции иммунного ответа – в региональный лимфоидный орган [10]. Накопление меченого материала частиц дозозависимо росло в интервале концентраций от 2 до 40 мкг/мл, причем в этом интервале концентраций эндоцитоз обоих типов ВПЧ происходил одинаково эффективно вне зависимости от наличия или отсутствия Р-домена.

Оба типа норовирусных ВПЧ эффективно стимулировали созревание моноцитарных ДК, которое проявлялось в росте экспрессии функционально значимых мембранных молекул: молекулы главного комплекса гистосовместимости HLA-DR для презентации антигенов

Т-хелперам, молекул CD80, CD83 и CD86 для дополнительной стимуляции Т-клеток, хемокинового рецептора *CCR7* для миграции ДК из периферических тканей в региональный лимфоидный орган. Стимулирующий эффект ВПЧ на созревание моноцитарных ДК, полученных *in vitro*, воспроизводился при использовании миелоидных ДК, созревших в условиях организма и выделенных из крови магнитной сепарацией. Суточная инкубация этих клеток с ВПЧ из цельного *VP1* приводила к росту доли клеток со зрелым фенотипом  $CD83^{+}CCR7^{+}$  среди  $CD1c^{+}$  ДК – наиболее многочисленной субпопуляции миелоидных ДК крови.

Наряду с фенотипическим созреванием ДК, оба типа ВПЧ стимулировали функциональную активность ДК, в частности, продукцию ими цитокинов. Инкубация моноцитарных ДК с 10 мкг/мл ВПЧ из цельного *VP1* увеличивала концентрацию ИЛ-6 в среде 2-суточных культур в  $8,9 \pm 1,6$  раза по сравнению с культурами ДК, росшими в присутствии контрольного образца ( $p=3 \cdot 10^{-6}$ ). Аналогичный рост концентрации ИЛ-10 составил  $13,1 \pm 2,4$  раза ( $p=9 \cdot 10^{-6}$ ), а концентрации ФНО- $\alpha$  –  $11,0 \pm 4,0$  раза ( $p=0,016$ ). Стимуляция ДК частицами из фрагмента *VP1* без Р-домена вызывала рост концентрации ИЛ-6 в  $10,5 \pm 1,6$  раза ( $p=2 \cdot 10^{-7}$ ), ИЛ-10 – в  $12,4 \pm 1,8$  раза ( $p=7 \cdot 10^{-6}$ ) и ФНО- $\alpha$  – в  $6,5 \pm 2,9$  раза ( $p>0,05$ ). Кроме того, инкубация ДК с этими ВПЧ усиливала способность ДК вызывать продукцию ИФН- $\gamma$  в смешанной культуре с НТХ. Этот цитокин продуцируют ТХ1, которые специализируются на клеточном иммунном ответе. Усиление продукции ИФН- $\gamma$  в культуре НТХ свидетельствует о дифференцировке незрелых НТХ в зрелые ТХ1. Эксперименты показали, что НТХ без стимуляции продуцировали крайне малые количества ИФН- $\gamma$ . Стимуляция НТХ незрелыми ДК или ДК, преинкубированными с контрольным образцом значительно увеличивала концентрацию ИФН- $\gamma$  в среде смешанных культур. Наконец, преинкубация ДК с ВПЧ вызывала дополнительный прирост продукции этого цитокина в смешанных культурах ДК и НТХ. Так, преинкубация с ВПЧ из цельного *VP1* увеличивала концентрацию ИФН- $\gamma$  в смешанных культурах в  $2,6 \pm 0,6$  раза ( $p=0,02$ ) по сравнению уровнем действия контрольного образца. Для ВПЧ из фрагмента *VP1* без Р-домена соответствующий прирост концентрации ИФН- $\gamma$  составил  $2,5 \pm 0,7$  раза ( $p=0,04$ ).

**Заключение.** Показано, что вирусоподобные частицы из белка *VP1* норовируса эффективно распознаются и поглощаются антигенпрезентирующими дендритными клетками и стимулируют активность дендритных клеток, направленную на индукцию иммунного ответа. Р-домен белка *VP1* не является критически необходимым для взаимодействия вирусоподобных частиц с дендритными клетками и может быть заменен на гетерологичный полипептид при декорировании этих частиц антигенами других возбудителей.

### Литература:

1. Талаев В.Ю. Механизмы управления миграцией миелоидных дендритных клеток и клеток Лангерганса // Иммунология. 2012. Т. 33. № 2. С. 104-112.

2. An efficient plant viral expression system generating orally immunogenic Norwalk virus-like particles / L. Santi, L. Batchelor, Z. Huang et al. // *Vaccine*. 2008. Vol. 26, No 15. P. 1846-1854.
3. Expression and self-assembly of Norwalk virus capsid protein from venezuelan equine encephalitis virus replicons / R.S. Baric, B. Yount, L. Lindesmith et al. // *J. Virol*. 2002. Vol. 76, No 6. P. 3023-3030.
4. Expression, self-assembly, and antigenicity of the Norwalk virus capsid protein / X. Jiang, M. Wang, D.Y. Graham, et al. // *J. Virol*. 1992. Vol. 66, No 11. P. 6527-6532.
5. Hardy M.E. Norovirus protein structure and function // *FEMS Microbiology Letters*. 2005. Vol. 253, No 1. P. 1-8.
6. NOR-201 Study Group, Persistence of antibodies to 2 virus-like particle Norovirus vaccine candidate formulations in healthy adults: 1-year follow-up with memory probe vaccination / R.L. Atmar, F. Baehner, J.P. Cramer et al. // *The Journal of Infectious Diseases*. 2019. Vol. 220, No 4. P. 603-614.
7. Norovirus vaccine against experimental human GII.4 virus illness: a challenge study in healthy adults / D.I. Bernstein, R.L. Atmar, G.M. Lyon et al. // *J. Infect. Dis*. 2015. Vol. 211. P. 870-878.
8. Norovirus vaccine against experimental human Norwalk virus illness / R.L. Atmar, D.I. Bernstein, C.D. Harro et al. // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 365. P. 2178-2187.
9. Three-dimensional structure of baculovirus-expressed Norwalk virus capsids / B.V. Prasad, R. Rothnagel, X. Jiang, et al. // *J. Virol*. 1994. Vol. 68, No 8. P. 5117-5125.
10. X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid / B.V. Prasad, M.E. Hardy, T. Dokland, et al. // *Science*. 1999. Vol. 286. P. 287-290.

УДК: 614.8:62-78:616.932

## **РИСК-МЕНЕДЖМЕНТ ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ХОЛЕРНОЙ СЫВОРОТКИ O139 СЕРОГРУППЫ**

Феськова А.С.<sup>1</sup>, Овчинникова М.В.<sup>1</sup>, Шульгина И.В.<sup>1</sup>, Лобовикова О.А.<sup>1</sup>, Кириллова Т.Ю.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»

Роспотребнадзор, г. Саратов

<sup>2</sup>Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени  
Н.И. Вавилова, г. Саратов

**Аннотация.** Обеспечение безопасности и качества медицинского изделия для *in vitro* диагностики возможно только при внедрении системы менеджмента риска в процесс производства. На примере «Сыворотки диагностической холерной не ОI группы O139

адсорбированной кроличьей для реакции агглютинации (РА) на стекле, лиофилизата для приготовления раствора для диагностических целей» производства ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора осуществлена разработка метода предупреждения рисков на основе принципов ХАССП. Были изучены возможные риски на стадии лиофилизации и контроля готового препарата, подобраны корректирующие мероприятия, направленные на минимизацию рисков.

**Ключевые слова:** МИ ИВД, риск, ХАССП.

Всемирной организацией здравоохранения в 2018 году была определена стратегия по борьбе с холерой, предусматривающая сокращение смертности от холеры к 2030 г. на 90% не менее чем в 20 странах и проведение эпидемиологического надзора, включающего диагностику, как основу эффективных противохолерных мероприятий.

При проведении мониторинга объектов окружающей среды, исследованиях клинического материала от подозрительных на холеру больных в соответствии с МУК 4.2.3745-22 4.2. «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Методы лабораторной диагностики холеры» для идентификации выделенной культуры используют медицинское изделие для *in vitro* диагностики (МИ ИВД) «Сыворотка диагностическая холерная не ОI группы O139 адсорбированная кроличья для реакции агглютинации (РА) на стекле, лиофилизат для приготовления раствора для диагностических целей по ТУ 9389-018-01898109-2008» (№ ФСР 2008/03209) производства ФКУН Российский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора [3].

Согласно ГОСТ ISO 14971-2021 изготовитель медицинских изделий должен разработать и внедрить систему менеджмента риска для идентификации опасностей и опасных ситуаций, связанных с медицинским изделием; определения и оценки сопутствующих рисков; управления этими рисками; мониторинга результативности принимаемых мер [1].

Одним из основных инструментов предупреждения рисков является метод на основе принципов ХАССП (анализ рисков и критические контрольные точки) – концепция, предусматривающая систематическую идентификацию, оценку и управление опасными факторами, существенно влияющими на безопасность продукции [5].

**Целью исследования** являлось разработка метода предупреждения рисков на основе принципов ХАССП при производстве МИ ИВД «Сыворотка диагностическая холерная не O1 группы O139».

**Результаты.** Система ХАССП должна быть разработана с учетом основных принципов:

- идентификация потенциального риска при производстве, начиная с получения сырья до применения, включая все стадии жизненного цикла продукции с целью выявления условий возникновения потенциального риска и установления необходимых мер для их контроля;

- выявление критических контрольных точек в производстве для устранения (минимизации) риска или возможности его появления;

- разработка системы мониторинга, позволяющая обеспечить контроль критических точек;

- разработка корректирующих действий и применение их по результатам мониторинга;

- разработка процедур проверки, которые должны регулярно проводиться для обеспечения эффективности функционирования системы ХАССП;

- документирование всех процедур системы, форм и способов регистрации данных, относящихся к системе ХАССП. [4]

Применение системы ХАССП требует предварительной подготовки, которая включает в себя организацию команды экспертов, обладающих специальными знаниями; детальные характеристики МИ ИВД и используемого сырья; составление и проверку схемы всего производственного процесса.

Для обеспечения качества и безопасности производства выпускаемой продукции (МИ ИВД) группой специалистов, включающей представителей производства, контроля и обеспечения качества, проведен анализ критических контрольных точек технологических этапов в соответствии с промышленным регламентом. В данной работе рассмотрены возможные риски на одной из заключительных стадий производства и при контроле готовой продукции.

Сыворотка диагностическая холерная не О1 группы О139 адсорбированная кроличья для реакции агглютинации (РА) на стекле выпускается в виде лиофилизата для приготовления раствора для диагностических целей.

Стадия лиофилизации препарата является критическим технологическим этапом, несущим риски ухудшения диагностических свойств сыворотки. С целью достижения стабильности показателей специфической активности на этом этапе были проведены корректирующие мероприятия, заключающиеся в обоснованном применении криопротекторов при проведении процесса сушки. Учитывая данные литературы, а также многолетний опыт производства МИ ИВД в противочумном институте «Микроб», для лиофилизации сыворотки диагностической холерной не О1 группы О139 были подобраны среды высушивания, содержащие в разных сочетания такие защитные компоненты, как пептон, натрия хлорид,

желатин, сахарозу, трегалозу. В результате экспериментальные образцы лиофилизированной сыворотки по показателям качества соответствовали всем требованиям и нормам, заявленным в технических условиях (ТУ). Для подтверждения стабильности сохранения заявленных качественных характеристик и диагностических свойств, а также правильности корректирующих действий необходимы дополнительные исследования долгосрочной стабильности экспериментальных образцов сыворотки в течение установленного срока годности.

Основными характеристиками медицинского изделия для *in vitro* диагностики являются аналитическая чувствительность и специфичность. Для определения аналитической чувствительности сыворотки диагностической холерной не O1 группы O139 используют 5 штаммов *V. cholerae* O139, а для контроля аналитической специфичности – по 2 штамма *V. cholerae* O1 классического и эльтор биоваров серовара *Ogawa* и *Inaba* и 82 штамма *V. cholerae* O2 – O83 серогрупп. Для снижения микробиологических рисков предприняты корректирующие действия, целью которых была оптимизация набора штаммов внутрипроизводственного и выпускающего контроля качества производимой продукции. Для обоснования возможности сокращения количества штаммов *V. cholerae* O2 – O83 серогрупп, используемых для оценки аналитической специфичности, проведены исследования их культурально-морфологических, биохимических и серологических свойств. На основании полученных результатов и анализа литературных данных были определены вероятные кандидаты в контрольные штаммы микроорганизмов 13 серовариантов для определения аналитической специфичности готового препарата сыворотки диагностической холерной не O1 группы O139. Существенное сокращение объема контрольных тестов при выпуске продукции уменьшает риски при работе с микроорганизмами I–IV групп патогенности и не влияет на эффективность диагностического препарата [2].

**Заключение.** Таким образом, в ходе исследования с помощью принципов системы ХАССП были определены критические контрольные точки на этапах лиофилизации и контроля готовой продукции МИ ИВД «Сыворотка диагностическая холерная не O1 группы O139», подобраны корректирующие мероприятия, направленные на минимизацию рисков. Применение менеджмента риска при производстве МИ ИВД влияет на обеспечение биобезопасности персонала и гарантирует выпуск качественного медицинского изделия.

*Авторы исследования выражают особую благодарность д.б.н., профессору Комиссарову А.В., д.б.н., профессору Никифорову А.К. за ценные советы при планировании исследования и рекомендации по оформлению статьи.*

#### **Литература:**

1. Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям. ГОСТ 14971-2021.

2. Количественные изменения набора контрольных штаммов «Сыворотки диагностической холерной не O1 группы O139 адсорбированной кроличьей для реакции агглютинации (РА) на стекле». / М.В. Овчинникова [и др.] // Материалы IX Международной научно-практической конференции «Биотехнология: наука и практика». Актуальная биотехнология. 2022. № 1. С. 338.

3. МУК 4.2.3745-22 4.2. «Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Методы лабораторной диагностики холеры».

4. Системы качества. Управление качеством пищевых продуктов на основе принципов ХАССП. Общие требования. ГОСТ Р 51705.1-2001

5. Хамид Моллах, Майкл Лонг, Гарольд Бэйсмен. Управление рисками в фармацевтическом производстве. М.: Группа компаний ВИАЛЕК, 2017. 464 с.



## **РАЗДЕЛ 5. СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ, ОЦЕНКА, АНАЛИЗ И УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ**

УДК 613

### **О ПРЕСЕЧЕНИИ ОБОРОТА ПРОДУКЦИИ С «ЦЕЛЕБНЫМИ» СВОЙСТВАМИ**

Авдониная Л.Г.<sup>1</sup>, Гараева Л.Т.<sup>1</sup>, Серазетдинова Ф.И.<sup>1</sup>, Закирова О.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Управление Роспотребнадзора по Республике Татарстан (Татарстан), г. Казань

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

**Аннотация.** Цель работы – исследование и обобщение его результатов будет полезно для охраны здоровья населения, более широкой осведомленности общественности об опасности потребления непроверенных предродлекарственных препаратов. В статье описаны случаи обращений граждан на некачественную продукцию с целебными свойствами, нарушения, выявленные в ходе анализа ее маркировки, меры административного воздействия в отношении производителей данной продукции. Исследование проведено по материалам Управления Роспотребнадзора по Республике Татарстан (2019–2021 гг.).

**Ключевые слова:** продукция с целебными свойствами, фитотерапия, биологически активные добавки к пище, парфюмерно-косметическая продукция, нарушения требований технических регламентов.

В последние годы растет интерес потребителей к использованию трав и биологически активных добавок к пище (далее – БАД к пище) в качестве альтернативы лекарственным средствам. К фитотерапии обращаются преимущественно две категории пациентов: сознательно сделавшие выбор в пользу лечения травами и потерявшие надежду на другие методы. Однако те и другие пациенты верят, что фитотерапия им поможет. Лечение травами овеяно легендами, имеет ореол таинства, чуда. Травы любимы народом, рассматриваются как добрые друзья, способные помочь, не причинив ни малейшего вреда. Вера в фитосредства является значимым и сложным инструментом формирования терапевтического вектора, его недооценка или нивелирование существенно снижают лечебный эффект. Лекарственные формы из растений включают обычно множество природных химических соединений, близких по структуре к компонентам человеческого организма. Организм выбирает и использует те из них, которых ему не хватает для нормализации функций (например, витамины). Многолетняя практика лечения травами свидетельствует о том, что если правильно оценены имеющиеся в организме отклонения и адекватно подобраны компоненты фитокомпозиции, то происходит коррекция части нарушений [4].

Часто пациенты обращаются к БАДам к пище, но забывают о том, что главным их отличием от лекарственных средств является то, что они рассчитаны на использование в принципиально иных, чем лекарственные средства целях – для профилактики и поддержания функциональной активности органов и систем человека [3]. БАДы к пище не могут полностью заменить пищу и не предназначены для лечения заболеваний. Кроме того, БАДы могут быть фальсифицированы фармакологическими субстанциями, что в конечном итоге приводит к тяжелым, а иногда и смертельным случаям от побочных реакций на лекарственные средства.

**Цель работы** – исследование и обобщение его результатов будет полезно для охраны здоровья населения, более широкой осведомленности общественности об опасности потребления непроверенных превдолекарственных препаратов. Эффективная программа просвещения общественности поможет снизить спрос на такие препараты и дополнит правоприменительные меры, принимаемые в целях контроля за их поставками на рынке. Органы государственного контроля и надзора играют важную роль в эффективном просвещении общественности.

**Материалы и методы.** Исследование проведено по материалам Управления Роспотребнадзора по Республике Татарстан (2019–2021 гг.).

**Результаты.** За период с 2019 по 2021 гг. в Управление Роспотребнадзора по Республике Татарстан (Татарстан) (далее – Управление) поступили обращения граждан на неудовлетворительное качество Концентрата на основе растительного сырья с добавлением пряностей «УРОТРИН» (далее – Уротрин), производитель ООО «Сашера-Мед», на отсутствие даты изготовления на упаковке, сертификата соответствия на комплексную пищевую добавку «Метакардил» (далее – Метакардил), производитель ООО «НОРДФАРМ», о приобретении опасного тоника косметического для век торговой марки «Пептодроп» (далее - тоник для век), производитель ООО «МНПХ «СОЗВЕЗДИЕ МЕЧТЫ».

Согласно информации, имеющейся на этикетках, указанная продукция обладает лечебными свойствами: Уротрин способствует устранению инфекционных заболеваний мочеполовой сферы, Метакардил способствует нормализации кровяного давления, восстановлению кардиомиоцитов, устранению пред- и постнагрузки на миокард, тоник для век рекомендован для эффективного лечения глаукомы, как было рекламировано в печатном издании «Секреты здоровья».

Таким образом, указанная продукция, распространяемая на сайтах в сети Интернет и посредством рекламы в газете «Секреты здоровья», создает впечатление лекарственных средств и содержит ссылки на конкретные случаи излечения от заболеваний. По факту

данная продукция частично относится к пищевой, в том числе к БАДам к пище, частично к парфюмерно-косметической продукции.

БАД к пище являются природными и (или) идентичными природным биологически активными веществами, предназначенными для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевой продукции. Основная часть биологически активных добавок является дополнительным источником витаминов, микроэлементов.

Парфюмерно-косметическая продукция предназначена для нанесения непосредственно на внешний покров человека (кожу, волосяной покров, ногти, губы) или на зубы и слизистую оболочку полости рта с единственной или главной целью их очищения, изменения их внешнего вида, придания приятного запаха, и/или коррекции запаха тела, и/или защиты, и/или сохранения в хорошем состоянии, и/или ухода за ними.

Управлением при рассмотрении указанных обращений граждан проведен анализ реестра деклараций, размещенного на официальном сайте Федеральной службы по аккредитации (Росаккредитации) [pub.fsa.gov.ru](http://pub.fsa.gov.ru), в ходе которого установлено, что на продукцию: «Метакардил» и тоник для век имелись декларации о соответствии, оформленные с нарушением требований технических регламентов.

В частности, декларация о соответствии на тоник для век принята на основании протокола испытаний, выданного Испытательной лабораторией ООО «Инновационные решения», в области аккредитации которого на период оформления декларации отсутствовал Технический регламент Таможенного союза «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (далее – ТР ТС 009/2011). Согласно области аккредитации Испытательной лаборатории ООО «Инновационные решения» лосьоны и тоники испытываются на соответствие СанПиН 1.2.681-97 «Гигиенические требования к производству и безопасности парфюмерно-косметической продукции».

Таким образом, установлен факт производства и оборота ООО «МНПХ «СОЗВЕЗДИЕ МЕЧТЫ» парфюмерно-косметической продукции средства косметического для ухода за кожей: тоника косметического для век «Пептодроп» торговой марки «Пептодроп», не подвергнутого процедуре оценки соответствия требованиям ТР ТС 009/2011 по показателям безопасности.

Кроме того, при проведении анализа информации, имеющейся на потребительской упаковке «Метакардила», установлены нарушения требований к пищевой продукции в части ее маркировки. На этикетке «Метакардила» отсутствует дата изготовления, в маркировке срока годности не указаны число, месяц, год; отсутствует единый знак обращения продукции на рынке государств – членов Таможенного союза, хотя при этом продукция прошла процедуру декларирования соответствия требованиям технического регламента;

энергетическая ценность (калорийность) пищевой продукции указана только в калориях, при этом согласно требованиям технического регламента должна быть указана в джоулях и калориях или в кратных или дольных единицах указанных величин; не указано количество витаминов, при этом согласно требованиям технического регламента в случае, если витамины добавлены в пищевую продукцию при ее производстве, количество витаминов в пищевой продукции должно указываться.

В связи с вышеуказанными обстоятельствами, Управлением выданы предписания о прекращении действия деклараций о соответствии тоника косметического для век торговой марки «Пептодроп», комплексной пищевой добавки «Метакардил» [2].

Более того, в печатном издании «Секреты здоровья» и на сайте [zdravomed.ru](http://zdravomed.ru) производится реклама товара тоника для век, соответствие которого подтверждено декларацией о соответствии с истекшим сроком действия. В связи с этим, печатное издание «Секреты здоровья» направлено в Управление Федеральной антимонопольной службы по Республике Татарстан для принятия мер в пределах своей компетенции. Реклама товаров в газете «Секреты здоровья», создающих впечатление лекарственных средств и содержащие ссылки на конкретные случаи излечения от заболеваний, признана УФАС по РТ ненадлежащей, несоответствующей требованиям Федерального закона «О рекламе», хозяйствующему субъекту выдано предписание о нарушении законодательства о рекламе, привлечено к административной ответственности по ч. 3 ст. 14.3 Кодекса об административных правонарушениях (далее – КоАП РФ).

По результатам изучения и мониторинга сайта [zdravomed.ru](http://zdravomed.ru)., указанного в печатном издании «Секреты здоровья», Управлением в Вахитовский районный суд г. Казани направлено административное исковое заявление о признании информации, размещенной на интернет-страницах, информацией, запрещенной к распространению на территории Российской Федерации.

Управлением в рамках рассмотрения указанных обращений граждан возбуждены дела об административных правонарушениях по ч. 2 ст. 14.7 КоАП РФ в отношении ООО «Сашера-Мед», по ч. 2 ст. 14.43 КоАП РФ в отношении ООО «МНПХ «СОЗВЕЗДИЕ МЕЧТЫ», ООО «НОРДФАРМ» [1].

Управлением ООО «Сашера-Мед», являющееся производителем концентрата на основе растительного сырья «Уротрин», обладающего согласно маркировке лечебными свойствами, признано виновным в совершении административного правонарушения и ему назначено наказание в виде штрафа в размере ста тысяч рублей.

ООО «Сашера-Мед» осуществляет производство Уротрина в городе Бийск, в связи с чем обращение для решения вопроса о возбуждении дела об административном

правонарушении за нарушение законодательства Российской Федерации в области технического регулирования направлено в Управление Роспотребнадзора по Алтайскому краю. Постановлением начальника территориального отдела Управления Роспотребнадзора по Алтайскому краю в г. Бийске, Бийском, Ельцовском, Зональном, Красногорском, Солтонском и Целинном районах ООО «Сашера-Мед» признано виновным в совершении административного правонарушения, ответственность за которое предусмотрена ч. 1 ст. 14.43 КоАП РФ об административных правонарушениях, и ему назначено наказание в виде штрафа в размере ста десяти тысяч рублей.

Арбитражными судами г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области и Смоленской области ООО «МНПХ «СОЗВЕЗДИЕ МЕЧТЫ» и ООО «НОРДФАРМ» признаны виновными в совершении административного правонарушения и им назначено наказание в виде штрафов в размере ста пятидесяти тысяч рублей и трехсот тысяч рублей соответственно.

**Заключение.** Таким образом, в рассмотренных случаях установлен факт введения потребителя в заблуждение относительно потребительских свойств продукции, информация по применению пищевой продукции не должна создавать впечатление о том, что она является лекарственным средством и/или обладает лечебными свойствами, должна быть достоверной и не вводить потребителя в заблуждение.

Управлением предприняты меры по освобождению рынка от продукции с «целебными» свойствами.

#### **Литература:**

1. «Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях» от 30 декабря 2001 г. N 195-ФЗ: [принят Государственной думой 20 декабря 2001 года]: (с изменениями и дополнениями). – Доступ из справ.-правовой системы Гарант. – Текст: электронный.
2. Российская Федерация. Законы. О техническом регулировании: Федеральный закон от 27.12.2002 № 184-ФЗ: принят Государственной Думой 15 декабря 2002 года: одобрен Советом Федерации 18 декабря 2002 года. Москва : ЦЕНТРМАГ. 2023. 80 с.
3. Тарусин Д.П. Состояние и перспективы развития рынка биологически активных пищевых добавок (БАД) / Д.П. Тарусин // Проблемы современной экономики. – 2010. № 4. С. 217-220. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/sostoyanie-i-perspektivy-razvitiya-rynka-biologicheskii-aktivnyh-pischevyh-dobavok-bad> (дата обращения: 21.04.2023).
4. Турищев С.Н. Фитотерапия в системе медицинских знаний. URL: <https://shop.evalar.ru/health/item/fitoterapiya-v-sisteme-meditsinskikh-znaniy/> (дата обращения: 21.04.2023).

## ОЦЕНКА РАДИАЦИОННОГО РИСКА НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ахматдинов Р.Р., Библин А.М.

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены  
имени профессора П.В. Рамзаева» Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург

**Аннотация.** Была проведена оценка радиационного риска населения Северо-Западного федерального округа Российской Федерации на основе информации, содержащейся в радиационно-гигиенических паспортах территорий с 2012 по 2021 год. Оценка радиационного риска проводилась в соответствии с методическими рекомендациями МР 2.6.1.0145-19 «Расчет показателей радиационного риска по данным, содержащимся в радиационно-гигиенических паспортах территорий, для обеспечения комплексной сравнительной оценки состояния радиационной безопасности населения субъектов Российской Федерации».

**Ключевые слова:** радиационный риск, радиационно-гигиеническая паспортизация, природное облучение, медицинское облучение, техногенное облучение.

Функционирующая в Российской Федерации система радиационно-гигиенической паспортизации организаций и территорий, предоставляет наиболее полную и объективную информацию о состоянии радиационной безопасности в стране [2]. Оценка радиационного риска по данным радиационно-гигиенических паспортов территорий является инструментом, позволяющим дать краткую количественную характеристику негативного воздействия источников ионизирующих излучений на здоровье населения различных субъектов Российской Федерации на популяционном уровне.

**Материалы и методы.** Оценка радиационного риска в данной работе проводилась с использованием методических рекомендаций МР 2.6.1.0145-19 «Расчет показателей радиационного риска по данным, содержащимся в радиационно-гигиенических паспортах территорий, для обеспечения комплексной сравнительной оценки состояния радиационной безопасности населения субъектов Российской Федерации» [3] и специального программного обеспечения, которое позволяет автоматизировать расчет показателей радиационного риска [1].

**Результаты.** В данной работе представлена сравнительная оценка средних индивидуальных пожизненных радиационных рисков у населения субъектов Северо-Западного федерального округа (СЗФО) Российской Федерации по данным радиационно-

гигиенических паспортов территорий за 2012–2021 гг., в соответствии с разделами радиационно-гигиенического паспорта:

- природное облучение от радона и дочерних продуктов его распада;
- медицинское облучение пациентов;
- техногенное облучение персонала радиационных объектов;
- техногенное облучение населения за счет деятельности радиационных объектов;
- техногенное облучение населения радиоактивно загрязнённых территорий.

Наиболее значительный вклад в величину среднего индивидуального пожизненного радиационного риска для населения СЗФО Российской Федерации за последние 10 лет, внесло облучение радоном и дочерними продуктами его распада.

Во всех субъектах СЗФО средний индивидуальный пожизненный радиационный риск за счет облучения радоном и дочерними продуктами его распада за исследуемый период составил в диапазоне  $10^{-4}$ – $10^{-3}$ , за исключением Ненецкого автономного округа – менее  $10^{-4}$  (табл. 1).

Второй по значимости ситуацией облучения является медицинское облучение пациентов. Динамика изменения среднего индивидуального пожизненного радиационного риска за счет медицинского облучения пациентов за последние 10 лет представлена в таблице 2.

В СЗФО с 2020 года наблюдается рост среднего индивидуального пожизненного риска, что связано с широким внедрением компьютерной томографии в качестве метода диагностики COVID-19. Среднее значение риска по субъектам СЗФО в 2019 году составило  $2,80 \times 10^{-5}$ , в 2021 году –  $3,92 \times 10^{-5}$ .

Таблица 1.

Средний индивидуальный пожизненный риск в расчете на одного жителя СЗФО Российской Федерации в 2012–2021 гг. за счет облучения радоном

| Субъекты СЗФО             | 2012                  | 2013                  | 2014                  | 2015                  | 2016                  | 2017                  | 2018                  | 2019                  | 2020                  | 2021                  |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Республика Карелия        | $3,00 \times 10^{-4}$ | $3,01 \times 10^{-4}$ | $2,98 \times 10^{-4}$ | $3,09 \times 10^{-4}$ | $3,17 \times 10^{-4}$ | $3,04 \times 10^{-4}$ | $3,26 \times 10^{-4}$ | $3,44 \times 10^{-4}$ | $3,22 \times 10^{-4}$ | $3,23 \times 10^{-4}$ |
| Республика Коми           | $1,30 \times 10^{-4}$ | $1,91 \times 10^{-4}$ | $1,65 \times 10^{-4}$ | $1,62 \times 10^{-4}$ | $1,60 \times 10^{-4}$ | $1,59 \times 10^{-4}$ | $1,55 \times 10^{-4}$ | $1,56 \times 10^{-4}$ | $1,54 \times 10^{-4}$ | $1,53 \times 10^{-4}$ |
| Архангельская область     | $2,32 \times 10^{-4}$ | $1,82 \times 10^{-4}$ | $2,44 \times 10^{-4}$ | $2,11 \times 10^{-4}$ | $1,97 \times 10^{-4}$ | $2,43 \times 10^{-4}$ | $2,57 \times 10^{-4}$ | $2,54 \times 10^{-4}$ | $2,73 \times 10^{-4}$ | $2,93 \times 10^{-4}$ |
| Вологодская область       | $3,07 \times 10^{-4}$ | $3,50 \times 10^{-4}$ | $3,37 \times 10^{-4}$ | $3,37 \times 10^{-4}$ | $3,39 \times 10^{-4}$ | $3,44 \times 10^{-4}$ | $3,31 \times 10^{-4}$ | $2,97 \times 10^{-4}$ | $2,61 \times 10^{-4}$ | $2,99 \times 10^{-4}$ |
| Калининградская область   | $2,20 \times 10^{-4}$ | $2,42 \times 10^{-4}$ | $2,10 \times 10^{-4}$ | $2,35 \times 10^{-4}$ | $2,24 \times 10^{-4}$ | $1,79 \times 10^{-4}$ | $3,21 \times 10^{-4}$ | $3,97 \times 10^{-4}$ | $2,22 \times 10^{-4}$ | $2,53 \times 10^{-4}$ |
| Ленинградская область     | $3,80 \times 10^{-4}$ | $2,48 \times 10^{-4}$ | $2,41 \times 10^{-4}$ | $2,51 \times 10^{-4}$ | $2,51 \times 10^{-4}$ | $2,64 \times 10^{-4}$ | $2,71 \times 10^{-4}$ | $2,95 \times 10^{-4}$ | $5,08 \times 10^{-4}$ | $4,29 \times 10^{-4}$ |
| Мурманская область        | $3,20 \times 10^{-4}$ | $3,00 \times 10^{-4}$ | $3,04 \times 10^{-4}$ | $2,86 \times 10^{-4}$ | $2,72 \times 10^{-4}$ | $2,81 \times 10^{-4}$ | $2,83 \times 10^{-4}$ | $2,69 \times 10^{-4}$ | $2,71 \times 10^{-4}$ | $2,43 \times 10^{-4}$ |
| Новгородская область      | $2,89 \times 10^{-4}$ | $2,95 \times 10^{-4}$ | $2,31 \times 10^{-4}$ | $2,29 \times 10^{-4}$ | $2,54 \times 10^{-4}$ | $2,60 \times 10^{-4}$ | $2,01 \times 10^{-4}$ | $2,43 \times 10^{-4}$ | $2,43 \times 10^{-4}$ | $2,56 \times 10^{-4}$ |
| Псковская область         | $2,97 \times 10^{-4}$ | $2,86 \times 10^{-4}$ | $2,18 \times 10^{-4}$ | $4,35 \times 10^{-4}$ | $2,30 \times 10^{-4}$ | $2,40 \times 10^{-4}$ | $2,57 \times 10^{-4}$ | $2,36 \times 10^{-4}$ | $1,43 \times 10^{-4}$ | $9,21 \times 10^{-5}$ |
| г. Санкт-Петербург        | $3,21 \times 10^{-4}$ | $2,74 \times 10^{-4}$ | $2,81 \times 10^{-4}$ | $2,93 \times 10^{-4}$ | $3,01 \times 10^{-4}$ | $2,90 \times 10^{-4}$ | $2,94 \times 10^{-4}$ | $2,96 \times 10^{-4}$ | $2,91 \times 10^{-4}$ | $2,44 \times 10^{-4}$ |
| Ненецкий автономный округ | $1,41 \times 10^{-5}$ | $1,41 \times 10^{-5}$ | $1,41 \times 10^{-5}$ | $1,41 \times 10^{-5}$ | $1,41 \times 10^{-5}$ | $1,41 \times 10^{-5}$ | $1,41 \times 10^{-5}$ | Нет данных            | $1,26 \times 10^{-4}$ | $1,26 \times 10^{-4}$ |

Таблица 2.

**Средний индивидуальный пожизненный риск в расчете на одного жителя СЗФО  
Российской Федерации в 2012–2021 гг. за счет медицинского облучения пациентов**

| Субъекты СЗФО             | 2012                  | 2013                  | 2014                  | 2015                  | 2016                  | 2017                  | 2018                  | 2019                  | 2020                  | 2021                  |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Республика Карелия        | $2,93 \times 10^{-5}$ | $2,91 \times 10^{-5}$ | $2,28 \times 10^{-5}$ | $3,00 \times 10^{-5}$ | $3,49 \times 10^{-5}$ | $3,48 \times 10^{-5}$ | $3,87 \times 10^{-5}$ | $4,02 \times 10^{-5}$ | $4,68 \times 10^{-5}$ | $6,44 \times 10^{-5}$ |
| Республика Коми           | $2,96 \times 10^{-5}$ | $2,83 \times 10^{-5}$ | $3,23 \times 10^{-5}$ | $3,29 \times 10^{-5}$ | $3,25 \times 10^{-5}$ | $3,22 \times 10^{-5}$ | $3,33 \times 10^{-5}$ | $3,61 \times 10^{-5}$ | $3,43 \times 10^{-5}$ | $5,05 \times 10^{-5}$ |
| Архангельская область     | $2,67 \times 10^{-5}$ | $2,32 \times 10^{-5}$ | $2,47 \times 10^{-5}$ | $2,49 \times 10^{-5}$ | $2,46 \times 10^{-5}$ | $2,29 \times 10^{-5}$ | $2,37 \times 10^{-5}$ | $2,62 \times 10^{-5}$ | $2,37 \times 10^{-5}$ | $3,42 \times 10^{-5}$ |
| Вологодская область       | $1,61 \times 10^{-5}$ | $1,34 \times 10^{-5}$ | $1,40 \times 10^{-5}$ | $1,29 \times 10^{-5}$ | $1,31 \times 10^{-5}$ | $1,39 \times 10^{-5}$ | $1,62 \times 10^{-5}$ | $1,93 \times 10^{-5}$ | $1,84 \times 10^{-5}$ | $2,22 \times 10^{-5}$ |
| Калининградская область   | $1,99 \times 10^{-5}$ | $2,05 \times 10^{-5}$ | $2,35 \times 10^{-5}$ | $3,09 \times 10^{-5}$ | $3,09 \times 10^{-5}$ | $3,49 \times 10^{-5}$ | $3,33 \times 10^{-5}$ | $3,48 \times 10^{-5}$ | $2,83 \times 10^{-5}$ | $3,22 \times 10^{-5}$ |
| Ленинградская область     | $1,04 \times 10^{-5}$ | $9,36 \times 10^{-6}$ | $1,09 \times 10^{-5}$ | $1,04 \times 10^{-5}$ | $1,01 \times 10^{-5}$ | $9,44 \times 10^{-6}$ | $1,22 \times 10^{-5}$ | $1,41 \times 10^{-5}$ | $2,44 \times 10^{-5}$ | $3,16 \times 10^{-5}$ |
| Мурманская область        | $3,20 \times 10^{-5}$ | $2,50 \times 10^{-5}$ | $3,12 \times 10^{-5}$ | $3,09 \times 10^{-5}$ | $2,59 \times 10^{-5}$ | $2,40 \times 10^{-5}$ | $3,28 \times 10^{-5}$ | $3,68 \times 10^{-5}$ | $3,66 \times 10^{-5}$ | $4,44 \times 10^{-5}$ |
| Новгородская область      | $2,19 \times 10^{-5}$ | $1,55 \times 10^{-5}$ | $1,36 \times 10^{-5}$ | $1,33 \times 10^{-5}$ | $1,53 \times 10^{-5}$ | $1,76 \times 10^{-5}$ | $1,79 \times 10^{-5}$ | $2,26 \times 10^{-5}$ | $1,79 \times 10^{-5}$ | $2,32 \times 10^{-5}$ |
| Псковская область         | $2,25 \times 10^{-5}$ | $1,69 \times 10^{-5}$ | $1,58 \times 10^{-5}$ | $2,01 \times 10^{-5}$ | $1,63 \times 10^{-5}$ | $1,19 \times 10^{-5}$ | $2,41 \times 10^{-5}$ | $1,93 \times 10^{-5}$ | $2,13 \times 10^{-5}$ | $2,99 \times 10^{-5}$ |
| г. Санкт-Петербург        | $2,82 \times 10^{-5}$ | $2,97 \times 10^{-5}$ | $2,58 \times 10^{-5}$ | $2,68 \times 10^{-5}$ | $2,87 \times 10^{-5}$ | $2,95 \times 10^{-5}$ | $3,16 \times 10^{-5}$ | $3,69 \times 10^{-5}$ | $4,28 \times 10^{-5}$ | $4,84 \times 10^{-5}$ |
| Ненецкий автономный округ | $1,88 \times 10^{-5}$ | $1,29 \times 10^{-5}$ | $1,70 \times 10^{-5}$ | $2,00 \times 10^{-5}$ | $2,64 \times 10^{-5}$ | $2,67 \times 10^{-5}$ | $1,44 \times 10^{-5}$ | $2,15 \times 10^{-5}$ | $4,33 \times 10^{-5}$ | $5,06 \times 10^{-5}$ |

Средний индивидуальный радиационный риск у персонала радиационных объектов СЗФО Российской Федерации по данным радиационно-гигиенических паспортов территорий за 2012–2021 гг. находился на значительно меньшем, чем допустимые значения, уровне. Следует отметить, что на протяжении всего периода существования системы радиационно-гигиенической паспортизации показатели пожизненного индивидуального радиационного риска персонала значительно меньше предельно допустимого значения радиационного риска ( $10^{-3}$  для персонала группы А и  $2,5 \times 10^{-4}$  для персонала группы Б), что свидетельствует о высоком уровне радиационной безопасности персонала.

Показатель пожизненного индивидуального радиационного риска для населения, проживающего в зонах наблюдения радиационных объектов был рассчитан для трёх субъектов (Архангельская, Ленинградская и Мурманская области), представляющих данные в радиационно-гигиенические паспорта территорий, находится на уровне пренебрежимо малого риска, менее  $10^{-6}$ .

В исследуемый период времени наблюдается снижение среднего индивидуального пожизненного радиационного риска для населения Ленинградской области, проживающего на радиационно-загрязненной после аварии на Чернобыльской АЭС территории, за счет техногенного облучения с  $5,70 \times 10^{-6}$  до  $4,45 \times 10^{-6}$ . Что связано с постепенной нормализации ситуации на загрязненных территориях по причине естественного процесса распада радионуклидов.

**Заключение.** Таким образом, наиболее значимыми ситуациями облучения в СЗФО являются природное облучение за счет радона и дочерних продуктов его распада и медицинское облучение.



## **Литература:**

1. Ахматдинов Р.Р., Библин А.М., Репин Л.В. Разработка автоматизированной системы оценки радиационных рисков населения Российской Федерации по данным радиационно-гигиенической паспортизации территорий // Радиационная гигиена. 2021. Т. 14, № 4. С. 114-121.
2. Радиационно-гигиеническая паспортизация и ЕСКИД – информационная основа принятия управленческих решений по обеспечению радиационной безопасности населения Российской Федерации. Сообщение 1. Основные достижения и задачи по совершенствованию / Г.Г. Онищенко [и др.] // Радиационная гигиена. 2017. Т. 10, № 3. С. 7-17.
3. Расчет показателей радиационного риска по данным, содержащимся в радиационно-гигиенических паспортах территорий, для обеспечения комплексной сравнительной оценки состояния радиационной безопасности населения субъектов Российской Федерации: Методические рекомендации. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 14 с.

УДК: 613.1:614.7

## **ПОРЯДОК ПОДГОТОВКИ ДАННЫХ МОНИТОРИНГА ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКОВ ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ АТМОСФЕРНЫХ ЗАГРЯЗНЕНИЙ**

Воронова А.В., Кохан А.А.

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора,  
Московская область, г. Мытищи

**Аннотация.** Целью работы явилась подготовка исходных данных мониторинга для оценки риска здоровью населения. В статье отражены методические подходы к расчету среднегодовых концентраций по данным мониторинга атмосферного воздуха при оценке риска здоровью населения. Приоритетом при выборе метода, используемого в мониторинговых исследованиях атмосферных загрязнений, является чувствительность и избирательность. Авторы считают целесообразным использовать высокочувствительные методы количественного химического анализа, позволяющие определять концентрации на уровнях, адекватных критерию риска здоровью – референтной концентрации при длительном (хроническом) воздействии. Апробация алгоритма расчета рисков на переходный период позволила рекомендовать способ расчета долгопериодной экспозиции,

при котором вещества с нижним пределом количественного определения ( $LOQ^1$ ) удовлетворяющим условию  $LOQ \leq RfC$ , могут быть использованы для оценки рисков здоровью населения.

**Ключевые слова:** атмосферный воздух, оценка риска, методика, нижний предел количественного определения, предел обнаружения.

При подготовке исходных данных мониторинга с целью проведения дальнейшей оценки риска здоровью населения, на первом этапе должны быть учтены все измерения, полученные испытательной лабораторией (ИЛ), аккредитованной на проведение исследований в атмосферном воздухе. В оценке риска здоровью населения используется среднегодовая концентрация, рассчитанная не менее чем из 300 разовых измерений [4, 7]. Все предоставленные ИЛ результаты, должны входить в диапазон измерения методики, по которой проводится исследование.

Нижний предел количественного определения соответствует начальной границе диапазона определения. В случае, когда нижняя граница диапазона выражена нулем, в качестве нижнего предела количественного определения можно использовать такие технические характеристики средства измерения, как погрешность или цена наименьшего разряда прибора. При наличии обеих характеристик выбирается наименьшая величина [3, 6].

При отсутствии таких сведений в документе, определяющем правила и методы измерений, испытательная лаборатория в процессе внедрения документа должна определить фактически реализуемый диапазон определения с учетом погрешности (неопределенности) измерений в соответствии с правилами и процедурами, регламентированными системой менеджмента качества ИЛЦ [3]. Оценивание неопределенности измерений обязательно в случаях, если результат измерения влияет на достоверность измерений и принятие решения, является необходимым условием выполнения требований ГОСТ ISO/IEC 17025 и критериев аккредитации [1].

Информацию о неопределенности измерений рекомендуется обязательно указывать в протоколах измерений и мониторинговых отчетах.

Таким образом, включение информации о погрешности (неопределенности) измерений позволит скорректировать исходные данные для оценки риска.

После обработки результатов мониторинговых исследований с учетом диапазонов измерения и  $LOQ$  для дальнейшей оценки риска здоровью населения отбираются только те среднегодовые концентрации, для расчета которых исходные выборки содержали 5 и более

---

<sup>1</sup> Limit of quantification - URL//: <https://docs.cntd.ru/document/1200115790>; URL//: [https://www.mnr.gov.ru/upload/iblock/fd7/monitoring\\_1303.pdf](https://www.mnr.gov.ru/upload/iblock/fd7/monitoring_1303.pdf).

процентов значимых разовых измерений. Кроме того, методика измерений должна удовлетворять условию  $LOQ \leq RfC$ . Последовательность проведения оценки риска по средствам анализа и подготовки исходных данных мониторинга атмосферного воздуха изложена в действующем Руководстве по оценке риска в п.4.2.16 [7].

Как показал анализ мониторинговых исследований атмосферного воздуха на постах Роспотребнадзора по курируемым городам за 2020–2021 гг., только 45% аттестованных методик удовлетворяют условию  $LOQ \leq RfC$ .

Для учета величин, лежащих ниже LOQ используемых методик, так называемых «нулевых значений», для дальнейшей оценки риска, были апробированы 5 способов, рекомендованных Комиссией Европейского сообщества (ЕС) с целью получения наиболее достоверных данных о среднегодовых концентрациях мониторируемых веществ [2, 8]. Следует обратить внимание на то, что с учетом вышеуказанных ограничений, расчет по способу, при котором «нулевым значениям» присваивается число равное  $\frac{1}{2} LOQ$  используется в Руководстве по оценке риска Р 2.1.10.1920-04 [7].

По данным проведенного анализа за 2020–2022 гг. из 37 приоритетных веществ, измеренных в четырёх курируемых городах по 109 методикам – 56% относятся к экспрессным методам измерения, проводимым на газоанализаторах.

В дополнение к общепринятой схеме расчета долгопериодной экспозиции при оценке риска здоровью населения по данным мониторинга атмосферного воздуха для веществ, измерение которых ведется с использованием методов с недостаточной чувствительностью, при расчёте величин среднегодовых концентраций при наличии значений «ниже LOQ» в базу данных для оценки экспозиции вносится величина «0». Такой подход применим для расчета рисков по данным мониторинга в период, в течение которого будет вестись переход к методикам измерений, обеспечивающих корректную оценку содержания веществ в атмосферном воздухе на уровне референтных концентраций, что позволяет избежать значительной переоценки (завышения) уровней экспозиций и рисков, используя при этом все значимые результаты измерений.

Апробация расчета риска по данным мониторинга за 2022 год, по предложенному выше алгоритму на одной из территорий, показали уменьшение величин индекса опасности по влиянию на органы дыхания максимально на 11% и на развитие на 3%. Основной вклад при этом вносят дигидросульфид, углерод (сажа) и бензол, при расчете среднегодовых концентраций которых применен вариант алгоритма, когда оставлены исходные нулевые значения разовых концентраций, для веществ, у которых LOQ методик находятся на уровне или выше соответствующих RfC.

Аналогичные расчеты на второй территории, показали уменьшение максимальных величин индексов опасности по влиянию на органы дыхания, кровь, центральную и всю нервную систему на 19%, 35%, 40% и 79% соответственно. Основное влияние на данные органы и системы оказывают никель, марганец и их соединения, концентрации которых были учтены согласно вышеописанному варианту алгоритма. На рисунке 1 представлены результаты соотношений общих и значимых измерений бензола на этой же территории, как пример перехода на более избирательные методики и постепенный отказ от использования газоанализаторов, что к 2022 году привело к увеличению процента значимых измерений.

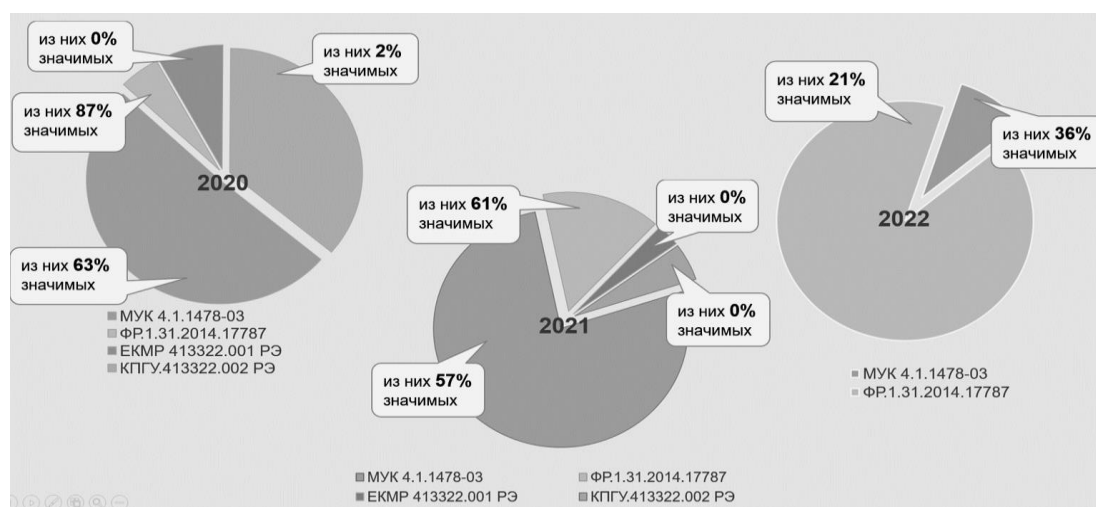


Рис. 1. Соотношение общих и значимых измерений бензола по использованным методикам за 2020–2022 гг., %

Очевидно, что методики КПУ. 4133322.002 РЭ и ЕКМР 413322.001 РЭ не подходят для мониторингирования бензола в атмосферном воздухе. Следует отдавать предпочтение методикам МУК 4.1.1478-03 и ФР.1.31.2014.17787, что способствует повышению процента значимых измерений.

Следует отметить, что в большинстве случаев методы количественного химического анализа обладают лучшей избирательностью по отношению к органическим веществам.

На другой территории определение взвешенных веществ по методике с использованием анализатора пыли DUSTTRAK 8533, позволило увеличить количество значимых измерений до 99% в 2022 г., в сравнении с 2% в 2020 году при лабораторных исследованиях по частично отмененной методике п.5.2.6. РД 52.04.186-89 [5].

**Заключение.** Таким образом, основные итоги проведенных исследований, представленных в статье, заключаются в следующем.

1. Правильный выбор методических подходов к расчету среднегодовых концентраций по данным мониторинга атмосферных загрязнений при оценке риска в значительной степени

позволяет снизить неопределенности оценки экспозиций при длительном ингаляционном воздействии химических веществ, загрязняющих атмосферный воздух.

2. При выборе методик измерений приоритетными являются чувствительность и избирательность, поэтому рекомендуется постепенный переход с экспресс-методов на методы количественного химического анализа, позволяющие определять концентрации на уровнях, адекватных критериям риска здоровью – RFC.

3. Апробация алгоритма расчета рисков на переходный период позволила рекомендовать, способ расчета долгопериодной экспозиции, при котором вещества с малочувствительными методиками ( $LOQ \geq RFC$ ) могут быть использованы для оценки рисков здоровью населения.

4. Представленный порядок подготовки данных мониторинга позволяет снижать неопределенности экспозиции при оценке рисков здоровью населения.

#### **Литература:**

1. «ГОСТ ISO/IEC 17025-2019. Межгосударственный стандарт. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий».

2. Комплексное предотвращение и контроль загрязнения окружающей среды. Справочный документ по наилучшим доступным технологиям. // ЕС генеральная дирекция. Институт по исследованию перспективных технологий. 2003. URL: [https://www.mnr.gov.ru/upload/iblock/fd7/monitoring\\_1303.pdf](https://www.mnr.gov.ru/upload/iblock/fd7/monitoring_1303.pdf) (дата обращения: 18.05.2023).

3. Минэкономразвития РФ ФС по Аккредитации приказ от 25 января 2019 года № 11 (в ред. приказа Росаккредитации от 21.03.2019 №50).

4. МР 2.1.6.0157-19. Формирование программ наблюдения за качеством атмосферного воздуха и количественная оценка экспозиции населения для задач социально-гигиенического мониторинга.

5. РД 52.04.186-89. Руководящий документ. Руководство по контролю загрязнения атмосферы.

6. РМГ 91-2019. Государственная система обеспечения единства измерений использование понятий «погрешность измерения» и «неопределенность измерений».

7. Руководство по оценке риска здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Р 2.1.10.1920-04. – М: Федеральный Центр Госсанэпиднадзора Минздрава России. 2004. 206 с.

8. Thomas Brinkmann, Ralf Both, Bianca Maria Scalet, Serge Roudier, Luis Delgado Sancho; JRC Reference Report on Monitoring of Emissions to Air and Water from IED Installations; Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2018.

УДК: 614

## МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ПЛАНИРОВАНИИ И АНАЛИЗЕ ДАННЫХ СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ВОДОИСТОЧНИКОВ

Гусев Ю.С., Эрдниев Л.П., Кошелева И.С.

Саратовский медицинский научный центр гигиены ФБУН «Федеральный научный центр  
медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»

Роспотребнадзора, г. Саратов

**Аннотация.** В работе представлены результаты проведенных исследований санитарно-гигиенического мониторинга качества питьевой воды в водоисточниках аридного региона Саратовской области. Представлены основные методические аспекты относительно планирования работ и оценки результатов. Объектом исследования является методология санитарно-гигиенического мониторинга качества питьевой воды. Цель исследования – определить качество питьевой воды в аридных районах Саратовской области и оценить риски для здоровья населения при потреблении воды из поверхностных и подземных водоисточников. В работе использовались физико-химические методы оценки качества питьевой воды и статистические методы анализа результатов исследований. Исследования по контролю качества питьевой воды на аридных территориях Саратовской области определили круг проблемных вопросов, которые обусловлены разными по типу и качеству воды водоисточниками; распределением части (30%) населения по населенным пунктам с численностью от 200 до 500 человек; отсутствием в этих населенных пунктах систем централизованной подачи питьевой воды и эффективного процесса водоподготовки. Показатель суммарного неканцерогенного риска при употреблении артезианской воды без предварительной водоподготовки составил 0,889, что в 17,78 раз превышает приемлемую величину риска, равную 0,05. Показатель суммарного неканцерогенного риска при потреблении воды без предварительной водоподготовки из рек составил – 0,1911, что в 3,82 раза превышает приемлемую величину риска – 0,05. В большей части неприемлемая величина неканцерогенного риска обусловлена повышенным содержанием марганца и кальция в артезианской воде и железа – в речной.

**Ключевые слова:** водоисточник, вода, мониторинг, риск, здоровье, население.

Проблема водообеспечения населения России качественной питьевой водой на сегодняшний день остается актуальной в связи с тем, что более 10 млн человек потребляют воду, не соответствующую санитарно-гигиеническим требованиям [3]. В большей степени эта проблема проявляется в районах с засушливым климатом. В качестве модели

предлагается рассмотреть Саратовскую область, на аридной территории которой располагается 10 муниципальных районов с общей численностью населения 203435 человек. Наиболее остро проблема с обеспечением питьевой водой стоит в 5 районах: Александрово-Гайском, Новоузенском, Федоровском, Озинском и Советском, общая численность которых составляет 132147 человек [4].

В рамках плановой научно-исследовательской работы сотрудниками МНЦ гигиены города Саратова в данных районах проводились мероприятия по санитарно-гигиеническому мониторингу качества питьевой воды.

**Материалы и методы.** Используемые методические аспекты в планировании точек контроля воды обеспечили возможность оценки качества воды по всем районам для изучения влияния на здоровье населения. Обоснование точек контроля базировалось на требованиях МР 2.1.4.0176-20.2.1.4 [2]. В работе использовались физико-химические методы оценки качества питьевой воды и статистические методы анализа результатов исследований.

**Результаты.** В аридном регионе Саратовской области источники питьевой воды для населения представлены стоковыми реками (Большой Узень, Малый Узень, Еруслан), водохранилищами и артезианскими водами.

В случае невозможности обеспечения население качественной питьевой водой за счет водных ресурсов поверхностных водоисточников, для водообеспечения используется вода артезианских скважин. Запасы артезианской воды в аридном регионе расположены под землей в двух водоносных горизонтах: первый на глубине от 60 до 140 метров и второй от 180 до 240 метров.

При организации санитарно-гигиенического мониторинга проблемные вопросы возникли на этапе выбора и обоснования точек контроля качества воды в водоисточниках, и были обусловлены рядом факторов: распределением населения по населенным пунктам с малой численностью от 200 до 500 человек на больших удалениях друг от друга; автономностью водообеспечения каждого малочисленного населенного пункта за счет водохранилищ или артезианских скважин и отсутствием предварительной водоподготовки питьевой воды в этих поселениях; агрессивным влиянием климатических и антропогенного факторов на физико-химический состав воды в водоисточниках; изменением химического состава воды в стоковых реках в зависимости от сезона года и химического состава почв в водосборных бассейнах; отсутствием родниковой подпитки стоковых рек; вариабельностью санитарно-гигиенических показателей артезианской воды за счет различий химического состава водоносных пластов.

С целью нивелирования указанных факторов были приняты следующие методические решения: в стоковых реках оценка вариабельности физико-химических показателей воды

осуществлялась посредством отбора проб в точках контроля, расположенных по ходу течения реки в населённых пунктах, где вода потребляется населением для питьевых нужд. Для оценки вариабельности показателей качества артезианской воды, населенные пункты были объединены в группы в соответствии с показателями глубин скважин. В этом случае точки контроля качества воды описывали вариабельность показателей воды в разрезе одного водоносного слоя в зависимости от степени аридизации района. Группировка позволила спрогнозировать качество воды в ряде малонаселенных поселений на основании результатов, полученных в аналогичных пунктах. Примененный подход позволил оценить качество питьевой воды, потребляемой 90% населения в 5 районах аридного региона Саратовской области. Оставшиеся 10% населения потребляют для питьевых и хозяйственных нужд воду из поверхностных водоисточников, представленных искусственно оборудованными водохранилищами проточного типа на малых стоковых реках Большая Чалыкла, Солянка, Голенькая, Кушум, Черненькая, Алтата.

Относительно малых рек, не включенных в оросительную систему аридного региона, следует указать, что в связи с прогрессирующей аридизацией региона наблюдается уменьшение количества выпадаемых осадков и водности этих рек за летние периоды, и, как следствие, ежегодное снижение запасов водных ресурсов. Прогнозная модель, разработанная сотрудниками МНЦ гигиены г. Саратова и определяющая динамику изменения запасов водных ресурсов водохранилищ в зависимости от суммарного количества выпадаемых осадков, описывает ситуацию как неблагоприятную. Модель определяет прогрессирование динамики истощения водных ресурсов водохранилищ на этих реках до уровней неспособных удовлетворить хозяйственно-питьевые потребности населения.

Таким образом, подтверждается необходимость перевода жителей таких населенных пунктов на водообеспечение артезианской водой. Однако артезианские воды без водоподготовки не решают вопрос с питьевым водоснабжением населения в полной мере. Так, пробы воды из скважин, отобранные в период с 2008 по 2022 гг., характеризовались неудовлетворительным качеством воды, обусловленным превышением ПДК по показателям мутности ( $26 \pm 8$  мг/л), жесткости ( $24 \pm 3$  мг-экв/дм<sup>3</sup>), щелочности ( $7,5 \pm 0,2$  ед.), общей минерализации ( $2454 \pm 546$  мг/л). Неоднократно регистрировались превышения содержания ионов марганца ( $0,64 \pm 0,1$  мг/л), кальция ( $401 \pm 57$  мг/л), магния ( $22 \pm 65$  мг/л), стронция ( $19 \pm 6$  мг/л), железа ( $0,57 \pm 0,1$  мг/л). Высокое содержание солей хлоридов ( $161 \pm 462$  мг/л), нитратов ( $99 \pm 23$  мг/л) и сульфатов ( $753 \pm 64$  мг/л) изменяло в худшую сторону органолептические свойства воды. Для определения влияния больших концентраций химических веществ при потреблении для питьевых нужд артезианской воды без предварительной водоподготовки использовали модель оценки неканцерогенного риска



беспороговым методом [1]. Показатель суммарного беспорогового неканцерогенного риска составил 0,889, что в 17,78 раз превышает приемлемую величину риска, равную 0,05. В большей части неприемлемая величина неканцерогенного риска при употреблении артезианской воды без предварительной водоподготовки обусловлена повышенным содержанием кальция и марганца. Результаты оценки представлены в таблице 1.

Результат подтверждает необходимость обязательной предварительной водоподготовки артезианской воды перед подачей населению для питьевых нужд.

Пробы воды из стоковых крупных рек Большой Узень, Малый Узень, Еруслан расположенных в аридном регионе, не показали достоверных отличий по санитарно-гигиеническим показателям как на протяжении всего тока, так и между собой. Объяснением этому может послужить предположение о включении русел рек в единую оросительную систему, состоящую из водоводов и каналов, по которым вода поступает из реки Волга в водохранилища аридного региона для хозяйственно-питьевых нужд населения.

Таблица 1.

Результаты расчета показателя суммарного неканцерогенного риска при воздействии химических веществ, превышающих показатели ПДК, содержащихся в артезианской воде

| Вещество | ПДК, мг/л | Концентрация в пробах, мг/л (С) | Коэффициент запаса (К) | Показатель риска (Risk) | Показатель суммарного риска (Risk <sub>sum</sub> ) |
|----------|-----------|---------------------------------|------------------------|-------------------------|--|
| Марганец | 0,1       | 0,64                            | 10                     | 0,10559                 | 0,8889   |
| Кальций  | 3,5       | 401,00                          | 10                     | 0,86434                 |  |
| Магний   | 50,0      | 22,00                           | 10                     | 0,00764                 |  |
| Стронций | 7,0       | 19,00                           | 10                     | 0,04622                 |  |
| Железо   | 0,3       | 0,57                            | 10                     | 0,03258                 |  |

Однако поставляемые объемы воды не способны в полной мере стабилизировать процессы органического закисления рек в летние периоды, что приводит к превышению допустимых значений по органолептическим показателям (запах (2), мутность ( $33 \pm 11$  мг/л)), показателю перманганатной окисляемости ( $12 \pm 1$  мг/л), марганца ( $0,35 \pm 0,09$  мг/л) и железа ( $2,6 \pm 0,8$  мг/л). Показатель суммарного неканцерогенного риска, от химических веществ, превышающих ПДК, при потреблении воды без предварительной водоподготовки из рек составил 0,1911, что в 3,82 раза превышает приемлемую величину риска, равную 0,05. В большей части неприемлемая величина неканцерогенного риска при употреблении питьевой воды из рек, не прошедшей предварительную водоподготовку обусловлена повышенным содержанием железа. Результаты оценки представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Результаты расчета показателя суммарного неканцерогенного риска при воздействии химических веществ, превышающих показатели ПДК, в питьевой воде из рек

| Вещество | ПДК, мг/л | Концентрация в пробах, мг/л (С) | Коэффициент запаса (К) | Показатель риска (Risk) | Показатель суммарного риска (Risk <sub>sum</sub> ) |
|----------|-----------|---------------------------------|------------------------|-------------------------|--|
| Марганец | 0,1       | 0,35                            | 10                     | 0,0592                  | 0,1911   |
| Железо   | 0,3       | 2,60                            | 10                     | 0,1402                  |  |

Результат подтверждает необходимость обязательной предварительной водоподготовки артезианской воды перед подачей населению для питьевых нужд.

В подтверждении результатов проведенного социально-гигиенического мониторинга качества воды в водоисточниках аридного региона Саратовской области, сотрудниками МНЦ гигиены совместно с ГУЗ «МИАЦ» г. Саратов, в 2023 году установили весьма высокую статистическую связь между объемами потребления населением питьевой воды без предварительной водоподготовки с численностью населения, находящегося под диспансерным наблюдением по поводу болезней мочеполовой системы ( $r=0,91$ ;  $r^2=0,81$ ;  $A=10,7\%$ ), системы кровообращения ( $r=0,98$ ;  $r^2=0,96$ ;  $A=8,9\%$ ) и органов пищеварения ( $r=0,99$ ;  $r^2=0,99$ ;  $A=3\%$ ).

**Заключение.** Исследования по контролю качества питьевой воды на аридных территориях Саратовской области определили круг проблемных вопросов. Вызывает настороженность показатель суммарного неканцерогенного риска при употреблении артезианской воды без предварительной водоподготовки до 3,8–17,8 раз превышающий приемлемую величину риска (0,05). В большей части неприемлемая величина неканцерогенного риска обусловлена повышенным содержанием марганца и кальция в артезианской воде и железа – в речной. Результат подтверждает необходимость обязательной предварительной водоподготовки артезианской воды перед подачей населению для питьевых нужд.

### Литература:

1. МР 2.1.4.0032-11 Питьевая вода и водоснабжение населенных мест. Интегральная оценка питьевой воды централизованных систем водоснабжения по показателям химической безвредности: метод. рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 31.07.2011) / М., 2012. 31 с.
2. МР 2.1.4.0176-20.2.1.4 Питьевая вода и водоснабжение населенных мест. Организация мониторинга обеспечения населения качественной питьевой водой из систем централизованного водоснабжения: метод. Рекомендации (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 30.04.2020) / М., 2020. 41 с.

3. Охрана окружающей среды в России. 2022: стат. сб./ И.В. Васильев [и др.] / М., 2022. 115 с.

4. Статистический ежегодник Саратовской области 2021 год: Статистический сборник в 2 т., т. 1 / Саратов: Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Саратовской области, 2022. 200 с.

УДК: 614.71:547.26

## **ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ СПИРТОВ КАК МЕТОД МОНИТОРИНГА ВОЗДУХА РАБОЧЕЙ ЗОНЫ**

Жаркова Е.М., Потапова И.А., Мельникова А.А., Калачева Е.С.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии»  
Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Короткоцепочечные алифатические предельные спирты, содержащие до 5 атомов углерода, являются наиболее распространенной группой спиртов в производственной среде и могут оказывать неблагоприятное действие на состояние здоровья работников. Цель исследования – разработка современной газохроматографической методики измерений метилового, этилового, изопропилового, н-пропилового, втор-бутилового, изобутилового и н-бутилового спиртов при их совместном присутствии в воздухе рабочей зоны (ВРЗ) для совершенствования социально-гигиенического мониторинга. Исследование включало выбор способа улавливания определяемых компонентов из ВРЗ; поиск и обоснование оптимальных условий хроматографического анализа; установление градуировочных характеристик; апробацию методики. Установлено, что оптимальное улавливание компонентов из воздуха обеспечивается их поглощением в дистиллированную воду при охлаждении; наилучшая разделяющая способность системы при минимальном времени анализа достигается при использовании капиллярной колонки с высокополярной неподвижной фазой в условиях программирования температур; наиболее широкий диапазон определяемых концентраций обеспечивается построением двух градуировочных графиков для каждого вещества. Выполненная апробация методики на рабочем месте медицинской сестры продемонстрировала возможность ее использования с целью мониторинга санитарного состояния ВРЗ.

**Ключевые слова:** алифатические предельные спирты, газовая хроматография, воздух рабочей зоны, социально-гигиенический мониторинг.

Спирты широко используются в производстве органических веществ, лаков и красок, в бумажной, парфюмерно-косметической и фармакологической отраслях промышленности [6]. Помимо этого, они являются побочными продуктами процессов изготовления непредельных углеводородов в органическом синтезе, брожения сахаров в производстве алкогольных напитков. Немаловажное значение данные вещества играют в медицине, где применяются в виде антисептиков.

В воздухе рабочей зоны наиболее часто встречаются короткоцепочечные представители данной группы соединений – метиловый, этиловый, пропиловый, бутиловый, втор-бутиловый и изобутиловый, обладающие выраженным токсикологическим действием. Следует иметь в виду, что токсический эффект паров спиртов обусловлен не только прямым нейротоксическим действием на центральную нервную систему, но и опосредованным, которое определяется каскадом метаболических расстройств, связанных с окислением спиртов до альдегидов. Биотрансформация спиртов в основном осуществляется в печени под действием алкогольдегидрогеназы. Другими критическими органами-мишенями являются сердце (миокард), поджелудочная железа, почки, органы желудочно-кишечного тракта [7].

При проведении гигиенической оценки воздуха рабочей зоны на содержание в нем спиртов чаще всего применяется метод газовой хроматографии с использованием пламенно-ионизационного детектора. Большинство утвержденных в настоящее время методик ориентированы на количественное определение единичных представителей данной группы веществ, что является существенным ограничением их применения при совместном присутствии спиртов в зоне дыхания работника, т.е. при проведении гигиенической оценки загрязненности ВРЗ [2-3, 5]. Единственная действующая методика, которая позволяет определить содержание нескольких короткоцепочечных спиртов из одной пробы воздуха (МУК 2902-83), является морально устаревшей и обладает рядом недостатков: отсутствует четкая инструкция по выполнению измерений; предполагается использование малоэффективных насадочных колонок, что увеличивает погрешность определений; предназначена для измерения такого диапазона концентраций веществ, который не для всех компонентов согласуется с гигиеническим нормативом - например, для этанола он находится на уровне от 0,0025 до 0,025 ПДК.

**Целью настоящего исследования** была разработка современной газохроматографической методики измерений, позволяющей с высокой степенью надежности осуществлять определение короткоцепочечных спиртов в ВРЗ при их совместном присутствии для совершенствования социально-гигиенического мониторинга.

**Материалы и методы.** Исследования проводились с использованием газового хроматографа Хромос «ГХ-1000», оснащенного пламенно-ионизационным детектором.

Выбор оптимальной жидкой фазы капиллярной колонки основывался на установленных нами критериях, согласно которым высокая эффективность достигается при использовании колонки с высокополярной неподвижной жидкой фазой FFAP (длина колонки  $l=50$  м, внутренний диаметр  $d=0,32$  мм, толщина пленки неподвижной фазы –  $0,50$  мкм) [4].

Разработка методики измерений осуществлялась по следующим направлениям: выбор способа улавливания определяемых компонентов из ВРЗ (1071 измерение); поиск и обоснование оптимальных условий хроматографического анализа (108 измерений); установление градуировочных характеристик (504 измерения); проведение апробации (72 измерения).

Изучалось два способа улавливания определяемых компонентов из воздуха с одновременным концентрированием – на твердый сорбент и в поглотительный раствор. В качестве адсорбентов исследовались Тенах ТА 60/80 mesh и силикагель марки АСКГ (фракция  $0,200\text{--}0,500$  мм), поглотительного раствора - дистиллированная вода (оптимальный растворитель для спиртов).

**Результаты.** При использовании Тенах ТА было установлено, что в области концентраций до  $0,25$  ПДК<sub>мр</sub> наблюдается удовлетворительная воспроизводимость результатов анализа, тогда как в области более высоких концентраций ошибка измерений может достигать 200%. Вероятнее всего, это обусловлено снижением сорбционной емкости Тенах ТА во влажной среде [1]. В результате существенного влияния влажности воздушной среды оптимальная область применения данного адсорбента составляет для метанола не более  $3,8$  мг/м<sup>3</sup>; изопропилового спирта –  $12,6$  мг/м<sup>3</sup>; бутанола-2, пропанола-1 и бутанола-1 –  $7,5$  мг/м<sup>3</sup>; этанола –  $500$  мг/м<sup>3</sup>; изобутилового спирта –  $2,5$  мг/м<sup>3</sup>.

При изучении силикагеля также было выявлено существенное влияние гигроскопичности сорбента, вследствие которой наблюдалась неудовлетворительная воспроизводимость данных. Более того, в отношении бутанола-2, пропанола-1 и изобутанола была установлена их необратимая сорбция.

Наиболее оптимальным способом улавливания короткоцепочечных спиртов с их одновременным концентрированием оказалась аспирация анализируемого воздуха через дистиллированную воду при охлаждении льдом. Для определения исследуемых компонентов на уровне  $0,03\text{--}2,00$  ПДК<sub>мр</sub> достаточно отобрать  $10$  л воздуха со скоростью  $1$  л/мин. Степень поглощения анализируемых спиртов из воздуха в дистиллированную воду составила не менее 95%.

Оптимизацию условий хроматографического анализа проводили путем варьирования температурных режимов. Установлено, что достаточная разделительная способность системы (коэффициент разделения компонентов больше  $1,0$ ) при минимальном времени

анализа наблюдается при следующих параметрах: начальная температура колонки 40°C, удержание 19 минут, скорость подъема температуры 10°C, конечная температура колонки 100°C, удержание 10 минут. Как видно из представленной на рисунке хроматограммы, предложенные параметры обеспечивают получение хорошо разделенных пиков спиртов (рис. 1).

Для того чтобы методика отвечала требованиям Государственной системы обеспечения единства измерений с целью ее дальнейшего внедрения в практическую деятельность химических лабораторий, находящихся в структуре Роспотребнадзора, и с достаточной точностью обеспечивала определение в ВРЗ массовых концентраций компонентов в диапазоне от 0,03 до 2,0 ПДК<sub>мр</sub> для каждого компонента были построены два градуировочных графика – в области низких и высоких концентраций.

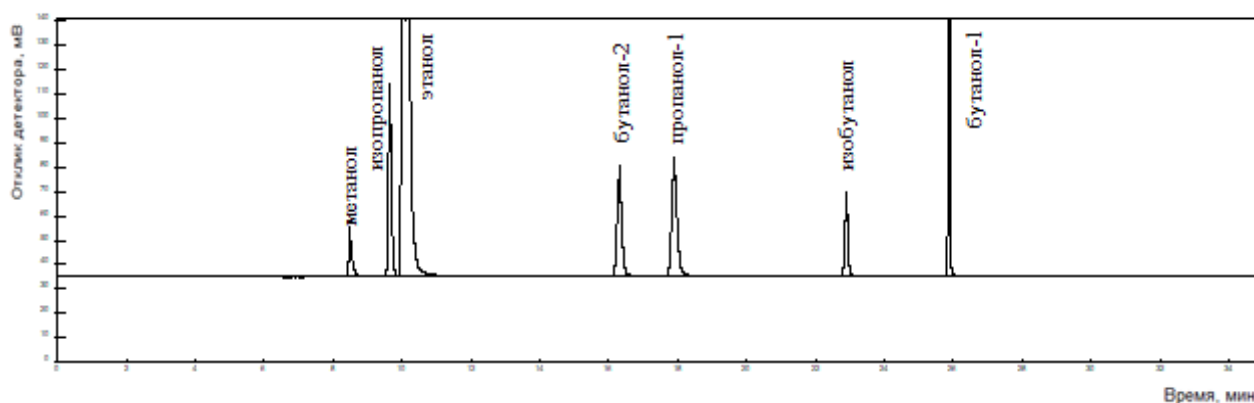


Рис. 1. Пример хроматограммы смеси спиртов

Для всех исследуемых спиртов была получена линейная зависимость концентрации от площади пика. Коэффициенты корреляции составляли не менее 98%. Определяемые концентрации для метанола находились в диапазоне 0,5–30 мг/м<sup>3</sup>; для изопропилового спирта – 1–100 мг/м<sup>3</sup>; для этанола – 100–4000 мг/м<sup>3</sup>; для бутанола-2, пропанола-1 и бутанола-1 – 1–60 мг/м<sup>3</sup>; для изобутанола – 1–20 мг/м<sup>3</sup>.

Разработанная методика апробировалась на рабочем месте медицинской сестры терапевтического кабинета стационара ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора. Отбор проб ВРЗ (n=12) осуществлялся в зоне дыхания медицинской сестры во время выполнения ею основных операций – внутримышечных и внутривенных инъекций. В результате проведенного анализа установлено присутствие в ВРЗ этилового и изопропилового спиртов на уровне 0,05 ПДК<sub>мр</sub> (109,1±5,6 мг/м<sup>3</sup>) и 0,64 ПДК<sub>мр</sub> (32,0±1,7 мг/м<sup>3</sup>) соответственно.

**Заключение.** Таким образом, в результате проведенного исследования разработана и апробирована методика газохроматографического определения короткоцепочечных спиртов

в ВРЗ при совместном присутствии. Методика обладает высокой чувствительностью, достаточной точностью и экспрессностью, а значит позволяет осуществлять контроль спиртов при проведении мониторинговых исследований ВРЗ.

### **Литература:**

1. Маркова, Е.С. Пассивная сорбция летучих органических соединений на новый углеродсодержащих материалах и их последующая идентификация методом газовой хроматографии с термодесорбцией: специальность 1.4.2 «Аналитическая химия»: диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. – Москва, 2023. – 134 с. – Библиогр.: с. 125-134. Текст: непосредственный.
2. МУ 4577-88. Методические указания по газохроматографическому измерению концентраций изопропилового спирта, пропана, гексана в воздухе рабочей зоны // Методические указания по измерению концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны (переработанные технические условия, выпуск № 10) – Введ. 30.03.1988. – М., 1988. С. 65-69.
3. МУ 5912-91. Методические указания по газохроматографическому измерению концентраций изопропилового спирта и диизопропилового эфира в воздухе рабочей зоны // Методические указания по измерению концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны. – Введ. 21.12.1987. – М., 1988. – Вып. 21, Ч. 2. – С. 237-242.
4. МУК 4.1.2977-12. Измерение массовых концентраций бутан-1-ола (бутанола), бутилпроп-2-еноата (бутилакрилата), метанола, метилпроп-2-еноата (метилакрилата), проп-2-ен-1-оля (акролеина), проп-2-еновой (акриловой) кислоты и этилпроп-2-еноата (этилакрилата) в воздухе рабочей зоны газохроматографическим методом // Методы контроля. Химические факторы. Измерение концентраций вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Сборник методических указаний. – Введ. 21.02.2012. – М., 2012. – Вып. 53. – С. 27-42.
5. МУК 4.1.951-99. Методические указания по газохроматографическому измерению концентраций метилформиата, метанола, ацетонитрила, метилакрилата в воздухе рабочей зоны. Методы контроля. Химические факторы. – Введ. 30.12.1999. – М., 1999. – Вып. 36. – С. 333-337.
6. Спирты. Большая российская энциклопедия. URL: <https://bigenc.ru/c/spirty-3641f0> (дата обращения: 05.05.2023).
7. Спирты: Серия «Токсикология для врачей». / Н.Ф. Маркизова [и др.] / Спб.: Изд-во Фолиант, 2004. 112 с.

## ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ МЫШЬЯКА В ПРОМЫСЛОВЫХ ВИДАХ РЫБ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Коробицына Р.Д., Сорокина Т.Ю.

ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова»,  
г. Архангельск

**Аннотация.** Рыбу используют в качестве индикатора для биомониторинга загрязнителей водной среды, и она является хорошим индикатором токсичности мышьяка. По средствам микроэлементного анализа, методом ИСП-МС, было проанализировано 59 проб рыбы из Архангельской области. Все пробы рыбы были представленные 8 видами: семга (n=10), минога (n=3), лещ (n=5), камбала (n=6), навага (n=13), атлантическая скумбрия (n=10), корюшка (n=6) и сельдь (n=6). Отмечены существенные различия в средних концентрациях общего мышьяка среди 8 видов рыб, которые колебались от 0,10 до 31,77 мг/кг у леща и наваги соответственно. У трех видов рыб было зафиксировано превышение ПДК по содержанию мышьяка в рыбе. Рыба, выловленная рыбаками, может стать одним из неконтролируемых источников поступления мышьяка в организм человека. В связи с чем необходимо в систему социально-гигиенического мониторинга включить данные биологического мониторинга на постоянной основе.

**Ключевые слова:** концентрация мышьяка, рыбы Архангельской области.

Мышьяк (As) является повсеместно распространенным элементом, выбрасываемым в водную среду в результате антропогенной деятельности, такой как выплавка металлов, химическое производство и сельское хозяйство [8]. Промышленная деятельность и добыча полезных ископаемых привели к появлению растворимого As выше допустимых уровней [9]. В водной среде As встречается в виде неорганической смеси: арсената и арсенита, причем арсенат обычно преобладает [2, 9].

Рыбу считают предпочтительным организмом для оценки воздействия загрязнения окружающей среды на водные экосистемы [1]. Они постоянно подвергаются его воздействию через жабры, кожу и при употреблении загрязненной мышьяком пищи. Рыбу используют в качестве индикатора для биомониторинга загрязнителей водной среды, и она является хорошим индикатором токсичности мышьяка. Употребление загрязненной As рыбы может привести к воздействию As на людей и неблагоприятным последствиям для здоровья. Это может вызвать ряд молекулярных событий, связанных с окислительным стрессом, гомеостазом железа, нарушением метаболизма липидов и канцерогенезом [9]. Рыба,



выловленная местными рыбаками личного пользования, не проходит обязательный ветконтроль, в связи с чем концентрация в ней мышьяка неизвестна.

**Цель исследования** – оценить концентрацию общего мышьяка в пробах рыб, выловленных местными рыбаками в Архангельской области.

**Методы.** В данной работе проанализировано 59 проб рыбы, представленные следующими видами: семга, минога, лещ, камбала, навага, атлантическая скумбрия, корюшка и сельдь. Пробы рыбы были выловлены местными рыбаками в Архангельской области в районе Унской губы, Онежской губы и Двинской губы Белого моря, р. Северная Двина, р. Кальчиньянка, р. Мезень, а также вблизи Соловецких островов. Целую рыбу заворачивали в пищевую полиэтиленовую пленку, и хранили при температуре -20°C до отправки в лабораторию арктического биомониторинга Северного (Арктического) федерального университета в Архангельске. Мышечная ткань отделялась от туши и затем гомогенизировалась перед дальнейшим хранением при -80°C, а перед анализом лиофилизировалась. Количественное определение мышьяка включало использование масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой (Agilent 7800, США), точность измерений обеспечивалась с применением сертифицированных стандартных образцов мышечной ткани ERM-BB422 fish muscle (European Commission-Joint Research Centre, Бельгия) и IAEA-436 tuna fish flesh homogenate (International Atomic Energy Agency, Австрия), более подробная методика определения описана в статье [6].

**Результаты и их обсуждение.** Данные по содержанию мышьяка в мышцах рыб Архангельской области приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Содержание мышьяка (мг/кг) в мышцах рыб Архангельской области

| Вид рыбы                      | Среднее содержание | Диапазон    | Процент рыб с превышением норматива As [3, 4] |
|-------------------------------|--------------------|-------------|---|
| Семга (n=10)                  | 1,92               | 0,66–3,95   | -   |
| Минога (n=3)                  | 0,89               | 0,76–1,07   | 33,3  |
| Лещ (n=5)                     | 0,10               | 0,08–0,11   | -   |
| Камбала (n=6)                 | 1,37               | 0,78–3,32   | -   |
| Навага (n=13)                 | 31,77              | 18,95–78,64 | 100,00  |
| Атлантическая скумбрия (n=10) | 0,67               | 0,48–0,90   | -   |
| Корюшка (n=6)                 | 4,08               | 3,40–6,86   | 33,3  |
| Сельдь (n=6)                  | 1,36               | 0,97–1,90   | -   |

Как видно из данных таблицы 1, среднее содержание общего мышьяка в мышцах основных промысловых видов Архангельской области крайне разнообразно, диапазон концентрации составил от 0,08 до 78,64 мг/кг. Минимальное среднее содержание мышьяка

зафиксировано у леща, а максимальное среднее содержание отмечено у наваги. Для оценки уровня содержания мышьяка в мышцах рыб, были использованы «Предельно допустимые концентрации тяжелых металлов и мышьяка в продовольственном сырье и пищевых продуктах» [4] и Санитарные правила и нормы СанПиН 2.3.2.560-96 «Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов» [3]. В результате оценки было выявлено, что в трети проанализированных проб рыб миноги и корюшки, было зафиксировано превышение ПДК по общему мышьяку, а в наваге все 100% проанализированных рыб превышали ПДК.

Морепродукты, в том числе рыба, вносят наибольший вклад в воздействие мышьяка на организм человека. В отличие от преобладания неорганического As в воде и многих наземных продуктах, As в продуктах морского происхождения присутствует преимущественно в виде органических соединений. ПДК представлена для общего мышьяка, без разделения на органическую и неорганическую форму. На сегодняшний день воздействие на человека и токсикологические оценки сосредоточены на неорганическом As, в то время как органический As обычно считается нетоксичным. Тем не менее, высокие концентрации органического мышьяка в морепродуктах, а также часто сложное определение соединений мышьяка могут привести к осложнениям при оценке воздействия мышьяка с пищей [7, 5].

**Выводы.** Результаты настоящего исследования показали, что концентрации мышьяка отдельных видов рыб Архангельской области превышают гигиенические нормативы. При этом выявлены различия в концентрациях мышьяка в пробах рыб на территории Архангельской области. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости разделения форм мышьяка, для оценки вклада токсичной и нетоксичной формы в общее содержание элемента в рыбе и воздействие его на организм человека. Рыба, выловленная рыбаками, употребляется в пищу и может стать одним из неконтролируемых источников поступления мышьяка в организм человека. В связи с чем необходимо в систему социально-гигиенического мониторинга включить данные биологического мониторинга на постоянной основе.

*Финансирование: данная работа была выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 22-15-20076).*

#### **Литература:**

1. Лукин А.А., Шарова Ю.Н. Оценка состояния организма рыб при загрязнении водных экосистем нефтепродуктами и отходами целлюлозно-бумажного производства // Рыбное хозяйство. 2010. № 6. С. 47-52.

2. Новиков М.А., Горбачева Е.А. Содержание мышьяка в промысловых рыбах Баренцева моря (по многолетним данным) // Известия ТИНРО. 2021. № 4. С. 833-844.
3. Санитарные правила и нормы СанПиН 2.3.2.560-96 «Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов» // утв. постановлением Госкомсанэпиднадзора РФ от 24 октября 1996 г. № 27.
4. Сборник важнейших официальных материалов по санитарным и противозидемическим вопросам. В семи томах. Т. V. Санитарные правила и нормы (СанПиН), гигиенические нормативы и перечень методических указаний и рекомендаций по гигиене питания. – М.: МП «Папог», 1992.
5. Diet and Blood Concentrations of Essential and Non-Essential Elements among Rural Residents in Arctic Russia / T. Sorokina, N. Sobolev, N. Belova et al. // Nutrients. 2022. Vol. 14.
6. Essential and non-essential trace elements in fish consumed by indigenous peoples of the European Russian Arctic / N. Sobolev, A. Aksenov, T. Sorokina et al. // Environmental Pollution. 2019. Vol. 253, P. 966-973.
7. Human exposure to organic arsenic species from seafood / V. Taylor, B. Goodale, A. Raab et al. // Science of The Total Environment. 2016. Vol. 580, P. 266-282.
8. Toxic effects of arsenic on growth, hematological parameters, and plasma components of starry flounder, *Platichthys stellatus*, at two water temperature conditions / J.-M. Han, H.-J. Park, J.-H. Kim et al. // Fisheries and Aquatic Sciences. 2019. Vol. 22, № 3.
9. Toxicology of arsenic in fish and aquatic systems / B. Kumari, V. Kumar, A.K. Sinha et al. // Environmental Chemistry Letters. 2017. Vol. 15, P. 43-64.

УДК: 579.63

## САНИТАРНО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ ГОРОДА ТЮМЕНИ

Кошкарева И.И., Катаева Л.В., Степанова Т.Ф

ФБУН «Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии»  
Роспотребнадзора, г. Тюмень

**Аннотация.** Работа посвящена актуальной проблеме – эпидемиологической безопасности водных объектов. Риск возникновения инфекционных заболеваний, связанных с водным фактором, сохраняется. Целью исследования явилось проведение оценки качества и безопасности различных водных объектов по микробиологическим показателям; определение видового разнообразия выделенных изолятов. Изучено 3777 образцов воды,

отобранных из: системы централизованного питьевого водоснабжения, артезианских скважин и плавательных бассейнов. Установлено, что санитарно-гигиеническим требованиям не соответствовало 694 образца воды: 3,9% – питьевой; 65,4% – плавательных бассейнов; 30,7% – минеральной воды.

**Ключевые слова:** санитарно-микробиологические показатели, вода системы централизованного питьевого водоснабжения, вода плавательных бассейнов, минеральная вода.

Вода в чистом виде или в составе различных пищевых продуктов является наибольшей частью суточного рациона питания человека. Научно обоснованные критерии ее качества включают эпидемиологическую и радиационную безопасность, химическую безвредность, благоприятные органолептические свойства [3]. Более пятисот миллионов человек в мире страдают от различных заболеваний, возникающих из-за регулярного употребления воды низкого качества, вследствие нехватки чистой питьевой воды. В последние годы в России питьевой водой, отвечающей требованиям безопасности, обеспечено более 91,5% населения, в городах более 96,0%. Однако порядка 4–5% проб водопроводной воды не отвечают требованиям биобезопасности. Удельный вес источников централизованного питьевого водоснабжения, не соответствующих санитарно-эпидемиологическим требованиям, имеет тенденцию к снижению за счет использования подземных источников. В течение 2012–2021 гг. наблюдалось снижение доли проб воды источников централизованного питьевого водоснабжения, не соответствующих гигиеническим нормативам по микробиологическим показателям (с 5,47% до 3,87%). За последнее десятилетие на территории Российской Федерации в пробах воды из распределительной сети патогенные микроорганизмы не выделялись, исключение составили 2014 и 2019 гг., патогены в эти годы обнаруживались в 0,03% – 0,27% от числа всех проб [2]. Информация о качестве и безопасности воды плавательных бассейнов и минеральной воды из артезианских скважин в государственном докладе за 2021 г. не представлена, в научных публикациях имеются немногочисленные данные о количестве несоответствующих проб по нормируемым показателям.

**Материалы и методы.** В период с 2019 г. по апрель 2023 г. исследовано 3777 образцов воды, отобранных из различных источников: централизованной системы водоснабжения (893), минеральной воды из артезианских скважин (371), плавательных бассейнов (2513). Было выделено 2280 бактериальных изолятов: из питьевой воды – 126, воды бассейнов – 1802, минеральной воды – 352.

Питьевая вода изучена в соответствии с методическими указаниями<sup>2</sup>, вода бассейнов<sup>3</sup>, исключение составил показатель *Pseudomonas aeruginosa* в воде бассейнов<sup>4</sup>. Оценка результатов за период с 2019–2021 гг. проводилась по СанПин<sup>5</sup>, в последующие годы – по СанПин<sup>6</sup>. Методы исследования и оценка минеральной воды выполнялись по МР<sup>7</sup>. Микробиологический анализ питьевой воды включал определение показателей – ОМЧ, ОКБ, ТКБ; с 2022 года осуществлялось определение ОМЧ, ОКБ, энтерококков, спор сульфитредуцирующих клостридий, колифагов, *Escherichia coli*. Вода бассейнов в период с 2019–2021 годы была исследована на наличие: ОКБ, ТКБ, колифагов, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, с 2022 г. были включены показатели: энтерококки и *E. coli*. В минеральной воде контролировали: количество мезофильных, мезотрофных аэробов и факультативно-анаэробных микроорганизмов (ОМЧ), колиформные бактерии, *P. aeruginosa*. Посевы и идентификация осуществлялись по методам, описанным в нормативных документах. Вода централизованного водоснабжения объемом 100 мл в тройной повторности дополнительно была профильтрована через мембранные фильтры, которые культивировали на 5% кровяном агаре и мясо-пептонном агаре при 37°C 24±2 ч. Идентификация культур осуществлялась с помощью времяпролетного масс-спектрометра MALDI-TOF Biotyper Microflex (Bruker, Германия).

**Результаты исследования.** Результаты бактериологического исследования показали, что вода из всех водных объектов в 18,4% образцов не соответствовала санитарно-гигиеническим нормативам. Анализ структуры образцов воды, не соответствующих нормативным требованиям, представлен на рисунке 1. Образцы питьевой воды не соответствовали по показателям ОКБ, ТКБ, *E. coli* и спорам сульфитредуцирующих клостридий. При этом были выявлены четыре пробы, поступившие из образовательного учреждения, санатория и объекта общественного питания, показатель ОМЧ в которых варьировался в пределах 59–144 КОЕ/см<sup>3</sup> (норматив не более 50 КОЕ/см<sup>3</sup>). В одном из образцов были обнаружены сульфитредуцирующие клостридии.

---

<sup>2</sup> МУК 4.2.1018-01 «Санитарно-микробиологический состав питьевой воды».

МУК 4.2.1884-04 «Санитарно-микробиологический и санитарно-паразитологический анализ воды поверхностных водных объектов».

<sup>3</sup> МУК 4.2.1884-04 «Санитарно-микробиологический и санитарно-паразитологический анализ воды поверхностных водных объектов».

<sup>4</sup> МР «Обнаружение и идентификация *Pseudomonas aeruginosa* в объектах окружающей среды (пищевых продуктах, воде, сточных жидкостях) Приказ Минздрава СССР от 1984 г.

<sup>5</sup> СанПин 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода и водоснабжение населенных мест. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения».

<sup>6</sup> СанПин 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания».

<sup>7</sup> МР 96/225 «Контроль качества и безопасности минеральных вод по химическим и микробиологическим показателям».

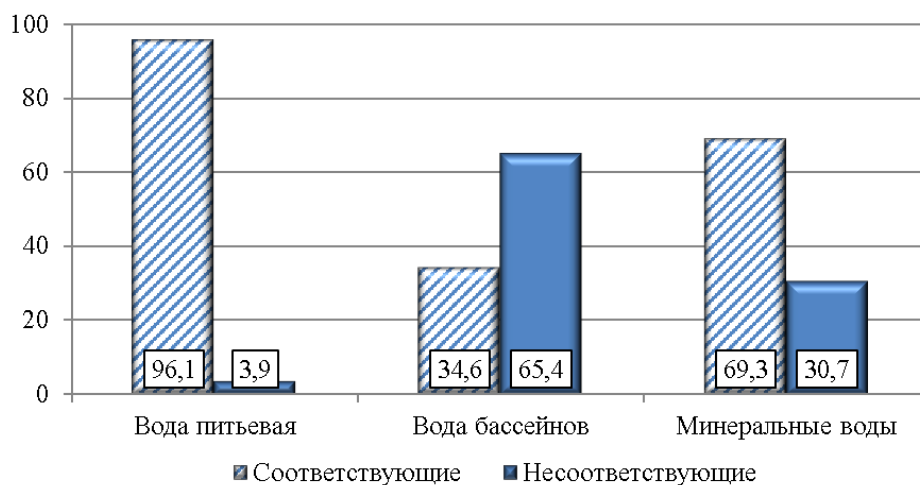


Рис. 1. Структура образцов воды из различных водных объектов, %

Из выявленных бактерий в 41,2% (53 изолята) случаев от общего числа несоответствующих проб были обнаружены бактерии, относящиеся к грамотрицательным: *Enterobacter* spp. – 39,6%, *E. coli* – 18,9%, *Serratia* spp. – 13,2%, *Klebsiella* spp. – 9,4%, *Citrobacter* spp. – 7,5% и другие – 9,4% (*Lelliottia amnigena*, *Leclercia adecarboxylata*, *Pantoea agglomerans*). Кроме того, среди выявленных изолятов идентифицированы бактерии, которые не входят в состав показателей ОКБ и ТКБ по ферментации лактозы (пробы соответствующие требованиям): *L. amnigena*, *Cronobacter sakazakii*, *L. adecarboxylata*, *E. cancerogenus*, *E. cloacae*, *E. asburiae*.

Из всех образцов питьевой воды в 39,6% случаев были обнаружены неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОВ), не подлежащие нормированию: в их структуре преобладали *Pseudomonas* spp. – 50% (25), *Acinetobacter* spp. – 30% (15) и *Stenotrophomonas maltophilia* – 20% (10). При этом наибольший удельный вес в структуре рода *Pseudomonas* заняли *P. aeruginosa* – 44% (11). Также отмечался рост других бактерий: *Bacillus* spp. – (34), *Aeromonas* spp. – (19), коагулазонегативные стафилококки – (9), энтерококки – (2). В единичных случаях встречались: *Delftia acidovorans*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Brevundimonas diminuta*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Commamonas testosteroni*, *Chryseobacterium indologenes*. Важно подчеркнуть, что неудовлетворительные образцы питьевой воды были отобраны в социально значимых объектах: фитнес-центры, столовые, кафе, детские дошкольные и образовательные учреждения, лечебно-профилактические организации.

Образцы воды, отобранные в плавательных бассейнах в 65,4% случаев не соответствовали нормативным требованиям. В структуре выделенных бактерий почти 40% составили НГОВ, среди которых *Pseudomonas* spp. – 88,1%, *Acinetobacter* spp. – 11%,

*S. maltophilia* – 0,9%. Наибольший удельный вес бактерий *Pseudomonas* spp. составила *P. aeruginosa* (57,7%). Среди несоответствующих проб в 9,3% (169 изолятов) случаев были выявлены бактерии, относящиеся к грамотрицательным бактериям, кроме НГОБ. В структуре преобладали *Enterobacter* spp. – более 50% случаев, *E. coli* – 30%, менее чем в 10% – *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *L. adecarboxylata*. Грамположительных кокков выделено 812 изолятов: на долю *Staphylococcus* spp. пришлось 94,2%, *S. aureus* – 3,2% и *Enterococcus* spp. – 2,6%.

Исследования минеральной воды установили, что в 30,7% случаев образцы не соответствовали допустимым значениям. Среди идентифицированных бактерий почти в 100% случаев были выделены НГОБ 90,1% (317 изолятов), преимущественно бактерии рода *P. aeruginosa* – 59,6% (189). Так же отмечался рост бактерий рода *Aeromonas* – 6,5% (23) и по 1,4% (5) – *E. coli* и *Enterobacter* spp. Помимо этого, в 42 пробах минеральной воды был значительно превышен показатель ОМЧ.

Многие грамположительные и грамотрицательные бактерии характеризуются способностью к колонизации кожи и слизистых оболочек человека, что приводит к развитию воспалительных процессов. Среди грамотрицательных микроорганизмов наибольшую медицинскую значимость имеют представители порядка *Enterobacterales* и НГОБ. Обнаружение *Enterococcus faecalis*, ОКБ и *E. coli* в водных объектах свидетельствует о присутствии фекального загрязнения. Показатель ОМЧ отображает общее загрязнение воды бактериями. Наличие *Enterococcus* spp. более достоверно отражает санитарное состояние водных объектов, так как, они обладают высокой резистентностью к дезинфицирующим средствам, что повышает их устойчивость к неблагоприятным факторам окружающей среды [3]. Споры сульфитредуцирующих клостридий сохраняются в водоемах длительное время, указывая на наличие давнего загрязнения. Вода в присутствии этих бактерий приобретает посторонние запахи и может вызывать тяжелые пищевые отравления [5]. Патогенные свойства *Aeromonas* spp. характеризуются продукцией большого количества секретируемых факторов вирулентности, являющихся причиной острых кишечных заболеваний, связанных с пищевым и водным факторами. Аэромонадная инфекция составляет от 1 до 10% острых кишечных заболеваний у взрослых и до 50% у детей во многих странах Европы и Азии [1]. Вышеперечисленные бактерии способны длительное время выживать в условиях повышенной влажности и/или водной среды, что существенно повышает их патогенный потенциал и возможность развития инфекционного процесса при контакте с ними [4].

**Заключение.** Таким образом, обнаружение патогенов группы ESKAPE в исследуемых образцах воды указывает на то, что индикаторные микроорганизмы, установленные санитарными правилами и нормами не в полной мере отражают степень потенциальной

биологической безопасности водных объектов. Несмотря на положительную динамику за десятилетний период, риск инфицирования ее возбудителями сохраняется. Проведенный анализ показал, что 18% исследованных проб не соответствовали качеству и требованиям безопасности, более половины которых составили образцы минеральной воды из артезианских скважин. Для решения проблем, направленных на улучшение качества, необходим системный подход, заключающийся в контроле охраны водных объектов и усовершенствовании нормируемых показателей.

#### **Литература:**

1. Куклина Н.Г., Васильев Д.А., Нафеев А.А. Разработка бактериологической схемы выделения и идентификации бактерии *Aeromonas salmonicida* // Биологические науки. 2017. № 4 (58). С. 27-30.
2. 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, 2021. 340 с.
3. Проблемы эпидемической безопасности питьевого водопользования населения России / А.Е. Недачин [и др.] // Гигиена и санитария. 2005. № 6. С. 14-18.
4. Пугач В.В. Видовая структура микроорганизмов, входящих в состав микробиоценозов плавательных бассейнов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2019. Т. 18, № 5. С. 35-44.
5. Семенова И.В. Биомониторинг поверхностных вод системы водоснабжения Московского мегаполиса // Научное обозрение. Биологические науки. 2019. № 4. С. 39-43.

УДК: 614.2:616-084

### **ФАКТОРЫ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОБРАЗЕ ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ МЕГАПОЛИСА**

Лаврентьева С.М.<sup>1</sup>, Позднякова М.А.<sup>1</sup>, Семисынов С.О.<sup>1</sup>, Савицкая Н.Н.<sup>2</sup>, Харыбин В.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии»

Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородский областной центр общественного здоровья и медицинской профилактики», г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Приведены результаты социально-гигиенического исследования, проведенного во взрослой популяции города Нижнего Новгорода. Проанализирована распространенность отдельных факторов образа жизни, способствующих возникновению и



развитию основных хронических неинфекционных заболеваний. Определены уровни их распространенности в различных районах города – для последующего практического использования региональными и территориальными органами управления Роспотребнадзора, здравоохранением и социальной защиты – при планировании профилактической работы среди населения и составлении корпоративных программ. Применен метод эпидемиологического мониторинга, позволивший получить достоверные результаты. Выводы характеризуют образ жизни взрослой популяции города Нижнего Новгорода в плане риска развития основных хронических неинфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** Хронические неинфекционные заболевания, взрослая популяция, крупный город.

**Введение.** Хронические неинфекционные заболевания (далее – ХНИЗ) – это группа заболеваний, имеющих продолжительное течение и являющихся результатом воздействия комбинации генетических, физиологических, экологических и поведенческих факторов. Наиболее значимыми среди них являются: сердечно-сосудистые заболевания (далее – ССЗ), злокачественные новообразования, диабет, хронические респираторные заболевания (далее – ХРЗ). Во многом развитие ХНИЗ можно предотвратить, т.к. они связаны общими факторами риска образа жизни, такими как: повышенное артериальное давление, курение, чрезмерное употребление алкоголя, высокое содержание холестерина в крови, избыточный вес, нездоровое питание и гиподинамия. Своевременное выявление и корректировка перечисленных факторов является актуальной проблемой современного здравоохранения, ориентированного на профилактическую работу [2, С. 43-49], [6, С. 83-88].

**Методы и принципы исследования.** В настоящем исследовании был применен метод эпидемиологического мониторинга (далее – ЭМ, эпидмониторинг), разработанный проф. С.А. Бойцовым и рекомендованный к практическому применению Министерством здравоохранения Российской Федерации [1].

Исследование проводилось весной и летом 2021 года при организационной поддержке Министерства здравоохранения Нижегородской области. Исследование было одномоментным, многоцентровым. Объектом исследования явилась популяция нижегородцев в возрасте от 25 до 64 лет. Объем выборки был определен, исходя из общей численности взрослого населения, и составил всего 1259 человек. Отбор единиц наблюдения осуществлялся случайным методом. Соотношение респондентов по районам проживания и по полу определялось в соответствии с аналогичным соотношением в общей популяции. Среди обследованных 43,9% составили мужчины, 56,1% – женщины. Средний возраст

респондентов:  $44,9 \pm 0,3$  лет ( $41,1 \pm 1,4$  лет – мужчины и  $58,8 \pm 1,4$  – женщины). Обработка результатов производилась с помощью прикладной компьютерной программы NCSS 2007.

**Основные результаты.** К числу факторов, играющих ключевую роль в поддержании здоровья, высокой работоспособности и устойчивости к действию инфекций, относится рациональное питание. Потребление поваренной соли является значимым и трудноконтролируемым показателем. Рекомендуемый безопасный уровень потребления соли не более 5,00 г на одного человека в день (или 2,00 г хлорида натрия) [4, С. 38-57]. Было обнаружено, что  $60,3 \pm 1,03\%$  нижегородцев никогда не досаливали готовую пищу; треть ( $32,4 \pm 1,03\%$ ) – досаливали пищу, предварительно пробуя ее, а  $7,3 \pm 1,03\%$  – досаливали, предварительно не попробовав. Женщины достоверно реже досаливали (без пробы) предлагаемое блюдо ( $6,5 \pm 1,3\%$ ), тогда как мужчины делали это, соответственно – достоверно чаще ( $8,0 \pm 1,6\%$   $p \leq 0,01$ ).

Как показывает практика, наиболее значимым отклонением в питании (для здоровья) является недостаточное употребление растительной клетчатки, содержащейся в составе овощей и фруктов. Общеизвестной оптимальной суточной порцией считается 400 грамм овощей и фруктов. Из числа опрошенных, почти половина нижегородцев ( $53,4 \pm 1,1\%$ ) употребляла в пищу недостаточное количество данных продуктов, а достоверно меньшее число горожан ( $46,6 \pm 1,1\%$ ) – достаточное. Среди женщин удельный вес лиц, употребляющих суточную норму овощей и фруктов, был достоверно выше, чем в мужской популяции, и составил  $50,5 \pm 1,4\%$  (против  $41,6 \pm 1,5\%$  у мужчин,  $p \leq 0,01$ ).

Избыточное употребление сахара, в том числе, в составе варенья, меда и других сладостей (более шести чайных ложек в сутки) является одним из факторов развития сахарного диабета второго типа. Среди опрошенных нижегородцев третья часть –  $32,8 \pm 1,04\%$  – подтверждали, что употребляли свыше шести чайных ложек сладостей в день. Мужчины чаще превышали норму потребления сахара ( $35,3 \pm 1,3\%$ ) по сравнению с женщинами ( $30,9 \pm 1,9\%$ ), однако в целом по городской выборке достоверность разности установлена не была.

Повышенное содержание холестерина (далее – ХС) в крови является одним из факторов риска развития тяжелых ССЗ, таких как стенокардия (ишемическая болезнь сердца), атеросклероз. В этой связи, важно выбирать для употребления продукты, не содержащие большое количество ХС. Показательно, что основная – бо́льшая – часть опрошенных ( $63,4 \pm 1,06\%$ ) не обращали внимание на содержание ХС при покупке продуктов питания и их последующем употреблении, из них:  $53,2 \pm 1,6\%$  женщин и  $76,3 \pm 1,4\%$  мужчин ( $p \leq 0,01$ ).

Физическая активность играет ведущую роль среди факторов образа жизни, влияющих на здоровье человека [5, С. 5-9]. Наше исследование показало следующую картину: 61,9±1,07% горожан регулярно занимались физкультурой и спортом, а 38,1±1,07% – нет. Среди женщин активно занимались 59,1±1,4%, среди мужчин – 65,5±1,7% ( $p \leq 0,05$ ). Средняя длительность занятий составила 45,2±0,5 мин, причем мужчины уделяли физическим нагрузкам достоверно больше времени (49,5±1,9 мин) по сравнению с женщинами (42,4±2,4 мин,  $p \leq 0,05$ ).

Ходьба служит эффективному снижению и поддержанию веса тела человека. Является одной из физиологических предпосылок активного долголетия и продления жизни, оказывает кислородно-терапевтическое воздействие на органы и ткани человека, за счет увеличения объема и интенсивности притока кислорода к ним и соответствующего увеличения объема и интенсивности вывода из организма продуктов распада, активизации окислительных реакций.

Большая часть опрошенных (70,4%±1,01%) тратила на ходьбу свыше 30 минут в день (как правило – до работы и обратно), а оставшаяся треть (29,6±1,01%) – меньше 30 мин/день. Доля активно ходящих женщин (75,0±1,3%) была достоверно выше, чем мужчин (64,5±2,3%,  $p \leq 0,01$ ).

Табакокурение. По нашим данным, дебют табакокурения у обоих полов приходился на возраст 18,0±5,1 лет. У мужчин он состоялся достоверно раньше, нежели у женщин: 17,5±0,2 лет и 19,7±3,5 лет соответственно ( $p < 0,05$ ). Две трети (66,3%±1,04) горожан ответили, что никогда в своей жизни не курили (44,7±1,9% – мужчин, 83,3±1,2% – женщин,  $p \leq 0,01$ ). Восьмая часть нижегородцев (12,0±1,04%) сообщили, что курили в прошлом, но к моменту обследования отказались от этой привычки (16,6±1,9% – среди мужчин, 8,3±1,2% – среди женщин,  $p \leq 0,01$ ). На время опроса четкую никотиновую зависимость имела пятая часть (21,7±1,04%) респондентов обоих полов. Мужчины продемонстрировали достоверно большую тягу к курению во всех случаях – по сравнению с женщинами.

Интересен следующий факт: более четверти курящих людей (26,2±2,09%) раньше уже пробовали бросить курить, однако эти попытки были безуспешны, и гендерная разница оказалась достоверно не в пользу мужского населения (24,2±2,2% – среди мужчин, 33,3±4,1% – среди женщин,  $p \leq 0,01$ ).

Употребление алкоголя. Вредное употребление алкоголя в широком смысле определяется как употребление алкоголя, которое вызывает пагубные последствия для здоровья и социальной жизни пьющего, окружающих его людей и общества в целом, а также создает модели употребления алкоголя, которые связаны с повышенным риском неблагоприятных последствий для здоровья. В этом определении подразумеваются

последствия, выходящие за рамки клинического процесса, и подчеркивается, что употребление алкоголя является одним из ведущих факторов риска ухудшения здоровья, инвалидности и смерти населения во всем мире [3, С. 48-61].

На наш вопрос «употребляете ли вы алкоголь?»  $57,7 \pm 1,09\%$  нижегородцев ответили положительно. Из них: мужчины –  $61,7 \pm 1,7\%$ , а женщины –  $54,5 \pm 1,4\%$ , различие было достоверным.

На вопрос «Вам никогда не казалось, что следует уменьшить употребление алкоголя?»,  $83,0 \pm 0,6\%$  опрашиваемых (из числа ответивших утвердительно на предыдущий вопрос) дали отрицательный ответ ( $84,4 \pm 1,2\%$  – среди мужчин,  $94,8 \pm 0,5\%$  – среди женщин). Таким образом, лишь  $17,0 \pm 0,6\%$  обследованных считали, что употребляют избыточное количество алкогольной продукции.  $6,5 \pm 0,7\%$  обследованных испытывали раздражение из-за вопросов об употреблении алкоголя ( $6,4 \pm 1,1\%$  – среди мужчин,  $1,5 \pm 0,3\%$  – среди женщин,  $p \leq 0,01$ ). Подавляющее большинство употребляющих алкоголь ( $95,9 \pm 0,5\%$ ) никогда не испытывали чувство вины от того, как и сколько они пили ( $96,9 \pm 1,1\%$  – мужчины,  $98,3 \pm 0,6\%$  – женщины). «Похмелялись» по утрам  $5,1 \pm 0,6\%$  обследованных ( $5,1 \pm 1,1\%$  – мужчин,  $1,2 \pm 0,3\%$  – женщин).

Следующая группа вопросов касалась употребления гражданами отдельных видов алкогольной продукции, которые были разделены на 5 видов: 1. Пиво; 2. Сухое вино; 3. Игристое вино; 4. Крепленое вино; 5. Домашние крепкие настойки, 6. Водка, коньяк, другие крепкие напитки.

Опрос показал, что горожане отдавали предпочтение легким напиткам, таким как вино ( $49,5 \pm 2,07\%$ ) и пиво ( $42,4 \pm 1,4\%$ ), а также крепким напиткам, таким как водка или коньяк ( $44,6 \pm 1,4\%$ ). Предпочтения существенно отличались в зависимости от пола. Так, мужчины в подавляющем большинстве употребляли пиво ( $36,6 \pm 1,2\%$ ) и крепкую алкогольную продукцию ( $35,7 \pm 1,3\%$ ), женщины же отдавали предпочтение сухим винам ( $38,7 \pm 1,3\%$ ).

По среднему количеству выпитого алкоголя основной объем приходился на пиво. В среднем, в течение недели, предшествующей исследованию, респондентами было выпито  $936,4 \pm 26,2$  мл данного напитка. Второе ранговое место по объему потребления занимали сухие и игристые вина, третье – водка, коньяк и другие крепкие напитки. Различия в объемах употребляемой алкогольной продукции между мужчинами и женщинами можно объяснить вкусовыми предпочтениями. Мужчины употребляли алкоголь достоверно в больших объемах, нежели женщины.

**Заключение.** Исследование распространенности конкретных факторов риска развития ХНИЗ среди взрослого населения города Нижнего Новгорода, убедительно показало, что:

– питание горожан в большом числе случаев характеризовалось недостаточным количеством в рационе растительной пищи, содержащей грубую клетчатку, избыточным потреблением сахара, зачастую – бездумным употреблением соли, а также очевидным игнорированием содержания жиров и холестерина в продуктах питания. Мы склонны предполагать, что эти результаты свидетельствуют о довольно низком уровне гигиенических знаний и низкой мотивировке населения к здоровому питанию.

– В целом, женщины оказались более заинтересованы в здоровом питании, чем мужчины, и гендерная разница была достоверной по всем исследуемым параметрам и во всех районах города, за исключением употребления повышенного количества сахара с пищей (достоверная разница между полами не обнаружена).

– Довольно высокой оказалась доля курящих среди горожан, и в подавляющем большинстве это были мужчины, выкуривающие ежедневно более 10 сигарет.

– В употреблении нижегородцами алокогольсодержащей продукции преобладало распитие крепких спиртных напитков, в том числе - среди женщин.

– Более половины горожан вели активный образ жизни, занимались физкультурой и спортом в среднем 49 минут в день, причем женщины тратили на ежедневную физическую активность больше времени.

Перечисленные особенности, характеризующие образ жизни взрослых горожан в контексте риска развития хронических неинфекционных заболеваний, рекомендуются к использованию органам управления здравоохранением при разработке комплексных программ и мероприятий для населения, направленных на формирование здоровьесберегающего поведения – в первую очередь, в плане совершенствования организации гигиенического воспитания населения и медико-социального обслуживания.

### **Литература:**

1. Бойцов С.А. Эпидемиологический мониторинг факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне. Методические рекомендации [Электронный ресурс] / под ред. С.А. Бойцова // ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, 2016. 109с. URL: [https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/metod\\_rek\\_epidmonitoring.pdf](https://gnicpm.ru/wp-content/uploads/2020/01/metod_rek_epidmonitoring.pdf) (дата обращения 12.05.2023г.).

2. Задворная О.Л., Борисов К.Н. Развитие стратегий профилактики неинфекционных заболеваний // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019. № 1 (35). С. 43-49. [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/razvitie-strategiy-profilaktiki-neinfektsionnyh-zabolevaniy> (дата обращения: 04.05.2023).

3. Кайгородова Т.В., Крюкова И.А. Влияние злоупотребления алкоголем на развитие неинфекционных заболеваний (аналитический обзор) // Общественное здоровье

[Электронный ресурс]. – 2021. № 2. С. 48-61. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-zloupotrebleniya-alkogolem-na-razvitie-neinfektsionnyh-zabolevaniy-analiticheskiy-obzor> (дата обращения: 12.04.2023).

4. Максикова Т.М., Калягин А.Н., Толстов П.В. Избыточное потребление поваренной соли: эпидемиологическое значение и стратегии управления // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучения. Вестник ВШОУЗ. – 2019. Т. 5, № 1 (15). С. 38-57.

5. Мишина И.Е., Астафьева А.Н., Малкова М.С., Веретенникова А.В., Устинова А.А. Ключевые аспекты физической активности и ее роль в первичной профилактике сердечнососудистых заболеваний с позиций доказательной медицины // Вестник Ивановской медицинской академии. 2019. Т. 24, № 3. С. 5-9.

6. Назарова Е.Н., Жиллов Ю.Д. Основы социальной медицины: учебное пособие для студ. высш. учеб. заведений. – М. : Издательский центр «Академия». 2007. 368 с.

УДК: 578.53

## **МОНИТОРИНГ ВИРУСОВ РОДА *ORTHOHANTAVIRUS* СРЕДИ ПОПУЛЯЦИЙ МЕЛКИХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ НА ЮГЕ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ**

Охлопкова О.В.<sup>1,2</sup>, Столбунова К.А.<sup>1</sup>, Степанюк М.А.<sup>1</sup>, Юрченко Ю.А.<sup>4</sup>, Хайбуллина С.Ф.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»

Роспотребнадзора, р.п. Кольцово

<sup>2</sup>Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины,  
г. Новосибирск

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

<sup>4</sup>ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области», г. Новосибирск

**Аннотация.** Данная работа посвящена изучению распространения вирусов рода *Orthohantavirus*, циркулирующих среди мелких млекопитающих, в том числе рукокрылых на территории юга Западной Сибири за период 2021–2022 гг. В рамках работ по данному направлению за исследуемый период было проанализировано порядка 400 особей грызунов и насекомоядных, а также более 130 особей рукокрылых отловленных на территориях Новосибирской, Кемеровской областях и Алтайского края. Все этапы исследования проводили посредством использования стандартных молекулярно-биологических методик, таких как выделение тотальной РНК, синтез кДНК, проведение ПЦР в реальном времени с использованием тест-системы ОМ-Скрин-ГЛПС-РВ компании «Синтол», ПЦР с использованием родоспецифичных праймеров и секвенирование по методу Сэнгера, а также молекулярно-генетический анализ полученных данных. В результате проведенного

исследования была установлена циркуляция Пуумала-подобных вирусов и *Tula orthohantavirus* среди грызунов и насекомоядных на территории Новосибирской области. Мониторинг ортохантавирусной РНК среди рукокрылых на данный момент не показал положительных результатов.

**Ключевые слова:** мониторинг, ГЛПС, Западная Сибирь, ортохантавирусы, *orthohantavirus*.

Многие РНК-вирусы, в частности, ортохантавирусы, являющиеся возбудителями геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), характеризуются высокой генетической изменчивостью. Патогенные ортохантавирусы и вирусы с недоказанной патогенностью широко распространены во многих регионах мира. Их значительное распространение связано с обширной средой обитания отрядов грызунов и насекомоядных, которые служат основным резервуаром в природе и источником заражения людей.

На территории Российской Федерации зарегистрированы патогенные для человека ортохантавирусы: *Puumala* (PUUV), *Seoul* (SEOV), *Amur* (AMRV), *Hantaan* (HTNV) и *Dobrava* (DOBV). А также широко распространены апатогенные или с неустановленной патогенностью для человека ортохантавирусы – это *Tula* (TULV), *Topograf*, *Khabarovsk*, *Seewis*, *Kenkeme* [1, 3, 5, 6]. Долгое время считалось, что вирус *Tula* является непатогенным для человека, однако во Франции были проведены исследования, которые подтвердили, что именно этот вирус стал причиной появления ГЛПС у людей [7]. Кроме того, в Германии и в Швейцарии были описаны случаи заболевания ГЛПС среди людей, протекающие в очень легкой форме, вызванные также *Tula orthohantavirus* [8].

На сегодняшний день, болезни, вызываемые ортохантавирусами, могут представлять реальную угрозу санитарно-эпидемиологическому благополучию населения. Поскольку вирусы данного рода характеризуются высокой генетической изменчивостью, то такие обстоятельства способны приводить к появлению новых типов и генетических вариантов вирусов с высокой вирулентностью.

Границы природных очагов циркуляции ортохантавирусов постепенно расширяются и вовлекаются территории, которые раньше считались свободными от ГЛПС. В настоящее время существуют новые очаги циркуляции ортохантавирусных инфекций среди мелких млекопитающих в Новосибирской, Иркутской, Кемеровской областях и Республике Алтай. На этих территориях выявляются новые вирусы, такие как Алтай, Артыбаш, Академ патогенность которых для человека еще не установлена [2, 4].

**Цель работы:** выявление районов циркуляции ортохантавирусов среди грызунов, насекомоядных и рукокрылых на территории юга Западной Сибири.

**Материалы и методы.** Для достижения поставленной цели за время полевого сезона 2021 г. было отловлено 139 особей мелких млекопитающих, относящихся к 8 видам грызунов и насекомоядных из 6 районов Новосибирской области. За полевой сезон 2022 г. Было отловлено 265 особей, относящихся к 6 видам грызунов и насекомоядных из 5 районов Новосибирской области. Отлов мелких млекопитающих происходил в различных биотопах: околоводном, лугополевым и лесокустарниковом.

Все этапы исследования проводили посредством использования стандартных молекулярно-биологических методик, таких как выделение тотальной РНК, синтез кДНК, проведение ПЦР в реальном времени с использованием тест-системы ОМ-Скрин-ГЛПС-РВ компании «Синтол», ПЦР с использованием родоспецифичных праймеров и секвенирование по методу Сэнгера, а также молекулярно-генетический анализ полученных данных.

**Результаты.** В результате скрининга образцов легочной ткани от грызунов и насекомоядных сезона 2021 г. ортохантавирусная РНК была выявлена у 31 особи из 139 отловленных (*Sorex araneus*, *Micromys minutus*, *Apodemus agrarius*, *Myodes rutilus*, *Microtus oeconomus*) на территории Новосибирской области: Карасукский, Чулымский, Краснозерский, Здвинский, Барабинский районы. После проведения фрагментарного секвенирования установлено значительное сходство с вирусом *Puumala*. В полевой сезон 2022 г. после фрагментарного секвенирования был обнаружен вирус *Tula* на территории Новосибирской области в Тогучинском районе у обыкновенной полевки (*Microtus arvalis*).

В период с 2021 и по 2022 года было отловлено порядка 130 особей рукокрылых из Новосибирского и Маслянинского районов Новосибирской области, из Гурьевского района Кемеровской области, из Краснощековского и Усть-Канского районов Алтайского края. Все образцы были проанализированы аналогичным способом, как и грызуны с насекомоядными. На данный момент присутствие ортохантавирусной РНК в образцах не обнаружено.

**Заключение.** Таким образом, поскольку установлена возможность существования потенциальных очагов ГЛПС на исследованных территориях, а вирусы семейства *Hantaviridae* характеризуются высокой генетической изменчивостью, то представляется важным выявление факторов, способствующих увеличению генетического разнообразия РНК-вирусов и изучение появления новых генетических вариантов и видов вирусов вследствие обмена генетическим материалом между природными хозяевами-носителями в «зонах контакта».

*Финансирование: исследование проводилось в рамках гранта РНФ № 23-24-00276.*

#### **Литература:**

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения) / Е.А. Ткаченко [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15. № 3 (88). С. 23-34.



2. Обзор хантавирусных инфекций в мире, эпидемиологической ситуации по геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Российской Федерации в 2021 г. и прогноз на 2022 г. / Т.А. Савицкая [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 2. С. 54-63.
3. Особенности проявления лесных очагов геморрагической лихорадки с почечным синдромом, расположенных в оптимуме ареала рыжей полевки / А.Д. Бернштейн [и др.] // РЭТ-инфо. 2000. Т. 3. С. 11-7.
4. Academ Virus, a Novel Hantavirus in the Siberian Mole (*Talpa altaica*) from Russia / L.N. Yashina, V.V. Panov, S.A. Abramov, et al. // Viruses. 2022. Vol. 14, № 2. P. 309.
5. Dobrava hantavirus outbreak in Russia / A. Lundkvist, N. Apekina, Y. Myasnikov et al. // The Lancet. 1997. Vol. 350, № 9080. P. 781-782.
6. Etiologic and clinical epidemiological features of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in the Krasnodar Krai / E.A. Tkachenko, V.G. Morozov, T.K. Dzagurova et al. // Epidemiology and Infectious Diseases. 2016. Vol. 21, № 1. P. 22-30.
7. Puumala and Tula hantaviruses in France / A. Plyusnina, J. Deter, N. Charbonnel et al. // Virus research. 2007. Vol. 129, № 1. P. 58-63.
8. Tula virus infections in the Eurasian water vole in Central Europe / M. Schlegel, E. Kindler, S.S. Essbauer, et al. // Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 2012. Vol. 12, № 6. P. 503-513.

УДК: 613.1:613.61:610.63

## **О ВОЗМОЖНОСТЯХ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЦИФРОВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА ОРГАНИЗМ**

Полякова Л.В.<sup>1</sup>, Позднякова М.А.<sup>1</sup>, Жукова Е.С.<sup>1</sup>, Умнов А.Л.<sup>2</sup>, Чугунова В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии»

Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный  
университет им. Н.И. Лобачевского», г. Нижний Новгород

**Аннотация.** В статье рассматриваются предпосылки, а также ожидаемые результаты создания на базе ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора экспериментальной площадки для исследования воздействия факторов окружающей среды замкнутых помещений на состояние здоровья и работоспособность с использованием технологии «умного дома» в рамках выполнения гранта Нижегородской области в сфере науки, технологий и техники, организованного Министерством образования, науки и молодежной политики Нижегородской области.

**Ключевые слова:** цифровые технологии, окружающая среда, работоспособность.

Цифровые технологии являются основой для развития системы государственного управления, экономики, бизнеса, социальной сферы, всего общества, это – вопрос национальной безопасности и независимости России, конкуренции отечественных компаний. Цифровая экономика – это новая парадигма [6].

Стратегия развития информационного общества в Российской Федерации на 2017–2030 годы, была впервые представлена в Программе «Цифровая экономика Российской Федерации» (утв. распоряжением Правительства РФ от 28 июля 2017 г. № 1632-р). Данная Программа представила широкий перечень основных сквозных цифровых технологий, в том числе – технологии виртуальной и дополненной реальностей – для их последующей реализации, в первую очередь, в сфере здравоохранения. Таким образом, была сформирована идея создания «умных пространств» и цифровизации государственного управления, включая контрольно-надзорную деятельность [4].

Медико-профилактическое направление, над которым работает отдел медико-профилактических технологий управления рисками общественному здоровью ФБУН «ННИИГП» Роспотребнадзора (далее – Отдел МПТУРОЗ), рассматривает, в том числе, вопросы изучения вредного воздействия атмосферного воздуха на организм человека, возможностей оздоровления внутренней среды замкнутых помещений: домашних, рабочих, общественных – в которых современный житель мегаполиса проводит более 90% времени [1].

В нашей стране, с большой долей территорий с неблагоприятным климатом, это время, по разным оценкам, достигает 95% в течение суток и более. В условиях крупных городов и вблизи автотранспортных магистралей, внутренняя среда замкнутых помещений постоянно испытывает груз таких неблагоприятных средовых факторов, как шум, транспортные выбросы, другие химические антропогены, негативно влияющие на здоровье и работоспособность [3]. При этом, несмотря на довольно широкое освещение проблемы создания здоровьесберегательной среды, параметры воздействия различных условий и факторов риска внутренней среды до сих пор не учитываются должным образом и не мониторируются, или мониторируются по очень ограниченному числу маркеров [2, 7].

Санитарно-гигиенические нормативы ориентированы на отдельные категории помещений и направлены на предотвращение особенно критических ситуаций, связанных с таким воздействием на организм человека, когда последствием является стойкая утрата здоровья или угроза жизни. Между тем, непрерывное, управляемое наблюдение соответствия этим нормам, по нашим представлениям, могло бы дать реальный здоровьесберегающий результат.

Пандемия COVID-19, а также реально возросшая в последнее время угроза террористических атак с применением агентов химического и биологического происхождения, высветили определенную неподготовленность большинства жилых, рабочих и общественных замкнутых помещений к новым вызовам.

В основе технологии «умного пространства» лежит использование, так называемого, экологичного дизайна, который кардинально меняет подход к формированию внутренней среды замкнутых помещений. В рамках экодизайна создается квазиприродная комфортная среда – за счет насыщения фитостенами, деревьями и теплицами, производящими растительную продукцию. Формируемый в таких помещениях микроклимат существенно отличается от микроклимата традиционных закрытых помещений – в которых растения не являлись существенным фактором, воздействующим на температуру, влажность, запыленность воздуха, микробиоту и другие параметры.

Все вышеперечисленное открывает новые возможности в деле профилактики хронических неинфекционных болезней, укреплении здоровья и повышении работоспособности. Соединение современных ИТ-технологий, таких как: технологии интернета вещей, искусственного интеллекта, системы умного дома со здоровьесберегающими технологиями может в самое ближайшее время кардинально изменить ситуацию с контролем и формированием жизненной среды. Фактически, сегодня уже стало возможным создавать комплексные управляемые биотехнические системы замкнутых помещений, создающих вокруг человека оптимальную для него среду, с учетом влияния самого человека на эту среду. В Нижегородской области такая биотехническая экспериментальная, тестовая площадка была впервые создана в Технопарке Саров [5].

В мае 2022 года отделом МПТУРОЗ Института была сформирована заявка и выигран конкурс на получение гранта Нижегородской области в сфере науки, технологий и техники, организованный Министерством образования, науки и молодежной политики Нижегородской области.

**Цель проекта:** в рамках научно-исследовательской работы по данному гранту – создать экспериментальную площадку для исследования воздействия факторов окружающей среды замкнутых помещений на состояние здоровья и работоспособность с использованием технологии «умного дома».

Базой для проведения исследований была выбрана одна из научно-исследовательских лаборатории Института, которая была оборудована электронными системами программируемой модификации и автоматического мониторинга внутренней среды замкнутых помещений – в целях последующего проведения комплексных исследований состояния здоровья и работоспособности в условиях воздействия средовых факторов риска

биологического и химического происхождения. С помощью этой экспериментальной площадки можно осуществлять моделирование (управление) среды замкнутых помещений и исследование влияния различных факторов на физиологию, биохимию и поведение ее обитателей. Таким образом, было сформировано материально-техническое обеспечение последующих экспериментальных научно-исследовательских работ.

Данный проект является междисциплинарным и предполагает исследования в следующих предметных областях: изучение влияния различных режимов контролируемой работы климатического оборудования на микробиоту помещений; изучение динамики изменения микроклимата и микробного состава воздуха и поверхностей закрытых помещений при установке и функционировании в них фитомодулей.

С чем предстоит работать и на какие научные результаты нацелено создание указанной экспериментальной площадки? Предполагается изучение влияния распыляемых экологических пробиотических микроорганизмы и/или биосурфактантов на состояние микробиоты помещений, с последующим подбором оптимального состава, концентрации и носителя пробиотиков и отработан способ их распыления в помещениях. Будут проведены исследования способности распыляемых пробиотиков изменять микробный состав воздуха и поверхностей закрытых помещений. Данный проект позволит изучать процессы одновременного воздействия на микробиоту помещений с помощью распыляемых пробиотиков, ультрафиолетового излучения и дезинфицирующих средств; проводить сравнительные исследования эффективности различных способов дезинфекции помещений (распыление пробиотиков, УФ-обработка, использование стандартных дезсредств согласно установленным нормам) и их комбинаций на микробный состав воздуха и поверхностей.

Интересным представляется возможность изучения влияния обработки замкнутых помещений пробиотиками и иными биологически активными веществами и микроорганизмами, распыляемых в воздухе, в моновариантах и различных комбинациях на состояние здоровья лабораторных животных, включающее оценку функциональных, физиологических, микробиологических, морфологических, биохимических и молекулярно-генетических изменений, как на организменном, так и органо-тканевом уровнях.

Использование цифровых технологий в описываемом формате открывает возможности изучения влияния уровня углекислого газа, оксида азота, формальдегида и др. химических агентов в воздухе закрытых помещений на умственную и физическую работоспособность, состояние здоровья – в условиях научного эксперимента; проведение сравнительных исследований влияния различных концентрации  $\text{CO}_2$  в воздухе закрытых помещений на когнитивные функции и физическую выносливость лабораторных животных, а также другие (установленные) показатели здоровья; исследований по тестированию

установок (фитостанции/фитомодули различного состава) для улучшения качества воздуха помещений по показателю содержания углекислого газа с контролем их влияния на функциональные способности организма.

Уровень ожидаемых результатов подобных проектов будет соответствовать мировому уровню в части перехода к оптимизации внутренней среды замкнутых помещений с использованием как технических так и биологических средств, и даже может превзойти его в части интеграции технологий интернета вещей в системы контроля и управления микробиотой помещений, а также оценке воздействия внутренней среды помещений на основе использования технологий интернета вещей, базирующихся на использовании разрабатываемой участниками команды проекта программно-аппаратной платформы для интернета вещей ЕСОИМРАСТ-ИоТ.

Таким образом, следует отметить важную роль цифровых компьютерных технологий в НИР, посвященных исследованиям влияния факторов окружающей среды замкнутых помещений на организм, на современном этапе развития медицинской науки.

*Авторы выражают благодарность директору ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора Умнягиной Ирине Александровне за большой личный вклад в создание экспериментальной площадки и подготовку публикации. Также авторы выражают признательность Иркаевой Анастасии Максимовне – лаборанту-исследователю отдела медико-профилактических технологий управления рисками общественному здоровью, члену Совета молодых ученых и специалистов ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора за активное участие в реализации проекта.*

#### **Литература:**

1. Павлова В.А. Кашицина А.А. Зеленые технологии и природа внутри здания // Архитектура и современные информационные технологии. 2019. № 3 (48). С. 200-216.
2. Перспективные рынки и технологии Интернета вещей: Публичный аналитический доклад / А.К. Пономарев, Д.В. Лаконцев, Т.Н. Нафикова [и др.]. Москва: ООО «Лайм». 2019. 272 с.
3. Петрянина Л.Н., Викторова О.Л., Разживин В.М. Урбанистика и экология городских территорий. Пенза: Пензенский государственный университет архитектуры и строительства. 2015. 156 с.
4. Программа цифровой экономики Российской Федерации. URL: <http://static.government.ru/media/files/9gFM4FHj4PsB79I5v7yLVuPgu4bvR7M0.pdf> (дата обращения: 27.05.2023).
5. Проект ЭДЕМ. URL: <http://itechnopark.ru/news/eden/> (дата обращения 27.05.2023).

6. Путин В.В. Выступление на заседании Совета РФ по стратегическому развитию и приоритетным проектам. URL: <http://pfo.gov.ru/press/events/101527/> (дата обращения: 27.05.2023).

7. Сапрыкина Н.А. Формирование экоустойчивого пространства обитания будущего: Теория. Практика. Перспективы. Москва: Общество с ограниченной ответственностью издательство «КУРС». 2021. 288 с.

8. Тимофеева С.С. Современные фитотехнологии очистки воздуха. Часть 1. технологии очистки воздуха закрытых помещений: медико-экологический фитодизайн // XXI век. Техносферная безопасность. 2017. Т.2. № 1 (5). С. 55-69.

9. Тимофеева С.С. Современные фитотехнологии очистки воздуха. Часть 2. фитотехнологии очистки воздуха в городах // XXI век. Техносферная безопасность. 2017. Т. 2. № 1 (5). С. 70-85.

## **РАЗДЕЛ 6. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, ОЦЕНКИ И УПРАВЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ РИСКАМИ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ**

УДК: 613.6.06

### **ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ ПРИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ: ТЕОРИЯ ПАТОГЕНЕЗА**

Астахова И.В., Шумихин А.Э.

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора,  
Московская область, г. Мытищи

**Аннотация.** Данная статья представляет собой обзор литературы на тему формирования дерматологической патологии у профессиональных больных при длительном воздействии вибрации. В связи с особенностями патогенеза в виде нарушения трофики периферических тканей у таких пациентов зачастую поражается кожный покров. Актуальность проблемы связана с высокой распространенностью заболеваний кожи у пациентов с вибрационной болезнью и недостаточным количеством публикаций на данную тему. Цель исследования: изучить особенности механизмов развития поражений кожи у пациентов с вибрационной болезнью. Проведен обзор литературы, включающий как русскоязычные, так и зарубежные научные работы, опубликованные в течение последних 10 лет. По результатам изученных работ представлены особенности патогенеза коморбидного поражения кожи у пациентов с вибрационной болезнью. В связи с ограниченным количеством опубликованных исследований, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** вибрационная болезнь, профессиональные заболевания, дерматоз.

Вибрационная болезнь (ВБ) – заболевание, возникающее при длительном воздействии профессиональной вибрации, характеризующееся полиморфностью клинических проявлений. Впервые еще в XIX веке было отмечено негативное воздействие вибрации на организм рабочих, в трудах таких ученых как А.Н. Никитин, Ф.Ф. Эрисман можно встретить описание признаков вибрационных поражений [2].

Наиболее высокий риск развития вибрационной болезни отмечается у работающих с механизированными инструментами, машинами и оборудованием, на предприятиях по добыче полезных ископаемых, в машиностроении, у машинистов, водителей, механизаторов, проходчиков, горнорабочих, заточников, слесарей [2, 3].

Основными органами-мишенями при ВБ являются центральная и преимущественно периферическая нервная система, сердечно-сосудистая и эндокринная системы, опорно-

двигательный аппарат. В результате длительного воздействия на рецепторы вибрационной чувствительности кожи (тельца Фатера-Пачини) дистальных отделов верхних и нижних конечностей инициируется нарушение возбудимости вышележащих центров. Под действием афферентных импульсов и последующей нейрогуморальной дисрегуляции изменяется реактивность артерий малого калибра с тенденцией к вазоконстрикции. Сформировавшаяся таким образом длительная ишемия периферических тканей приводит к дегенерации нервных клеток, а нарушение их кровоснабжения увеличивает чувствительность нейронов к нейротрансмиттерам, индуцирует синтез простагландинов, что способствует усилению ангиоспазма. Кроме того, длительное действие вибрации приводит к уменьшению деформируемости мембран эритроцитов, нарушению их сферической формы, вызывая еще большее нарушение микроциркуляции. В конечном итоге, за счет констрикции периферических сосудов и изменения реологических свойств крови, нарушается транкапиллярный обмен, что приводит к гипоксии периферических тканей и в свою очередь формирует клинические проявления поражений кожи [3]. Кожные проявления гемодинамических нарушений включают трофические изменения кожи, периферический ангиодистонический синдром, гипергидроз кистей и стоп, феномен Рейно в виде эпизодов ангиоспазма и снижения кровотока в артериолах дистальных отделов конечностей, что объективно проявляется изменением цвета кожи от белого до цианотичного, а субъективно часто сопровождается парестезией, чувством онемения, болью [3, 4].

Очевидно, воспалительные изменения в коже поддерживаются нарушением иммунного статуса у пациентов с вибрационной болезнью. В исследовании Бабанова С.А. и др. в 2018 году у данных больных при воздействии как общей, так и локальной вибрации выявлено снижение субпопуляций Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD4+, CD8+ и CD16+ рецепторы, в сравнении с контрольной группой, дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, с достоверным увеличением ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$  и снижением ИЛ-4 [1]. Учитывая данные аспекты патогенеза, формирование иммунного ответа по Th1 пути, вероятность развития контактного дерматита увеличивается при сочетанном воздействии химических веществ и вибрации. Выявленные изменения клеточного иммунитета и цитокинового статуса при воздействии дополнительных экзогенных факторов могут быть причиной таких клинических проявлений, как эритема, шелушение, зуд кожных покровов. На данный момент опубликованных данных недостаточно, чтобы достоверно утверждать о связи длительного воздействия вибрации и развития аллергодерматозов, необходимы дополнительные исследования гуморального иммунного ответа у данных пациентов.

Таким образом, учитывая сложность патогенеза, множество клинических проявлений и симптомокомплексов при вибрационной болезни, необходимо дальнейшее изучение



механизмов развития коморбидных состояний, в частности кожных поражений, у пациентов с ВБ. В заключение, необходимо отметить, что ВБ является серьезным заболеванием, требующим обязательного внимания со стороны работодателей. Необходимо проводить регулярные медицинские обследования, предоставлять необходимые средства защиты, обеспечить адекватный режим труда и отдыха для своих сотрудников. Это поможет уменьшить риск развития поражений кожи и предотвратить возможные серьезные последствия для здоровья.

### **Литература:**

1. Бабанов С.А., Бараева Р.А., Будащ Д.С., Байкова А.Г. Состояние иммунного профиля и цитокины при вибрационной болезни // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2, № 1-2. С. 108-112.
2. Бабанов С.А., Татаровская Н.А. Вибрационная болезнь: современное понимание и дифференциальный диагноз // РМЖ. Медицинское обозрение. 2013. Т. 21, № 35. С. 1777-1784.
3. Вибрационная болезнь: учебное пособие для обучающихся / К.А. Зыков [и др.] М., 2022. 47 с.
4. CJM. Poole, M. Bovenzi, T. Nilsson et al. International consensus criteria for diagnosing and staging hand-arm vibration syndrome. // Int. Arch. Occup. Environ. Health. 2019. Vol. 92, № 1. P. 117-127.

УДК: 616-036.22:613.6

## **ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ ПЫЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ**

Будащ Д.С.<sup>1</sup>, Вострокнутова М.Ю.<sup>1</sup>, Мелентьев А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара

<sup>2</sup>ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора,  
Московская область, г. Мытищи

**Аннотация.** Статья посвящена оценке уровня профессиональных рисков при воздействии промышленных фиброгенных аэрозолей. Цель исследования: определение профессионального риска развития пылевых заболеваний легких у работающих в контакте с запыленностью. Проведено обследование 304 человек со стажем работы более 10 лет в условиях воздействия высоких концентраций промышленных фиброгенных аэрозолей выше предельно допустимых концентраций, проходивших периодический медицинский осмотр. По итогам исследования – профессиональные болезни органов дыхания выявлялись достоверно чаще у всех профессиональных групп обследованных работников, что позволяет

заклучить, что работа в условиях воздействия промышленных фиброгенных аэрозолей, имеет высокий профессиональный риск развития пылевых заболеваний легких.

**Ключевые слова:** профессиональный риск, фиброгенные аэрозоли, пылевые заболевания легких.

Повышенный риск развития пылевой патологии легких отмечен в машиностроительной и горнодобывающей промышленности, при этом наиболее пылеопасными признаны профессии обрубщика литья, наждачника, заточника, шлифовщика, полировщика, шихтовщика, земледеля, формовщика, сушильщика, проходчика, горнорабочего очистного забоя, газосварщика.

Пылевые заболевания легких имеют, как правило, хроническую форму, что обусловлено как тем, что начальные стадии данных заболеваний протекают бессимптомно не только клинически, но и рентгенологически, так и тем, что используемые при проведении периодических медицинских осмотров функциональные и иммунологические тесты недостаточны для ранней диагностики хронического пылевого бронхита и пневмокониозов от воздействия различных видов промышленных фиброгенных аэрозолей [1-3].

**Материалы и методы.** Проведено обследование 304 человек со стажем работы более 10 лет в условиях воздействия высоких концентраций промышленных фиброгенных аэрозолей (свыше ПДК), проходивших углубленный периодический медицинский осмотр с оценкой профессионального риска (RR), его этиологической фракции (EF) и отношения шансов (OR) развития профессиональных заболеваний органов дыхания согласно руководства Р2.2.1766-03. «Руководство по оценке профессионального риска для здоровья работников. Организационно – методические основы, принципы и критерии оценки» и 120 человек группы сравнения.

При проведении анализа заболеваемости профессиональными заболеваниями органов дыхания по данным отделения профпатологии областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района» установлено, что профессиональные заболевания легких занимают одно из лидирующих мест в структуре профессиональной заболеваемости в Самарской области от 15,31% до 19,57%. При этом среди работников с впервые установленным диагнозом профессионального заболевания органов дыхания процент тех, у кого подозрение на профессиональное заболевание было выявлено в ходе проведения периодического медицинского осмотра недостаточно высок: от 56,82% до 71,01% в разные годы, что свидетельствуют о недостаточно высоком качестве периодических медицинских осмотров лиц, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями и также подтверждается данными анкетного опроса пациентов.

Согласно данным, полученным при проведении углубленных периодических медицинских осмотров профессиональные заболевания органов дыхания выявлены среди 42,31% обследованных, работающих в контакте с высокофиброгенными промышленными аэрозолями, что в 2,12 раза выше чем в группе сравнения (относительный риск,  $RR=2,115$  при 95% CI (1,403; 3,188), этиологическая доля,  $EF=52,72\%$ , отношение шансов,  $OR=2,933$  при 95% CI (1,664; 5,170)). Заболевания органов дыхания выявлены у 32,22% обследованных, работающих в контакте с промышленными фиброгенными аэрозолями умереннофиброгенного действия, что в 1,61 раза выше, чем в группе сравнения ( $RR=1,611$ , 95% CI (1,010; 2,569),  $EF=37,93\%$ ,  $OR=1,902$  при 95% CI (1,014; 3,567)).

Профессиональные заболевания органов дыхания выявлены у 40,47% обследованных, работающих в контакте с высокодисперсными сварочными промышленными аэрозолями, что в 2,02 раза выше, чем в группе сравнения ( $RR=2,024$  при 95% CI (1,301; 3,148),  $EF=50,69\%$ ,  $OR=2,720$  при 95% CI (1,457; 5,079)). Оценка профессиональных рисков развития играет важную роль в ранней диагностике, прогнозировании развития и выработке стратегий профилактики пылевых заболеваний легких, так как относительный риск показывает силу связи между воздействием и заболеванием, что определяет его как меру влияния фактора риска, которая важна при изучении этиологии заболевания.

Работники предприятий, связанные с воздействием промышленных фиброгенных аэрозолей и имеющие высокий профессиональный риск развития пылевых заболеваний легких ( $RR>2,0$  и  $EF>50\%$ ), начальные признаки пылевых заболеваний легких, а также выработавшие 75% и более вредного стажа, необходимого для льготного пенсионирования, нуждаются в постановке на диспансерный учет и проведении повторных исследований функции внешнего дыхания 1 раз в 6 месяцев и углубленных периодических медицинских осмотров в специализированном центре профпатологии с обязательным участием врача пульмонолога, оториноларинголога, профпатолога, а также проведением расширенных функциональных и иммунологических исследований 1 раз в 2 года.

#### **Литература:**

1. Бабанов С.А., Будащ Д.С. Состояние гуморального иммунитета при хроническом пылевом бронхите и пневмокониозах от воздействия различных видов фиброгенной пыли. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2016. № 3. С. 23-34.
2. Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство. М., 2015. 792 с.
3. Мухин Н.А., Бабанов С.А. Профессиональные болезни. М., 2018. 576 с.

## **ИССЛЕДОВАНИЕ УСЛОВИЙ ТРУДА И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ МУЖЧИН-РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ**

Вуйцик П.А., Федосеева Е.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика  
Н.Ф. Измерова», г. Москва

**Аннотация.** В работе исследованы условия труда и распространенность заболеваний репродуктивной системы мужчин трудоспособного возраста по данным периодических медицинских осмотров на базе клиники ФГБНУ «НИИ МТ» за период 2019–2021 гг. Установлено, что заболевания репродуктивной системы наиболее часто встречаются при воздействии химического и физического факторов. Ведущими нозологическими формами болезней мужских половых органов у мужчин-работников являются гиперплазия предстательной железы и хронический простатит.

**Ключевые слова:** гигиена труда; условия труда; здоровье мужчин; репродуктивное здоровье; профессиональный риск.

В настоящее время на фоне роста смертности и снижения рождаемости, ухудшение репродуктивного здоровья работников является одной из серьезных проблем медицины труда. Состояние репродуктивного здоровья мужчин играет важную роль в демографических показателях, в частности, воспроизводстве населения. Согласно данным официальной статистики Минздрава России и данных ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России показано, что общее число мужчин с бесплодием в течение 2000-2018 гг. увеличилось с 22348 до 47886 человек (прирост 114%), следует отметить прирост на 82% диагноза «мужское бесплодие первично установленное» [2]. Наиболее частым диагнозом при углубленном обследовании мужчин являются различные формы идиопатического бесплодия [3]. По данным О.И. Аполихина. и соавторов, среди урологических болезней четверть составляют болезни предстательной железы, среди которых основными являются простатит и доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Эти данные подтверждаются мета-исследованием 2017 года, включавшем 25 стран, где на диагноз «доброкачественная гиперплазия предстательной железы» приходится 26,2% [1].

Стратегия развития медицинской науки в РФ на период до 2025 года предусматривает изменение приоритетов при планировании программ укрепления здоровья населения, а

именно смещение акцента от клинического подхода в сторону совершенствования систем профилактики и управления риском. Одной из основных задач, направленных на снижение уровня количества производственных травм и профессиональных заболеваний, является переход к системе управления профессиональными рисками и мотивации работодателя к созданию безопасных условий труда. Все вышеперечисленное диктует необходимость раннего выявления репродуктивных нарушений у мужчин, в том числе связанных с воздействием вредных производственных факторов, для разработки научно обоснованной системы управления профессиональным риском.

**Целью исследования** являлись анализ условий труда и оценка репродуктивного здоровья мужчин трудоспособного возраста с определением основных вредных производственных факторов и ведущих нозологических форм болезней мужских половых органов по данным периодических медицинских осмотров.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлись мужчины трудоспособного возраста, прошедшие периодические медицинские осмотры (ПМО) на базе клиники ФГБНУ «НИИ МТ». Проведен анализ условий труда в базе данных «Медиалог» за период 2019–2021 гг. Исследование включило 41747 мужчин-работников в возрасте от 18 до 69 лет, страдающих заболеваниями репродуктивной системы. Средний возраст обследованных составил  $43,34 \pm 8,3$  года. Условия труда оценивались по наличию следующих производственных факторов: химический, физический, биологический, а также факторы трудового процесса. Для дальнейшего изучения заболеваемости отобрана группа мужчин-работников трудоспособного возраста 18–69 лет, составившая 41557 человек. Проведен анализ болезней мужских половых органов (N40-N51 по МКБ-10).

**Результаты.** Наибольшее влияние на мужчин-работников оказывает химический фактор (в основном воздействие оксида углерода, бензола и его производных) – 47,7%. На втором месте физический фактор (вибрация, как общая, так и локальная, производственный шум на рабочих местах) – 35,2%. Факторы трудового процесса (работы, связанные с физической динамической нагрузкой, массой поднимаемого и перемещаемого вручную груза) находятся на третьем месте – 12,5%. Число работников-мужчин, контактирующих с биологическим вредным фактором (пыль животного и растительного происхождения, в т. ч. с бактериальным загрязнением) составляет 4,7%.

Анализ заболеваемости болезнями мужских половых органов (N40-N51 по МКБ-10) показал, что лишь 8,9% ( $n=3682$ ) обследованных абсолютно здоровы, остальные 91,1% ( $n=37875$ ) имеют одно или более заболеваний. Частота распространенности болезней мужских половых органов расположилась следующим образом: доброкачественная гиперплазия предстательной железы (N42.3 МКБ-10), составившая 75,5%; хронический

простатит (N41.1 МКБ-10) – 18,8%; воспалительные болезни предстательной железы неуточненной этиологии (N41.9 МКБ-10) составили 5,5%; диагнозы гидроцеле и варикоцеле (N43, N43.2, N43.3 МКБ-10) – 0,1%; злокачественные новообразование предстательной железы (C63.9 МКБ-10) – 0,04%.

Анализ связи заболеваний с условиями труда (оцениваемыми по результатам проведенной Специальной оценки условий труда и предоставленным работодателем в рамках проведения ПМО за 2019–2021 годы) показал, что заболевания репродуктивной системы наиболее часто встречаются при воздействии химического и физического факторов. Также по результатам ПМО выявлено, что ведущей нозологической формой болезней мужских половых органов у мужчин-работников является гиперплазия предстательной железы (75,5%) и хронический простатит (18,8%). Этот класс болезней, помимо почечной недостаточности, являющейся причиной временной нетрудоспособности и инвалидности трудоспособного населения, вызывает нарушения репродуктивного здоровья, которое ведет к снижению качества жизни и снижению рождаемости.

**Заключение.** Для выявления связи между воздействием вредных факторов производственной среды с развитием патологии репродуктивной системы мужчин-работников, необходимо более тщательно изучить профессиональный маршрут, состояние здоровья мужчин-работников, а также разработать модель оценки профессионального риска нарушений репродуктивной системы. Руководствуясь полученной информацией и принципом предупреждения и профилактики опасностей, работодатель сможет более успешно реализовывать мероприятия по улучшению условий труда, включая ликвидацию или снижение уровней профессиональных рисков или недопущение повышения их уровней, с соблюдением приоритетности реализации таких мероприятий.

#### **Литература:**

1. Болезни предстательной железы в Российской Федерации: статистические данные 2008–2017 гг. / О.И. Аполихин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. 2019. № 2. С. 4-13.
2. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы / Г.С. Лебедев [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. 2019. № 4. С. 4-13.
3. Факторы, влияющие на мужскую фертильность: обзор / Н.А. Литвинова [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. 2021. Т. 6, № 2. С. 124-135.

## **АНАЛИЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ПЕРСОНАЛА ЦЕНТРА ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ**

Захарова А.В.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

**Аннотация.** В статье представлена оценка индивидуальных доз персонала при работе с радионуклидом фтор 18, используемом для диагностических исследований позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ КТ). Цель исследования в проведении анализа индивидуальных доз медицинского персонала для обеспечения радиационной безопасности сотрудников. В исследовании применялись аналитические и статистические методы, использовались материалы радиационного контроля крупного ПЭТ КТ центра города Москвы в период с 2015–2019 г. Представленные данные были получены при помощи термолюминесцентных дозиметров. В исследование включено 9 медицинских работников отделения томографии. Выявлено увеличение индивидуальных доз персонала радионуклидного отделения при непосредственном контакте с источником ионизирующего излучения. Индивидуальные дозы не превышают установленных нормативов.

**Ключевые слова:** радиационная гигиена, радионуклид, эффективная доза.

Диагностические процедуры, проводимые в медицинской практике с использованием радионуклидов и ПЭТ КТ сканирования, таких как фтор 18, позволяют точно визуализировать анатомическую структуру и последующие физиологические процессы, широко используются в настоящее время в разных областях. За последние годы на территории России отмечается тенденция к увеличению количества проведенных ПЭТ КТ сканирований, в связи с чем, медицинский персонал при работе с радионуклидом подвергается воздействию значительных доз ионизирующего излучения, особенно при непосредственном контакте с радионуклидом. В целях обеспечения радиационной безопасности необходимо строгое соблюдение международных рекомендаций и правил по радиационной защите [1].

Вместе с тем, Международные нормы радиационной безопасности поддерживают направление по обеспечению возможности получения поглощенной дозы настолько низкой, насколько это практически возможно. Для профессионального облучения Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009) установили предел эффективной дозы 20 мЗв в год в среднем за любые последовательные 5 лет, но не более 50 мЗв в год. Одной из задач

радиационной гигиены является работа в области снижения дозовой нагрузки на персонал при работе с источниками ионизирующего излучения.

Проведенное исследование показало, что средний показатель индивидуальной дозы персонала радионуклидного отделения крупного ПЭТ КТ центра города Москвы с 2015 года по 2019 год увеличился на 2,36 мЗв. Увеличение среднего показателя поглощенной дозы происходило ежегодно и составило в 2015 г. – 1,71 мЗв, в 2016 г. – 3,38 мЗв, в 2017 г. – 4,11 мЗв, в 2018 г. – 4,08 мЗв, в 2019 г. – 4,07 мЗв. соответственно. Небольшое снижение в последние годы связано с погрешностями учета индивидуальных доз персонала.

В анализируемый период многие процессы автоматизированы, но остаются рабочие места персонала группы А, которые работают в прямом контакте с радионуклидом. Основные принципы радиационной защиты направлены на снижение времени контакта и расстоянием с источником ионизирующего излучения [2, 3].

Самые высокие показатели эффективной дозы были отмечены на рабочих местах приготовления мишеней, в лаборатории контроля качества, в процедурной ПЭТ КТ, в ожидальной для активных пациентов. Так у лаборантов, медицинских сестер и фельдшеров радионуклидного отделения средний показатель индивидуальных доз увеличился на 3,34 мЗв. в исследуемый период, увеличение происходило ежегодно.

**Цель исследования** – проведение анализа индивидуальных доз медицинского персонала для обеспечения радиационной безопасности сотрудников.

**Материалы и методы.** В исследовании применялись аналитические и статистические методы, использовались материалы радиационного контроля крупного ПЭТ КТ центра города Москвы в период с 2015–2019 г. Представленные данные были получены при помощи термолюминесцентных дозиметров. В исследование включено 9 медицинских работников отделения томографии.

**Результаты.** Анализ индивидуальных доз персонала радионуклидного отделения ПЭТ КТ центра представлен в таблице 1.

Исследуемые данные указывают на тенденцию к увеличению эффективной дозы. Так разница в индивидуальной дозы персонала в 2019 году в сравнении с 2015 г. (при отсутствии данных, с 2016 г.) составила: Рентгенолаборант 1 – 2,09 мЗв, Рентгенолаборант 2 – 1,32 мЗв, Рентгенолаборант 3 – 4,17 мЗв, Медсестра 1 – 4,52 мЗв, Медсестра 2 – 6,02 мЗв, Медсестра 3 – 2,1 мЗв, Медсестра 4 – 4,5 мЗв, Медсестра 5 – 6,02 мЗв, Медбрат 1 – 4,93 мЗв, соответственно.

В результате анализа данных отмечено, что медицинский персонал подвергается воздействию высоких доз ионизирующего излучения при ПЭТ КТ сканировании с фтор 18, таким образом контроль и методы, направленные на снижение показателей индивидуальных доз персонала радионуклидного отделения, имеет значимые профилактические цели.



Таблица 1.

**Анализ индивидуальных доз персонала радионуклидного отделения  
в период с 2015–2019 гг. (мЗв).**

| № | Персонал рад. отделения | 2015 | 2016  | 2017 | 2018 | 2019 |
|---|-------------------------|------|-------|------|------|------|
| 1 | Рентгенолаборант 1      | 2,79 | 3,8   | 7,3  | 2,88 | 4,88 |
| 2 | Рентгенолаборант 2      | -    | 3,28  | 3,26 | 2,6  | 4,6  |
| 3 | Рентгенолаборант 3      | 2,79 | 11,06 | 8,47 | 4,96 | 6,96 |
| 4 | Медсестра 1             | -    | 2     | 5,1  | 4,52 | 6,52 |
| 5 | Медсестра 2             | 3,77 | 8,13  | 8,02 | 7,79 | 9,79 |
| 6 | Медсестра 3             | -    | 0,27  | 1,42 | 1,37 | 2,37 |
| 7 | Медсестра 4             | -    | 1,51  | 7,19 | 4,01 | 6,01 |
| 8 | Медсестра 5             | 3,77 | 8,13  | 8,02 | 7,79 | 9,79 |
| 9 | Медбрат 1               | -    | 4,29  | 6,76 | 7,22 | 9,22 |

**Выводы.** В исследовании оценивались эффективные дозы, полученные персоналом при проведении ПЭТ КТ сканирования с радионуклидом. Анализ показал, что индивидуальная доза персонала радионуклидного отделения в период с 2015 по 2019 гг. имела тенденцию к росту, обусловленную устойчивым увеличением количества проведенных диагностических процедур. Самые высокие показатели индивидуальных доз наблюдалось у персонала при подготовке препарата с радионуклидом и подготовке пациента к диагностическому исследованию. Результаты индивидуальных доз персонала были значительно ниже пределов установленных норм. Тем не менее, необходимы дополнительные меры, направленные на снижение дозовой нагрузки персонала, такие как обучение медицинского персонала узким профессиональным навыкам, непосредственно на рабочем месте, с целью уменьшения времени воздействия ионизирующего излучения при контакте с радионуклидом, автоматизация инъекционных систем [4, 5].

**Литература:**

1. Тенденция развития ядерной медицины в Российской Федерации за 2015–2020 гг. / Л.А. Чипига [и др.] // Радиационная гигиена. 2022. № 4. С. 122-133.
2. Рыжов С.А., Водоватов А.В., Чипига Л.А. Радиационные аварии и ошибки деятельности медицинского персонала // Медицинская физика. 2022. № 3 (95). С. 31-32.
3. Озерская А.В. Технологические основы радиофторирования протетических групп для производства фтор-18 радиофармацевтических лекарственных препаратов: Дис. на соискание ученой степени канд. химических наук. Томск. 2023. С. 32-34.

4. Hiba Omer Assessment of occupational exposure from PET and PET/CT scanning in Saudi Arabia / Hiba Omer, H. Salah, N. Taman et al. // Applied Radiation and Isotopes. 2023. Vol. 194 (04). 110642.5.

5. Mario Marengo, Sietske Rubow. The relative contribution of photons and positrons to skin dose in the handling of PET radiopharmaceuticals // Applied Radiation and Isotopes. 2023. Vol. 194 (04). 11070.

УДК: 613.62:613.97:616-008.63

## **ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ВИБРАЦИИ НА МАРКЕРЫ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ГОРНОРАБОЧИХ**

Климкина К.В., Лапко И.В.

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора,  
Московская область, г. Мытищи

**Аннотация.** Изучены минеральная плотность костной ткани и показатели ее метаболизма у 150 рабочих горнопромышленных предприятий с вибрационной болезнью (основная группа) и 30 мужчин, чья трудовая деятельность не связана с влиянием производственной вибрации (группа контроля). У рабочих, подвергающихся воздействию локальной и общей вибрации, выявлено снижение уровней маркеров костеобразования (костной щелочной фосфатазы и остеокальцина) и повышение уровней маркеров костной резорбции ( $\beta$ -CrossLaps и катепсин К), а также высокая частота остеопенического синдрома по данным ультразвуковой денситометрии. Обнаружена корреляция между уровнем маркеров костного метаболизма и профессиональным стажем. Полученные данные свидетельствуют о необходимости ранней лабораторной диагностики и последующего мониторинга остеопенического синдрома у горнорабочих, особенно имеющих большой стаж работы и длительный контакт с производственной вибрацией.

**Ключевые слова:** производственная вибрация, метаболизм костной ткани, остеопороз, остеокальцин, костная щелочная фосфатаза.

**Введение.** Длительное воздействие производственной вибрации на организм человека является общепризнанным фактором риска развития деструктивных изменений в костной ткани позвоночника [1, 6]. При постоянном воздействии вибрации на организм человека развиваются острые симптомы патологического состояния, проявляющиеся в мышечном утомлении, изменении речи, зрения, общей моторики, общем дискомфорте и снижении работоспособности при выполнении сложных задач [2, 5]. Соматоформная дисфункция

вегетативной нервной системы, снижение минеральной плотности костной ткани и патология желудочно-кишечного тракта являются классическими примерами хронических заболеваний, возникающих в результате многократного воздействия производственной вибрации [3, 7]. В литературных источниках описано влияние производственной вибрации на минеральную плотность костной ткани позвоночника, нижних конечностей и формирование дистрофических изменений в мышцах и суставах [4, 8]. На данный момент сохраняется актуальность оценки влияния производственной вибрации на метаболизм костной ткани у рабочих горнорудной промышленности, обусловленное тенденцией к росту заболеваемости остеопорозом лиц трудоспособного возраста.

**Цель исследования:** изучение содержания биохимических маркеров костного метаболизма в сыворотке крови у рабочих, подвергающихся воздействию производственной вибрации.

**Материалы и методы.** Было обследовано 150 мужчин в возрасте  $46,4 \pm 7,2$  лет. Средний стаж работы мужчин, работающих на предприятиях горнорудной промышленности, составил  $20,2 \pm 8,7$  лет. Контрольная группа состояла из 30 мужчин, со средним возрастом  $46,1 \pm 5,7$  лет, трудовая деятельность которых не была связана с воздействием вибрационных факторов. Дополнительно к общеклиническим исследованиям проводилось определение в сыворотке крови биохимических маркеров костного метаболизма: костной щелочной фосфатазы (КЩФ), остеокальцина (ОК), С-концевого телопептида сыворотки ( $\beta$ -CrossLaps) и катепсина К, так же оценивались показатели кальций-фосфорного обмена – ионизированный кальций и фосфор. Проводилось определение суточной экскреции кальция и фосфора с мочой. На основании результатов рентгеновской денситометрии (DEXA) оценивалась минеральная плотность костной ткани (МПКТ) поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости.

Статистический анализ проводился с использованием программного пакета Statistica 10.0. Нормальность распределения полученных данных определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. Результаты статистического анализа представлены в виде  $M \pm SD$ , где М – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Для установления взаимосвязи признаков использовался корреляционный анализ Спирмена. Различия показателей считали значимым при достигнутом уровне  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Статистически значимых отличий между группами при оценке факторов риска развития остеопенического синдрома не было зарегистрировано. При оценке МПКТ по результатам DEXA остеопенический синдром в основной группе регистрировался в 71 (47,3%) наблюдений и в группе контроля – 9 (30%) случаев.

Остеопороз в основной группе диагностировался у 18 (12%) мужчин и в группе контроля у 2 (6,6%) работников.

При определении среднего значения ионизированного кальция в сыворотке крови у мужчин основной группы было статистически значимо ниже ( $p=0,05$ )  $1,0\pm0,03$  ммоль/л, чем в группе контроля  $1,2\pm0,04$  ммоль/л. При определении содержания неорганического фосфора в сыворотке крови среднее значение в основной группе было  $1,4\pm0,02$  ммоль/дл, в группе контроля –  $1,4\pm0,04$  ммоль/л. Экскреция кальция и фосфора с мочой была выше у мужчин основной группы  $0,42\pm0,04$  г/сут. и  $1,46\pm0,2$  г/сут., чем у мужчин группы контроля  $0,36\pm0,3$  г/сут. и  $0,9\pm0,3$  г/сут. Была зафиксирована прямая корреляционная связь между содержанием кальция в крови и Т-критерием ( $r=0,67$ ;  $p=0,05$ ).

Сывороточное содержание КЩФ у мужчин основной группы составляло  $14,21 \pm 4,14$  Ед/л, что было статистически значимо ниже ( $p=0,039$ ), чем в группе контроля  $18,71\pm5,29$  Ед/л. Было зарегистрировано статистически значимое снижение ( $p=0,029$ ) содержания ОК в сыворотке крови у мужчин основной группы  $12,21\pm4,12$  нг/мл, чем в группе контроля  $17,86\pm5,13$  нг/мл. Сывороточное содержание  $\beta$ -CrossLaps в основной группе составляло  $0,629\pm0,162$  мкг/л, что было статистически значимо выше ( $p=0,002$ ), чем в группе контроля  $0,361\pm0,095$ . Было выявлено статистически значимое повышение ( $p=0,001$ ) катепсина К в сыворотке крови у мужчин основной группы  $12,39\pm5,21$  пмоль/л, чем в группе контроля  $0,57\pm0,02$  пмоль/л.

Были зарегистрированы средние обратные корреляционные взаимосвязи трудового стажа с концентрациями маркеров остеогенеза: сывороточным содержанием КЩФ ( $r=-0,37$ ;  $p=0,05$ ) и ОК ( $r=-0,39$ ;  $p=0,01$ ). Были выявлены средние прямые корреляции трудового стажа с концентрациями маркеров резорбции костной ткани: с катепсином К ( $r=0,61$ ;  $p=0,01$ ) и CrossLaps ( $r=0,57$ ;  $p=0,01$ ).

**Заключение.** В результате проведенного исследования в исследуемой группе было выявлено статистически значимое снижение сывороточной КЩФ, участвующей в формировании остеοидной клетки и ее минерализации, а так же ОК сыворотки крови, являющегося маркером активности остеобластов, ремоделирования костной ткани. В исследуемой группе было зарегистрировано статистически значимое повышение маркера костной резорбции  $\beta$ -CrossLaps в сыворотке крови и сывороточного содержания катепсина К, отражающего резорбтивную активность остеокластов. В основной группе статистически значимо было снижено содержание ионизированного кальция в сыворотке крови.

Полученные результаты выявили влияние производственной вибрации на МПКТ, что проявлялось снижением процесса остеогенеза, минерализации и усиленной резорбции

костной ткани, что выявляло риск формирования метаболических остеопатий, сопровождающихся остеопенией.

### **Литература:**

1. Колесников Б.Л., Егорова Е.М., Редина О.С. Анализ профессиональной заболеваемости работников горнорудной промышленности оренбургской области // Мед. труда и пром. экол.. 2019. № 9. С. 650-651.
2. Сухова А.В., Крючкова Е.Н. Изменения метаболизма костной ткани, ассоциированные с воздействием производственной вибрации // Мед. труда и пром. экол.. 2019. № 9. С. 542-543.
3. Сухова А.В., Крючкова Е.Н. Оценка состояния костной ткани у рабочих виброопасных профессий // Гигиена и санитария. 2018. № 6. С. 542-546.
4. Exposure to Whole-Body Vibration in Commercial Heavy-Truck Driving in On- and Off-Road Conditions: Effect of Seat Choice / H.W. Davies, F. Wang, B.B. Du et al. // Ann Work Expo Health. 2022 Jan 7; 66 (1). P. 69-78.
5. Influence of Vehicle Size, Haulage Capacity and Ride Control on Vibration Exposure and Predicted Health Risks for LHD Vehicle Operators / T. Eger, J.M. Stevenson, S. Grenier et al. // Journal of Low Frequency Noise, Vibration and Active Control. 2011; 30 (1). P. 45-62.
6. Kim J.H., Marin L.S., Dennerlein J.T., Evaluation of commercially available seat suspensions to reduce whole body vibration exposures in mining heavy equipment vehicle operators, Applied Ergonomics, 2018, Vol. 71, P. 78-86.
7. Whole Body Vibration Exposure Transmitted to Drivers of Heavy Equipment Vehicles: A Comparative Case According to the Short- and Long-Term Exposure Assessment Methodologies Defined in ISO 2631-1 and ISO 2631-5/ M.L. de la Hoz-Torres, A.J. Aguilar., D.P. Ruiz et al. // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022; 19 (9). P. 5206.
8. Whole-body Vibration Exposure Intervention among Professional Bus and Truck Drivers: A Laboratory Evaluation of Seat-suspension Designs/ R.P. Blood, M.G. Yost, J.E. Camp et al. // J Occup Environ Hyg. 2015;12 (6). P. 351.

## **УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ КРИТЕРИИ АНГИОДИСТОНИЧЕСКОГО СИНДРОМА АРТЕРИЙ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ПОЛИНЕВРОПАТИЯХ**

Куприна Н.И.

ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья»

Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург

**Аннотация.** Данная работа посвящена оценке состояния сосудистого русла верхних конечностей при профессиональных полиневропатиях с возможной дальнейшей дифференциальной диагностикой причины и уровня её поражения. Профессиональные полиневропатии в современном мире занимают ведущее положение среди всех профессиональных заболеваний и являются актуальной проблемой рабочих, занятых в таких профессиях как шахтеры, шлифовщики, рубщики и др. Целью исследования являлось оценка гемодинамики в сосудах предплечья при профессиональных полиневропатиях. В клинике профпатологии СЗНЦ гигиены и общественного здоровья магистральных сосудов верхних конечностей в 2016–2023 гг. были обследованы шахтеры 34 человека до 55 лет с установленным диагнозом профессиональная полиневропатия верхних конечностей. При профессиональных полиневропатиях верхних конечностей наблюдаются повышение индекса резистентности билатерально на локтевой и лучевой артерии. Таким образом, повышенный индекс периферического сопротивления артерии в сосудах предплечья у всех пациентов совместно со снижением пиковой систолической скоростью кровотока на уровне предплечья приводит к длительной ишемии окружающих периферических тканей предплечий и кистей.

**Ключевые слова:** сосуды верхних конечностей, доплерография, профессиональная патология, ангиодистонический синдром, профессиональные полиневропатии, индекс резистентности.

Профессиональные полиневропатии (ПНП) в современном мире занимают одно из лидирующих мест в профессиональной патологии, являются актуальной проблемой рабочих и часто приводят к инвалидизации [4, 6]. В развитии данного заболевания первоочередную роль играют физические перегрузки и функциональное перенапряжение мышц верхних конечностей [4]. ПНП встречаются в разных профессиональных группах, возникновение его обусловлено выполнением работ, связанных с длительными (в течение 10–15 лет) статико-динамическими нагрузками на мышцы верхнего плечевого пояса при монотонно повторяющихся движениях рук, давлении на нервные стволы в сочетании с

переохлаждением и микротравматизацией [1-4]. Клиническими проявлениями уже через 5–6 лет работы при развитии периферических вегетативно-сосудистых расстройств являются формирование синдрома вегетативно-чувствительного полиневрита, так же встречается вегетомиофасцит предплечий. Пациенты с установленным заболеванием ПНП верхних конечностей предъявляют жалобы на болевые ощущения в кистях и руках, чаще всего ноющие и тянущие, усиливающиеся в период покоя мышц и связок [4]. Дифференциальными диагнозами ПНП являются различные интоксикации (алкогольные, наркотические), инфекции, вызывающие нарушения ПНС, эндокринные патологии и др. [4]. Первые сообщения об изменениях артериального кровотока в артериях верхних конечностях в профпатологии появились в 1976 и были описаны Кончаловским Н.М. [1]. Ранее часто использовали для оценки нарушения периферического кровоснабжения капилляроскопию, реовазографию [1-5]. Доплерографическая скоростная кривая отражает спектр кровотока в сосудах на протяжении пульсового цикла и имеет много общих закономерностей с реологическим, фотоплетизмографическим и флуометрическим методами исследования.

**Материалы и методы.** Исследование проводили на ультразвуковом сканере Samsung Medison HS60 мультимодальным датчиком линейного формата в частотном диапазоне 7–15 МГц. Измерялись наиболее распространенные углозависимые доплерометрические характеристики артерий, такие как максимальная систолическая скорость кровотока ( $V_{max}$ ), минимальная диастолическая скорость кровотока ( $V_{min}$ ). Вместе с ними измерялся углонезависимый показатель, отражающий соотношение между скоростями в разные фазы сердечного цикла: индекс резистентности (resistance index – RI). Индекс резистентности (RI) измеряется в условных единицах в диапазоне от 0.0–1.0 и характеризует периферическое сопротивление сосудов. В клинике профпатологии СЗНЦ гигиены и общественного здоровья магистральных сосудов верхних конечностей в 2016–2023 гг. были обследованы шахтеры 34 человека до 55 лет с установленным диагнозом профессиональная полиневропатия верхних конечностей. Все испытуемые были мужчины со стажем работы от 7 до 13 лет. Анализ санитарно-гигиенической характеристики показал, что ведущим вредным производственным фактором у рабочих в шахтах являлась тяжесть трудового процесса. В контрольную группу вошли 30 здоровых добровольцев, не работающих с перегрузками на верхние конечности и не предъявлявших никаких жалоб. В контрольную группу вошли 30 здоровых добровольцев, не работающих с перегрузками на верхние конечности и не предъявлявших никаких жалоб.

**Результаты.** В контрольной группе у здоровых добровольцев показатели ультразвукового исследования были следующие: справа по лучевой артерии пиковая систолическая скорость в среднем 52 см/сек (IQR 34–60), индекс резистентности 0.62 (IQR 0.60–0.62), по локтевой артерии 53 см/сек (IQR 39–56), индекс резистентности 0.67

(IQR 0.66–0.68). Слева по лучевой артерии составила в среднем 54 см/сек (IQR 36–59), индекс резистентности 0.64 (IQR 0.63–0.64), по локтевой артерии 51 см/сек (IQR 37–59), индекс резистентности 0.68 (IQR 0.67–0.71). В группе шахтеров наблюдалось снижение скоростных показателей на лучевой и локтевой артерии симметрично до 30–31 см/сек, и повышение индекса резистентности на артериях предплечья (RI) до 0.72, что доказывает, что длительные физические перегрузки приводят к поражению вегетативных нервных волокон и к последующему нарушению периферического кровотока в сосудах верхних конечностей. Таким образом, были выявлены повышенный индекс периферического сопротивления артерии в сосудах предплечья у всех пациентов совместно со снижением пиковой систолической скоростью кровотока на уровне предплечья, что приводит к гипоперфузии верхних конечностей и поражению сосудов среднего калибра, что приводит к длительной ишемии окружающих периферических тканей предплечий и кистей.

При профессиональных полиневропатиях верхних конечностей наблюдаются повышение индекса резистентности билатерально на локтевой и лучевой артерии. Правильное проведение ультразвукового исследования артерий верхних конечностей с четким соблюдением этапности методики и методологии позволяет на ранних этапах выявить начальное развитие ангиодистонического синдрома у больных с профессиональной полиневропатией верхних конечностей. Верный алгоритм ультразвуковой доплерографии артерий верхних конечностей у пациентов с профессиональными полиневропатиями позволяет с высокой точностью диагностировать уровень ишемии и исключить сопутствующую патологию, которая так же может быть причиной ишемии верхних конечностей.

**Заключение.** Таким образом, индекс резистентности и индекс пульсации могут эффективно использоваться в исследованиях сосудов верхних конечностей при профессиональных полиневропатиях совместно с комплексной оценкой гемодинамических показателей.

#### **Литература:**

1. Кончаловский Н.М. Сердечно-сосудистая система при действии профессиональных факторов // М.: Медицина. 1976.
2. Кочетова О.А., Малькова Н.Ю. Изучение условий труда лиц с профессиональной полиневропатией верхних конечностей // Гигиена и санитария. 2017; 636-640.
3. Куприна Н.И., Кочетова О.А. Изучение строения сосудистой стенки в магистральных артериях верхних конечностей при профессиональных полиневропатиях. В сборнике: «Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции молодых



ученых и специалистов Роспотребнадзора "Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены"». Уфа: Башк. Энцикл.; 2019: 420-423.

4. Профессиональные полиневропатии верхних конечностей – современные подходы к диагностике, лечению и профилактике / О.А. Кочетова [и др.] // Мед. труда и пром. экол. 2018. Т. 3. С. 6-9.

5. Состояние центральной и регионарной гемодинамики у работающих при вибрационно-шумовом воздействии на фоне охлаждающего микроклимата подземных рудников арктической зоны России. / Б.А. Скрипаль [и др.] // Санитарный врач. 2019; 2: 32-37.

6. Суворов И.М., Хаймович М.Л. Профессиональная патология от воздействия производственных факторов физической и химической природы. М.; 1989.

УДК: 613.69

## **АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ СОТРУДНИКОВ АВИАСТРОИТЕЛЬНЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ РАЗЛИЧНЫХ ПРОФЕССИЙ**

Мелентьев А.В.

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана», Роспотребнадзора,  
Московская область, г. Мытищи

**Аннотация.** Данная работа представляет собой анализ влияния вредных производственной факторов на состояние здоровья работников авиастроительных предприятий. Целью исследования является выявление особенностей патологий различных органов и систем с учетом профессии и стажа работы. При анализе специальной оценки условий труда работающих установлены ведущие неблагоприятные факторы производственной среды, которыми являются производственный шум и вибрация в комплексе с различными химическими факторами. Для оценки состояния здоровья использовались данные, полученные в результате прохождения работниками периодического медицинского осмотра, по результатам которого были выявлены наиболее часто встречаемые заболевания: гипертоническая болезнь, эндокринные нарушения, болезни глаза и придаточного аппарата. Установлено, что наибольшее количество патологии выявлено у шлифовщиков и сварщиков, где в среднем на 1 работника приходится 2 выявленных заболевания. Определено, что сварщики имеют существенно меньший средний возраст и стаж работы, чем работающие в других профессиях, а количество выявленных заболеваний на одного обследованного в данной профессии является одним из наиболее высоких.

**Ключевые слова:** авиастроительные предприятия, периодический медицинский осмотр, производственные факторы.

В настоящее время происходит активный рост в промышленной индустрии, увеличивается число производственных предприятий, особенно в авиастроительной отрасли. Однако вместе с этим возрастает и количество работников, которые ежедневно подвергаются воздействию вредных производственных факторов. Кроме того, заболевания, вызванные воздействием производственной среды, могут стать причиной хронических заболеваний и инвалидности у работников. Это приводит к ухудшению качества жизни трудоспособного населения и снижению производительности труда [1].

При анализе состояния здоровья работников необходимо учитывать специфику производственной факторов авиастроительных предприятий, приоритетными из которых являются воздействие физических факторов (шум, вибрация, микроклимат и электромагнитное излучение) и влияние различных токсичных химических веществ [2].

Одним из ведущих профилактических направлений для сохранения здоровья работающих являются предварительные и периодические медицинские осмотры, которые позволяют своевременно выявить различные заболевания органов и систем на раннем этапе, снизить количество обострений и осложнений хронических заболеваний, что как следствие снизит количество случаев выявленной профессиональной патологии, временной нетрудоспособности и количество затрат на выплату пособий по временной утрате нетрудоспособности, а также повысит эффективность работы предприятий [3, 4].

**Цель исследования** – оценка состояния здоровья сотрудников авиастроительных предприятий по данным периодических медицинских осмотров, выявление особенностей патологий различных органов и систем с учетом стажа работы и профессий.

**Материал и методы.** Проведен периодический медицинский осмотр (ПМО) работников на различных предприятиях авиастроительной отрасли. Для анализа состояния здоровья работающих во вредных условиях труда все обследуемые были распределены на 4 группы: в 1 группу вошли 164 авиационных механика, средний стаж работы составил 13 лет, а средний возраст 50 лет. Во вторую группу вошли 234 слесаря, средний стаж работы которых составил 13,5 лет, а средний возраст 56 лет. В 3 группу вошли шлифовщики (47 человек), средний стаж работы 16 лет, средний возраст 55 лет. И 4 группа состояла из сварщиков (53 человека), средний стаж работы составил 10,5 лет, средний возраст 49 лет.

Всем обследуемым проводилось: расчет на основании антропометрии (измерение роста, массы тела, окружности талии) индекса массы тела, исследование общего анализа крови, клинический анализ мочи, электрокардиография в покое, измерение артериального давления на периферических артериях, определение уровня общего холестерина в крови, исследование уровня глюкозы в крови натощак, определение сердечно-сосудистого риска,

флюорография или рентгенография легких в двух проекциях, измерение внутриглазного давления, осмотр узких специалистов.

Оценка неблагоприятных производственных факторов проводилась по данным специальной оценки условий труда (СОУТ).

**Результаты исследования.** По завершению проведения ПМО у всех обследованных были выявлены следующие самые распространенные заболевания: гипертоническая болезнь, ИБС, неблагоприятное воздействие производственного шума, варикозное расширение вен нижних конечностей, новообразования и заболевания крови, эндокринные нарушения, хронический ринит, назофарингит, фарингит, другие болезни носа и носовых пазух, хронические болезни миндалин и аденоидов, болезни глаза и придаточного аппарата, болезни органов пищеварения, костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезни мочеполовой системы.

По данным СОУТ установлены приоритетные производственные факторы, влияющие на работников. На исследуемых предприятиях в целом 69,5% работников подвергаются воздействию производственного шума, 21% обследуемых – производственной вибрации, а 19,7% обследуемых подвергаются комбинированному воздействию шума и вибрации.

Установлено, что в 1 группе общее количество заболеваний составило 110 случаев из 164 обследуемых, что составляет ~0,7 случаев выявленных заболеваний на 1 работника (табл. 1).

Основными производственными факторами риска в данной группе являются: смеси углеводородов и производственный шум. Самые распространенные заболевания в данной группе являлись: гипертоническая болезнь (24,5%), хронический ринит, назофарингит, фарингит (14,5%) и болезни глаза и придаточного аппарата (13,6%).

Во 2 группе общее количество заболеваний составило 394 заболевания из 234 обследуемых, что составляет ~1,7 случаев выявленных заболеваний на 1 работника. Основными производственными факторами риска в данной группе являются: воздействие различных химических факторов, шума и вибрации. Самые распространенные заболевания: гипертоническая болезнь (23,6%), болезни глаза и придаточного аппарата (14,2%) и неблагоприятное воздействие производственного шума (9,1%).

В 3 группе общее количество заболеваний составило 97 заболеваний из 47 обследуемых, что составляет ~2 случая выявленных заболеваний на 1 работника. Основными производственными факторами риска в данной группе являются: воздействие различных химических факторов, шума и вибрации. Самые распространенные заболевания: Гипертоническая болезнь (18,6%), болезни глаза и придаточного аппарата (18,6%) и эндокринные нарушения (13,4%).

Таблица 1.

## Анализ выявленных патологий у рабочих на авиастроительных предприятиях

| Профессия, количество<br>испытуемых |  | Гипертоническая<br>болезнь | ИБС | Неблагоприятное воздействие<br>производственного шума | Варикозное расширение вен нижних<br>конечностей | Новообразования и заболевания крови | Эндокринные нарушения | Хронический ринит, назофарингит,<br>фарингит | Другие болезни носа и носовых пазух | Хронические болезни миндалин и<br>гланд | Болезни глаза и придаточного аппарата | Полезни органов пищеварения | Болезни костно-мышечной системы и<br>соединительной ткани | Болезни мочеполовой системы | Выявлено заболеваний |
|-------------------------------------|--|----------------------------|-----|---|---|-------------------------------------|-----------------------|--|-------------------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------------|---|-----------------------------|----------------------|
| Авиационный<br>механик (164)        | Кол-во<br>заболеваний                    | 27                         | 0   | 13  | 8   | 4                                   | 8                     | 16   | 6                                   | 4                                       | 15                                    | 6                           | 1   | 2                           | 110                  |
|                                     | % от кол-ва<br>обследуемых               | 16,5                       | 0,0 | 7,9   | 4,9   | 2,4                                 | 4,9                   | 9,8  | 3,7                                 | 2,4                                     | 9,1                                   | 3,7                         | 0,6   | 1,2                         | 67,1                 |
|                                     | % от кол-ва<br>выявленных<br>заболеваний | 24,5                       | 0,0 | 11,8  | 7,3   | 3,6                                 | 7,3                   | 14,5   | 5,5                                 | 3,6                                     | 13,6                                  | 5,5                         | 0,9   | 1,8                         | -                    |
| Слесарь (234)                       | Кол-во<br>заболеваний                    | 93                         | 6   | 36  | 21  | 11                                  | 33                    | 28   | 33                                  | 7                                       | 56                                    | 19                          | 32  | 19                          | 394                  |
|                                     | % от кол-ва<br>обследуемых               | 39,7                       | 2,6 | 15,4  | 9,0   | 4,7                                 | 14,1                  | 12,0   | 14,1                                | 3,0                                     | 23,9                                  | 8,1                         | 13,7  | 8,1                         | 168,4                |
|                                     | % от кол-ва<br>выявленных<br>заболеваний | 23,6                       | 1,5 | 9,1   | 5,3   | 2,8                                 | 8,4                   | 7,1  | 8,4                                 | 1,8                                     | 14,2                                  | 4,8                         | 8,1   | 4,8                         | -                    |
| Шлифовщик (47)                      | Кол-во<br>заболеваний                    | 18                         | 3   | 3   | 8   | 4                                   | 13                    | 10   | 2                                   | 1                                       | 18                                    | 5                           | 4   | 8                           | 97                   |
|                                     | % от кол-ва<br>обследуемых               | 38,3                       | 6,4 | 6,4   | 17,0  | 8,5                                 | 27,7                  | 21,3   | 4,3                                 | 2,1                                     | 38,3                                  | 10,6                        | 8,5   | 17,<br>0                    | 206,4                |
|                                     | % от кол-ва<br>выявленных<br>заболеваний | 18,6                       | 3,1 | 3,1   | 8,2   | 4,1                                 | 13,4                  | 10,3   | 2,1                                 | 1,0                                     | 18,6                                  | 5,2                         | 4,1   | 8,2                         | -                    |
| Сварщик (53)                        | Кол-во<br>заболеваний                    | 16                         | 1   | 6   | 7   | 2                                   | 12                    | 9  | 9                                   | 1                                       | 18                                    | 9                           | 9   | 3                           | 102                  |
|                                     | % от кол-ва<br>обследуемых               | 30,2                       | 1,9 | 11,3  | 13,2  | 3,8                                 | 22,6                  | 17,0   | 17,0                                | 1,9                                     | 34,0                                  | 17,0                        | 17,0  | 5,7                         | 192,5                |
|                                     | % от кол-ва<br>выявленных<br>заболеваний | 15,7                       | 1,0 | 5,9   | 6,9   | 2,0                                 | 11,8                  | 8,8  | 8,8                                 | 1,0                                     | 17,6                                  | 8,8                         | 8,8   | 2,9                         | -                    |

В 4 группе общее количество заболеваний составило 102 заболевания из 53 обследуемых, что составляет ~1.9 случаев выявленных заболеваний на 1 работника.

Основными производственными факторами риска в данной группе являются: воздействие различных химических факторов, шума, лазерное излучение, работы с оптическими приборами, физические перегрузки.

Самые распространенные заболевания: болезни глаза и придаточного аппарата (17,6%), гипертоническая болезнь (15,7%) и эндокринные нарушения (11,8%).

Установлено, что у шлифовщиков и сварщиков в среднем приходится на одного рабочего два выявленных случая заболеваний. Наименьший процент заболеваний от количества обследуемых выявлен среди профессии – авиационный механик, где в среднем на 1 рабочего приходится 0,7 случаев выявленных заболеваний.

Особо обращает внимание тот факт, что у сварщиков средний возраст и стаж работы был значительно меньше, чем у работников других профессий, а количество выявленных заболеваний, приходящихся на 1 сотрудника, соответствовало двум (рис. 1).

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что основными факторами риска рабочей среды авиастроительных предприятий являются производственный шум и вибрация в комплексе с различными химическими факторами. Ведущими заболеваниями выявленных у рабочих авиастроительных предприятий являются гипертоническая болезнь, эндокринные нарушения, болезни глаза и придаточного аппарата.



*Рис. 1. Зависимость стажа работы и количество выявленных заболеваний у обследованных (%)*

С учетом полученных данных для снижения заболеваемости, необходимо проводить комплексную оценку условий труда на производстве, разрабатывать и внедрять меры по улучшению условий труда, использовать современное оборудование, проводить регулярный медицинский контроль за состоянием здоровья работников. Только комплексный подход к решению проблемы производственных заболеваний позволит создать безопасные и комфортные условия труда для работников и увеличить эффективность производства.

## **Литература:**

1. Брякова В.В. Статистический анализ промышленного производства в России а 2022 году. Международный научный журнал «Вестник науки». 2022. № 12. С. 21-26.
2. Каменев В.И., Каменева О.В., Платунин А.В. Особенности профессиональной заболеваемости на предприятиях самолетостроения. Гигиена и санитария. 2018. № 8. С. 731-736.
3. Сысоева Е.В. Управление безопасностью труда и здоровьем сотрудников в организации. «Инновации и инвестиции». 2018. № 12. С. 129-133.
4. Уйба В.В., Лавер Б.И., Кулыга В.Н. Промышленная медицина: ее роль и перспективы развития в системе ФМБА России. Медицина экстремальных ситуаций. 2019. № 2. С. 243-249.

УДК: 613.287.1

## **АНАЛИЗ ПСИХО-ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

Острякова Н.А.<sup>1</sup>, Мелентьев А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Самара

<sup>2</sup>ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана», Роспотребнадзора,  
Московская область, г. Мытищи

**Аннотация.** Исследование посвящено анализу выявляемости синдрома эмоционального выгорания среди медицинских работников стационаров, оказывающих медицинскую помощь больным COVID-19, медицинским работникам амбулаторно-поликлинического звена, работающих в условиях повышенного эпидемического порога по ОРВИ, гриппу и COVID-19 и медицинским работникам многопрофильных стационаров, оказывающих медицинскую помощь по своему основному профилю и периодически, выявляющих пациентов с заболеванием COVID-19. Полученные результаты свидетельствуют о том, что все три группы медицинских работников имеют по данным теста «Maslach Burnout» (MBI) повышенные показатели эмоционального выгорания. При этом у медицинских работников COVID-госпиталей достоверно более высокие показатели «эмоциональное истощение», «деперсонализация» и более низкие значения показателя «редукция личных достижений».

**Ключевые слова:** медицинские работники, COVID-19, эмоциональное выгорание.

Среди профессионально обусловленных психических феноменов особое место отводится «синдрому профессионального выгорания» [1-4]. Первые работы по этой проблеме появились в 70-е годы в США. Американский психолог и психиатр Freudenberger H.J. [5] в 1974 году описал феномен, который наблюдал у себя и своих коллег (истощение, потеря мотиваций и ответственности), и назвал его «burnout» (выгорание).

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) была впервые выявлена в Ухане в Китае в декабре 2019 года [6]. Пандемия COVID-19 оказывает серьезное воздействие на психологическое здоровье медицинских работников. Первый межконтинентальный опрос был проведен с целью изучения восприятия медицинских работников вспышки COVID-19. Участники из 60 стран прошли опрос. В рамках опроса 51,4% участников сообщили об эмоциональном истощении в 33 странах в результате выгорания во время пандемии [9].

**Цель исследования** – определить основные факторы профессионального риска и исследовать профессиональное выгорания среди медицинского персонала COVID-госпиталей; медицинского персонала амбулаторно-поликлинического звена и медицинского персонала многопрофильных стационаров во время пандемии COVID-19.

**Материалы и методы.** Для достижения цели исследования, были проведены опрос и анализ среди медицинского персонала COVID-госпиталей, оказывающего медицинскую помощь больным COVID-19 (n=201), 1 группа; медицинского персонала амбулаторно-поликлинического звена, оказывающего медицинскую помощь в условиях повышенного эпидемического порога по ОРВИ, гриппу и новой коронавирусной инфекции COVID-19 (n=186) 2 группа; медицинского персонала многопрофильных стационаров, оказывающего медицинскую помощь по своему основному профилю, работающего в «обычном режиме» и периодически, выявляющего пациентов с заболеванием новой коронавирусной инфекции COVID-19 (n=195) 3 группа, а также контрольной группы (n=190) 4 группа. В контрольную группу вошли работники инженерно-технических и экономических специальностей, не связанных по профилю деятельности с работой в медицинских организациях (здоровые).

Проведен анкетный опрос (анкета позволяет оценить отношение медицинского персонала к сложившейся обстановке в период пандемии новой коронавирусной инфекции) и, для исследования синдрома профессионального выгорания у представленных групп, был использован опросник выгорания Маслач (Maslach Burnout Inventory, MBI) [7, 8]. MBI представляет собой многомерный опросник, который охватывает три различных области профессионализма:

- эмоциональное истощение: исследует чувство эмоционального истощения и истощения от работы;

- деперсонализация: измеряет холодную и безличную реакцию по отношению к пациентам;

- редукция личных достижений: оценивает чувство собственной компетентности и стремление к успеху в работе.

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета «Statistica» фирмы «StatSoft» (USA).

**Результаты и их обсуждение.** При оценке показателя «эмоциональное истощение» определяется его достоверное увеличение у медицинского персонала COVID-госпиталей ( $p_{1-4} < 0,001$ ); медицинского персонала многопрофильных стационаров ( $p_{3-4} < 0,001$ ); медицинского персонала амбулаторно-поликлинического звена ( $p_{2-4} < 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. При этом показатель «эмоциональное истощение» достоверно выше у медицинского персонала COVID-госпиталей по сравнению с медицинским персоналом многопрофильных стационаров ( $p_{1-3} < 0,001$ ), а также по сравнению с медицинским персоналом амбулаторно-поликлинического звена ( $p_{1-2} < 0,001$ ). В то же время, показатель «эмоциональное истощение» у медицинского персонала многопрофильных стационаров достоверно ниже по сравнению с медицинским персоналом амбулаторно-поликлинического звена ( $p_{2-3} < 0,001$ ). Вероятно, это связано с тем, что основной поток первичных пациентов с не верифицированными диагнозами пришелся на амбулаторно-поликлиническое звено.

Таблица 1.

Распределение данных по синдрому профессионального выгорания в исследуемых группах

| Параметр                   | 1 группа                           | 2 группа                           | 3 группа                           | 4 группа   | рanova       | р1-2         | р1-3         | р2-3         |
|----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Профессиональное истощение | 23,70±0,46<br>$p_{1-4} \leq 0,001$ | 18,79±0,41<br>$p_{2-4} \leq 0,001$ | 15,86±0,42<br>$p_{3-4} \leq 0,001$ | 13,41±0,40 | $\leq 0,001$ | $\leq 0,001$ | $\leq 0,001$ | $\leq 0,001$ |
| Деперсонализация           | 12,31±0,26<br>$p_{1-4} \leq 0,001$ | 10,80±0,31<br>$p_{2-4} \leq 0,001$ | 9,77±0,24<br>$p_{3-4} \leq 0,001$  | 7,66±0,26  | $\leq 0,001$ | $\leq 0,001$ | $\leq 0,001$ | 0,050        |
| Редукция личных достижений | 26,70±0,77<br>$p_{1-4} \leq 0,001$ | 30,01±0,88<br>$p_{2-4} \leq 0,001$ | 33,54±0,65<br>$p_{3-4} = 0,816$    | 34,56±0,59 | $\leq 0,001$ | $\leq 0,001$ | 0,030        | 0,008        |

При оценке показателя «деперсонализация» определяется его достоверное увеличение у медицинского персонала COVID-госпиталей ( $p_{1-4} \leq 0,001$ ); медицинского персонала многопрофильных стационаров ( $p_{3-4} \leq 0,001$ ); медицинского персонала амбулаторно-поликлинического звена ( $p_{2-4} \leq 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. При этом показатель «деперсонализация» достоверно выше у медицинского персонала COVID-госпиталей по сравнению с медицинским персоналом многопрофильных стационаров ( $p_{1-3} \leq 0,001$ ), а также по сравнению с медицинским персоналом амбулаторно-



поликлинического звена ( $p_{1-2} \leq 0,001$ ). Учитывая, что показатель «деперсонализация» выражается в высокой степени отстранения от личностного общения с пациентами вплоть до профессионального цинизма, по нашему мнению, он выступает не только симптомом выгорания, но и способом защиты медицинского персонала от потери эмоциональных и физических ресурсов при экстремальной нагрузке в условиях пандемии. В то же время, показатель «деперсонализация» у медицинского персонала многопрофильных стационаров достоверно ниже по сравнению с медицинским персоналом амбулаторно-поликлинического звена ( $p_{2-3} \leq 0,05$ ). По нашему мнению, это можно связать с тем, что высокий порой чрезмерный уровень нагрузки в период пандемии и риск заражения COVID-19 также значительно повышают уровень «деперсонализации» у медицинского персонала амбулаторно-поликлинического звена во время пандемии.

При анализе показателя «редукция личных достижений» определяется его достоверное уменьшение у медицинского персонала COVID-госпиталей ( $p_{1-4} \leq 0,001$ ) и медицинского персонала амбулаторно-поликлинического звена ( $p_{2-4} \leq 0,001$ ) по сравнению с контрольной группой. Одновременно не было выявлено достоверных различий по данному показателю при сравнении группы медицинского персонала многопрофильных стационаров и контрольной группы ( $p_{3-4} = 0,816$ ). При этом показатель «редукция личных достижений» достоверно ниже у медицинского персонала COVID-госпиталей по сравнению с медицинским персоналом многопрофильных стационаров ( $p_{1-3} \leq 0,001$ ), а также по сравнению с медицинским персоналом амбулаторно-поликлинического звена ( $p_{1-2} = 0,03$ ). Мы считаем, что это можно объяснить тем, что при наблюдаемой нагрузке многие сотрудники «красной зоны» чувствуют себя бессильными, сталкиваясь с чрезмерным количеством тяжелобольных пациентов. В то же время показатель «редукция личных достижений» у медицинского персонала многопрофильных стационаров достоверно выше по сравнению с медицинским персоналом амбулаторно-поликлинического звена ( $p_{2-3} = 0,008$ ). По нашему мнению, это можно объяснить тем, что медицинский персонал амбулаторно-поликлинического звена могут быть поглощены своей работой, и постоянное пребывание в этой напряженной среде также может влиять на то, как они оценивают себя.

**Заключение.** Таким образом, при сравнительном изучении выявлено, что все исследуемые группы медицинских работников имеют по данным теста «Maslach Burnout» повышенные показатели профессионального выгорания. При этом у медицинского персонала COVID-госпиталей достоверно более высокие показатели «профессиональное истощение», «деперсонализация» и более низкие значения показателя «редукция личных достижений», по сравнению с медицинским персоналом многопрофильных стационаров и медицинским персоналом амбулаторно-поликлинического звена.

Лечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией подвергает персонал ряду специфических факторов риска, связанных с уходом за инфицированными пациентами, а также с существенными изменениями в работе в отношении организационных аспектов и аспектов, связанных с безопасностью, которые способствуют увеличению стресса и выгорания. Необходимо продолжать исследования эмоционального состояния медицинского персонала с целью своевременного проведения профилактического лечения для сохранения здоровья медицинских работников.

#### **Литература:**

1. Бойко В.В. Синдром «эмоционального выгорания» в профессиональном общении: Учебное пособие. СПб.: Питер, 2015. 300 с.
2. Водопьянова Н.Е., Старченкова Е.С. Синдром выгорания: диагностика и профилактика. СПб.: Питер, 2016. 258 с.
3. Ронгинская Т.И. Синдром выгорания в социальных профессиях. Психологический журнал. 2002. Т. 23, № 3. С. 85-95
4. Форманюк Т.В. Синдром эмоционального сгорания как показатель профессиональной дезадаптации учителя. Вопросы психологии. 1994. № 6. С. 57-63.
5. Freudenberger H.J. Staff burn-out. Journal of Social Issues, 30, 159-165.
6. Li Q. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. 2020; 382: 1199-207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316. pmid:31995857
7. Maslach C.; Jackson S.E. Maslach Burnout Inventory Manual, 2nd ed.; Consulting Psychologists Press: Palo Alto, CA, USA, 1986. [Google Scholar]
8. Maslach C.; Jackson S.E.; Leiter M.P. Maslach Burnout Inventory Manual, 3rd ed.; Consulting Psychologists Press: Palo Alto, CA, USA, 1996. [Google Scholar]
9. Symptoms of burnout in intensive care unit specialists facing the COVID-19 outbreak. / E Azoulay, J. De Waele, R. Ferrer et al. // Annals of intensive care, 10 (1), 110. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00722-3>

## **РАЗРАБОТКА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО МИНИМИЗАЦИИ РИСКА НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ У РАБОТНИКОВ НЕФТЕДОБЫВАЮЩЕГО ПРОИЗВОДСТВА КРАЙНЕГО СЕВЕРА**

Полякова Е.М.<sup>1</sup>, Мельцер А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья»,  
г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени  
И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

**Аннотация.** Данная работа посвящена исследованию актуальной проблемы исследования здоровья работников, осуществляющих добычу полезных ископаемых в условиях воздействия охлаждающих метеорологических факторов. Цель исследования заключалась в научном обосновании профилактических мероприятий по минимизации риска нарушений при работе на открытой территории в холодный период года. Исследования проведены на одном из предприятий нефтяной промышленности в Западной Сибири у рабочих, осуществляющих технологические операции на открытых участках в холодный период года (слесари-ремонтники, операторы, машинисты технологических установок). Исследование включало оценку априорного риска и оценку апостериорного риска. Количественная оценка априорного и апостериорного риска позволила определить группы работников, имеющих значимый риск развития профессиональной и общей патологии, а также установить приоритетность профилактических мероприятий, направленных на предупреждение вредного воздействия факторов производственной среды и трудового процесса на здоровье работника. Предложены карты профилактических мероприятий по минимизации риска для каждого рабочего места с указанием контрольных точек.

**Ключевые слова:** работа на открытой территории; нефтедобывающее производство, охлаждающие метеорологические факторы, оценка риска нарушений здоровья.

**Введение.** Работа в условиях нефтедобычи обуславливает воздействие на работников комплекса вредных производственных факторов [2]. Значимым является воздействие охлаждающих метеорологических факторов на работников нефтедобывающей отрасли, обусловленное постоянным или периодическим пребыванием работников на открытых производственных площадках. Такое воздействие может быть причиной развития холодовых травм и общего переохлаждения, а также повышения уровня хронической патологии [4, 5].

Развитие тяжелых последствий воздействия холода обуславливает необходимость оценки риска нарушений здоровья от воздействия данного фактора. Отсутствие методики отнесения условий труда к классу (подклассу) условий труда при воздействии охлаждающего микроклимата на открытых пространствах затрудняет проведение гигиенической оценки условий труда и оценки риска нарушений здоровья от воздействия охлаждающих метеофакторов открытых производственных площадок и обуславливает отсутствие гигиенических требований к разработке и реализации санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий при работе на открытой территории в холодный период года.

Оценка риска нарушений здоровья от воздействия низких температур проводится изолированно [1, 3], без учета воздействия на работника других вредных производственных факторов, обладающих сочетанным действием. Принципиальное значение приобретает комплексная оценка риска нарушений здоровья во время выполнения работ на открытых площадках при воздействии метеорологических факторов, а также разработка на основе полученных данных медико-профилактических мероприятий.

**Цель исследования** заключалась в научном обосновании профилактических мероприятий по минимизации риска нарушений при работе на открытой территории в холодный период года.

**Материалы и методы.** Проведено исследование по оценке условий труда и состояния здоровья работников предприятия нефтяной промышленности в Западной Сибири. Изучаемая территория характеризуется средней температурой в зимний период  $-18^{\circ}\text{C}$  и продолжительность холодного периода года 270 дней в году.

На первом этапе выполнена гигиеническая оценка условий труда работников. Оценка факторов производственной среды и трудового процесса проведена на основании результатов производственного контроля (ПК) и специальной оценки условий труда (СОУТ) за период с 2014 по 2018 года. Оценка производственного микроклимата проведена в соответствии Руководством Р 2.2.2006-05<sup>8</sup>. Оценка априорного риска нарушений здоровья от воздействия вредных производственных факторов была рассчитана на основании разработанных моделей оценки риска здоровью работников<sup>9</sup>.

На втором этапе осуществлен анализ патологической пораженности среди 1063 работников изучаемого предприятия по результатам периодических медицинских осмотров

---

<sup>8</sup> Р 2.2.2006-05 «Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда» [Электронный ресурс]: утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 29.07.2005 г.; введено в действие с 01.11.2005 г. — Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс».

<sup>9</sup> Методические основы оценки априорного профессионального риска: методические рекомендации / А.В. Мельцер, Н.В. Ерастова, А.В. Киселев. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2021. – 44 с.

(ПМО), рассчитан апостериорный риск<sup>10</sup>. Для выявления статистических различий были сформированы 2 группы исследования, имеющие наименьшую (до 35% рабочего времени) и наибольшую (от 60% и более от рабочего времени) продолжительность времени нахождения на открытой территории за 40-часовую рабочую неделю.

**Результаты.** По результатам гигиенической оценки условий труда работников предприятия рассчитан априорный риск нарушений здоровья от воздействия шума, химических веществ, общей вибрации, тяжести трудового процесса и микроклимата в холодный (зимний) период года при работе на открытой территории и в неотапливаемых помещениях за стаж работы от 1 года до 30 лет.

Практически на всех рабочих местах операторов обессоливающей и обезвоживающей установки, машинистов технологических установок и слесарей-ремонтников значимые уровни риска развития неспецифической патологии (5–16%) отмечаются с 5 лет стажа работы.

Показатели суммарного риска, значимые для возникновения профессиональных заболеваний от воздействия комплекса вредных производственных факторов (более 16%), отмечаются при стаже работы 10 лет на рабочих местах операторов машинистов технологических установок цеха подготовки и перекачки нефти № 2. На большинстве рабочих мест ведущим фактором для развития нарушений здоровья является производственный шум.

Вклад различных производственных факторов в суммарные значения риска различен, однако существенный вклад в развитие профессиональной и общей заболеваемости работников вносит воздействие охлаждающего микроклимата в холодный (зимний) период года при работе на открытой территории. В зависимости от стажа работы и рабочего места вклад охлаждающих метеорологических факторов в значение суммарного риска нарушений здоровья варьировался от малозначимого в первый год стажа работы до 65,1% при стаже работы 30 лет.

Количественная оценка априорного риска позволила провести ранжирование рабочих мест в зависимости от вероятности развития профессиональной и неспецифической патологии и установить приоритетность профилактических мероприятий, направленных на предупреждение вредного воздействия факторов производственной среды и трудового процесса на здоровье работника (технические, технологические, административные мероприятия). Так, в ходе работы выделено 24 рабочих места, на которых профилактические мероприятия должны быть приоритетными

---

<sup>10</sup> Профессиональный риск для здоровья работников: руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, Э.И. Денисова. – М.: Тровант, 2003. – 448 с.

Охлаждающие метеорологические факторы, как правило, не являются ведущим вредным профессиональным фактором, однако они потенцируют действие физических производственных факторов, прежде всего шума, и существенно увеличивают риск развития профессиональной и неспецифической патологии. Проведение хронометража на рабочих местах с различными трудовыми действиями в течение смены показало, что продолжительность работы на открытой территории в холодный период года имело важное значение для здоровья. Так, в ходе исследования установлено, что работники, осуществляющие трудовые операции на открытой территории 60% и более рабочего времени, имеют высокий риск формирования хронической патологии. Оценка апостериорного риска показала наличие прямой и высокой степени связи воздействия комплекса производственных и охлаждающих метеорологических факторов на вероятность возникновения заболеваний системы кровообращения (ОР=2,87, ДИ: 2,36–3,48,  $p<0,001$ ), уха и сосцевидного отростка (ОР=2,49, ДИ: 1,85–3,36,  $p<0,001$ ), нервной системы (ОР=5,12, ДИ: 3,21–8,16,  $p<0,001$ ), костно-мышечной системы (ОР=3,18, ДИ: 2,46–4,09,  $p<0,001$ ), органов пищеварения (ОР=3,35, ДИ: 2,04–5,48,  $p<0,001$ ) и дыхания (ОР=4,9, ДИ: 2,64–9,25,  $p<0,001$ ).

Таблица 1.

Контрольная точка из карты профилактических мероприятий по минимизации риска нарушений здоровья при работе на открытой территории в холодный период года для рабочего места оператора ООУ ДНС-1 ЦППН-2

| №  | Наименование рабочего места/подразделения | Трудовые действия                      | Контрольные точки   | Мероприятия   | Периодичность контроля  |
|----|---|--|---|---|---|
| 1  | 2   | 3                                      | 4   | 6   | 7   |
| 2. | Площадка ДНС-1                            | Обход территории и осмотр оборудования | Непрерывная работа на открытой территории в холодный период года – <b>110 минут</b> | 1. Введение дополнительного специального 10-минутного перерыва.<br>2. Контроль условий обогрева работника.<br>3. Контроль дискомфортных тепловых ощущений. При однократном за рабочую смену пребывании на холоде охлаждение не должно быть более указанного в МР 2.2.7.2129-06 (тепловое ощущение – «прохладно», «холодно») | 1. Каждый час;<br>2. Постоянно в течение смены – в процессе нахождения в местах обогрева (видеоконтроль)<br>3. В процессе выполнения трудовых операций на открытой территории |
| 3. | Очистные сооружения РВС-1,2               | Замер уровня жидкости                  |   |   |   |
| 4. | Товарный парк: РВС-1                      | Замер уровня нефти и отбор проб нефти  |   |   |   |

Полученные результаты позволяют также предложить организационные мероприятия, выражающиеся в ограничении времени воздействия опасностей на работников. Для

формализации целенаправленных мероприятий разработаны карты профилактических мероприятий по минимизации риска для каждого рабочего места с указанием контрольных точек (табл. 1).

**Заключение.** Количественная оценка априорного и апостериорного риска позволила определить группы работников, имеющих значимый риск развития профессиональной и общей патологии, а также установить приоритетность профилактических мероприятий, направленных на предупреждение вредного воздействия факторов производственной среды и трудового процесса на здоровье работника.

#### **Литература:**

1. Афанасьева Р.Ф., Бурмистрова О.В., Бобров А.Ф. Холод, критерии оценки и прогнозирование риска охлаждения человека // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2006. № 3 (49). С. 13-18.
2. Заболевания костно-мышечной и периферической нервной систем у нефтяников в условиях сочетанного воздействия вибрации и тяжести трудового процесса / Г.Г. Гимранова [и др.] // Гигиена и санитария. 2017. № 96 (6). С. 552-555.
3. К вопросу об оценке условий труда на открытой территории в зимний период года / Р.С. Рахманов [и др.] // Гигиена и санитария. 2019. № 98 (4). С. 424-427.
4. Характеристика основных факторов риска нарушений здоровья населения, проживающего на территориях активного природопользования в Арктике / В.П. Чашин [и др.] // Экология человека. 2014. № 1. С. 3-12.
5. Mäkinen T.M. Health problems in cold work // J. Industrial Health. 2009.Vol. 47, № 3. P. 207-220.

УДК: 615.9:613.6

### **СНИЖЕНИЕ ВРЕДНОГО КОМБИНИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ, ОБРАЗУЮЩИХСЯ ПРИ ВЫПЛАВКЕ АЛЮМИНИЙ-ТИТАНОВЫХ ЛИГАТУР**

Рябова Ю.В., Клинова С.В., Шабардина Л.В.

ФБУН «Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

**Аннотация.** Алюминий, титан и кремний загрязняют воздух рабочей зоны при выплавке алюминий-титановых лигатур, что обуславливает необходимость как изучения механизмов их комбинированного действия, так и разработки мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья трудящихся в этих условиях. Объект исследования: комбинация наночастиц, образующихся при выплавке алюминий-титановых лигатур. Цель:

изучение влияния приоритетных химических факторов, воздействующих на рабочих при выплавке алюминий-титановых лигатур, и поиск способов повышения резистентности к их вредному действию. Было проведено экспериментальное исследование *in vivo* на белых крысах-самцах. По результатам эксперимента продемонстрировано изменение состояния антиоксидантной системы, почек и увеличение коэффициента фрагментации геномной ДНК. При применении специального разработанного с учетом токсикокинетических и токсикодинамических механизмов комбинированного действия изученных наночастиц комплекса биопротекторов показано повышение адаптационных возможностей организма к действию изученной комбинации наночастиц, в том числе снижен коэффициент фрагментации геномной ДНК. Разработанный комплекс может быть использован совместно с другими профилактическими мероприятиями, направленными на обеспечение профессионального долголетия рабочих, занятых при выплавке алюминий-титановых лигатур.

**Ключевые слова:** профилактика, биопрофилактика, наночастицы, лигатуры.

**Введение.** Производство лигатур сопровождается загрязнением воздуха рабочей зоны аэрозолями сложного состава, содержащими комбинации металлооксидных наночастиц (НЧ). Спектр поллютантов варьируется в зависимости от состава лигатурных композиций [6], однако приоритетными загрязнителями при производстве алюминий-титановых лигатур выступают алюминий, титан и кремний [4]. Применяемые на производствах физико-химические методы обычно не решают проблему загрязнения воздуха рабочей зоны полностью [3]. Современные литературные данные и наши собственные экспериментальные работы свидетельствуют о том, что НЧ обладают более выраженным вредным действием по сравнению с их микрометровыми аналогами [6]. Таким образом, техническая сложность снижения экспозиции к частицам нанометрового размера, а также их высокая токсичность обуславливают необходимость поиска и экспериментального исследования способов повышения устойчивости организма к негативному воздействию НЧ путем применения мер биологической профилактики.

**Материалы и методы.** Водные суспензии НЧ  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{TiO}_2$  и  $\text{SiO}_2$  были получены путем лазерной абляции мишеней 99,9% чистоты в стерильной деионизированной воде в ЦКП «Современные нанотехнологии» УрФУ. НЧ  $\text{TiO}_2$  имели средний диаметр  $43 \pm 11$  нм,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  –  $21 \pm 6$  нм, а  $\text{SiO}_2$  –  $27 \pm 7$  нм. Во всех трех случаях частицы обладали сферической формой. Концентрация суспензий НЧ была доведена до 0,5 мг/мл для НЧ  $\text{TiO}_2$  и  $\text{SiO}_2$  и 0,25 мг/мл для НЧ  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .



Исследование было проведено на аутбредных крысах-самцах с исходной массой тела ок. 300 г (разброс по массе тела не более 20%). Животные содержались в специально оборудованном помещении вивария ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора. Работа одобрена ЛЭК ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП.

Субхроническая интоксикация моделировалась на аутбредных белых крысах-самцах путем повторных внутрибрюшинных инъекций НЧ 3 раза в неделю в течение 6 недель. Вводилась деионизированная вода («Контроль», «БПК», всего 24 крысы) либо раствор стабильной суспензии НЧ в суммарной дозе  $\text{TiO}_2$  и  $\text{SiO}_2$  – 36 мг/кг м.т. , а  $\text{Al}_2\text{O}_3$  – 18 мг/кг м.т. (группа «НЧ », «НЧ + БПК», всего 24 крысы), либо в половине дозы («НЧ 0,5», всего 12 крыс). Животные из групп «НЧ + БПК» и «БПК» в течение всего периода экспозиции получала с кормом и питьем специальную диететическую добавку, содержащую биопрофилактический комплекс (БПК). БПК включал: глутамат натрия (1,5% раствор вместо питьевой воды), пектин (160 мг на крысу), аминокислоты глицин (12 мг на крысу) и N-ацетилцистеин (30 мг на крысу), витамины Е (0,84 мг на крысу) и С (4.4 мг на крысу), йод (4,0 мкг на крысу), селен (4,0 мг на крысу), кальций (160 мг на крысу), ПНЖК омега-3 (13,3 мг на крысу). Этот состав и использованные дозы базировались на литературных и собственных данных о патогенетических, защитно-компенсаторных механизмах развития интоксикаций и об эффектах биологически активных веществ, которые могут благоприятно вмешиваться в них.

В конце экспозиционного периода была проведена оценка состояния животных, включая биохимические показатели крови на анализаторе Cobas Integra 400 plus, ручное определение уровня восстановленного глутатиона [1] и церулоплазмينا [2]. Коэффициент фрагментации оценивался с помощью анализа полиморфизма длин амплифицированных фрагментов ДНК [5]. Гистологические изменения почек с количественной оценкой некоторых изменений проведена морфометрически с использованием сетки Автандилова и компьютерной программы распознавания образов. Статистическую значимость различий между средними арифметическими значениями групп оценивали с помощью теста ANOVA с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

**Результаты и обсуждения.** При воздействии НЧ наблюдались изменения в работе антиоксидантной системы организма, вызванные интоксикацией: в частности, увеличение активности церулоплазмينا в сыворотки крови ( $42,61 \pm 1,89$  мг/% в группе «НЧ» против  $33,14 \pm 1,13$  мг/% в группе «Контроль»), снижение уровня восстановленного глутатиона в гемолизате крови ( $22,55 \pm 1,41$  мкмоль/л в группе «НЧ» против  $26,82 \pm 1,19$  мкмоль/л в группе «Контроль»). При снижении экспозиции к НЧ в два раза не изменялся уровень восстановленного глутатиона, однако активность церулоплазмينا оставалась статистически

достоверно значимой с группой «Контроль» ( $50,04 \pm 1,98$  мг/% в группе «НЧ 0,5»). При добавлении БПК в рацион экспонированных крыс группы «НЧ» наблюдалась тенденция к нормализации в работе антиоксидантной системы организма, о чем судили по снижению активности церулоплазмينا ( $38,36 \pm 2,71$  мг/% в группе «НЧ + БПК» против группы «Контроль») и увеличению уровня восстановленного глутатиона в крови до контрольных значений ( $26,39 \pm 1,36$  мкмоль/л в группе «НЧ + БПК»).

Изменялся альбумино-глобулиновый (А/Г) индекс за счет снижения уровня альбуминов крови как в целой дозе ( $41,91 \pm 0,88$  г/л в группе «НЧ» против  $44,34 \pm 0,61$  мг/л в группе «Контроль»), так и при воздействии половинной ( $40,83 \pm 0,92$  мг/л в группе «НЧ 0,5»). При добавлении БПК наблюдали нормализацию А/Г индекса за счет уровня альбуминов ( $43,38 \pm 0,94$  г/л в группе «НЧ + БПК»).

Интенсивное кровоснабжение и участие почек в выведении токсикантов создают условия для продолжительного их контакта с почечными структурами. При морфометрической оценке эпителия проксимальных извитых канальцев в почках крыс после субхронического воздействия НЧ отмечалась потеря щеточной каемки ( $7,19 \pm 1,47\%$  в группе «НЧ» против  $1,49 \pm 0,56\%$  в группе «Контроль»), которая снижалась соответственно уровню экспозиции ( $3,06 \pm 0,84\%$  в группе «НЧ 0,5» против групп «НЧ», «Контроль»). Десквамация эпителия, статистически значимо увеличенная в группе «НЧ», ( $1,04 \pm 0,39\%$  против  $0,00 \pm 0,00\%$  в группе «Контроль») не отличалась достоверно при воздействии половинной дозировки НЧ ( $0,66 \pm 0,47$  в группе «НЧ 0,5»). При добавлении БПК в рацион экспонированных крыс улучшилось состояние почечной ткани, судя по снижению интенсивности потери щеточной каемки ( $1,99 \pm 0,43\%$  против группы «НЧ»), снизилась интенсивность десквамации эпителия ( $0,18 \pm 0,16\%$  против группы «НЧ») до контрольных значений.

Наряду с биохимическими, гематологическими нарушениями, а также выраженным воздействием изученной комбинации НЧ на почки, наблюдалось воздействие на коэффициент фрагментации геномной ДНК. Его повышение в тесте на ядродержащих клетках крови крыс после воздействия НЧ наблюдалось как в группе «НЧ» ( $0,6430 \pm 0,0189$  против  $0,4023 \pm 0,0064$  в группе «Контроль»), так и в группе «НЧ 0,5» ( $0,4849 \pm 0,0068$  против групп «Контроль», «НЧ»). Этот эффект полностью нивелировался при добавлении БПК в рацион экспонированных крыс ( $0,4143 \pm 0,0047$  в группе «НЧ + БПК» против групп «НЧ», «НЧ 0,5»).

Продemonстрированное снижение комбинированного вредного действия изученных НЧ обусловлено, по нашему предположению, сложными механизмами защитного действия входящих в комплекс биопротекторов. В первую очередь, комплекс способствовал

снижению всасывания НЧ за счет наличия энтеросорбента. Во-вторых, витамины способствуют повышению неспецифической сопротивляемости организма, а также оказывают корректирующее действие на обменные процессы. Кроме того, большое значение, по нашему мнению, имеет разное по молекулярным механизмам противорадикальное (в том числе, антиоксидантное) действие, в той или иной степени присущее ряду биопротекторов представленного комплекса.

**Выводы.** Оценка комбинированного действия приоритетных химических факторов воздуха рабочей зоны при производстве лигатур может быть использована для создания безопасных условий труда, обеспечивающих нормальную трудоспособность, продолжительность и качество жизни. Разработанный биопрофилактический комплекс может быть использован совместно с другими профилактическими мероприятиями для обеспечения профессионального долголетия рабочих, занятых при выплавке алюминий-титановых лигатур. Отметим, что по ряду показателей прием разработанного комплекса биопротекторов оказался более эффективен для сохранения здоровья, чем снижение экспозиции к НЧ в два раза.

#### **Литература:**

1. Асатиани В.С. Определение глутатиона по Кей и Мерфиту: Новые методы биохимической фотометрии. М.: Наука, 1965. С. 158-159.
2. Бестужева С.В., Колб В.Г. Определение церулоплазмينا в сыворотке крови модифицированным методом Ревина: Клиническая биохимия. Минск: Беларусь, 1976. С. 219-220.
3. Морозова Н.Ю., Студенок Г.А. Проблема загрязнения атмосферного воздуха при производстве лигатур и современные пути ее решения // Уральская горная школа – регионам: материалы международной научно-практической конференции. – Екатеринбург: Уральский государственный горный университет. 2022. С. 392-393.
4. Combined subchronic toxicity of aluminum (III), titanium (IV) and silicon (IV) oxide nanoparticles and its alleviation with a complex of bioprotectors / I.A. Minigalieva, B.A. Katsnelson, L.I. Privalova et al. // Int J Mol Sci. 2018. Vol. 19. № 3. P. 837.
5. Differential distribution and association of FTO rs9939609 gene polymorphism with obesity: A cross-sectional study among two tribal populations of India with East-Asian ancestry / S.S. Ningombam, V. Chhungi, M.K. Newmei et al. // Gene. 2018. Vol. 647. P. 198-204.
6. Some inferences from in vivo experiments with metal and metal oxide nanoparticles: the pulmonary phagocytosis response, subchronic systemic toxicity and genotoxicity, regulatory proposals, searching for bioprotectors (a self-overview) / B.A. Katsnelson, L.I. Privalova, M.P. Sutunkova et al. // Int. J. Nanomed. 2015. Vol. 10. P. 3013-3029.

**ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У  
ВОДИТЕЛЕЙ СПЕЦТЕХНИКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА  
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО БИОУПРАВЛЕНИЯ**

Телюпина В.П., Некрасова М.М., Васильева Т.Н., Скворцова В.А.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии»

Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

**Аннотация.** Условия труда водителей спецтехники характеризуются такими стресс-факторами, как вибрация, шум, химическая нагрузка, тяжесть и напряженность труда. Их хроническое воздействие негативно сказывается на самочувствии и работоспособности. Проведено психофизиологическое исследование, включающее: анкетирование по условиям труда и самочувствию работников, сбор антропометрических данных, измерение артериального давления (АД), психодиагностику по четырем стандартизованным методикам, измерение variability сердечного ритма, процедуру с биологической обратной связью по частоте сердечных сокращений (ЧСС). Результаты после тренинга с биоуправлением показали положительный эффект, отражающийся в снижении средних значений целевого показателя - ЧСС, АД, индекса напряжения регуляторных систем и индекса вегетативного баланса, что свидетельствует о нормализации равновесия в работе отделов вегетативной нервной системы. Благоприятным признаком послужило повышение общей мощности спектра ТР, мощности высокочастотной спектральной компоненты HF и увеличение длительности кардиоинтервалов RRmin.

**Ключевые слова:** биологическая обратная связь, частота сердечных сокращений, саморегуляция, профзаболевания, анкетирование.

Водители спецтехники подвергаются хроническому воздействию таких вредных производственных стресс-факторов, как общая и локальная вибрация, шум, химическая нагрузка, тяжесть и напряженность труда, которые снижают работоспособность, а также негативно сказывается на функции сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, способствуют развитию ожирения, болезней эндокринной системы, быстрому утомлению [4, 5, 7]. Для разработки мероприятий по повышению работоспособности важна диагностика и коррекция нарушений функционального состояния работников, показателем которого может служить variability сердечного ритма (BCP). В настоящее время определение BCP признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма и нарушений системы

кровообращения [1]. Для коррекции психофизиологических параметров, наиболее подверженных стрессовому воздействию, к которым можно отнести ВСР, применяют немедикаментозный метод функционального биоуправления (ФБУ) с биологической обратной связью (БОС), позволяющий обучить приемам саморегуляции и способствовать мобилизации резервных возможностей организма [3, 10]. Установлено, что нормализация функционального состояния центральной нервной системы с помощью метода БОС способствует улучшению вегетативной регуляции сердечно-сосудистой деятельности, нормализации артериального давления (АД), вариабельности сердечного ритма, что существенно повышает эффективность коррекционных мероприятий [8].

**Цель работы** – изучение изменения показателей вариабельности сердечного ритма в группе водителей спецтехники после использования метода функционального биоуправления.

**Материалы и методы.** Проведено пилотное психофизиологическое исследование среди водителей предприятия холодного водоснабжения и водоотведения Нижегородской области, проходивших медицинское обследование в клинике ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии» Роспотребнадзора. В группу на основании добровольного информированного согласия вошли 21 человек: машинисты экскаватора, трактора, бульдозера. Все обследуемые – мужчины в возрасте от 30 лет до 62 лет (средний  $54,6 \pm 4,9$  г.), со средним стажем работы на данном предприятии  $16,8 \pm 1,9$  лет. Сбор сведений о режиме и содержании работы, социальном статусе, субъективной оценке условий труда и самочувствии работников предприятия проводили с использованием анкеты «Комплексная оценка условий труда водителей», которая является авторской разработкой сотрудников института [4]. В рамках исследования был проведен замер систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, психодиагностика, измерение ВСР, БОС-тренинг по частоте сердечного ритма (ЧСС).

Для характеристики индивидуальных показателей профессиональной и личностной сферы все участники исследуемой группы прошли психологическое тестирование. Психодиагностика включала комплекс опросников: «Жизнестойкость» (модификация Леонтьева Д.А), «ДОРС» (дифференцированная оценка работоспособности – модификация А.Б. Леоновой и С.Б. Величковской), «Прогноз» и определение уровня реактивной и личностной тревожности по методике Ч. Спилбергера, Ю.Л. Ханина [2, 6, 9].

В целях оценки механизмов регуляции физиологических функций, а также в качестве критериев эффективности коррекции функционального состояния с помощью БОС, использовался анализ ВСР. Исходное и итоговое определение вегетативного профиля и функциональных резервов организма проводили с использованием электрокардиографа

«ВНС-Ритм» и соответствующего программного обеспечения «Поли-Спектр-Ритм» («Нейрософт», г. Иваново). Исследовали две группы параметров ВСР: временные (RRmin, RRmax, RRNN, SDNN, RMSSD, мс) и частотные (TP, VLF, LF, HF, мс<sup>2</sup>/Гц, LF/HF) при 5-минутных записях в покое, в первой половине дня [1].

Для проведения профилактических процедур ЧСС-БОС-тренинга на снижение частоты сердечных сокращений использовался реабилитационный психофизиологический комплекс «Реакор» производства НПКФ «Медиком МТД» (г. Таганрог). В ходе исследования испытуемые обучались увеличивать и уменьшать сердцебиение с помощью ЧСС-БОС-тренинга, включающего три этапа: разминка с тренировкой на увеличение и снижение пульса, снижение пульса с аудио-визуальной обратной связью и снижение ЧСС в игровой форме. После окончания процедуры участнику давалась рекомендация использовать сформированный навык в ситуациях волнения и эмоционального дискомфорта.

Для статистической обработки использован пакет программ Statistica v.12 и Excel 2000. В анализ включали статистически значимые результаты при  $p < 0,05$ . При нормальном распределении признаков вычисляли среднее значение и стандартную ошибку среднего. Для описания признаков, не имевших приближенно нормального распределения, вычисляли медиану и интерквартильный интервал между 25-м и 75-м перцентилем.

**Результаты.** Анкетный опрос показал, что вся анализируемая профессиональная группа представлена специалистами со средним общим и средним специальным образованием, работающими по графику: 3 дня через 3 выходных по 12 часов, без ночных смен, без регламентированного перерыва на обед. При этом почти половина (47,6%) опрошенных отмечают недостаточность условий для полноценного приема пищи. Водители в исследуемой группе имели в среднем по 2 рейса за смену средней продолжительностью 4,5 часа. Хотя бы раз в месяц большинство (91%) респондентов работали сверхурочно. Почти все (95,2%) самостоятельно занимаются техническим обслуживанием спецтехники минимум раз в месяц.

Из факторов производственной среды, негативно влияющих на состояние здоровья, большинство респондентов отметили общую и локальную вибрацию (85,7%), шум (71,4%), физическое напряжение, связанное с работой в позе сидя (47,6%), неблагоприятный микроклимат на рабочем месте (слишком холодно зимой, слишком жарко летом) (33,4%). Больше половины опрошенных (61,9%) указали такой фактор напряженности, как сложные дорожные ситуации (пробки, поведение других участников движения). Все респонденты заявили, что «иногда» устают на работе, что проявляется «общей усталостью» (85,7%), «болями в области спины, шеи, плеч» (14,3%) и «усталостью глаз» (14,3%).

Анализ результатов психодиагностики выявил, что показатели жизнестойкости и работоспособности у водителей оказались на уровне тестовых норм. Несколько превышен индекс монотонии (ср.  $17 \pm 0,62$  баллов), что свидетельствует об однообразии работы; определен средний уровень реактивной (ср.  $39,9 \pm 2,4$  баллов) и личностной ( $43,0 \pm 1,5$  баллов) тревожности. По данным методики «Прогноз» для участников исследования характерна средняя нервно-психическая устойчивость в стрессе (ср.  $13,9 \pm 1,5$ ).

БОС-процедура проводилась однократно; водители по специально предложенным сценариям с заданиями учились регулировать частоту сердечного ритма. Длительность процедуры занимала в среднем 30 минут.

Повышенное АД (САД  $\geq 140$  мм рт. ст., ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст.) было зафиксировано у 47,6% обследованных. После прохождения БОС-процедуры АД понизилось у 22% водителей, имеющих исходное повышенное давление. По результатам показателей ВСР, удалось установить, что в исследуемой группе наблюдалась общая тенденция к улучшению функционального состояния организма работников после прохождения БОС-ЧСС-тренинга. Об этом свидетельствует снижение средних значений целевого показателя – ЧСС на 6% (69 уд/мин), индекса вегетативного баланса (LF/HF) с 2,8 до 2,1, что отражает нормализацию равновесия в работе отделов вегетативной нервной системы. Благоприятным признаком послужило повышение общей мощности спектра – TP (с  $1497,1$  ( $592,5$ – $1635,5$ )  $\text{мс}^2$  до  $1540,4$  ( $448,0$ – $1019,0$ )  $\text{мс}^2$ ), мощности HF (с  $342,6$  ( $38,2$ – $707,5$ )  $\text{мс}^2$  до  $387,7$  ( $50,0$ – $237,0$ )  $\text{мс}^2$ ); снижение индекса напряжения регуляторных систем ИН (с  $360,6$  ( $144,0$ – $365,5$ ) усл.ед. до  $306,1$  ( $179,0$ – $318,0$ ) усл.ед.) и увеличение длительности кардиоинтервалов RRmin (с  $734,4 \pm 20,0$  мс до  $794,7 \pm 20,7$  мс).

**Заключение.** Комплексная оценка условий труда, индивидуальных показателей профессиональной и личностной сферы и функционального состояния водителей спецтехники позволяет охарактеризовать данную группу, как контингент, трудящийся во вредных условиях труда, со средним уровнем эмоционального истощения и снижения функциональных резервов организма. На работников данной профессиональной группы релаксационная БОС-процедура по снижению ЧСС оказала положительный эффект, в связи с чем, может быть рекомендован полный курс БОС-терапии для нормализации вегетативного баланса и артериального давления. После прохождения тренинга ФБУ регистрируется повышение общей мощности спектра ВСР, снижение индекса напряжения регуляторных систем, снижение уровня АД.

## Литература:

1. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // Вестник аритмологии. 2001. № 24. С. 23-28.
2. Григорьева В.Н., Тхостов А.Ш. Способ оценки эмоционального состояния человека. Патент РФ №2291720 С1. 2007.
3. Комплекс реабилитационный психологический для тренинга БОС «Реакор» – [электронный ресурс] – режим доступа: [http://www.reacor.ru/html\\_ru/reacor\\_dest.html](http://www.reacor.ru/html_ru/reacor_dest.html).
4. Оценка влияния условий труда водителей различных транспортных средств на состояние их здоровья в динамике по возрасту и стажу / И. В. Федотова [и др.] // Проблемы гигиенической безопасности и профилактики нарушений трудоспособности у работающих: Мат. Всерос. науч.-практ. интернет-конференции, Нижний Новгород, 24–25 ноября 2021 года / Под редакцией И.А. Умнягиной. – Нижний Новгород: Медиаль. 2021. С. 8-16.
5. Оценка профессионально обусловленного и непрофессионального рисков нарушения здоровья водителей грузовых автомобилей / Г.А. Сорокин [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 6. С. 1-6.
6. Практикум по психологии состояний: учебн. пособ. / Под ред. проф. А.О. Прохорова. СПб: Речь, 2004. 480 с.
7. Приведение условий труда на рабочем месте водителя спецтехники из вредных в допустимые / О.Г. Ефимов, М.А. Мальчугов, П.П. Савенко // Проблемы функционирования систем транспорта : материалы Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, В 2-х томах, Тюмень, 04–06 декабря 2019 года. Том 1. – Тюмень: Тюменский индустриальный университет. 2020. С. 315-318.
8. Применение методов биоуправления в комплексной медицинской реабилитации больных гипертонической болезнью / А.М. Щегольков [и др.] // Клиническая медицина. 2009. Т. 87, № 4. С. 24-27.
9. Тест жизнестойкости / Д.А. Леонтьев, Е.И. Рассказова. М.: Смысл. 2006. 63 с.
10. Ratanasiripong P, Ratasirpong N, Kathalae D. Biofeedback intervention for stress and anxiety among nursing students: A randomized controlled trial. International scholarly research network. 2012: 1-5.



## **ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ МИОФИБРОЗ НА ФОНЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ОСТЕОАРТРИТА. ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ**

Улановская Е.В.<sup>1</sup>, Ковшов А.А.<sup>1,2</sup>, Никанов А.Н.<sup>1</sup>, Куприна Н.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья»

Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени

И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

г. Санкт-Петербург

**Аннотация.** Цель исследования – повысить эффективность диагностики профессионального миофиброза на фоне генерализованного остеоартрита с помощью метода ультразвукового исследования. Обследовано 117 работников горнодобывающей промышленности: основная и контрольная группы. Использовались стандартные клинико-лабораторные методы исследования, ультразвуковое исследование мышц предплечий и плеч. Исследование позволило сделать следующие выводы: медианные значения толщины эпимизия и мышечных пучков в основной и контрольной группах соответствуют 1 стадии миофиброза, тогда как медиана толщины перимизия в контрольной группе соответствует 1 стадии, а в основной – 2 стадии; 75-й перцентиль толщины эпимизия, а также 25-й перцентиль толщины мышечного пучка в основной группе также соответствуют критериям 2 стадии миофиброза. По результатам ультразвукового исследования у пациентов основной группы отмечаются признаки, соответствующие переходу миофиброза во вторую стадию, что имеет существенное значение при проведении экспертизы связи заболевания с профессией.

**Ключевые слова:** ультразвуковое исследование; мышцы верхних конечностей, миофиброз, генерализованный остеоартрит.

Согласно Государственному докладу «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году» профессиональные заболевания верхних конечностей от физического (функционального) перенапряжения занимают одно из ведущих мест в структуре профессиональной заболеваемости в Российской Федерации [3]. В то же время, по данным Минздрава России, число больных остеоартритом за последние 5 лет увеличилось на 3,7% и составило 4,3 млн человек [2, 4].

Ранее нами описана ультразвуковая картина профессионального миофиброза и приведены количественные критерии оценки тяжести заболевания [1, 5]. В данной работе мы

решили расширить существующий накопленный опыт в современной диагностике профессионального миофиброза и оценить течение этого заболевания у пациентов с генерализованным остеоартритом.

**Целью исследования:** стало повышение эффективности диагностики профессионального миофиброза на фоне генерализованного остеоартрита с использованием метода ультразвукового исследования.

**Материалы и методы.** Обследовано 117 работников горнодобывающей промышленности. Основную группу составили 20 пациентов (мужчин) с установленным диагнозом миофиброз 1 стадии и сопутствующим генерализованным остеоартритом, работавшими в горнодобывающей промышленности в профессиях проходчика, машиниста горных выемочных машин, водителя большегрузных автомобилей. Контрольную группу – 97 пациентов с установленным диагнозом миофиброз 1 стадии с идентичными условиями труда, стажем работы и возрастом. Обследование пациентов проводилось в клинике профпатологии ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здравоохранения» в 2022 году.

В исследование не включались пациенты с подтвержденными системными заболеваниями (ревматоидный артрит, системная склеродермия и др.), посттравматическим деформирующим артрозом, эндокринными заболеваниями, инфекционным артритом.

Характер трудовой деятельности оценивался по данным санитарно-гигиенических характеристик условий труда работников.

Данные о состоянии здоровья пациентов получены в ходе углубленного клинико-инструментального обследования на базе ФБУН «СЗНЦ гигиены и общественного здравоохранения». Проведены стандартные лабораторные анализы, ультразвуковое сканирование мышц верхних конечностей, осмотр врачей специалистов, динамометрия. Ультразвуковое сканирование проводилось на экспертном аппарате Samsung Medison HS-50 линейным датчиком на рабочей частоте 5–15 МГц, на глубине до 3,5–4,0 см по стандартной методике. Оценивались толщина эпимизия, перимизия и мышечных пучков. В таблице 1 представлены ультразвуковые критерии диагностики профессионального миофиброза, разработанные нами ранее [1].

**Результаты.** В результате проведенных исследований установлено, что в обеих группах средний возраст пациентов составил  $48 \pm 9,8$  лет. Стаж работы под воздействием вредных производственных факторов  $12,5 \pm 3,2$  года. Класс условий труда на рабочих местах проходчика, машиниста горных выемочных машин, водителя большегрузных машин составлял не менее 3,1 (вредные условия труда 1-й степени). Ведущим вредным производственным фактором стала тяжесть трудового процесса в виде статической нагрузки, массы поднимаемого и перемещаемого груза вручную и стереотипных рабочих движений.

Таблица 1.

## Диагностические критерии для определения стадии профессионального миофиброза

| Стадия     | Толщина эпимизия |     |         | Толщина перимизия |     |         | Толщина мышечного пучка |     |         |
|------------|------------------|-----|---------|-------------------|-----|---------|-------------------------|-----|---------|
|            | мм               | Ме  | IQR     | мм                | Ме  | IQR     | мм                      | Ме  | IQR     |
| Норма      | 0,5–0,6          | 0,6 | 0,6–0,5 | 0,5–0,6           | 0,6 | 0,6–0,5 | 1,3–2,2                 | 1,8 | 2,0–1,5 |
| 1-я стадия | 0,7–0,8          | 0,7 | 0,8–0,7 | 0,7–0,8           | 0,8 | 0,8–0,7 | 1,1–1,2                 | 1,2 | 1,2–1,1 |
| 2-я стадия | 0,9–1,0          | 0,9 | 1,0–0,9 | 0,9–1,0           | 1,0 | 1,0–0,9 | 1,0–0,9                 | 1,0 | 1,1–0,9 |
| 3-я стадия | от 1,1           | 1,3 | 1,3–1,2 | от 1,1            | 1,3 | 1,3–1,2 | 0,8–0,6                 | 0,7 | 0,7–0,6 |

Анализ объективного осмотра показал, что наиболее распространенным видом жалоб пациентов контрольной группы была болезненность в мышцах предплечий и плеч (97 человек). Как правило, боль ощущалась в 25,8% случаев в конце рабочей смены и была постоянной в 73,2% случаев. Снижение мышечной силы отметили 95,9% работников, а нарушение мелкой моторики – 74,2%. У 100% наблюдалась боль при пальпации, у 61,9% – уплотнение мышечной ткани, тяжесть при пальпации отмечалась только в 36,1% случаев. Снижение мышечной силы зафиксировано у 80,4%, в большинстве случаев мышечная сила была снижена умеренно.

Среди пациентов основной группы, помимо жалоб на боль в мышцах предплечий и плеч, в 100% случаев имелись жалобы на боль в 3 и более суставах, в 70% – скованность в суставах. При объективном обследовании деформация сустава наблюдалась в 70% случаев, в то время как по результатам динамометрии значительное снижение мышечной силы было зафиксировано у 30% пациентов.

Результаты лабораторных анализов в обеих группах не выявили существенных отклонений от нормы.

Результаты ультразвукового исследования мышц предплечья у пациентов контрольной группы с профессиональным миофиброзом 1-й стадии и пациентов основной группы, у которых течение миофиброза (1-я стадия, по клиническим признакам) осложнено генерализованным остеоартритом, представлены в таблице 2.

Медианные значения толщины эпимизия и мышечных пучков как в основной, так и контрольной группах соответствуют 1 стадии миофиброза, тогда как медиана толщины перимизия в контрольной группе соответствует 1 стадии, а в основной – 2 стадии. Кроме того, 75-й перцентиль толщины эпимизия, а также 25-й перцентиль толщины мышечного пучка в основной группе также соответствуют критериям 2 стадии миофиброза.

Таблица 2.

Результаты ультразвукового исследования мышечных структур m.brachioradialis у пациентов с миофиброзом и генерализованным остеоартритом

| Группа пациентов | Число пациентов | Толщина эпимизия, мм* | Толщина перимизия, мм* | Толщина мышечного пучка, мм* |
|------------------|-----------------|-----------------------|------------------------|------------------------------|
| Контрольная      | 97              | 0,7 [0,7–0,8]         | 0,7 [0,7–0,8]          | 1,2 [1,1–1,3]                |
| Основная         | 20              | 0,8 [0,7–0,9]         | 0,9 [0,8–0,9]          | 1,1 [1,0–1,2]                |

*Примечание: \*указаны медианные значения и межквартильный диапазон.*

Одним из механизмов развития заболевания является хроническое воспаление низкой интенсивности в суставе, обусловленное системной воспалительной активностью [7]. Мышечные структуры, расположенные вокруг суставов, страдают как от реактивного воспаления, которое развивается в суставах, так и от нарушения кинематических функций сустава, пораженного патологическим процессом [6, 7]. В связи с этим нельзя исключать, что утолщение оболочки мышечных пучков является следствием описанных выше изменений. Однако роль перимизия в скелетных мышцах еще полностью не изучена, поэтому данное предположение спорно

**Выводы.** Сочетание миофиброза 1 стадии (согласно клиническим признакам) и генерализованного остеоартрита существенно не изменяет жалобы пациентов и признаки, выявленные при осмотре хирургом, по сравнению с пациентами, у которых не был диагностирован генерализованный остеоартрит. Однако при ультразвуковом исследовании у пациентов основной группы отмечаются признаки, соответствующие переходу миофиброза во вторую стадию, которая характеризуется статистически значимым увеличением толщины перимизия, а также выраженной тенденцией к увеличению толщины эпимизия и уменьшению толщины мышечного пучка. Это важно, когда заболевание связано с профессией, позволяя пациентам с сочетанием миофиброза и генерализованного остеоартрита установить более тяжелую стадию течения миофиброза, что указывает на более выраженную степень потери профессиональной трудоспособности.

#### **Литература:**

1. Возможности метода ультразвукового исследования в ранней диагностике профессионального миофиброза / Е.В. Улановская [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. 2016. № 3 (7). С. 69-72.
2. Клинические рекомендации. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Москва., 2016. 40 с.

3. 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; 340 с.

4. Пилипович А.А. Остеоартроз: патогенетические и терапевтические аспекты // РМЖ. 2016. № 7. С. 464-468.

5. Улановская Е.В., Карабанович Е.В., Куприна Н.И. Опыт применения магнитно-резонансной томографии в диагностике профессионального миофиброза // Медицина труда и промышленная экология. 2019. № 59 (9). С. 782-784.

6. Costa BRd, Vieira ER. Risk factors for work-related musculoskeletal disorders: a systematic review of recent longitudinal studies // Am J Ind Med. 2009. Vol. 53, № 3. P285-323.

7. Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID s) in the Association between Osteoarthritis and Cardiovascular Diseases: A Longitudinal Study / M. Atiquzzaman, M.E Karim., J. Kopeck et al. // Arthritis Rheumatol. 2019. Vol. 71, № 11. P. 1835-1843.

УДК: 613.6.01-02:614.8:612.8

## **РЕЖИМЫ ТРУДА НАЕМНЫХ РАБОЧИХ С ПОЗИЦИИ ОЦЕНКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РИСКА ЗДОРОВЬЮ**

Черникова Е.Ф., Сковцова В.А., Потапова И.А.

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии»

Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород

**Аннотация.** В статье рассмотрены виды режимов труда и правовые основы их регулирования с момента появления наемной рабочей силы. Согласно анкетному опросу 2262 рабочих 31 крупного предприятия Нижегородской области, было выявлено 11 различных графиков. Треть сменных рабочих испытывала дефицит сна и жаловалась на ночные пробуждения, четверть – на проблемы организации личного времени, пятая часть была обеспокоена влиянием ночного труда на здоровье и «неудовлетворена работой».

Исследование и рационализация современных трудовых графиков являются важными задачами профилактической медицины, решение которых позволит прогнозировать и управлять профессиональными рисками, разрабатывать физиологически благоприятные режимы работ, позволяющие поддерживать высокую работоспособность и здоровое трудовое долголетие работающих.

**Ключевые слова:** режим труда, сменный труд, профессиональный риск.

Рабочий вопрос был одной из самых тяжелых проблем Российской империи. В результате Крестьянской реформы 1861 года образовался большой пласт свободных людей, живущих за счет продажи своей рабочей силы. Система наемного труда легла в основу развития экономики Российской империи [2]. Во времена возникновения первых мануфактур и фабрик рабочий день мог начинаться с 4 часов утра и длиться 12–16 часов, а о законных выходных и отпусках речи порой вообще не шло. Внедрение машинного производства привело к серьезному увеличению продолжительности рабочего дня, появлению и широкому распространению ночного труда, поскольку фабриканты, заинтересованные в более быстром получении прибыли и полном использовании оборудования и мощностей, переводили производственный процесс в непрерывный режим [2, 3]. Такой режим работы чаще всего применялся на предприятиях текстильной, пищевой и горнозаводской промышленности, сосредоточенных в Москве, Петербурге и городах юга страны. Работали по ночам не только взрослые мужчины, но также женщины и дети [3]. Широко распространенные ночные смены серьезно увеличили тяжелый травматизм и массовые заболевания, особенно среди детей, начинающих работать с 10–11-летнего возраста [2]. При этом уже в те времена было известно, что слишком долгий рабочий день вредит здоровью людей. Еще Фридрих Энгельс писал о том, что рабочие заводов трудятся дольше, болеют чаще и в итоге умирают раньше, чем крестьяне [5].

В XIX веке осознавали необходимость создания фабричного законодательства, однако проекты, разрабатываемые различными комиссиями, не утверждались. Первые шаги по нормированию рабочего времени, сделанные при императрице Екатерине II (1785 г.) – правила о десятичасовом рабочем дне в ремесленных заведениях – были отменены. Локальные нормативные акты (в те годы трудовыми вопросами занималось Министерство внутренних дел) в корне ситуации не меняли. Таким образом, можно сказать, что основы фабричного законодательства зародились в 80-х годах XIX века при императоре Александре III [2]. В последующие годы неурожая и неэффективной экономической политики необходимо было регламентировать жизнь трудящихся, чтобы избежать социального взрыва. В этот период учреждается фабричная инспекция и принимается ряд законов: «О малолетних, работающих на заводах, фабриках и мануфактурах», «О воспрещении ночной работы несовершеннолетним и женщинам на фабриках, заводах и мануфактурах». В 1897 году под напором рабочего движения, особенно ткачей Морозовской мануфактуры, впервые был принят закон «О продолжительности и распределении рабочего времени в заведениях фабрично-заводской промышленности». Рабочий день мужчин был ограничен 11,5 часами (в ночное время, в субботу и перед праздниками – 10 часами), для женщин – 10 часами. При этом сверхурочные работы не были ограничены. Работать

запрещалось по воскресеньям и в праздничные дни (14 обязательных праздников, позднее к ним прибавили еще 3). Так в России возникло трудовое законодательство.

С приходом советской власти большое внимание стало уделяться государственному контролю производственного сектора и научной организации труда. В.И. Ленин утверждал, что советские руководители должны понимать и видеть, как и сколько надо работать, как и сколько можно отдыхать. Обсуждения рациональных трудовых графиков для различных видов и сфер деятельности проходили на Всесоюзных совещаниях и закладывались в «Основных направлениях экономического и социального развития СССР». Во главу угла ставилось создание наиболее благоприятных условий для работников, поскольку рациональное чередование работы и отдыха для любого трудового процесса способствует обеспечению высокой производительности труда и сохранению здоровья трудящихся [1].

Физиологические исследования, проводимые учеными советского периода, показали, что работоспособность, качество и производительность физического труда были выше, а утомление развивалось реже и не столь выражено при 7-часовом рабочем дне, однако, наблюдалось значимое накопление усталости к концу шестого подряд рабочего дня. При умственном труде активная высокая работоспособность возможна в течение 6 часов, остальное время необходимо для периодического отдыха. При 8-часовом дне соотношение показателей работоспособность и утомление, производительность и брак было неплохим, но к концу дня сильно падала скорость работы, что обуславливалось утомлением. Введение дополнительных небольших перерывов в периоды снижения работоспособности сохраняло высокую производительность труда, а нарастающее к концу пятого рабочего дня хроническое утомление при 8-часовой неделе за два выходных дня проходило самостоятельно. Таким образом, 8-часовой рабочий день и пятидневная рабочая неделя были научно обоснованы и признаны рациональными с точки зрения достижения высокой производительности труда без ущерба здоровью. Последующие постановления и декреты правительства, регламентирующие сокращенный рабочий день, сокращенную трудовую неделю рабочих и служащих, поставило вопросы режима труда и отдыха на уровень государственных мероприятий [1].

Существующие на сегодня графики труда сформированы с сохранением 40-часовой рабочей недели, введенной в 1991 году. Гигиенические нормативы безопасных уровней воздействия факторов рабочей среды и трудового процесса также рассчитаны исходя из 8-часовой экспозиции.

Согласно действующему в настоящее время на территории РФ Трудовому кодексу (ТК РФ), «нормальная продолжительность рабочего времени не может превышать 40 часов в неделю» (ст. 91 ТК РФ). При этом требования к максимально допустимой

продолжительности рабочего дня действующий кодекс устанавливает лишь для отдельных категорий работников (ст. 94 ТК РФ). В тех случаях, когда длительность производственного процесса превышает допустимую продолжительность ежедневной работы, а также в целях более эффективного использования оборудования, увеличения объема выпускаемой продукции или оказываемых услуг, вводится сменная работа, которая подразумевает две, три или четыре смены, следующие друг за другом в течение одних суток. При этом продолжительность смены может быть как длиннее 8 часов, достигая 24 часа при работе по графику «сутки через трое», так и короче (например, при неполном рабочем дне – всего 1 час). Кроме того она может отличаться в разные рабочие дни. Однако стоит учитывать, что работа в течение двух смен подряд, т. е. без перерыва на сон и отдых, запрещается (ч. 5 ст. 103 ТК РФ) и время еженедельного непрерывного отдыха (в выходные дни) должна составлять не менее 42 часов (ст. 110 ТК РФ). Согласно закону не запрещается любая длительность рабочего дня при условии соблюдения продолжительности рабочего времени за установленный учетный период (месяц, квартал, год; ст. 104 ТК РФ). Превышение 40-часовой недели считается переработкой, которая также юридически регламентирована.

Согласно ст. 100 ТК РФ, «режим рабочего времени должен предусматривать продолжительность рабочей недели (пятидневная с двумя выходными днями, шестидневная с одним выходным днем, рабочая неделя с предоставлением выходных дней по скользящему графику, неполная рабочая неделя), работу с ненормированным рабочим днем для отдельных категорий работников, продолжительность ежедневной работы (смены), в том числе неполного рабочего дня (смены), время начала и окончания работы, время перерывов в работе, число смен в сутки, чередование рабочих и нерабочих дней, которые устанавливаются правилами внутреннего трудового распорядка в соответствии с трудовым законодательством и иными нормативными правовыми актами, содержащими нормы трудового права». Исходя из вышеизложенного, в настоящее время графиков работ может быть бесконечно много: каждый работодатель вправе установить трудовой режим на своем предприятии с условием соблюдения действующего законодательства.

**Материалы и методы.** Нами проведено исследование субъективной оценки условий труда рабочих крупных предприятий различных сфер экономической деятельности, расположенных в Нижегородской области. В результате были получены данные о использующихся режимах и графиках труда. Методом случайной выборки проанкетировано 2262 работника 31 предприятия черной металлургии, металлообработки и машиностроения, пищевой, химической отраслей промышленности, транспортной и коммунальных служб.

**Результаты.** Анализ анкет показал, что на исследуемых предприятиях труд организован с соблюдением 40-часовой рабочей недели, преимущественно в сочетании



режимов односменной пятидневной 8-часовой рабочей недели и сменных режимов по графикам со «скользящими» выходными. На одном металлургическом предприятии отмечен также вахтовый режим труда с шестидневной односменной 12-часовой рабочей неделей. Самыми распространенными графиками смен оказались «ДНОВ» (двухсменный, 12-часовой, с прямой быстрой ротацией по схеме: «день-ночь-отсыпной-выходной»), «5–2» (2-х сменный, 8-часовой, с прямой медленной ротацией по схеме: «2 утренних смены – 2 выходных 2 вечерних смены – 2 выходных») и «3/3» (односменный, 12-часовой, с прямой медленной ротацией по схеме: «3 дня рабочих – 3 выходных»). Только утренние 8-часовые смены встречались в 22,6% организаций; утренние 12-часовые – 3,23%; утренние и вечерние (без ночного труда) – 3,23%. Только один график труда применяют 41,94% работодателей, 2–3 графика – 45,16%, 4–6 – 12,90%.

На вопрос «Мешает ли сменный режим труда в быту, семейной, личной жизни, проведении досуга и пр.» положительно ответили от 22,19±4,51% до 31,64±2,80% сменных работников (в среднем 27,16±1,52%). Больше число «неудобств» указывали рабочие металлургической и металлообрабатывающей отраслей. Согласно данным О.В. Трофимова с соавт. (2020), в выборе лучшего графика труда у мужчин на первом месте стоит финансовый аспект, а у женщин – возможность сочетать оплачиваемый труд с выполнением обязанностей по дому и уходом за детьми, но не здоровье и не качество жизни [4].

Медицинский аспект в выборе сменных графиках не учитывается ни рабочими, ни работодателями. Согласно проведенному нами анкетированию сменных рабочих (n=1553), дефицит сна наблюдался у трети опрошенных (31,62±1,18%), причем, у металлургов достоверно чаще, чем у рабочих легкой промышленности с аналогичным сменным графиком «ДНОВ» (p=0,0001-0,0140). Не высыпались 16,68±0,95% опрошенных, жаловались на ночные пробуждения – 30,26±1,17%, на головную боль – 12,30±0,83%. Вредным влиянием ночного труда на здоровье обеспокоены 16,24±3,41% рабочих легкой промышленности и до 27,17±1,58% металлургов (p=0,0037). Перечисленные выше факторы, вероятно, сыграли роль в том, что до 25,91±1,55% металлургов в той или иной степени «не устраивает работа». Для работников легкой промышленности данный показатель был существенно ниже – 9,40±2,70% (p=0,0000-0,0032).

Очевидно наличие взаимосвязи между интенсивностью, продолжительностью, сочетанием факторов рабочей среды, трудового процесса и физиологическими реакциями организма, медицинскими последствиями. Вместе с этим, степень биологического эффекта у лиц, работающих в разное время суток, в сменах с различной продолжительностью и режимами сменяемости, до конца не изучена.

**Заключение.** Таким образом, исследование и рационализация современных трудовых графиков являются важными задачами профилактической медицины, решение которых позволит прогнозировать и управлять профессиональными рисками, разрабатывать физиологически благоприятные режимы работ, позволяющие поддерживать высокую работоспособность и здоровое трудовое долголетие работающих, что, несомненно, скажется и на экономической составляющей результата трудовой деятельности.

#### **Литература:**

1. Золина З.М., Измерова Н.Ф. Руководство по физиологии труда // М.: Медицина, 1983. 528 с.
2. Самсонов А. Возникновение трудового законодательства в России // Военное обозрение. 2015. [электронный ресурс] URL: <https://topwar.ru/76968-vozniknovenie-trudovogo-zakonodatelstva-v-rossii.html> (дата обращения: 20.05.2023).
3. Соболев М.Н. Ночной труд // Новый энциклопедический словарь. Рамблер новости. 2019. [электронный ресурс] URL: <https://ru.wikisource.org/wiki/> (дата обращения: 20.05.2023).
4. Трофимов О.В., Золотов С.А., Ежов А.С. Режим труда как мотиватор трудовой деятельности рабочих на примере предприятия пищевой промышленности // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. Серия: Социальные науки. 2020. № 3 (59). С. 32-40.
5. Энгельс Ф. Положение рабочего класса в Англии (1845 год) в кн.: К. Маркс и Ф. Энгельс: сочинения (перев. с нем.) // М.: Государственное издательство политической литературы, 1955. С. 231-405.

## **РАЗДЕЛ 7. БИОЛОГИЧЕСКАЯ, ХИМИЧЕСКАЯ И РАДИАЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ**

УДК: 613.6

### **ВЛИЯНИЕ ГЕРБИЦИДОВ ИЗБИРАТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ НА БИОХИМИЧЕСКИЕ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ХРОНИЧЕСКОМ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Асланова Ю.С., Вострикова М.В., Ерастова О.В.

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора,  
Московская область, г. Мытищи

**Аннотация.** Целью данной работы являлось изучение изменения биохимических и гематологических показателей крови у самцов белых беспородных крыс в хроническом токсикологическом эксперименте при применении вещества класса изоксазолидинонов. Действующее вещество является мощным гербицидом для борьбы с сорняками, которые развили устойчивость к другим гербицидам благодаря своему уникальному способу действия. Данные, получаемые в ходе гематологических, биохимических исследований представляют ценность при составлении полной картины хронического токсического действия пестицида при его многократном введении. Хронический (12-месячный) эксперимент проводился на 80 белых крысах-самцах массой тела в начале исследования 160–180 г, которые были разделены на 4 группы (по 10 животных в каждой группе для определения гематологических и биохимических показателей). Через 12 месяцев воздействия в сыворотке крови опытных животных, выявлено увеличение уровня альбумина, креатинина, холестерина, хлоридов. При определении гематологических показателей в периферической крови экспериментальных животных в хроническом эксперименте достоверных изменений не выявлено.

**Ключевые слова:** токсикология, пестициды, хронический эксперимент.

**Введение.** Исходя из национальных интересов России и стабилизации рынка отечественной сельскохозяйственной продукции, необходимо использовать важный рычаг в этом вопросе, каким является применение пестицидов [4].

Большинство пестицидов относятся к биологически активным веществам широкого спектра действия. Многочисленные исследования показали серьезную опасность длительного действия даже небольших доз пестицидов [4].

Поступая в организм различными путями, пестициды, являясь биологически высокоактивными соединениями, могут представлять реальную опасность для здоровья населения, вызывая изменения неспецифических биохимических реакций обмена веществ [1].

Гербицид избирательного действия – гербицид, оказывающий влияние на определенные группы сорных растений. Большинство применяемых в настоящее время гербицидов, являясь синтетическими органическими соединениями, обладают более или менее высокой степенью избирательной токсичности [2, 3].

Производное вещества класса изоксазолидинонов – был впервые зарегистрирован для применения в 1986 году против злаковых вредителей и широколистных сорняков. Хотя точный механизм действия все еще неясен, хорошо задокументировано, что данное вещество вызывает обесцвечивание структуры листьев; считается, что его метаболит вызывает обесцвечивание и является основным токсичным веществом для растений. Хотя действующее вещество обладает низкой токсичностью для млекопитающих и избирателен по отношению к определенным видам растений, исследования показали, что он действительно ингибирует активность ацетилхолинэстеразы и каталазы и подавляет синтез тетратерпенов, каротиноидов и хлорофилла [3, 5].

Данные, получаемые в ходе гематологических, биохимических исследований представляют ценность при составлении полной картины хронического токсического действия пестицида при его многократном введении, поскольку позволяют идентифицировать органы-мишени воздействия, оценить степень и обратимость эффектов, выявить действующие и недействующие дозы.

**Цель исследования:** изучить изменения биохимических и гематологических показателей крови у самцов белых беспородных крыс в хроническом токсикологическом эксперименте при применении вещества класса изоксазолидинонов.

**Материалы и методы.** Исследования проведены в виварии ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана». Хронический (12-месячный) эксперимент проводился на 80 белых крысах-самцах массой тела в начале исследования 160–180 г, которые были разделены на 4 группы (по 10 животных в каждой группе для определения гематологических и биохимических показателей). 1-я группа животных (контрольная) вещество не получала, в опытных группах испытывали действие вещества класса изоксазолидинонов (раствор в водном растворе с добавлением растворителя Твин 80), в дозах 4,3; 43 и 170 мг/кг м.т., животные получали вещество 5 раз в неделю. Выбор доз для проведения хронического опыта обоснован результатами острого эксперимента, а также литературными данными о токсическом действии действующего вещества.

Гематологические показатели регистрировали в цельной крови животных с помощью автоматического гематологического анализатора «CELL-DYN® 3700 System» (США). Изучались следующие показатели: концентрация лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина, гематокрита, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Биохимические исследования выполняли на автоматическом биохимическом анализаторе «Chem Well» фирмы «Awareness Technology Inc.» (США) с использованием диагностических наборов реактивов производства «HOSPITEX DIAGNOSTICS s.r.l.» (Италия). Изучались следующие показатели: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), альбумин, общий белок, мочевая кислота, мочевины, глюкоза, щелочная фосфатаза (ЩФ), триглицериды, холестерин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), холинэстераза, креатинин, амилаза, хлориды. По окончании эксперимента животные были умерщвлены. Эвтаназию животных осуществляли в CO<sub>2</sub> боксе.

Результаты проведенных исследований обработаны статистически общепринятыми методами с использованием t-критерия Стьюдента в программе ПК «Microsoft Excel».

**Результаты.** Статистически достоверные изменения изученных показателей выявлены только у животных опытной группы, получавших действующее вещество в дозе 170 мг/кг м.т. Выявленные биохимические изменения при хроническом 12-ти месячном поступлении кломазона указывают на политропный характер действия изучаемого вещества. Через 12 месяцев воздействия в сыворотке крови опытных животных, выявлено увеличение уровня альбумина, креатинина, холестерина, хлоридов (табл. 1, 2).

Таблица 1.

Биохимические показатели сыворотки крови крыс-самцов при хроническом поступлении действующего вещества через 12 месяцев от начала воздействия

| Группы животных | Стат. крит. | АЛТ (Е/л)     | АСТ (Е/л)       | Общий белок (г/л) | Глюкоза (ммоль/л) | ЩФ (Е/л)        | Альбумин (г/л)             | Амилаза (Е/л)   | Мочевина (ммоль/л) | Мочевая кислота (мкмоль/л) |
|-----------------|-------------|---------------|-----------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|--------------------|----------------------------|
| контроль        | M±m         | 54,88<br>2,88 | 118,00<br>14,71 | 71,75<br>1,08     | 6,75<br>9,89      | 223,75<br>20,07 | 37,13<br>0,69              | 564,38<br>19,45 | 10,90<br>0,87      | 85,75<br>14,83             |
| 4,3 мг/кг       | M±m         | 51,50<br>4,75 | 116,13<br>11,69 | 72,12<br>0,63     | 7,33<br>0,33      | 217,12<br>15,28 | 38,75<br>0,77              | 553,00<br>17,91 | 10,76<br>1,20      | 59,13<br>9,56              |
| 43 мг/кг        | M±m         | 45,63<br>4,35 | 122,38<br>14,33 | 73,62<br>1,32     | 6,78<br>0,36      | 217,25<br>15,68 | 38,75<br>0,56              | 541,88<br>17,62 | 11,12<br>1,49      | 78,25<br>14,17             |
| 170 мг/кг       | M±m         | 53,38<br>6,79 | 120,38<br>18,35 | 72,62<br>1,60     | 6,71<br>0,29      | 245,00<br>14,64 | 39,13 <sup>x</sup><br>0,58 | 562,63<br>19,96 | 8,80<br>0,77       | 105,13<br>25,72            |

Результаты определения гематологических показателей в периферической крови экспериментальных животных в хронического эксперименте не выявили достоверные изменения.

Таблица 2.

Биохимические показатели сыворотки крови крыс-самцов при хроническом поступлении действующего вещества через 12 месяцев от начала воздействия  
(продолжение табл. 1)

| Группы животных | Стат. крит. | Триглицериды (ммоль/л) | ЛДГ (Е/л)         | Креатинин (мкмоль/л)       | Холестерин (ммоль/л)      | Холинэстераза (Е/л) | Хлориды (ммоль/л)          |
|-----------------|-------------|------------------------|-------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------|----------------------------|
| контроль        | M±m         | 0,52<br>0,03           | 1853,63<br>383,60 | 58,88<br>2,34              | 2,26<br>0,16              | 523,63<br>42,70     | 88,25<br>1,08              |
| 4,3 мг/кг       | M±m         | 0,51<br>0,02           | 2068,75<br>406,40 | 69,50<br>5,47              | 2,33<br>0,13              | 503,00<br>50,08     | 88,63<br>0,89              |
| 43 мг/кг        | M±m         | 0,46<br>0,02           | 2042,71<br>278,07 | 68,13<br>3,78              | 2,45<br>0,17              | 591,50<br>43,97     | 88,50<br>0,78              |
| 170 мг/кг       | M±m         | 0,52<br>0,04           | 2459,38<br>343,41 | 66,63 <sup>x</sup><br>2,49 | 4,56 <sup>x</sup><br>0,80 | 647,88<br>77,30     | 96,75 <sup>x</sup><br>3,34 |

**Обобщая результаты проведенных исследований** можно сделать вывод, что при многократном пероральном воздействии вещества класса изоксазолидинонов в дозе 170 мг/кг м.т. обладает политропным действием на организм крыс-самцов. Дозы 4,3 и 43 мг/кг м.т. не вызвали достоверных изменений в организме опытных животных по всем изученным показателям.

#### Литература:

1. Зборовская И. А., Банникова М. В. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты // Вестник Российской академии медицинских наук. 1995. №. 6. С. 53-60.
2. Захаренко В.А. Гербициды. Агропромиздат. 1990. 240 с.
3. Куликова Н.А., Лебедева Г.Ф. Гербициды и экологические аспекты их применения. М., Либроком. 2010. 150 с.
4. Ракитский В.Н., Сеницкая Т.А. Комбинированное действие пестицидов и тяжелых металлов. М., Шико. 2012. 8 с.
5. VanScoy A.R., Tjeerdema R.S. Environmental fate and toxicology of clomazon // Rev. Environ. Contam. Toxicol. 2014. Vol. 229. P. 35-49.

## ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НОВОГО НЕОРГАНИЧЕСКОГО СЕРНОГО УДОБРЕНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

Багреева Д.И., Батенев Н.А., Мягкова С.Д.

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора,  
Московская область, г. Мытищи

**Аннотация.** Цель исследования – определение параметров острой токсичности агрохимиката, его санитарно-токсикологическая оценка с последующим выявлением класса опасности вещества на основании действующей нормативно-методической документации.

Для исследований было взято жидкое минеральное серосодержащее удобрение. Компонентами препарата являлись вещества 1–4 классы опасности. Экспериментальная работа выполнялась на нелинейных половозрелых белых крысах-самцах и кроликах-самцах породы, в соответствии с существующими методическими подходами и рекомендациями по проведению профильных исследований.

По результатам работы установлено: острая пероральная токсичность  $LD_{50}$  составляет  $1131 \pm 223,5$  мг/кг м.т., острая дермальная токсичность  $LD_{50} > 2000$  мг/кг м.т., препарат обладает выраженным действием на кожу крыс и кроликов, вызывает необратимые повреждения тканей глаза кроликов. Данный агрохимикат по показателям острой пероральной токсичности и острой дермальной токсичности можно отнести к 4 классу опасности, по раздражающему действию на кожу – к классу 3А, по критерию раздражающего действия на слизистую оболочку глаза – к 1 классу опасности. На основании общей санитарно-токсикологической оценки данный препарат был отнесен к 1 классу опасности (чрезвычайно опасное соединение).

**Ключевые слова:** агрохимикаты; санитарно-токсикологические исследования; токсичность; раздражающее действие.

**Введение.** В настоящее время в целях повышения урожайности все большую популярность и распространенность получают агрохимикаты. Ввиду недостаточного содержания тех или иных химических компонентов в различных типах почв ежегодно разрабатывается широкий ассортимент новых препаративных форм удобрений. Стремясь повысить объемы и качество урожая, необходимо помнить о возможном неблагоприятном воздействии новых препаратов на живые организмы [1, 3]. Одним из мероприятий по предотвращению такого воздействия на человека является обоснование и последующее

совершенствование гигиенических нормативов и гигиенических регламентов безопасного обращения указанных средств на основании их токсиколого-гигиенической оценки [2].

**Цель исследования** – определение параметров острой токсичности нового агрохимиката, представляющего собой неорганическое соединение, серное минеральное удобрение, при однократном пероральном и дермальном путях воздействия, оценка раздражающего действия препарата при однократном нанесении на кожу и слизистую оболочку глаза.

**Материалы и методы.** Все опыты проводились в соответствии с Руководством Р 1.2.3156-13 «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека»<sup>11</sup>.

Определение параметров острой пероральной токсичности производилось на беспородных половозрелых крысах - самцах с массой тела 200–220 г, опытные группы включали по 6 животных. Животные содержались в условиях вивария, на брикетированном корме, воду потребляли без ограничений. Препарат вводился утром, натощак, однократно, внутрижелудочно, в нативной форме с помощью металлического зонда. Были испытаны дозы от 100 до 2000 мг/кг м.т. Проводились наблюдения за состоянием и поведением животных в течение 14 дней после воздействия, фиксировались сроки их гибели.

Для установления параметров острой дермальной токсичности использованы беспородные половозрелые крысы – самцы с массой тела 200–220 г. На кожу крыс (по 6 животных в группе) препарат наносили в чистом виде на выстриженный участок кожи в дозе 2000 мг/кг м.т. Период наблюдения 14 суток.

Местно-раздражающее действие препарата изучалось при однократном нанесении на кожу половозрелым, беспородным белым крысам – самцам массой 200–220 г (по 6 животных) и кроликам породы Советская шиншилла массой 3–3,5 кг (3 животных) нативного препарата в количестве 0,5 мл при экспозиции 4 часа с последующим смывом. При оценке раздражающего действия на кожу фиксировали характер изменений кожи на месте аппликации. Период наблюдений – 14 суток.

Оценку раздражающего действия на слизистую оболочку глаза проводили на 3 кроликах породы Советская шиншилла массой 3–3,5 кг. Препарат вносили в нативном виде в конъюнктивальный мешок правого глаза в количестве 0,1 мл. Левый глаз не подвергался воздействию испытуемого вещества и использовался в качестве контрольного. Влияние вещества на слизистую оболочку глаза оценивали по степени выраженности гиперемии

---

<sup>11</sup> Р 1.2.3156-13. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека (Руководство Р 1.2.3156-13 от 27.12.2013)



конъюнктивы и роговицы, наличие слезотечения и по другим признакам раздражения глаз. Период наблюдений 14 дней.

**Результаты исследований.** Изучен агрохимикат, представляющий собой жидкое минеральное серосодержащее удобрение. Компонентами препарата являлись вещества 1–4 классов опасности: сера, кальция гидроксид, глицерин, неолон, магний сернокислый 7-водный, калий азотнокислый; в составе присутствовали примеси свинца, кадмия и других соединений. Основным компонентом препарата являлся полисульфид кальция с массовой долей в растворе 23%. Показатель pH препарата был замерен анализатором жидкости FiveEasy20 и составлял 11,3 ед.

*Острая пероральная токсичность.* При изучении параметров острой пероральной токсичности были испытаны дозы 100, 500, 1000, 2000 мг/кг м.т. (табл. 1).

Клиническая картина интоксикации характеризовалась снижением потребления корма и воды крысами, скуденностью в углу клетки, малоподвижностью.

На основании полученных данных установлено, что LD<sub>50</sub> составляет 1131±223,5 мг/кг м.т.

Таблица 1.

Параметры острой пероральной токсичности агрохимиката при однократном введении в желудок крысам-самцам

| Вид животных | Доза мг/кг | Стат. группа | Сроки гибели (сутки) |   |   |   |      | Количество животных |          | LD <sub>16</sub> | LD <sub>50</sub> | LD <sub>84</sub> |
|--------------|------------|--------------|----------------------|---|---|---|------|---------------------|----------|------------------|------------------|------------------|
|              |            |              | 1                    | 2 | 3 | 4 | 5–14 | Погибших            | Выживших |                  |                  |                  |
| Крысы        | 100        | 6            | -                    | - | - | - | -    | 0                   | 6        | 559,2            | 1131,3           | 1703,4           |
|              | 500        | 6            | 1                    | - | - | - | -    | 1                   | 5        |                  |                  |                  |
|              | 1000       | 6            | 2                    | - | - | - | -    | 2                   | 4        |                  |                  |                  |
|              | 2000       | 6            | 6                    | - | - | - | -    | 6                   | 0        |                  |                  |                  |

*Острая дермальная токсичность.* После нанесения препарата в дозе 2000 мг/кг м.т. на выстриженный участок кожи крыс гибели животных в сроки наблюдения не отмечалось (LD<sub>50</sub>>2000 мг/кг м.т.). Однако, на первые сутки у всех животных отмечалась выраженная эритема в месте аппликации, признаки которой сохранялись в течение 5 суток. На четвертые сутки у двух крыс отмечалось повреждение кожных покровов.

*Местно-раздражающее действие.* Через 4 часа после нанесения препарата у кроликов наблюдалась выраженная эритема, признаки которой сохранялись на протяжении всего исследования – 14 суток. На первые сутки после нанесения препарата у крыс отмечалась резко выраженная эритема с утолщением кожной складки, признаки которой сохранялись 13 суток.

Раздражающее действие на слизистую оболочку глаза. Сразу после внесения препарата у всех опытных животных отмечалось повышенное увлажнение глаза. Через 4 часа у 3-х кроликов наблюдалась резко выраженная гиперемия конъюнктивы, выраженный отек и обильное слезотечение, которые сохранялись на протяжении всего исследования. На 7-е сутки – резко выраженный отек и гиперемия, веки почти полностью сомкнуты, роговица непрозрачна, радужная оболочка не видна, реакция на свет отсутствует. На 14-е сутки у всех животных отмечались резко выраженный отек, резко выраженная гиперемия, веки сомкнуты, роговица непрозрачна, обильные выделения и облысение вокруг глаз.

**Выводы.** В ходе санитарно-токсикологического исследования препарата, было выявлено, что он оказывает выраженное раздражающее действие на кожу крыс и кроликов после однократного нанесения, вызывает необратимое повреждение тканей глаза кроликов. Значение LD<sub>50</sub> при остром пероральном введении составляет 1131±223,5 мг/кг м.т., а LD<sub>50</sub> при дермальном нанесении > 2000 мг/кг м.т. Согласно МР 1.2.0235-21 «Гигиеническая классификация пестицидов и агрохимикатов по степени опасности»<sup>12</sup>, было установлено, что данный агрохимикат по показателям острой пероральной токсичности и острой дермальной токсичности можно отнести к 4 классу опасности, по раздражающему действию на кожу – к классу 3А, по критерию раздражающего действия на слизистую оболочку глаза – к 1 классу опасности. На основании общей санитарно-токсикологической оценки, данный препарат был отнесен к 1 классу опасности (чрезвычайно опасное соединение). Таким образом, многокомпонентный состав удобрений, присутствие опасных химических соединений являются основанием для проведения детальной токсиколого-гигиенической оценки и гигиенической регламентации агрохимикатов.

### **Литература:**

1. Ветрова О.В., Истомин А.В. Актуальность вопросов гигиенической безопасности при производстве минеральных удобрений на региональном уровне // Материалы Международного Конгресса «Питание и здоровье». Международная конференция детских диетологов и гастроэнтерологов. Москва, 2013. С. 20.
2. Мирошникова Д.И., Ветрова О.В., Истомин А.В. Вопросы регулирования обращения с пестицидами и агрохимикатами // Гигиена, экология и риски здоровью в современных условиях: материалы XI межрегиональной научно-практической интернет – конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием: в 2 т., Саратов, 14–16 апреля 2021 года. Том 2. Саратов: Общество с ограниченной ответственностью Издательство «КУБиК», 2021. С. 63-65.
3. Потапов А.И., Ракитский В.Н., Березняк И.В. Комплексное воздействие химических веществ в условиях промышленного и сельскохозяйственного производства. Москва: Шико, 2012. 176 с.

---

<sup>12</sup> МР 1.2.0235-21. Гигиеническая классификация пестицидов и агрохимикатов по степени опасности (Методические рекомендации МР 1.2.0235-21 от 15.02.2021).

## ОЦЕНКА ДОЗ ОБЛУЧЕНИЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ И СОТРУДНИКОВ ДЕТСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ ЗА СЧЕТ ИНГАЛЯЦИИ ИЗОТОПОВ РАДОНА

Васильев А.С.

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены  
имени профессора П.В. Рамзаева» Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург

**Аннотация.** Данная работа посвящена гигиенической оценке доз внутреннего облучения обучающихся и сотрудников некоторых детских учреждений Ленинградской области за счет ингаляции изотопов радона и их короткоживущих дочерних продуктов распада. Индивидуальные годовые эффективные дозы внутреннего облучения обучающихся и сотрудников за счет ингаляции изотопов радона при нахождении в здании детского учреждения, рассчитанные на основе результатов экспрессных измерений эквивалентной равновесной объемной активности изотопов радона, выполненных в режиме нормальной эксплуатации зданий, составили от 0,1 до 3,7 мЗв/год для разных учреждений. Однако при использовании результатов экспрессных измерений эквивалентной равновесной объемной активности изотопов радона, выполненных после предварительной 12-часовой выдержки помещений при закрытых окнах и дверях при вынужденном использовании МУ 2.6.1.2838-11 было установлено несоответствие расчетных показателей реальному сценарию облучения. Таким образом, при неправильном выборе средств или подходов к измерению содержания радона в воздухе облучение контингента, даже без учета вклада других природных источников ионизирующего излучения, может классифицироваться согласно ОСПОРБ 99/2010 как повышенное (свыше 5 до 10 мЗв/год) или даже как высокое (более 10 мЗв/год). Полученные данные были использованы для разработки алгоритма проведения радиационного контроля содержания радона в воздухе помещений детских учреждений.

**Ключевые слова:** радон, внутреннее облучение, детские учреждения.

Как авторитетные международные организации (ВОЗ, МКРЗ, МАГАТЭ), так и российские уделяют большое внимание радоновой проблеме, поскольку наибольший вклад в индивидуальную годовую эффективную дозу внутреннего облучения (далее – дозу облучения) населения, которую люди получают от всех источников ионизирующего излучения, включая медицинские и техногенные (при отсутствии радиационных аварий и инцидентов), вносят изотопы радона [2, 7, 10]. Средние дозы облучения населения Санкт-Петербурга и Ленинградской области за счет ингаляции изотопов радона по данным измерений за период с 2001 по 2021 гг., составляют 1,73 и 1,92 мЗв/год, соответственно [3].

В настоящее время отсутствуют методические документы по проведению радиационного контроля и санитарно-эпидемиологической оценки как содержания радона в воздухе помещений, так и других параметров радиационной обстановки в эксплуатируемых зданиях, в том числе детских учреждениях (ДУ), в связи с чем не регламентирован выбор и приоритетность использования того или иного метода, длительность и условия проведения измерений содержания радона в воздухе таких помещений, что может приводить к получению недостоверной информации, дальнейшей неправильной интерпретации полученных результатов, принятию на их основе ошибочных управленческих решений [1]. Так, например, проведение измерений содержания радона в воздухе помещений ДУ после предварительной 12-часовой выдержки помещений при закрытых окнах и дверях (при вынужденном использовании методических указаний МУ 2.6.1.2838-11, не предназначенных для обследования эксплуатируемых зданий и не учитывающих нормальный повседневный режим эксплуатации помещений) искажает реальную ситуацию облучения в таких зданиях и приводит к получению завышенных результатов измерений.

**Материалы и методы.** Дозы облучения обучающихся и сотрудников девяти ДУ Ленинградской области за счет ингаляции изотопов радона и их дочерних продуктов распада (ДПР) рассчитывались согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.1088-02 и рекомендациям МР 2.6.1.0088-14 с использованием дозового коэффициента  $9,0 \cdot 10^{-6}$  мЗв/(Бк·ч/м<sup>3</sup>). Поскольку дозы облучения были рассчитаны не для всех жителей обследованных населенных пунктов или районов, а для конкретной когорты населения (обучающихся и сотрудников ДУ), в расчетах для получения консервативной оценки в качестве меры центральной тенденции были использованы медианные значения содержания радона, полученные по реальным выборкам, которые, как правило, несколько превышают значения среднего геометрического, ожидаемого из подобранного распределения. Детальное описание расчетов и формулы представлены в более ранней публикации [4].

**Результаты.** Результаты расчета доз облучения показали, что при использовании результатов экспрессных измерений эквивалентной равновесной объемной активности (ЭРОА) изотопов радона в воздухе помещений, выполненных в рабочее время в режиме нормальной эксплуатации зданий, как наиболее соответствующем реальному сценарию облучения, возможные эффективные дозы обучающихся и сотрудников за счет ингаляции изотопов радона и их ДПР при нахождении в помещениях обследованных ДУ составили от 0,1 до 3,7 мЗв/год для разных ДУ.

Однако при использовании в расчетах результатов экспрессных измерений, выполненных при соблюдении требований п. 6.5 МУ 2.6.1.2838-11, т. е. при проведении измерений ЭРОА изотопов радона после предварительной 12-часовой выдержки помещений

при закрытых окнах и дверях, дозы облучения были бы завышены от 2 до 7 раз и составили бы от 1,5 до 13,5 мЗв/год для разных ДУ, а при использовании результатов долгосрочных интегральных измерений объемной активности радона – от 2 до 10 раз и составили бы от 0,2 до 22,9 мЗв/год для разных ДУ. То есть, даже без учета вклада других природных источников ионизирующего излучения, облучение некоторой когорты населения могло бы классифицироваться согласно ОСПОРБ 99/2010 не как приемлемое (менее 5 мЗв/год), а как повышенное (свыше 5 до 10 мЗв/год) и даже как высокое (более 10 мЗв/год), например, для воспитанников и сотрудников детского сада д. Клопицы Волосовского района Ленинградской области и детского сада д. Большие Колпаны Гатчинского района Ленинградской области, что, в свою очередь, могло стать причиной необоснованного проведения радонозащитных мероприятий в зданиях ДУ (согласно п. 5.1.2 ОСПОРБ 99/2010), требующих, как правило, существенных финансовых затрат.

**Заключение.** Таким образом, неправильный выбор средств и подходов к измерению содержания радона в воздухе помещений ДУ из-за отсутствия утвержденного методического документа, регламентирующего процедуру радиационного контроля таких зданий, может приводить к получению недостоверной измерительной информации и дальнейшей ее неправильной интерпретации.

С учетом вышеизложенного, с целью получения наиболее приближенных к реальному сценарию облучения населения значений содержания радона в воздухе помещений, доз облучения, а также дальнейшего принятия эффективных управленческих решений, радиационный контроль содержания радона в воздухе помещений эксплуатируемых ДУ необходимо проводить с использованием многократных экспрессных измерений в режиме нормальной эксплуатации здания в будние дни в присутствии обучающихся и/или сотрудников (не менее чем через час после окончания проветривания помещений согласно штатному графику). Пассивный интегральный метод в виду его особенностей может быть использован при наличии соответствующих средств измерений (СИ) лишь как скрининговый инструмент (первичный этап), позволяющий одномоментно проводить массовые обследования эксплуатируемых ДУ в различных населенных пунктах (регионах), даже в условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки на территории, что согласуется с подходами зарубежных коллег [5-6, 8-9].

Предложенная двухступенчатая методика радиационного контроля содержания радона в воздухе помещений эксплуатируемых общественных зданий (школ, детских садов) основана на рекомендациях международных организаций, анализе научной литературы, а также стандартизированных протоколов проведения обследований ДУ на содержание радона

в воздухе помещений некоторых зарубежных стран, а самое главное учитывает имеющийся парк СИ в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в субъектах РФ.

### **Литература:**

1. Обоснование методических подходов к контролю содержания радона в воздухе помещений эксплуатируемых общественных зданий с некруглосуточным пребыванием людей / А.С. Васильев [и др.] // Радиационная гигиена. 2021. № 3. С. 29-40.
2. Природные источники ионизирующего излучения: дозы облучения, радиационные риски, профилактические мероприятия / И.К. Романович [и др.] / СПб: ФБУН НИИРГ им. П.В. Рамзаева, 2018. 432 с.
3. Радиационная обстановка на территории Российской Федерации в 2021 году: справочник. / А.Н. Барковский [и др.] / СПб, 2022. 72 с.
4. Сравнительная оценка доз облучения и радиационных рисков у обучающихся и сотрудников некоторых детских учреждений Ленинградской области в зависимости от методов и подходов к измерению содержания радона в воздухе помещений / А.С. Васильев [и др.] // Радиационная гигиена. 2022. № 2. С. 6-18.
5. First Steps towards a National Approach for Radon Survey in Romanian Schools / N. Bican-Brişan, G.-C. Dobrei, B.-D. Burghiele et al. // Atmosphere. 2022. Vol. 13, № 1. P. 59. DOI: 10.3390/atmos13010059.
6. Guide for Radon Measurements in Public Buildings (Workplaces, Schools, Day Cares, Hospitals, Care Facilities, Correctional Centres). Health Canada, 2021. 19 p. URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/radiation/guide-radon-measurements-public-buildings-schools-hospitals-care-facilities-detention-centres.html> (дата обращения: 01.05.2023).
7. ICRP, 2014. Radiological protection against radon exposure. ICRP Publication 126. Ann. ICRP 43(3).
8. Protocol for radon measurements in schools and kindergartens. The Norwegian Radiation Protection Authority (NRPA), 2015. 21 p. URL: <https://dsa.no/en/radon/radon-in-schools-and-kindergartens> (дата обращения: 01.05.2023).
9. Radon Exposure Concentrations in Finnish Workplaces / K. Kojo, T. Turtiainen, O. Holmgren et al. // Health Physics. 2023. Vol. 0, № 0. P. 10.1097. DOI: 10.1097/HP.0000000000001692.
10. WHO handbook on indoor radon: a public health perspective. Geneva: WHO Press, 2009. 110 p.

УДК: 614.876(470)

**АНАЛИЗ РАДИАЦИОННЫХ АВАРИЙ, СВЯЗАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ ПРАВИЛ  
ТРАНСПОРТИРОВАНИЯ РАДИОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ  
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ЗА ПЕРИОД С 2010 ПО 2020 ГОДА**

Громов А.В.

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены  
имени профессора П.В. Рамзаева» Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург

**Аннотация.** В работе проведен анализ внеочередных донесений о случаях возникновения радиационных аварий и инцидентов, связанных с нарушением правил транспортирования радиоактивных веществ и материалов, произошедших на территории Российской Федерации за период с 2010 по 2020 года. Цель исследования – разработка рекомендаций по совершенствованию аварийного реагирования органов и организаций Роспотребнадзора. За рассматриваемый период зарегистрировано 416 случаев радиационных аварий и инцидентов подобного типа в 31 субъекте Российской Федерации. Источниками ионизирующего излучения в основном являются: потребительские товары, содержащие радионуклиды (41%); радиоизотопные приборы (12%); минеральное сырье, изделия и материалы (9%). В результате анализа установлено, что к товарам, представляющим наибольшую радиационную опасность, относятся: бытовые часы и компасы, авиационные и корабельные приборы советского производства со светосоставом постоянного действия на основе  $^{226}\text{Ra}$ , объективы фотоаппаратов и оптические приборы для прицеливания и ночного видения, украшения и бижутерия из натуральных камней, циркониевые концентраты.

**Ключевые слова:** аварийное реагирование, внеочередные донесения, радиационная авария, транспортирование радиоактивных веществ и материалов.

В информационно-аналитическом центре Роспотребнадзора по радиационной безопасности населения (ИАЦ РБН), действующем на базе ФБУН НИИРГ им. П.В. Рамзаева, ведется учет и регистрация внеочередных донесений о случаях возникновения радиационных аварий и инцидентов (РА), в том числе связанных с нарушением правил транспортирования радиоактивных веществ и материалов (РВ), поступающих от Управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации (РФ).

РА, связанные с нарушением правил транспортирования РВ выявлены в ходе таможенного досмотра транспортных средств, международных и внутренних почтовых отправок, багажа физических лиц в пунктах пропуска через Государственную границу РФ. В соответствии с п. 10 Административного регламента исполнения Роспотребнадзором

государственной функции по осуществлению санитарно-карантинного контроля в пунктах пропуска на российском участке внешней границы Таможенного союза [1] установление факта перемещения транспортных средств и товаров с повышенным радиационным фоном является риском возникновения чрезвычайных ситуаций в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения, на основании которого таможенные органы должны принять решение о необходимости осуществления санитарно-карантинного контроля и привлечении территориальных органов Роспотребнадзора в целях оценки соответствия указанных объектов санитарным требованиям.

**Материалы и методы.** В данной работе проведен анализ внеочередных донесений о случаях возникновения РА, связанных с нарушением правил транспортирования РВ, произошедших на территории РФ за период с 2010 по 2020 года. Цель проведенного исследования – разработка рекомендаций по совершенствованию аварийного реагирования органов и организаций Роспотребнадзора.

**Результаты.** За рассматриваемый период зарегистрировано 416 случаев РА подобного типа в 31 субъекте РФ. Наибольшее число случаев регистрировалось в городах Москва (28%) и Санкт-Петербург (7%), в Московской области (29%), что можно связать с наибольшими объемами грузоперевозок в данных субъектах.

Согласно диаграмме, представленной на рисунке 1, при РА, связанных с нарушением правил транспортирования РВ, источниками ионизирующего излучения в основном являются: потребительские товары, содержащие радионуклиды (41%); радиоизотопные приборы (12%); минеральное сырье и материалы (9%). В 30% всех выявленных случаев ИИИ не были идентифицированы (рис. 1) по причине того, что почтовые отправления сотрудниками таможни не вскрывались, либо в связи с отсутствием соответствующей информации во внеочередных донесениях.

Согласно требованиям санитарных правил [3] при транспортировании РВ значения мощности амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения (МАЭД) на поверхности груза (упаковки) не должны превышать 1 мкЗв/ч. В 89% случаев значения МАЭД на поверхности упаковок, содержащих неустановленные ИИИ, превышали установленные допустимые уровни [3]. Медианное значение МАЭД от данных ИИИ составило 1,4 мкЗв/ч, среднее значение – 6,1 мкЗв/ч, максимальное значение – 250,0 мкЗв/ч. В 60% случаев идентифицированы природные радионуклиды  $^{226}\text{Ra}$  и  $^{232}\text{Th}$ ; в 35% радионуклиды не были идентифицированы; в 5% случаев идентифицировались техногенные радионуклиды  $^{137}\text{Cs}$  и  $^{57}\text{Co}$ .

Потребительские товары в основном были представлены: бытовыми часами (наручные, настенные, настольные и т. д.) – 23%, хозяйственными товарами (кухонные



принадлежности, коврики, фитили и сетки для керосиновых ламп, самоклеящиеся стикеры и др.) – 18%, объективами фотоаппаратов и оптическими приборами для прицеливания и ночного видения – 17%, компасами – 15%, украшениями и бижутерией из натуральных камней – 8%.

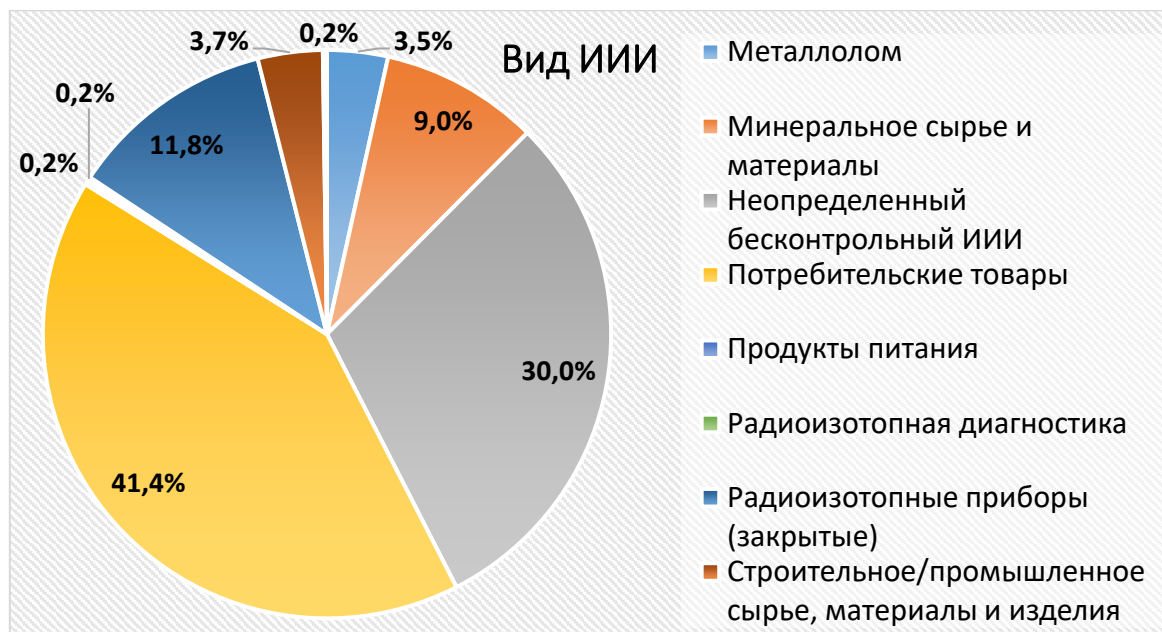


Рис. 1. Распределение случаев РА, связанных с нарушением правил транспортирования РВ, по видам ИИИ за период с 2010 по 2020 года

Доля потребительских товаров со значениями МАЭД превышающими допустимые уровни [3] на поверхности упаковки составила 73%, медианное значение составило 4,2 мкЗв/ч, среднее значение – 9,8 мкЗв/ч, максимальные значения – 128,0 мкЗв/ч (пачка сигарет) и 319,0 мкЗв/ч (колода игровых карт). Наибольшие значения МАЭД среди потребительских товаров регистрировались от бытовых оптических приборов для прицеливания и ночного видения (медиана – 5,5 мкЗв/ч; сред. знач. – 9,0 мкЗв/ч), часов (медиана – 4,5 мкЗв/ч; сред. знач. – 7,0 мкЗв/ч) и компасов (медиана – 4,1 мкЗв/ч; сред. знач. – 6,6 мкЗв/ч).

В большинстве случаев (64%) в потребительских товарах идентифицировались природные радионуклиды  $^{226}\text{Ra}$  и  $^{232}\text{Th}$ ; в 28% случаев радионуклиды не были идентифицированы; в единичных случаях идентифицировались радионуклиды  $^{241}\text{Am}$ ,  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{40}\text{K}$ ,  $^{22}\text{Na}$ . Следует также отметить, что во всех выявленных часах и компасах был идентифицирован  $^{226}\text{Ra}$ . Обусловлено это тем, что данные изделия были произведены в советский период, когда нередко на циферблаты различных стрелочных приборов наносился т.н. светосостав постоянного действия (СПД). СПД создавался на основе  $^{226}\text{Ra}$  и обладал

свойством радиолюминесценции, т. е. способностью излучать свет в течение долго времени (до десятков лет), что и определяло его практическое применение.

Радиоизотопные приборы (РИП) в основном представлены авиационными приборами (70%), в числе которых авиационные часы (47% от всех РИПов), гироскопы, компасы, указатели скорости, высотомеры и др., а также корабельными приборами (22%), в числе которых корабельные часы, секстанты, узломеры. В 100% случаев зарегистрированные значения МАЭД от РИПов превышали допустимые уровни в 1,0 мкЗв/ч. Медианное значение МАЭД от РИПов составило 4,9 мкЗв/ч; среднее значение – 9,6 мкЗв/ч; максимальные значения достигали 68,7 мкЗв/ч. Во всех авиационных и корабельных приборах, т. е. в 75% всех случаев идентифицирован  $^{226}\text{Ra}$ . Причины идентификации  $^{226}\text{Ra}$  в данных приборах те же, что и в случаях с потребительскими часами и компасами. В 21% в донесениях не сообщалась информация об радионуклидах.

Минеральное сырье, изделия и материалы, выявляемые при РА, связанных с нарушением правил транспортирования РВ, в большинстве случаев (51%) представлено циркониевыми концентратами (силикат циркония, оксихлорид циркония). Наличие радиоактивности в циркониевом сырье обычно определяется повышенным содержанием природных радионуклидов ряда урана-радия. Значения МАЭД от минерального сырья, изделий и материалов превышающие гигиенические нормативы [3] выявлялись в 97% случаев. Медианное значение МАЭД составило 4,0 мкЗв/ч; среднее значение – 37,5 мкЗв/ч, максимальное значение – 350 мкЗв/ч.

**Таким образом,** в целях совершенствования аварийного реагирования органов и организаций Роспотребнадзора и предупреждения и ликвидации последствий РА, связанных с нарушением правил транспортирования РВ, рекомендуется:

- усилить надзор за организацией радиационного контроля товаров при их транспортировании в пунктах пропуска через Государственную границу Российской Федерации, от которых наиболее часто регистрируются значения МАЭД, превышающие установленные нормативы, и представляющие опасность в части облучения людей свыше установленных норм [2] и возможного радиоактивного загрязнения окружающей среды. К таким товарам относятся: бытовые часы и компасы советского производства с СПД, объективы фотоаппаратов, украшения и бижутерия из натуральных камней, оптические приборы для прицеливания и ночного видения, циркониевые концентраты, авиационные и корабельные приборы.

- разработка единой формы предоставления внеочередных донесений о возникновении радиационных аварий и методических рекомендаций по ее заполнению

вследствие того, что информация об РА, поступающая от Управлений Роспотребнадзора в ИАЦ РБН, представляется в произвольной форме и во многих случаях не в полном объеме.

#### **Литература:**

1. Административный регламент исполнения Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека государственной функции по осуществлению санитарно-карантинного контроля в пунктах пропуска на Российском участке внешней границы таможенного союза: утв. приказом Роспотребнадзора от 17.07.2012 № 767; зарег. в Минюсте РФ 27.08.2012 № 25272.
2. Нормы радиационной безопасности: НРБ-99/2009: Санитарные правила и нормативы: СанПиН 2.6.1.2523-09: утв. и введ. в действие Рук. Роспотребнадзора, Глав. гос. сан. врачом Рос. Федерации 01.09.2009; зарег. в Минюсте РФ 14.08.2009: рег. № 14534. – М.: ФЦГиЭ Роспотребнадзора, 2009. – 100 с.
3. Санитарные правила и нормы СанПиН 2.6.1.1281-03 «Санитарные правила по радиационной безопасности персонала и населения при транспортировании радиоактивных материалов (веществ)»: утверждены постановлением Глав. гос. сан. врачом Рос. Федерации от 17.04.2003 № 54, зарегистрированы Минюстом России 13.05.2003, регистрационный № 4529.

УДК: 614.876(470)

### **РАДИАЦИОННЫЕ АВАРИИ И ИНЦИДЕНТЫ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2022 ГОДУ**

Громов А.В.

ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева» Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург

**Аннотация.** По данным, полученным из внеочередных донесений Информационно-аналитического центра Роспотребнадзора по радиационной безопасности, действующего на базе ФБУН НИИРГ им. П.В. Рамзаева, проведен научный анализ радиационных аварий и инцидентов, произошедших в Российской Федерации в 2022 году, с целью совершенствования аварийного реагирования органов и организаций Роспотребнадзора. В 29 субъектах Российской Федерации зарегистрирован 151 случай радиационных аварий и инцидентов, основными причинами которых являются: попытка утилизации источников ионизирующего излучения на полигонах твердых коммунальных отходов (26%), нарушение правил сбора и оборота металлолома (23%), прихват/обрыв источников ионизирующего излучения в скважине при проведении геофизических исследований (17%), обнаружение

бесконтрольных источников ионизирующего излучения (17%). Значения мощности амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения на расстоянии 10 см от источников ионизирующего излучения, выявленных на полигонах твердых коммунальных отходов, варьировали от 0,3 до 770 мкЗв/ч, от источников ионизирующего излучения, выявленных в металлоломе – от 0,3 до 865 мкЗв/ч, от бесконтрольных источников ионизирующего излучения – от 0,3 до 500 мкЗв/ч. Выявлены случаи, при которых измеренные значения мощности амбиентного эквивалента дозы достигали уровней, представляющих реальную угрозу для здоровья населения.

**Ключевые слова:** аварийное реагирование, внеочередные донесения, источник ионизирующего излучения, радиационная авария.

Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации [2] и Приказом Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) № 968 от 23.12.2013 г. «О совершенствовании реагирования в случае возникновения радиационной аварии» Управлениям Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации (РФ) в целях совершенствования аварийного реагирования при возникновении радиационной аварии и своевременной организации санитарно-гигиенических мероприятий при их ликвидации предписано направлять внеочередные донесения о каждом случае возникновения чрезвычайной ситуации санитарно-эпидемиологического характера, связанного с нарушением правил обращения с источниками ионизирующего излучения (ИИИ), в Информационно-аналитический центр Роспотребнадзора по радиационной безопасности населения (ИАЦ РБН).

ИАЦ РБН основан и функционирует на базе ФБУН НИИРГ им. П.В. Рамзаева. В ИАЦ РБН разработана электронная база данных для регистрации внеочередных донесений о радиационных авариях и инцидентах, связанных с нарушением правил обращения с ИИИ (РА) на территории РФ.

В данной работе представлен анализ случаев РА, произошедших в РФ в 2022 году, с целью разработки предложений по совершенствованию аварийного реагирования органов и организаций Роспотребнадзора.

**Материалы и методы.** По данным, полученным из внеочередных донесений, проведен научный анализ радиационных аварий и инцидентов, произошедших в Российской Федерации в 2022 году, с целью совершенствования аварийного реагирования органов и организаций Роспотребнадзора.

**Результаты.** В 2022 году зарегистрирован 151 случай возникновения РА в 29 субъектах РФ. Наибольшее количество РА приходится на такие регионы, как: г. Москва (29%), Свердловская область (9%), Ямало-Ненецкий автономный округ (9%), Республика Татарстан (8%). В структуре РА по г. Москва преобладают случаи, связанные с попыткой утилизации ИИИ на полигонах твердых коммунальных отходов (ТКО) (82%). В Свердловской области главной причиной возникновения РА является нарушение правил сбора и оборота лома черных и цветных металлов (71%), в Ямало-Ненецком автономном округе – прихват или обрыв ИИИ в скважине при проведении геофизических исследований (100%), в Республике Татарстан - обнаружение бесконтрольного (неучтенного) ИИИ (84%).

Наиболее распространенными причинами РА являются: попытка утилизации ИИИ на полигонах ТКО (26%), нарушение правил сбора и оборота металлолома (23%), прихват/обрыв ИИИ в скважине при проведении геофизических исследований (17%) обнаружение бесконтрольного (неучтенного) ИИИ (17%).

Согласно требованиям санитарных правил [4] захоронение радиоактивных отходов (далее – РАО) на полигонах ТКО недопустимо. Однако в 2022 году зарегистрировано 40 случаев РА, связанных с попыткой утилизации ИИИ на полигонах ТКО. Во всех случаях источниками являлись средства личной гигиены (подгузники, прокладки), загрязненные радионуклидами  $^{99m}\text{Tc}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ . Данные радионуклиды используются медицинскими учреждениями при проведении радионуклидных процедур. Большинство случаев выявлены в г. Москва (90%); также в Московской, Саратовской и Тюменской областях выявлены по 1–2 случая. Зарегистрированные значения мощности амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения (МАЭД) на расстоянии 10 см от ИИИ варьировали от 0,3 до 770 мкЗв/ч, медиана составила 9,7 мкЗв/ч.

Проведенный анализ показал, что значения МАЭД от ИИИ, выявленных на полигонах ТКО, имеют достаточно высокие уровни, чтобы при непродолжительном контакте человека с таким ИИИ получить дозу, превышающую основной предел дозы в 1 мЗв/год для населения, установленный в санитарных правилах [1]. Таким образом, РА, связанные с выявлением ИИИ на полигонах ТКО, могут представлять реальную угрозу для здоровья населения.

Для пресечения случаев, связанных с захоронением ИИИ на полигонах ТКО, необходима организация эффективного радиационного контроля отходов, поступающих на территорию полигона ТКО. С этой целью рекомендуется использовать стационарные радиационные мониторы (СРМ), позволяющие обеспечить непрерывное автоматическое обнаружение источников гамма-излучения, перемещаемых через зону контроля ТКО в различных транспортных средствах, включая большегрузные автомобили. Такие мониторы

должны иметь возможность установки порогов срабатывания и обладать функцией автоматической адаптации к радиационному фону в месте их установки.

В передовых субъектах РФ, таких как Москва и Санкт-Петербург, Московская область и др., на полигонах ТКО уже установлены и эксплуатируются описанные выше системы автоматического радиационного контроля. Однако имеются субъекты РФ, где такие системы не установлены.

Санитарными правилами [3] установлены требования к обеспечению радиационной безопасности при заготовке и реализации лома черных и цветных металлов, согласно которым не допускается радиоактивное загрязнение металлолома или наличие в нем локальных ИИИ. В 2022 году в 11 субъектах РФ зарегистрированы 35 случаев выявления ИИИ в металлоломе. Повышенный уровень гамма-излучения от металлолома обусловлен наличием в нем обломков радиоизотопных приборов, содержащих техногенные радионуклиды, и металлических труб, использовавшихся в нефтегазовой промышленности и подвергшихся радиоактивному загрязнению природными радионуклидами (в основном  $^{226}\text{Ra}$  и его соли) в процессе их эксплуатации.

Значения МАЭД на расстоянии 0,1 м от поверхности металлолома находились в диапазоне от 0,3 до 865 мкЗв/ч, медиана – 3,2 мкЗв/ч. В 66% случаях значения МАЭД превышали 1 мкЗв/ч и по действующим нормам радиационной безопасности для извлечения таких ИИИ требуется привлечение специализированных организаций или специально подготовленных сотрудников, отнесенных к персоналу группы А. В тоже время в 89% случаев партии металлолома, содержащие ИИИ, сопровождалась протоколами радиационного контроля аккредитованных лабораторий, которые подтверждали соответствие металлолома требованиям санитарных норм и правил в части радиационной безопасности. Таким образом, с целью предупреждения подобных РА рекомендуется направлять в Росаккредитацию информацию о зарегистрированных случаях несоответствия протоколов испытаний на партии металлолома фактическим показателям радиационной обстановки, как о факте некомпетентности аккредитованных лиц и их несоответствия критериям аккредитации.

За рассматриваемый период зафиксировано 26 случаев прихвата или обрыва геофизического оборудования, имеющего в своем составе закрытые радионуклидные ИИИ, при бурении нефтяных и газовых скважин. В 9-и случаях оборудование извлечено на поверхность. В 5-и случаях, из-за невозможности извлечения оборудования из скважин, выполнены работы по консервированию скважин и захоронению ИИИ путем установки цементного моста согласно плану по ликвидации аварии. В 12-ти случаях продолжается

проведение ловильных работ по извлечению ИИИ на поверхность. Во всех случаях радиационное воздействие на персонал и окружающую среду отсутствует.

Как упоминалось выше, одной из наиболее распространенных причин РА, является выявление бесконтрольных ИИИ. В некоторых случаях идентифицировать обнаруженные бесхозные ИИИ не представляется возможным, поскольку данные ИИИ находятся в виде обломков радиационной техники и на них отсутствует какая-либо маркировка. В других случаях это потребительские изделия (компасы и их фрагменты, тумблеры, наручные часы) и радиоизотопные приборы (гамма-дефектоскоп, радиоизотопные извещатели дыма, авиационные часы). Значения МАЭД на расстоянии 10 см от бесконтрольных ИИИ находились в диапазоне от 0,3 до 500 мкЗв/ч, медиана составила 2,7 мкЗв/ч. Наибольшие средние значения МАЭД регистрировались от радиоизотопных приборов: сред. знач. – 13,0 мкЗв/ч, медиана - 10,6 мкЗв/ч.

В 31% случаев выявленных РА в ИАЦ РБН не поступали окончательные донесения об итогах расследования и принятых мерах по ликвидации последствий данных РА, в связи с чем в целях совершенствования аварийного реагирования органов и организаций Роспотребнадзора рекомендуется обратить внимание на предоставление заключительных результатов расследований РА в форме окончательных донесений и исполнение сроков предоставления донесений о РА в ИАЦ РБН в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации [2] и Приказом Роспотребнадзора № 968 от 23.12.2013 г. «О совершенствовании реагирования в случае возникновения радиационной аварии».

**Заключение.** Выявлены случаи, при которых от источников ионизирующего излучения измеренные значения мощности амбиентного эквивалента дозы достигали уровней, представляющих реальную угрозу для здоровья населения.

#### **Литература:**

1. Нормы радиационной безопасности: НРБ-99/2009: Санитарные правила и нормативы: СанПиН 2.6.1.2523-09: утв. и введ. в действие Рук. Роспотребнадзора, Глав. гос. сан. врачом Рос. Федерации 01.09.2009; зарег. в Минюсте РФ 14.08.2009: рег. № 14534. – М.: ФЦГиЭ Роспотребнадзора, 2009. 100 с.

2. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 04.02.2016 г. № 11 «О предоставлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях в области общественного здравоохранения санитарно-эпидемиологического характера»: [Электронный ресурс]. – URL: <https://online.consultant.ru/riv/cgi/online.cgi?req=doc&ts=ub9b7bTwfqwO0Zqk&cacheid=1BC525C47AFA8E53ED49C2828>

608C21B&mode=splus&rnd=EOFWTA&base=LAW&n=197896#S3Cb7bTUR5gC5rLI1 (дата обращения: 21.04.2023).

3. Санитарные правила и нормы (СанПиН 2.6.1.2525-09) «Гигиенические требования к обеспечению радиационной безопасности при заготовке и реализации металлолома»: утв. от 14.07.2009 г. и введены в действие с 01.09.2009 г. Регистрационный номер в Минюсте России № 270. – М.: Минюст России, 2009.

4. Санитарные правила и нормы СанПиН 2.1.3684-21 «Санитарно-эпидемиологические требования к содержанию территорий городских и сельских поселений, к водным объектам, питьевой воде и питьевому водоснабжению, атмосферному воздуху, почвам, жилым помещениям, эксплуатации производственных, общественных помещений, организации и проведению санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий»: утв. от 28.01.2021 г., введены в действие с 01.03.2021 г., зарегистрированы в Минюсте России 29.01.2021 г. № 62297.

УДК: 61.613

## **ПОЛИАРОМАТИЧЕСКИЕ УГЛЕВОДОРОДЫ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ: ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ЗАГРЯЗНЕНИЯ И РИСКА ЗДОРОВЬЮ**

Долгина Н.А.<sup>1</sup>, Бондарук А.М.<sup>1</sup>, Мелентьев А.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора,  
Московская область, г. Мытищи

**Аннотация.** Целью данного исследования являлась оценка риска здоровью населения, обусловленного загрязнением атмосферного воздуха полиароматическими углеводородами (далее – ПАУ). Изучены уровни содержания бенз(а)пирена, бенз(б)флуорантена, бенз(к)флуорантена, индено(1,2,3-с,d)пирена, фенантрена, дибенз(а,h)антрацена, нафталина, антрацена, ацетонафтена, 2-метилнафталина и пирена в 77 пробах атмосферного воздуха г.Минска в осенне-зимний периоды 2019–2020 гг. и весенне-летний период 2020 г. Индивидуальные риски (CR), ассоциированные с загрязнением ПАУ атмосферного воздуха, составляющие для нафталина  $5,49 \times 10^{-05}$ , антрацена, бенз(б)флуорантена, бенз(к)флуорантена, дибензо(а,h)антрацена, индено(1,2,3-сd)пирена –  $6,26 \times 10^{-06}$ , фенантрена –  $6,26 \times 10^{-08}$  являются приемлемыми (минимальными), а для бенз(а)пирена ( $1,29 \times 10^{-04}$ ), смеси ПАУ на основе токсических (далее – ТЭ-БП) ( $3,46 \times 10^{-04}$ ), мутагенных



эквивалентов (далее – МЭ-БП) ( $7,32 \times 10^{-05}$ ) – допустимыми (низкими). Популяционные риски (PCR) для изученных веществ и их смеси варьировали от 43 дополнительных к фоновым случаев заболеваний до 2360. Превышение гигиенических нормативов не установлено. Учитывая высокую гигиеническую значимость ПАУ, обладающих канцерогенными свойствами, требуется разработать алгоритм оценки их комплексного поступления и применять его в отношении водопроводной воды, атмосферного воздуха и пищевой продукции.

**Ключевые слова:** полиароматические углеводороды, бенз(а)пирен, канцерогенные вещества, атмосферный воздух, загрязнение, оценка риска здоровью.

Полиароматические углеводороды (ПАУ) являются полувolatile органическими соединениями, которые могут присутствовать в атмосфере в газовой фазе или в виде твердых частиц. Данные вещества могут переноситься на большие расстояния, оставаясь в воздухе в течение длительного времени вследствие низкого давления пара и большого количества источников загрязнения. ПАУ образуются при сжигании органических веществ в воде, воздухе и в технологических процессах изготовления продуктов питания. В атмосферный воздух ПАУ поступают с лесными пожарами, выхлопами автомобильного транспорта, функционированием объектов теплоэнергетики и некоторых отраслей промышленности [1, 4-6]. ПАУ, обладающие канцерогенными свойствами, поступают в организм человека алиментарным и ингаляционным путем.

В последние годы установлены взаимосвязи между экспозицией смесями ПАУ и неблагоприятными исходами при рождении, нейрорповеденческими эффектами и снижением фертильности. Данные соединения воздействуют на иммунную систему и репродуктивные функции, оказывают канцерогенное и мутагенное действие. В отношении веществ, обладающих генотоксическими и канцерогенными свойствами, необходимо применять принцип минимизации содержания данных соединений в атмосферном воздухе до максимально достижимого низкого уровня, что, в случае ПАУ, не представляется возможным в связи с их образованием в результате процессов жизнедеятельности человека [4, 5].

В настоящее время данные о фактических уровнях загрязнения атмосферного воздуха ПАУ с учетом смеси указанных веществ, в том числе с учетом их индивидуального вклада в общий уровень ингаляционной нагрузки, различной степени канцерогенной и мутагенной активности, в Республике Беларусь отсутствуют. Указанное обуславливает актуальность оценки загрязнения атмосферного воздуха и экспозиции обсуждаемыми соединениями,

поступающими в организм человека ингаляционным путем, а также формирующихся рисков с учетом региональных особенностей.

**Целью данной работы** является оценка риска здоровью населения, обусловленного загрязнением атмосферного воздуха ПАУ.

**Материалы и методы.** Исследования выполнены в рамках научно-исследовательской работы «Комплексная оценка воздействия полиароматических углеводородов на организм человека с учетом алиментарного и ингаляционного путей поступления» (грант Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № М19М-006). Определение ПАУ проводилось согласно СТБ ИСО 16362-2006 «Воздух атмосферный. Определение сорбированных на твердых частицах полициклических ароматических углеводородов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии» в 77 пробах атмосферного воздуха. Предел обнаружения (ПО) в атмосферном воздухе для нафталина, 2-метилнафталина, аценафтена, фенантрена, антрацена, пирена, бенз(b)флуорантена, бенз(k)флуорантена, бенз(a)антрацена, дибенз(a,h)антрацена, индено(1,2,3-cd)пирена составил 0,0016 мкг/м<sup>3</sup>, для бенз(a)пирена – 0,00033 мкг/м<sup>3</sup>.

Содержание исследуемых веществ определялось в образцах атмосферного воздуха (условно чистые (спальные) и условно загрязненные районы крупного промышленного города), отобранных в осенне-зимний периоды 2019–2020 гг. и весенне-летний период 2020 г. Выбор территорий выполнен исходя из плотности транспортных потоков, площади рекреационных зон, наличия объектов промышленности и теплоэнергетики.

Ингаляционная экспозиция изучена в соответствии с Инструкцией по применению № 004-0617 «Оценка риска для жизни и здоровья населения от воздействия загрязняющих веществ в атмосферном воздухе». Оценка риска здоровью, обусловленного загрязнением атмосферного воздуха отдельными ПАУ, проведена на основании расчета индивидуального и популяционного рисков для взрослого человека с использованием факторов канцерогенного потенциала (для индивидуальных веществ и их смеси) согласно Инструкции по применению № 004-0617 «Оценка риска для жизни и здоровья населения от воздействия загрязняющих веществ в атмосферном воздухе» [2, 3].

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью пакета прикладных программ MS Excel 2019 и пакета STATISTICA 13.3. Оценка соответствия результатов исследования нормальному распределению осуществлялась с использованием критериев W-теста Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Распределение данных считалось отличным от нормального (непараметрическим) при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для характеристики уровня загрязнения ПАУ пищевой

продукции, питьевой воды, атмосферного воздуха использованы медиана (далее – Me), интерквартильный размах [25%; 75%] и 95-ый перцентиль (далее – 95P).

**Результаты.** На основании выполненного количественного определения ПАУ в атмосферном воздухе оценены фактические уровни содержания ПАУ в указанном объекте среды обитания. Превышений гигиенических нормативов не установлено.

Количество образцов атмосферного воздуха, которые «квалифицируются» как «не обнаружено», составило 44,2–100% (34–77 проб). Поэтому для проведения комплексной гигиенической оценки содержания ПАУ в вышеуказанном объекте нами было осуществлено моделирование низкоконтamинированных проб.

В атмосферном воздухе за весь период наблюдения преобладает аценафтен ( $2,20 \text{ нг/м}^3$ ). Минимальные уровни изученных веществ установлены для бенз(а)пирена ( $0,17 \text{ нг/м}^3$ ). Медианные значения концентраций смеси ПАУ на основе ТЭ-БП составили  $4,42 \text{ нг/м}^3$ , МЭ-БП –  $0,93 \text{ нг/м}^3$ . Наибольшее содержание (95P) изученных веществ определено для аценафтена ( $11,60 \text{ нг/м}^3$ ), фенантрена ( $8,96 \text{ нг/м}^3$ ), 2-метилнафталина ( $6,41 \text{ нг/м}^3$ ), антрацена ( $5,68 \text{ нг/м}^3$ ), что обусловлено выбросами автотранспорта, так как все места отбора расположены в местах большого скопления транспорта (крупные автотрассы, паркинги возле крупных социально-значимых объектов и т. д.). В ходе сравнительного анализа данных установлены статистически значимые различия в концентрациях отдельных представителей ПАУ между условно чистыми и условно загрязненными районами города для бензо(к)флуорантена ( $U=481,5$ ;  $Z=2,5$ ;  $p<0,05$ ), в осенне-зимний период – для аценафтена ( $U=35$ ;  $Z=3,64$ ;  $p<0,05$ ) и бензо(к)флуорантена ( $U=60$ ;  $Z=2,80$ ;  $p<0,05$ ), в весенне-летний период – для аценафтена ( $U=117$ ;  $Z=-2,29$ ;  $p<0,05$ ). Проведенные исследования показали, что загрязнение атмосферного воздуха ПАУ, в целом зависит от плотности расположения объектов промышленности и транспортной инфраструктуры.

Результаты расчета ингаляционной экспозиции вышеуказанными веществами свидетельствуют, что поступление ПАУ с атмосферным воздухом для аценафтена составляло 628,6 нг, нафталина, 2-метилнафталина, антрацена, пирена, бенз(б)флуорантена, бензо(к)флуорантена, дибензо(а,һ)антрацена, индено(1,2,3-сd)пирена, фенантрена – 457,1 нг, бенз(а)пирена – 942,6 нг, смеси ПАУ на основе ТЭ-БП – 2525,7 нг, МЭ-БП – 534,3 нг.

Риск здоровью взрослого населения, ассоциированный с ПАУ, оценен на основе расчета индивидуального (далее – CR) и популяционного рисков (далее – PCR).

CR, ассоциированные с загрязнением ПАУ атмосферного воздуха, составляющие для нафталина  $5,49 \times 10^{-05}$ , антрацена, бенз(б)флуорантена, бенз(к)флуорантена, дибензо(а,һ)антрацена, индено(1,2,3-сd)пирена –  $6,26 \times 10^{-06}$ , фенантрена –  $6,26 \times 10^{-08}$  являются приемлемыми (минимальными), а для бенз(а)пирена ( $1,29 \times 10^{-04}$ ), смеси ПАУ на

основе ТЭ-БП ( $3,46 \times 10^{-04}$ ), МЭ-БП ( $7,32 \times 10^{-05}$ ) – допустимыми (низкими). РСР для изученных веществ и их смеси варьировали от 43 дополнительных к фоновым случаям заболеваний до 2360.

**Заключение.** Таким образом, превышения гигиенических нормативов во всех исследованных образцах атмосферного воздуха не установлено. При различных моделях, в том числе аггравированных, уровень риска здоровью, ассоциированный с ПАУ в атмосферном воздухе варьирует от минимального до среднего. Учитывая высокую гигиеническую значимость ПАУ, обладающих канцерогенными свойствами, в отношении данных веществ требуется разработать алгоритм оценки их комплексного поступления и применять его в отношении питьевой воды, атмосферного воздуха и пищевой продукции.

### **Литература:**

1. Безопасность среды обитания человека: программный подход к научному обоснованию мер по управлению внешнесредовыми рисками здоровью / С.И. Сычик [и др.] // Problems of Public Health Organization and Informatization. 2022. № S1. С. 266-274.
2. Комплексная оценка экспозиции приоритетными полиароматическими углеводородами с учетом ингаляционного и алиментарного поступления / Н.А. Долгина [и др.] // Вестник Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований. – 2020. № 2. С. 67-75.
3. Оценка экспозиции полиароматическими углеводородами при множественных путях поступления / Н.А. Долгина [др.] // Здоровье и окружающая среда: сборник материалов международной научно-практической конференции, Минск, 30 сентября – 01 2021 года. – Издательский центр БГУ: Белорусский государственный университет. 2021. С. 114-116.
4. Ali N. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in indoor air and dust samples of different Saudi microenvironments; health and carcinogenic risk assessment for the general population // Science of the Total Environment. 2019. Vol. 696. P. 133995.
5. Multi-pathway assessment of human health risk posed by polycyclic aromatic hydrocarbons / C. Qu [et al.] // Environmental Geochemistry and Health. 2015. Vol. 37, № 3. P. 118-129.
6. PAH levels in a furniture-manufacturing city atmosphere / B. Caliskan et al. // Chemosphere. 2020. Vol. 240. Art. 124757.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ  
ФУНГИЦИДА ПИРИОФЕНОНА В ВИНОГРАДЕ И ПРОДУКТАХ  
ЕГО ПЕРЕРАБОТКИ**

Курпединов К.С., Суслова А.В.

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора,  
Московская область, г. Мытищи

**Аннотация.** В данной работе представлены результаты исследований по разработке метода определения остаточных количеств нового фунгицида пириофенона в винограде и продуктах его переработки. Цель исследования: разработка метода определения остаточных количеств пириофенона в винограде, виноградном соке, изюме и вине методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, с целью обеспечения контроля безопасности ввозимой на территорию Российской Федерации продукции. Для извлечения исследуемого вещества из образцов винограда, виноградного сока и изюма применялся метод подготовки проб QuEChERS. Извлечение пириофенона из образцов вина проводилось методом твердофазной экстракции (ТФЭ) с применением патронов Oasis HLB. Идентификация и количественное определение исследуемого вещества проводилось методом капиллярной газовой хроматографии с одноквадрупольным масс-селективным детектором. Средняя полнота извлечения пириофенона из модельных проб с внесением вещества по диапазону определяемых концентраций для всех объектов исследования составила от 87 до 93%. Нижний предел количественного определения для всех объектов исследования составил 0,01 мг/кг. Показатель точности определения не превысил 50%.

**Ключевые слова:** хроматография, масс-спектрометрия, пириофенон, QuEChERS, метод ТФЭ.

В сельскохозяйственной практике всего мира ежегодно увеличивается количество пестицидных препаратов, в том числе смесевых, на основе действующих веществ, относящихся к различным химическим классам, а соответственно, имеющих различные механизмы биологического воздействия. В настоящее время для борьбы с грибковыми патогенами, которые приводят к болезням растений и снижают урожайность возделываемых сельскохозяйственных культур, применяются препараты на основе веществ, обладающих фунгицидной активностью (фунгициды).

С целью предотвращения резистентности патогенных микроорганизмов к уже применяемым препаратам, в мире ведутся разработки соединений, обеспечивающих как

синергию с другими действующими веществами, так и избирательность воздействия на молекулярные мишени в клетках паразитических грибов. Одним из таких новых действующих веществ является пириофенон (5-хлоро-2-метокси-4-метил-3-пиридинил)(4,5,6-триметокси-о-толил)метанон (IUPAC). Данный фунгицид, относится к классу бензоилпиридинов, и основной механизм его противогрибкового действия заключается в ингибировании функции актина, миозина и фимбрина, которые являются многофункциональными белками эукариотических клеток.

Препараты на основе пириофенона зарегистрированы в ряде стран для обработки виноградной лозы против мучнистой росы, которая проявляется в виде белого мицелия грибов на поверхности растения. Данное заболевание вызвано грибковым патогеном *Uncinula necator* и приводит к загниванию листьев, побегов и плодов.

Для контроля разрабатываемого максимального допустимого уровня содержания пириофенона в импортируемом в Российскую Федерацию винограде и продуктах его переработки, появилась необходимость в создании метода, позволяющего качественно и количественно идентифицировать данное вещество в винограде, виноградном соке, изюме и вине из винограда.

Для извлечения пестицидов из растительных образцов применяется экстракция органическими растворителями, а для очистки полученных экстрактов от коэкстрактивных веществ используется жидкость-жидкостная и твердофазная экстракция. Кроме того, для извлечения и обнаружения большого списка пестицидов, показал положительные результаты метод пробоподготовки QuEChERS (quick, easy, cheap, effective, rugged, and safe), который включает стадию экстракции органическим растворителем в присутствии смеси, состоящей из буферных солей, стабилизирующих кислотность среды в процессе экстракции, а также сульфата магния и хлорида натрия, обеспечивающих высаливание целевых компонентов и разделение водной и органической фазы. На второй стадии данного метода проводится дисперсионная твердофазная очистка полученного экстракта с применением смеси сорбентов на основе первичных и вторичных аминов. Для пигментированных образцов дисперсионная твердофазная очистка модифицирована добавлением графитизированной сажи [1, 3].

**Материалы и методы.** Реактивы, материалы. Ацетонитрил для ВЭЖХ (чистота не менее 99,9%); ацетон особо чистый (99,9%) фирмы «Fisher Chemical», Великобритания; метанол (99,8%) фирмы «J.T. Baker», Польша; экстракционные наборы VetexQ (Компания ООО «Интерлаб») (кат. № 5650-5356); полипропиленовые пробирки вместимостью 50 и 15 мл; гелий газообразный высокой чистоты фирмы «Линде Газ Рус»; лабораторная роторная центрифуга «Eppendorf» 5810 R, Германия; патроны для твердофазной экстракции Waters Oasis® HLB 3cc/60mg (Lot No. 169A39288B).

Объект исследования. Образцы ягод черного винограда, образцы изюма из черного винограда, сок из ягод черного винограда, вино красное сухое и десертное, вино белое сухое.

Для исследования использован аналитический стандартный образец пириофенона фирмы «Ehrenstorfer» (Lot Number. 1117818), с содержанием основного компонента 99,3%. Раствор пириофенона с концентрацией 100 мкг/см<sup>3</sup>, раствор для внесения в модельные пробы 1,0 мкг/см<sup>3</sup>, а также рабочие градуировочные растворы на основе органического растворителя (0,01; 0,02; 0,05; 0,08; 0,1 мкг/см<sup>3</sup>) готовили методом последовательного разбавления с применением ацетона; градуировочные растворы, согласованные с матрицей (0,01; 0,02; 0,05; 0,08; 0,1 мкг/см<sup>3</sup>) готовили методом последовательного разбавления с применением экстракта из контрольных образцов. Рабочие растворы хранили в течение 7 дней в холодильнике при температуре + (2–6)°C.

Для извлечения пириофенона из образцов винограда, виноградного сока и изюма применялся метод пробоподготовки QuEChERS. Образцы винограда и смоченного изюма измельчали с помощью измельчителя BOSCH MMR-0801 (Германия) и хранили до анализа при температуре ниже -18°C. Изюм перед анализом смачивали: к 50 г изюма добавляли 85 см<sup>3</sup> воды и оставляли на сутки в холодильной камере при температуре + (2-6)°C.

Процедура пробоподготовки для винограда, виноградного сока и изюма состояла из следующих этапов: 10 г образца винограда или виноградного сока, 13,5 г изюма (эквивалентно 5 г сухого изюма) помещали в полипропиленовую центрифужную пробирку вместимостью 50 см<sup>3</sup>, вносили 10 см<sup>3</sup> ацетонитрила и интенсивно перемешивали. Затем в пробирку добавляли смесь солей для экстракции на основе натрий-цитратного буфера, хлорида натрия и сульфата магния. Далее пробирки помещали на 1 мин на вихревой шейкер типа Vortex, после чего центрифугировали в течение 5 мин со скоростью 5000 об/мин.

Аликвоту (4-6 см<sup>3</sup>) верхнего слоя переносили в центрифужную полипропиленовую пробирку вместимостью 15 см<sup>3</sup>, содержащую сульфат магния, первичные и вторичные амины и графитизированную сажу. Пробирки помещали на 1 мин на вихревой шейкер типа Vortex, затем центрифугировали 5 мин при скорости 5000 об/мин. Полученный экстракт анализировали на содержание пириофенона.

Для извлечения пириофенона из образцов вина применялся метод твердофазной экстракции: 10 г вина пропускали через предварительно подготовленный патрон (через патрон последовательно пропускали 5 см<sup>3</sup> метанола, затем 5 см<sup>3</sup> деионизированной воды), затем через патрон пропускали 5 см<sup>3</sup> деионизированной воды, которую отбрасывали, после чего через патрон пропускали 10 см<sup>3</sup> ацетонитрила (вино и растворители пропускали через патрон со скоростью 1–2 капли/секунду). Полученный экстракт анализировали на содержание пириофенона.

Для анализа использован газовый хроматограф Agilent 6890N» с масс-селективным детектором «Agilent 5975C». Для хроматографического разделения применялась 30-ти метровая капиллярная колонка HP-5MS (Agilent Technologies, США), с внутренним диаметром – 0,25 мм, содержащая сорбент на основе 5% фенил – и 95% диметилполисилоксана, толщина пленки сорбента – 0,25 мкм. В качестве газа-носителя применялся гелий газообразный, поток газа в колонке – 1,0 см<sup>3</sup>/мин, давление в колонке – 113,76 кПа; средняя линейная скорость – 29 см/сек. Температура испарителя – 270°C. Температура термостата колонки программированная: начальная температура 140°C, выдержка 2 мин, нагрев колонки со скоростью 20 градусов в минуту до температуры 250°C, выдержка 8 мин, нагрев колонки со скоростью 20 градусов в минуту до температуры 270°C, выдержка 2 мин. В хроматограф вводили 1 мм<sup>3</sup> пробы без деления потока. Метод ионизации – электронная ионизация (энергия электронов 70 эВ), температура ионного источника – 230°C, квадруполя – 150°C, переходной камеры – 280°C. Идентификацию и количественный расчет пириофенона проводили по времени удерживания и регистрации трех выбранных характеристичных ионов (SIM) с m/z (отношение: масса/заряд): 350 (количественный) и 184, 334.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ физико-химических свойств, а также литературных данных [2], показал, что для извлечения пириофенона из образцов винограда, виноградного сока и изюма приемлем способ пробоподготовки QuEChERS с добавлением графитизированной сажи, а для извлечения вещества из образцов вина подходит метод твердофазной экстракции с применением сорбента на основе дивинилбензола и N-винилпирролидона. Так как пириофенон является летучим органическим соединением, которое в условиях электронной ионизации дает на масс-спектре большое число характеристичных ионов, то для его анализа оказался применим метод газовой хроматографии с одноквадрупольным масс-селективным детектором.

Эффект матрицы, который количественно оценивался по соотношению площадей пиков аналитического стандарта, приготовленного на матрице и органическом растворителе, превысил 20% для образцов винограда и виноградного сока, что обосновало применение для количественного расчета метода абсолютный калибровки на матрице (экстракте). Для образцов вина и изюма эффект матрицы составил менее 20%, поэтому для количественного расчета применялся метод абсолютный калибровки на растворителе. В процессе исследования было установлено, что содержание этилового спирта, сахаров и пигментов не оказывало значимого влияния на специфичность анализа и полноту извлечения пириофенона из образцов вина. Коэффициент корреляции для всех графиков составил более 0,99.



Диапазон определяемых концентраций пириофенона во всех исследуемых матрицах составил от 0,01 до 5,0 мг/кг, с учетом разбавления проб в 50 раз. Средняя полнота извлечения при анализе модельных проб с внесением вещества по диапазону определяемых концентраций составила: 93% при среднем квадратичном отклонении – 7,9% для ягод винограда, 87% при среднем квадратичном отклонении – 7,4% для виноградного сока, 90% при среднем квадратичном отклонении – 8,0% для изюма и 90% при среднем квадратичном отклонении – 7,5% для вина.

**Выводы.** Примененные способы экстракции и очистки экстрактов в тандеме с анализом методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием позволили получить надежные результаты по определению остаточных количеств пириофенона в исследуемых объектах.

По итогам выполненной работы сформированы методические указания «Определение остаточных количеств пириофенона в ягодах и соке винограда, изюме и вине методом капиллярной газожидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием» по разделу 4.1. Методы контроля. Химические факторы.

#### **Литература:**

1. Остаточные количества пестицидов в цитрусовых: аналитический контроль / В.Н. Ракитский [и др.]. // Гигиена и Санитария. 2001. Т. 100. С. 476-481. doi:10.47470/0016-9900-2021-100-5-476-481.
2. Development of an Analytical Method for the Determination of Pyriofenone residue in Agricultural Products using HPLC-UVD / P. Hyejin, K. Hee Jung, D. Jung-Ah et al. // Jung-Ah Journal of Agrochemical Science. 2014. Vol. 18, № 2. P. 79-87. doi:10.7585/kjps.2014.18.2.79.
3. GC-MS Modified Quechers Method for Multiresidue Pesticide Determination in Red Wine / M. Pelajić, I. Pelajić, M.P. Dragana et al // Croatica Chemica Acta. 2019. Vol. 92, № 3. doi: 10.5562/csa3552.

УДК: 616-092.9

## **ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ЭНДОКРИННОГО РАЗРУШИТЕЛЯ ФУНГИЦИДА ПИРИМЕТАНИЛА**

Масальцев Г.В., Вещемова Т.Е.

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора,  
Московская область, г. Мытищи

**Аннотация.** За последнее десятилетие все чаще возникают опасения по поводу потенциального неблагоприятного воздействия химических веществ, в том числе

пестицидов, на развитие и функционирование эндокринной системы. В связи с этим было проведено изучение потенциального влияния анилонопиридинового фунгицида пириметанила на пренатальное развитие в исследовании на конвенциональных крысах. Самки получали пириметанил ежедневно в дозах 0, 10, 100 и 1000 мг/кг массы тела вплоть до 20-го дня беременности. Животные были умерщвлены до родов, изучены показатели выживаемости эмбрионов, до- и постимплантационной гибели эмбрионов, тератогенность объекта испытания. Был обнаружен общетоксический эффект пириметанила на материнский организм, проявлявшийся облысением и снижением массы, при воздействии в высокой дозе (1000 мг/кг м.т.). В исследовании не наблюдали эмбриотоксического и тератогенного эффектов, что свидетельствует в пользу того, что пириметанил, вероятно, не является эндокринным разрушителем.

**Ключевые слова:** пренатальная токсичность, эмбриотоксичность, тератогенность, эндокринное разрушение, пестицид, пириметанил.

Во всем мире, государственные организации, уполномоченные защищать и обеспечивать здоровье населения, уделяют особое внимание вопросу безопасного производства, обращения и применения пестицидов и агрохимикатов. Термин пестицид, происходящий от латинских слов *pestis* – зараза и *caedo* – убивать, подразумевает под собой целый ряд химических и микробиологических препаратов, направленных на уничтожение разного рода вредителей. В Российской Федерации правовые основы охраны здоровья населения и окружающей среды от неблагоприятного воздействия пестицидов и агрохимикатов изложены в Федеральном законе № 109-ФЗ от 19.07.1997 «О безопасном обращении с пестицидами и агрохимикатами». Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека также утвержден ряд нормативных документов, направленных на охрану здоровья населения и предотвращение негативного влияния пестицидов на среду обитания человека, включая СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания», которые регулярно обновляют с целью сохранения их актуальности в соответствии с новыми научными данными [1]. Представленное исследование было выполнено в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора «Разработка критериев для оценки риска здоровью населения новых химических веществ на основе токсиколого-гигиенической характеристики» (2021-2025 гг., регистрационный номер: 121091400019-6).

За последнее десятилетие все чаще возникают опасения по поводу потенциального неблагоприятного воздействия химических веществ, в том числе пестицидов, на развитие и

функционирование эндокринной системы [5]. Фунгициды считаются одними из наиболее опасных ксенобиотиков с точки зрения их способности воздействовать на щитовидную железу [3]. Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA, 2019) классифицировало несколько фунгицидов как возможные эндокринные разрушители, включая анилинопиримидиновый фунгицид пириметанил [2]. В ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора ранее было изучено влияние пириметанила в 90-дневном субхроническом исследовании в соответствии с пересмотренным руководящим документом Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР) № 150 на беспородных взрослых крысах обоих полов: было обнаружено, что пириметанил существенно не влиял на уровень гормонов щитовидной железы (тирозин, трийодтиронин и тиреотропный гормон) у крыс в исследовании [7]. Однако, поскольку эндокринные разрушители способны оказывать значительное влияние на пренатальное развитие [6], было принято решение провести дополнительное исследование эмбриотоксического и тератогенного действия пириметанила на крысах.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено на 83 самках (211,76–273,32 г) и 40 самцах (241,85–282,45 г) конвенциональных крыс. Группы доз составляли 0, 10, 100 и 1000 мг/кг массы тела. Самки получали пириметанил перорально ежедневно до 20-го дня беременности. В процессе исследования наблюдали за общим состоянием животных, потреблением воды и корма, регулярно измеряли массу тела. На 20-й день беременности самок подвергали эвтаназии для определения следующих показателей: количество эмбрионов, включая средний медианный вес эмбрионов, их внутренних органов (для двух эмбрионов от каждого помета); общего веса потомства; количество желтых тел; веса и диаметра плацент. Тератогенные эффекты оценивались с использованием методов Уилсона-Дайбана и Доусона [4]. Статистический анализ проводили при помощи программы IBM SPSS Statistics v.22 (корпорация IBM, США) при  $\alpha = 0,05$ .

**Результаты.** Статистически значимые изменения наблюдались только у самок, получавших пириметанил в дозе 1000 мг/кг массы тела, по сравнению с контрольными животными. В дополнение, у большинства самок в этой группе наблюдались клинические признаки интоксикации: алоpecia (облысение) к 20-му дню беременности, а также снижение потребления корма на протяжении всей беременности. Кроме того, к 3-й неделе было зафиксировано значительное снижение массы их тела по сравнению с контролем (табл. 1).

Признаков эмбриотоксического действия (табл. 2) и тератогенности зафиксировано не было.

Таблица 1.

## Динамика изменения массы тела матерей крыс за время исследования

| Доза (мг/кг м.т.) | День        |             |              |               |
|-------------------|-------------|-------------|--------------|---------------|
|                   | 1           | 7           | 14           | 20            |
| 0                 | 249,59±2,77 | 277,46±4,90 | 313,59±6,29  | 390,78±8,57   |
| 10                | 251,73±2,64 | 281,59±7,76 | 318,88±10,63 | 361,80±13,66  |
| 100               | 250,63±2,15 | 279,18±5,79 | 315,73±7,90  | 357,86±10,14  |
| 1000              | 254,33±1,80 | 271,47±9,69 | 302,76±13,74 | 305,53*±16,19 |

Примечание: \* статистическая значимость –  $p \leq 0,05$

Таблица 2.

## Комплексные индексы эмбриотоксического действия объекта испытания

| Индекс                             | Доза (мг/кг м.т.) |            |            |            |
|------------------------------------|-------------------|------------|------------|------------|
|                                    | 0                 | 10         | 100        | 1000       |
| Выживаемость эмбрионов (%)         | 76,27±5,20        | 76,98±4,56 | 74,89±3,06 | 71,84±4,77 |
| Доимплантационная смертность (%)   | 20,91±3,40        | 21,41±3,72 | 22,23±3,59 | 25,80±3,81 |
| Постимплантационная смертность (%) | 4,92±4,17         | 2,97±2,06  | 3,32±1,76  | 3,64±2,78  |
| Средний вес помета (г)             | 47,30±3,93        | 48,20±3,93 | 42,49±3,40 | 45,67±3,49 |

**Выводы.** В исследовании было обнаружено общетоксическое воздействие пириметанила на материнский организм при ежедневном воздействии в дозе 1000 мг/кг м.т. на протяжении беременности, проявлявшееся снижением массы тела, потребления корма и облысением, что позволило установить недействующую дозу NOEL для материнского организма на уровне 100 мг/кг м.т. При этом пириметанил не оказывал негативного воздействия на эндокринную систему как в ранее проведенном 90-дневном субхроническом исследовании [7], так и в исследовании пренатальной токсичности на крысах в дозах вплоть до 1000 мг/кг м.т. В связи с этим, можно сделать вывод, что объект испытания вряд ли является эндокринным разрушителем: гигиенические нормативы для пириметанила, утвержденные в СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания» являются актуальными и не требуют пересмотра.

**Литература:**

1. Основы обеспечения безопасного применения пестицидов / В.Н. Ракитский [и др.] // Здравоохранение Российской Федерации. 2020. Т. 64, № 1. С. 45-50. DOI 10.18821/0044-197X-2020-64-1-45-50. – EDN UQBPIS.
2. European Food Safety Authority (EFSA) et al. Establishment of cumulative assessment groups of pesticides for their effects on the thyroid // EFSA Journal. 2019. Т. 17. №. 9. P. e05801.
3. Garry V.F. Biomarkers of thyroid function, genotoxicity and agricultural fungicide use // Journal of biochemical and molecular toxicology. 2005. Т. 19. № 3. P. 175-175.
4. Hood R.D. Developmental and reproductive toxicology: a practical approach. CRC press, 2005. 870 p.

5. Jeng H.A. Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health // *Frontiers in public health*. 2014. T. 2. P. 55.

6. Kanda R. Reproductive impact of environmental chemicals on animals // *Reproductive Sciences in Animal Conservation*. 2019. P. 41-70.

7. The endocrine-disrupting potential and a sex-specific effect of a generic pyrimethanil, as explored in a subchronic study in vivo / V. Rakitskii, S. Kuz'min, G. Masaltsev et al. // *Toxicology Letters*. 2021. T. 350. P. S189-S190.

УДК: 61.614.7

## **ОЦЕНКА, КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ И РЕГУЛИРОВАНИЕ ЭНДОКРИННЫХ РАЗРУШИТЕЛЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Проскурина А.С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Филиал «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ»

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора,  
г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального  
образования», г. Москва

**Аннотация.** Воздействие эндокринных разрушителей на здоровье человека и окружающую среду является международной проблемой и вызывает серьезную озабоченность мирового сообщества. Странами Европейского союза, США, Канадой, Японией, Индией и рядом других государств разработаны подходы по оценке опасности, классификации и регулированию эндокринных разрушителей. В целях обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения РФ необходимо разработать и внедрить систему регулирования обращения эндокринных разрушителей. На данном этапе работы проведен анализ международных подходов к выбору, оценке и классификации химических веществ, оказывающих потенциальное воздействие на эндокринную систему. Разработана система классификации эндокринных разрушителей с учетом особенностей их обращения на территории РФ. Установлены приоритетные классы эндокринных разрушителей и выполнен обзор отраслей, в которых они применяются. Впервые в РФ сформирован национальный перечень, способствующий принятию обоснованных релевантных управленческих решений, направленных на снижение ущерба здоровью человека эндокринных разрушителей.

**Ключевые слова:** эндокринные разрушители, национальный перечень эндокринных разрушителей, классификация, опасность.

Под широким термином «эндокринные разрушители» понимают всевозможные химические вещества, которые при попадании в организм воздействуют на него подобно гормонам, могут изменять функции гормональной системы, разрушают систему внутренней регуляции организма – гормональную или эндокринную [2]. Для создания отечественной системы регулирования обращения эндокринных разрушителей необходимо в первую очередь разработать подходы к выявлению и оценке степени опасности для здоровья человека веществ, разрушающих эндокринную систему.

На основе анализа мирового опыта разработаны научно обоснованные критерии для отнесения химических соединений к эндокринным разрушителям, включающие неблагоприятное воздействие на организм, эндокринный механизм действия, а также биологическую связь между эндокринной активностью и неблагоприятным эффектом. Принимая во внимание широкое внедрение в мире Согласованной на глобальном уровне системы классификации и маркировки опасности химических веществ и смесей (СГС), направленной на унификацию подходов к оценке опасности в целях взаимного признания данных между государствами, возможно ее использование для классификации опасности эндокринных разрушителей [1].

В соответствии с СГС предложена классификация эндокринных разрушителей. К классу 1А отнесены вещества с доказанным эффектом на людях. К классу 1В отнесены вещества, для которых доказательства для животных достаточны. Класс 2 присваивается в тех случаях, когда данные на людях отсутствуют, а доказательства для животных ограничены. Вещества, для которых данные о разрушении эндокринной системы получены в опытах *in vitro* в тестах на беспозвоночных, отнесены к классу 3 [1].

Установлено, что на территории Российской Федерации химические вещества, разрушающие эндокринную систему, нашли широкое применение в различных отраслях экономики. Вещества, отнесенные к классу опасности 1А, представлены преимущественно гормональными лекарственными препаратами. Вещества классов опасности 1В, 2 и 3 применяются в основном в химической промышленности, сельском хозяйстве (пестициды) или имеют многоцелевое назначение. Озабоченность вызывает применение в парфюмерно-косметической и пищевой продукции веществ класса опасности 1В, используемых в качестве ароматизаторов, поглотителей УФ. Кроме того, актуальными являются разработка или пересмотр установленных гигиенических нормативов для целого ряда групп химических веществ с учетом новых научных данных о механизмах токсического действия на эндокринную систему [1].

По результатам работы разработаны МР 1.2.0313-22 «Оценка и классификация опасности эндокринных разрушителей», утвержденные руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А.Ю. Поповой.

**Литература:**

1. Международные подходы к оценке опасности и классификации эндокринных разрушителей / Х.Х. Хамидулина [и др.] // Гигиена и санитария. 2021. т. 100. № 12. С. 1472-1476.
2. Хамидулина Х.Х., Дорофеева Е.В. Эндокринные разрушители (Endocrine Disruptors). Современное состояние проблемы // Токсикологический вестник. 2013. № 2. С. 51-54.

## **РАЗДЕЛ 8. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ В ОБЕСПЕЧЕНИИ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ НАСЕЛЕНИЯ И В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ**

УДК: 613.5 614.3 614.4

### **НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ОБЪЕКТОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ**

Егоров И.А.<sup>1</sup>, Смирнова С.С.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Федеральный научно-исследовательский институт вирусных инфекций «Виром»

Роспотребнадзора, г. Екатеринбург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Екатеринбург

**Аннотация.** В ходе исследования в 3 этапа проведен отбор проб смывов с объектов окружающей среды (ООС) и СИЗ персонала на наличие генетического материала SARS-CoV-2 и условно-патогенной микрофлоры (УПМ) в соответствии с запатентованной авторами «Схемой отбора проб смывов с объектов внешней среды для одновременной оценки вирусно-бактериальной контаминации» (патент на промышленный образец № 132971 от 05.09.2022) – 1063 пробы. На 2 и 3 этапе дополнительно проведено исследование проб биоматериала (отделяемого нижних дыхательных путей) пациентов инфекционного госпиталя на РНК SARS-CoV-2 и УПМ – 40 проб. Сопоставление частоты выделения УПМ и генетического материала вируса SARS-CoV-2 с ООС и СИЗ персонала проводили с данными еженедельного отчета № 1364 «Мониторинг нарушения санитарного законодательства в медицинских организациях» в системе оперативного обмена данных report.gsen.ru, по времени соответствующего периоду проведения исследования. Применялись молекулярно-биологический, бактериологический и статистический методы исследования. Установлено, что запатентованный метод отбора смывов показал высокую объективность и эффективность в обнаружении нестандартных находок SARS-CoV-2 в 10,5 раз и УПМ в 15,6 раз. Применение запатентованного метода в рамках государственного и производственного контроля в организациях различного профиля (медицинских, пищевых, детских и др.) позволит повысить качество микробиологических исследований.

**Ключевые слова:** объекты внешней среды, отбор проб, вирусно-бактериальная контаминация, SARS-CoV-2, условно-патогенная микрофлора.



**Введение.** В пандемию COVID-19 наиболее ярко проявилась современная тенденция эпидемического процесса инфекционных заболеваний, характеризующаяся преобладанием патогенов вирусной природы [2, 4]. Однако, регламентированные действующими нормативными документами микробиологические исследования, проводимые в плановом порядке и по эпидемическим показаниям, ориентированы на преимущественное определение патогенов бактериальной природы. Раздельные процедуры отбора проб смывов с объектов окружающей среды (ООС) для бактериологических и вирусологических исследований существенно снижают объективность оценки микробной контаминации [1, 3, 5], и не позволяют учитывать специфику взаимодействия вирусной и бактериальной популяции при их смешанной циркуляции [6].

**Цель исследования** – оценить эффективность запатентованного метода отбора проб смывов с объектов внешней среды инфекционного госпиталя для лечения больных с COVID-19 для совместной оценки вирусно-бактериальной контаминации.

**Материалы и методы.** Исследование проведено в рамках реализации НИР (рег. № НИОКТР 121040500099-5). Отбор проб смывов с ООС и средств индивидуальной защиты (СИЗ) персонала на наличие генетического материала SARS-CoV-2 и условно-патогенной микрофлоры (УПМ) проводили в 3 этапа в соответствии с запатентованной авторами «Схемой отбора проб смывов с объектов внешней среды для одновременной оценки вирусно-бактериальной контаминации» (патент на промышленный образец № 132971 от 05.09.2022). Всего исследовано 1063 пробы смывов с ООС и СИЗ персонала инфекционного госпиталя. На каждом этапе смывы отбирали одновременно двумя стерильными тампонами в течение 3-х суток через каждые 4 часа по 20-ти унифицированным точкам отбора, сгруппированным в 3 блока: СИЗ персонала, точки в зоне пребывания пациента и общебольничные. На 2 и 3 этапе дополнительно проведено исследование проб биоматериала пациентов (отделяемое нижних дыхательных путей) инфекционного госпиталя на РНК SARS-CoV-2 и УПМ – 40 проб. Сопоставление частоты выделения УПМ и генетического материала вируса SARS-CoV-2 с ООС и СИЗ персонала проводили с данными еженедельного отчета № 1364 «Мониторинг нарушения санитарного законодательства в медицинских организациях», заполняемого в системе оперативного обмена данных report.gsen.ru Управлениями Роспотребнадзора всех субъектов Российской Федерации, по времени соответствующего этапа проведения исследования. В исследовании применяли молекулярно-биологический, бактериологический и статистический методы. Для анализа полученных данных применяли общепринятые статистические приемы. Статистическую значимость различий оценивали по точечному критерию Фишера ( $\phi$ ). 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 ходе исследования с применением запатентованного метода выявлено 245 нестандартных проб смывов с ООС и СИЗ персонала. РНК SARS-CoV-2 была выявлена в 112 пробах (10,5%). Выделенные штаммы SARS-CoV-2 относились к геноварианту B.1.617.1 DELTA, широко циркулирующему в период проведения исследования.

Представители УПМ были обнаружены в 133 пробах (12,5%) – 153 штамма бактерий. Спектр был разнообразен: *Acinetobacter baumannii* (50 штаммов, 32,7%), *Klebsiella pneumoniae* (45 штаммов, 29,4%), *Staphylococcus aureus* (19 штаммов, 12,4%), *Enterococcus faecalis* (17 штаммов, 11,1%), *Escherichia coli* (9 штаммов, 5,9%), *Proteus mirabilis* (5 штаммов, 3,3%), *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecium* (по 3 штамма, по 2,0%), *Pantoea agglomerans* (2 штамма, 1,3%).

Установлено 15 вариантов вирусно-бактериальных ассоциаций: *K. pneumoniae* + *A. baumannii* (25,0%), SARS-CoV-2 + *K. pneumoniae* (17,5%), SARS-CoV-2 + *E. faecalis* (10,0%), SARS-CoV-2 + *S. aureus* (12,5%), SARS-CoV-2 + *K. pneumoniae* + *A. baumannii* (7,5%), *A. baumannii* + *S. aureus* (5,0%), SARS-CoV-2 + *E. coli* (2,5%), SARS-CoV-2 + *P. aeruginosa* (2,5%), *E. faecalis* + *P. agglomerans* (2,5%), *E. faecalis* + *E. coli* (2,5%), *K. pneumoniae* + *E. faecalis* (2,5%), *A. baumannii* + *P. mirabilis* (2,5%), *K. pneumoniae* + *P. mirabilis* (2,5%), *K. pneumoniae* + *E. coli* (2,5%), *K. pneumoniae* + *S. aureus* (2,5%). Каждая вторая ассоциация была сформирована SARS-CoV-2. Среди бактерий-ассоциантов на первом месте были *K. pneumoniae* (60,0%), на втором – *A. baumannii* (32,5%), на третьем – *S. aureus* (20,0%).

Регламентированным методом было отобрано и исследовано 1267 проб смывов на SARS-CoV-2 (из них 28 нестандартных, 2,2%), и 1739 проб на УПМ (из них 13 нестандартных, 0,8%). Всего было выделено 14 штаммов бактерий, из них: *Staphylococcus spp.* (7 штаммов, 50,0%), *E. coli* (3 штаммов, 21,4%), *P. aeruginosa* (2 штамма, 14,3%), *Klebsiella spp.* и *Acinetobacter spp.* (по 1 штамму, 7,1%).

Сопоставление результатов исследования смывов, отобранных запатентованным и регламентированным методами, выявило существенное различие в доле нестандартных находок SARS-CoV-2 – 10,5% и 2,2% ( $\varphi_{\text{эмп}}=8,721$ ,  $p<0,01$ ) и УПМ – 12,5% и 0,8% ( $\varphi_{\text{эмп}}=13,957$ ,  $p<0,01$ ).

Спектр выделенных штаммов УПМ существенно не различался в зависимости от метода отбора и был представлен *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Staphylococcus spp.*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *E. faecalis*, *P. mirabilis*. Однако частота выделения имела различия. При одномоментном методе отбора в структуре находок преобладали

*A. baumannii* (32,7%), *Klebsiella spp.* (29,4%), *Staphylococcus spp.* (12,4%), в то время как при регламентированном методе лидировали *Staphylococcus spp.* (50,0%), *E. coli* (21,4%), *P. aeruginosa* (14,3%).

Было исследовано 40 проб отделяемого нижних дыхательных путей пациентов инфекционного госпиталя, из них – 33 нестандартных, в том числе 24 – РНК SARS-CoV-2 (60,0%), 24 – УПМ (60,0%).

Спектр УПМ, выделенных из биологического материала пациентов, а также варианты вирусно-бактериальных ассоциаций были сопоставимы с результатами, полученными с объектов больничной среды. В процессе исследования нестандартных проб биоматериала пациентов на УПМ выделено 37 штаммов: *K. pneumoniae* (15 штаммов, 40,5%), *A. baumannii* (10 штаммов, 27,0%), дрожжеподобные грибки рода *Candida* (4 штамма, 10,8%), *S. aureus*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* (по 2 штамма, по 5,4%) *E. faecalis*, *E. faecium* (по 1 штамму, по 2,7%). Установлено 11 вариантов вирусно-бактериальных ассоциаций: SARS-CoV-2 + *K. pneumoniae* + *A. baumannii* (22,2%), SARS-CoV-2 + *K. pneumoniae* (22,2%), SARS-CoV-2 + *K. pneumoniae* + *Candida* (11,1%). Среди бактерий-ассоциантов на первом месте была *K. pneumoniae* (50,0%), на втором – *A. baumannii* (38,9%), на третьем – дрожжеподобные грибки рода *Candida* (22,2%).

**Заключение.** Таким образом, запатентованный метод отбора смывов с объектов внешней среды для одновременной оценки вирусно-бактериальной контаминации показал высокую объективность и эффективность в обнаружении нестандартных находок SARS-CoV-2 (до 10,5 раз) и УПМ (до 15,6 раз). Применение запатентованного метода в рамках государственного и производственного контроля в организациях различного профиля (медицинских, пищевых, детских и др.) позволит повысить качество микробиологических исследований.

Авторы выражают искреннюю благодарность д.б.н., директору ФБУН ФНИИВИ «Виром» Роспотребнадзора Семенову Александру Владимировичу за помощь в реализации исследования.

### **Литература:**

1. Видовой состав микробиоты автобусов внутригородских маршрутов / И.В. Белова [и др.] // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2021. № 4 (337). С. 10-17. DOI:10.35627/2219-5238/2021-337-4-10-17.
2. Вспышки инфекционных заболеваний в медицинских организациях. Вопросы эпидемиологической диагностики. Преданалитический этап / С.С. Смирнова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2019. Т. 24, № 5-6. С. 204-212.

3. Послова Л.Ю., Сергеева А.В., Ковалишена О.В. Оценка контаминации больничной среды кишечными вирусами в рамках эпидемиологического надзора за острыми кишечными инфекциями вирусной этиологии // Медицинский альманах. 2018. № 4 (55). С. 42-46. DOI:10.21145/2499-9954-2018-4-42-46.

4. Cuestas M.L., Minassian M.L. Emerging and re-emerging viruses: A new challenge for global health in this millennium // Rev. Argent. Microbiol. 2020. Vol. 52, № 1. P. 1-3. DOI:10.1016/j.ram.2020.02.001.

5. SARS-CoV-2 and the role of fomite transmission: a systematic review / I.J. Onakpoya, C.J. Heneghan E.A. Spencer et al. // F1000Res. 2021. Vol. 10. P. 233. DOI:10.12688/f1000research.51590.3.

6. Turnage N.L., Gibson K.E. Sampling methods for recovery of human enteric viruses from environmental surfaces // J. Virol. Methods. 2017. Vol. 248. P. 31-38. DOI:10.1016/j.jviromet.2017.06.008.

УДК: 61.614.7

## **АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ОБСТАНОВКИ В ОБЩЕСТВЕННЫХ ЗДАНИЯХ**

Никитина В.Н., Калинина Н.И., Дубровская Е.Н.

ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья»

Роспотребнадзора, г. Санкт-Петербург

**Аннотация.** В современных многофункциональных комплексах сосредоточено большое количество различных инженерных систем, в связи с этим возникают задачи оценки электромагнитной обстановки на рабочих местах персонала и в зонах пребывания населения. Цель исследования: изучить состав источников электромагнитных полей (ЭМП) в общественных зданиях. В работе применялся аналитический метод исследования отечественных и зарубежных данных по параметрам электромагнитных полей, создаваемых радиоэлектронными средствами внутри зданий. Электромагнитные поля являются важными факторами внутренней среды общественных помещений. Внутри зданий ЭМП радиочастотного диапазона могут создаваться как антеннами внешних источников, так и оборудованием, устанавливаемым внутри зданий. Существенный вклад в электромагнитную обстановку общественных зданий вносят излучения многочисленных абонентских устройств пользователей мобильной связи. ЭМП различной интенсивности при определенных условиях могут оказывать неблагоприятное влияние на организм человека.

**Ключевые слова:** общественные здания, электромагнитные поля, электромагнитная обстановка.

Общественные здания и помещения предназначены для обеспечения общественных функций за счет размещения в них учреждений, предприятий, организаций и т. д., предоставляющих услуги населению. Особенностью общественных зданий (помещений) является массовое одновременное, кратковременное или длительное пребывание в них людей. В открытом доступе много работ посвящено архитектурным, планировочным решениям и конструкции общественных зданий, предназначенных прежде всего для сервисного обслуживания населения (торгово-развлекательные комплексы, предприятия общественного питания [3, 4]. Сообщается, что динамичность эволюции любого крупного города проявляется в интенсивности развития его функционально-планировочной структуры и отдельных ее элементов. Одной из наиболее заметных проявлений внутренней реорганизации городов является всевозрастающая интеграция основных функций городской жизни. Особенно наглядно этот процесс наблюдается в торговле и дополняющих ее услугах. Растет количество многофункциональных комплексов, включающих два и более здания различного функционального назначения, взаимосвязанных друг с другом через коммуникационные пространства [6]. В современном здании многофункционального торгового центра сосредоточено большое количество различных инженерных систем, т. к. помимо своего основного назначения в здании должны быть созданы комфортные и безопасные условия для пребывания в нем человека. Инженерные системы обеспечивают необходимое количество и качество воздуха, освещения, бесперебойное электроснабжение и т. д. Контроль и управление инженерными системами обеспечивается комплексной системой автоматизации. К торговым центрам предъявляются особые меры безопасности [1, 2]. Насыщенность общественных зданий техническими устройствами различного назначения ставит задачи оценки электромагнитной обстановки на рабочих местах персонала и в зонах пребывания населения, в том числе детей.

Современная эксплуатация общественных зданий требует наличия и совместимости многочисленных электронных информационно-управляющих систем. В помещениях общественных зданий на человека действует комплекс факторов, различных по своей природе и интенсивности. К числу значимых факторов внутренней среды помещений относятся электромагнитные поля, геомагнитные поля, инфразвук, содержание радона в помещениях и др. Эти факторы могут оказывать на организм человека комплексное, комбинированное и сочетанное действие, в результате чего может снижаться иммунный потенциал, возрастать заболеваемость, как специфическая аллергеной и канцерогеной этиологии, так и неспецифическая – изменение резистентности организма на воздействие других факторов. Риск воздействия ЭМП на здоровье и психофизиологическое состояние человека существенно увеличивается [5].

В настоящее время имеется ограниченное число работ, посвященных изучению и гигиенической оценке уровней электромагнитных полей радиочастотного диапазона (ЭМП РЧ), создаваемых современными радиоэлектронными средствами (РЭС) в зданиях и помещениях общественного назначения. Внутри зданий ЭМП РЧ могут создаваться как антеннами внешних источников, так и оборудованием, устанавливаемым внутри зданий. Существующие программные комплексы анализа электромагнитной обстановки предназначены для расчета уровней электромагнитных излучений радиочастотного диапазона от антенн РЭС на открытой территории. В то же время, в помещениях общественных зданий массово устанавливаются технические средства, создающие ЭМП широкого диапазона частот: внутренние базовые станции (БС) мобильной связи (indoor), оборудование корпоративной связи, беспроводные счетчики энергоресурсов, средства защиты информации и другие. Специалистами Гродненского зонального центра гигиены и эпидемиологии (Республика Беларусь) сообщается о широком распространении в помещениях административных и общественных зданий антенн репитеров сотовой связи, предназначенных для обеспечения качества связи. Репитеры устанавливаются, в частности, в подвальных и цокольных помещениях, имеют наружную антенну и сервисные панельные антенны, размещаемые внутри здания с пребыванием людей, в т. ч., в помещениях отдыха, боулингах. Высота подвеса сервисных антенн 2,5–3 м (высота помещения), которые даже при относительно малой мощности передатчиков (1–2 Вт) могут создавать повышенные уровни ЭМП РЧ. Так, в одном из общественных зданий от антенн репитеров были зарегистрированы превышения предельно допустимых уровней (ПДУ) плотности потока энергии (ППЭ) ЭМП, которые достигали  $17,9 \text{ мкВт/см}^2$  в диапазоне частот 900 МГц (в Беларуси ПДУ  $10 \text{ мкВт/см}^2$ ) [8].

Существенный вклад в электромагнитную обстановку общественных зданий вносят излучения многочисленных абонентских устройств пользователей мобильной связи, при характеристике электромагнитного фона необходимо учитывать ЭМП, создаваемые их совокупностью при случайном распределении внутри здания. В зарубежных исследованиях отмечается, что в последние годы в общественных зданиях и помещениях широко используются фемтосоты, т. е. миниатюрные базовые станции, специально разработанные для увеличения зоны покрытия и пропускной способности мобильной связи. Так, авторы сравнили воздействие ЭМП РЧ на пользователя мобильного телефона, который подключен либо к базовой станции фемтосоты, либо к обычной базовой станции макросоты. Было установлено, что за счет использования фемтосоты общее воздействие ЭМП на пользователя мобильным телефоном может быть уменьшено в 20–40 раз, в основном из-за значительного снижения выходной мощности мобильного телефона [9]. За рубежом многие работы

посвящены изучению воздействия ЭМП, создаваемых большим количеством источников Wi-Fi в помещениях [10]. Заполнение помещений системами оборудования электронно-вычислительной и телекоммуникационной техники привело к появлению таких терминов как «интеллектуальное управление зданием», «интеллектуальное здание» [7]. В общественных зданиях также решаются задачи обеспечения защиты информации, что предполагает установку специальных технических устройств, также являющихся дополнительными источниками ЭМП РЧ.

Электромагнитная обстановка в общественных зданиях характеризуется большой сложностью. Для нее характерны воздействие на персонал и посетителей многочастотных ЭМП различной интенсивности, которые при определенных условиях могут оказывать неблагоприятное влияние на организм человека. ФБУН «Северо-Западный научный центр гигиены и общественного здоровья» проводит исследование и гигиеническую оценку ЭМП, создаваемых в общественных зданиях техническими средствами различного назначения, цель которых разработать методические подходы к определению уровней ЭМП в условиях сложной электромагнитной обстановки.

#### **Литература:**

1. Бабич Д.П., Сартаков В.Д. Исследование особенностей системы электроснабжения торгового центра // Вестник Ангарского государственного технического университета. 2021. № 15. С. 12-15.
2. Баев А.Б., Закиева Е.Ш. Моделирование системы автоматизации торгового центра // Information Technologies For Intelligent Decision Making Support (ITIDS'2016): Proceedings of the 4<sup>th</sup> International Conference. Уфа. 2016. С. 87-91.
3. Бондаренко К.В., Катков В.П. Вопросы обеспечения пожарной безопасности многофункциональных общественных зданий // Проблемы науки. 2021. №1 (60) С. 8-9.
4. Голяков А.А., Курникова А.А. Сравнение вариантов энергоснабжения торгово-развлекательного центра // Инновации. Наука. Образование. 2022. № 49. С. 1412-1416.
5. Калинина Н.В. Актуальные вопросы развития гигиены жилых и общественных зданий // Сынсинские чтения - 2021: материалы II Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды. М. 2021. С. 196-199.
6. Лалетина А.Д., Правоторова А.А. Общественные пространства как элемент современных торговых развлекательных центров // Ноэма (Архитектура. Урбанистика. Искусство). 2021. № 2 (7). С. 67-86.
7. Нгуен С.М., Попов Г.А., Сироткина Е.И. Подсистема сбора и подготовки исходных данных в составе систем интеллектуального управления зданием // Вестник

Астраханского государственного технического университета. Серия: управление, вычислительная техника и информатика. 2015. № 3. С. 20-27.

8. Чурко И.В. Принципы ведения текущего и предупредительного санитарного надзора при размещении источников электромагнитного излучения радиочастотного диапазона // Здоровье и окружающая среда. 2011. № 17. С. 58-63.

9. Assessment and comparison of total RF-EMF exposure in femtocell and macrocell base station scenarios / S. Aerts, D. Plets, L.Verloock et. al. // Radiat. Prot. Dosim. 2014. № 162. P. 236-243. <https://doi.org/10.1093/rpd/nct272>.

10. Foster K. Wi-Fi and health: Review of current status of research / K. Foster, J. Moulder // Health Phys. 2013. № 105. P. 561-575. <https://doi.org/10.1097/HP.0b013e31829b49bb>.

УДК: 613.955:613.956

## **ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ ОТДЫХАЮЩИХ ДЕТЕЙ В ЛАГЕРЕ ПАЛАТОЧНОГО ТИПА**

Чуйко Е.В.

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора,  
Московская область, г. Мытищи

**Аннотация.** Важной составляющей оздоровительного отдыха, в том числе в лагерях палаточного типа (далее – ЛПТ) для круглосуточного пребывания детей и подростков, является организация безопасного и рационального питания. Цель исследования – дать гигиеническую оценку соответствия фактического питания пищевому статусу детей 10–15 лет, отдыхающих в лагере палаточного типа. Исследование проводилось в период двух смен, с помощью анкетирования, посвященного оценке пищевых привычек и удовлетворенности организацией питания. Также проводилось измерение роста и массы тела детей, шагометрия, взвешивание еды по основным приемам пищи и опрос в конце дня по дополнительным приемам пищи. Расчет потребности в энергии и пищевых веществах был проведен с использованием уравнения Шофилда. Сравнительный анализ данных осуществлялся в соответствии с нормами, указанными в СанПиН 2.3/2.4.3590-20 и в МР 2.3.1.0253-21. Расчет нутриентного состава рациона проводился с использованием программ 1С «Школьное питание» и «Нутримон». Статистический анализ осуществлялся с использованием программ Excel и StatTech 3.0.9. По результатам исследования были разработаны рекомендации по коррекции рациона. Выявлены трудности составления рациона в ЛПТ, обусловленные особенностями организации питания в природной среде и сложившимися негативными пищевыми привычками детей. Повышение физической



активности детей в ЛПТ свидетельствует о высоком оздоровительном потенциале такого отдыха и определяет необходимость дальнейших исследований для обоснования и разработки рационов питания.

**Ключевые слова:** гигиенические требования, детский лагерь палаточного типа, организации отдыха детей и оздоровления, суточные энергетические затраты, фактическое питание детей.

**Актуальность.** Профилактические программы, направленные на снижение факторов риска здоровью детей, привлечению их к здоровому образу жизни, должны реализовываться как в учебное, так и во внеучебное время, в том числе в выходные дни и во время каникулярного отдыха, особенно в период летних каникул в организациях отдыха и их оздоровления.

Перспективной формой развития детского отдыха являются лагеря палаточного типа (далее – ЛПТ). Данный вид отдыха является экономически более выгодным, чем в стационарных лагерях. При этом в отличие от лагерей с дневным пребыванием имеет более высокий потенциал для оздоровления детей [3, 4].

Важной составляющей обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и создания оздоровительного потенциала в ЛПТ, где дети и подростки находятся круглосуточно на протяжении всей смены, является организация безопасного и рационального питания. Повышенные риски в ЛПТ связаны с особенностями организации питания на всех этапах (от закупки и доставки пищевой продукции до условий приготовления пищи, хранения продуктов, создания условий для приема пищи, мытья посуды и т. д.). В лагерях, в которых отсутствует электричество, возникают трудности в хранении пищевой продукции.

**Цель исследования** заключалась в гигиенической оценке соответствия фактического питания отдыхающих детей в лагере палаточного типа их пищевому статусу.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось в лагере палаточного типа, размещенного автономно в природной среде, в течении двух смен в летний период. Продолжительность одной смены составляла 13 дней. Программа лагеря предусматривала мероприятия с высокой двигательной активностью, в том числе водные походы на лодках и байдарках длительностью от 2-х до 4-х дней.

Приготовление пищи в лагере осуществлялось в соответствии с технологическими картами и примерным 14-дневным меню, утвержденным начальником лагеря и согласованным с Центром гигиены и эпидемиологии. Для разработки меню были использованы сборники для детского питания. В исследуемом лагере организовано 5-разовое

питание в соответствии с рекомендуемым расписанием. Приготовление пищи осуществлялось на устройствах типа «полевая кухня». В дни проведения похода приготовление осуществлялось на костре в 4 приема пищи.

В лагере было проведено анкетирование, в котором участвовало 170 детей 10–15 лет, посвященное оценке пищевых привычек детей и удовлетворенности организацией питания в лагере. За 11 детьми старше 12 лет одного отряда, в течении 11 дней проводилось наблюдение: измерение роста и массы тела, шагометрия, взвешивание еды по основным приемам пищи и опрос в конце дня по дополнительным приемам пищи методом 24-часового воспроизведения. Расчет потребности детей в энергии и пищевых веществах был проведен с использованием уравнения Шофилда. Сравнительный анализ данных накопительной ведомости пищевой продукции и данных по энергетической ценности и пищевым веществам рациона, осуществлялся в соответствии с нормами, указанными в СанПиН 2.3/2.4.3590-20 и в МР 2.3.1.0253-21. Гигиеническая оценка фактического питания пищевому статусу детей проводилась с использованием программ 1С «Школьное питание» и «Нутримон». Статистический анализ осуществлялся с использованием программ Excel и StatTech 3.0.9. Данные представлены в виде медианы и межквартильных диапазонов (Me (Q1; Q3)%).

**Результаты.** По первому уровню сбалансированности рациона (балансу энергии) выявлено, что суточная энергоценность рациона по меню-раскладкам составила 3022,8 ккал (SD=502,1 ккал) и превышала норму (2900 ккал) на 4,2%. Однако в фактическом питании детей в дни проведения похода суточная энергоценность рациона была ниже нормы физиологической потребности от 4,0% до 17,6%.

По второму уровню сбалансированности рациона (балансу энергонесущих макронутриентов) по данным меню-раскладок доля белков и жиров соответствовала оптимальному соотношению. Доля углеводов составила 61% (норма 55–60%). Наибольший вклад углеводов (от 68% до 70%) наблюдался в дни проведения похода и обусловлен малым абсолютным количеством белков и жиров в эти дни.

По третьему уровню сбалансированности рациона (балансу внутри отдельных групп макронутриентов и сбалансированности микронутриентов) как по данным меню-раскладок, так и в фактическом питании выявлен дефицит витамина А на 85,2 (84,0; 87,7)% от индивидуальных норм физиологической потребности, витамина Е – на 44,6(27,8; 61,5)% и кальция – на 58,3(52,2; 64,5)%. Дефицит кальция усугублялся неоптимальным соотношением кальция к фосфору, которое составило 1:2 (норма 1:1 – 1,5). При этом в фактическом питании наблюдался недостаток по ряду других витаминов (В1, В2, С, РР) и минералов (Mg). Количество витамина С по меню-раскладкам соответствовало норме, однако в фактическом питании выявлен его недостаток, так как у детей была возможность отказа от предлагаемых

овощей. Дефицит кальция и витамина А обусловлен отсутствием в необходимых количествах в рационе молока (ниже нормы на 42%) и молочных продуктов, что связано с трудностями в хранении такой продукции в условиях палаточного лагеря. Недостаток витамина Е связан с дефицитом в рационе хлеба на 60% и растительного масла на 74%. Малое количество растительного масла в исследуемом рационе можно объяснить запретом на приготовление салатов в палаточных лагерях (овощи подавались в виде нарезки).

В результате самостоятельного досаливания детьми приготовленных блюд, содержание натрия в фактическом питании детей оказалось выше нормы физиологической потребности (2000 мг) на 107(77; 136)%. Большое количество кондитерских изделий – 126 г (SD=39 г) и сахара – 55 г (SD=9 г) послужило причиной увеличения вклада моно- и дисахаридов в энергетическую ценность рациона – 18,1(17,1; 20,7)% при физиологической норме не более 10%.

Наблюдаемая структура рациона и различия в его микронутриентном составе во многом обусловлены сложившимися стереотипами пищевого выбора детей. По результатам опроса выявлено, что обычно, в выходные и учебные дни, ежедневно потребляют овощи, цельнозерновые продукты и переработанное мясо только половина обследованных детей. При этом каждый день употребляют сладости 54,5(46,9;62,1)% респондентов, сахаросодержащие газированные напитки и фаст-фуд – каждый десятый ребенок. Потребляют рыбу один раз в неделю 55,7(48,0; 63,4)% опрошенных детей. Сравнительный анализ по данным опроса показал, что дети, приехавшие на отдых в палаточный лагерь, статистически значимо выше потребляют сладкое (на 26,5%) и сладкие газосодержащие напитки (на 8,4%), чем их сверстники в среднем по популяции ( $p<0,05$ ) [1, 2].

Результаты опроса по удовлетворенности детей количеством пищи в лагере показали, что в дни без выхода в походы, еды не хватало 15,3(9,8; 20,9)% детей, в походные дни – 38,0(30,6; 45,5)%. Различия в полученных данных можно объяснить повышенной двигательной активностью в походе за счет гребли на лодках и байдарках в течение нескольких часов в день. При этом показатели хронометража жизнедеятельности и шагометрии детей за весь период отдыха в лагере, свидетельствуют о высокой двигательной активности. Среднее количество шагов, измеренное с помощью фитнес-браслетов у детей во время отдыха, составило 18 878,2 шагов (SD=2 947,2 шагов) и соответствовало возрастной норме (Сухарев А.Г., 1991). Интересно отметить, что дети, которые носят фитнес-браслеты в повседневной жизни, указали, что их двигательная активность в лагере повысилась примерно на 6 000 шагов по сравнению с учебными днями.

По результатам проведенного исследования были разработаны рекомендации по коррекции рациона питания детей, отдыхающих в ЛПТ с учетом повышенных энергозатрат, в том числе в дни похода.

**Выводы.** Таким образом, установлено, что трудность составления рациона в ЛПТ, обеспечивающего оптимальную структуру питания детей, обусловлена как особенностями организации питания в природной среде (сложность доставки продуктов, хранения скоропортящейся продукции, запрет на приготовление некоторых блюд), так и сложившимися негативными пищевыми привычками детей.

Повышение физической активности детей в ЛПТ свидетельствует о высоком оздоровительном потенциале такого отдыха и определяет необходимость проведения специальных исследований в ЛПТ с учетом особенностей всех этапов организации питания (удаленность и продолжительность доставки продуктов; условия хранения продуктов и приготовления пищи; наличие условий для мытья посуды и др.) и суточных потребностей отдыхающих детей в пищевых веществах и энергии.

#### **Литература:**

1. В центре внимания здоровье и благополучие подростков. Результаты исследования «Поведение детей школьного возраста в отношении здоровья» (HBSC) 2017/2018 гг. в Европе и Канаде. Международный отчет. Том 2. Основные данные. – Copenhagen: Европейское Региональное Бюро ВОЗ, 2020. 137 с.
2. Динамика показателей физического развития и функционального состояния организма детей во время их отдыха в лагере палаточного типа / А.С. Седова [и др.] // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2018. № 1. С. 24-32.
3. Кучма В.Р., Соколова С.Б. Основные тренды поведенческих рисков, опасных для здоровья // Анализ риска здоровью. 2019. № 2. С. 4-13.
4. Правовые основы и тенденции развития системы отдыха и оздоровления детей. Материалы парламентских слушаний. 26 февраля 2015 г. М.: Издательство Государственной Думы, 2015. 144 с.

Научное издание

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ,  
МИКРОБИОЛОГИИ И ГИГИЕНЫ**

**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ**

Материалы XV Всероссийской научно-практической конференции  
молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора

(г. Нижний Новгород, 13–15 сентября 2023 года)

*Под редакцией доктора медицинских наук, профессора А.Ю. Поповой*

Издательство «МЕДИАЛЬ»  
603022 Нижний Новгород, ул. Пушкина, д. 20, оф. 4.  
Тел.: (831) 411-19-83  
E-mail: [info@medialnn.ru](mailto:info@medialnn.ru)  
[WWW.MEDIALNN.RU](http://WWW.MEDIALNN.RU)